República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021012110-2 A2

(22) Data do Depósito: 29/01/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 08/09/2021

(54) Título: RADIOFARMACÊUTICOS SUBSTITUÍDOS POR ACEPTOR DE FLUORETO DE SILÍCIO

(51) Int. Cl.: A61K 51/04; A61K 51/08; C07B 59/00; C07F 7/12; A61K 101/02.

(30) Prioridade Unionista: 30/01/2019 EP 19154636.5.

(71) Depositante(es): TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

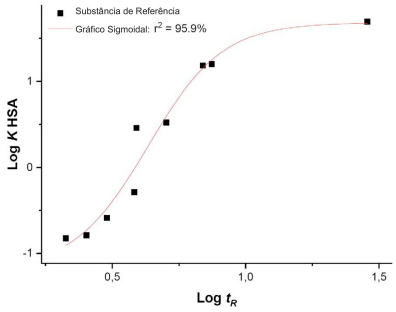
(72) Inventor(es): DANIEL DI CARLO; HANS-JÜRGEN WESTER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2020052159 de 29/01/2020

(87) Publicação PCT: WO 2020/157128 de 06/08/2020

(85) Data da Fase Nacional: 18/06/2021

(57) Resumo: RADIOFARMACÊUTICOS SUBSTITUÍDOS POR ACEPTOR DE FLUORETO DE SILÍCIO. A presente invenção refere-se a um composto de conjugado ligante-SiFA representado pela fórmula (1) em que: RL é uma porção de ligante que é capaz de se ligar ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA); RSiFA é uma porção aceptora de fluoreto de silício (SiFA) que pode ser rotulada com 18F ou que é marcada com 18F; L é uma porção de ligação; RH é uma porção hidrofílica que compreende (i) uma sequência linear ou ramificada de 2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas AH, cada um dos quais é independentemente derivado de um aminoácido natural ou não natural trans-portando uma cadeia lateral hidrofílica, e opcionalmente uma unidade de aminoácido AN derivada de um aminoácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade AN, estão ligadas en-tre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento; e que opcionalmente também compreende (ii) um ou mais resíduos hidrofílicos RT, cada um dos quais pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a uma cadeia (...).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"RADIO-FARMACÊUTICOS SUBSTITUÍDOS POR ACEPTOR DE FLUORETO DE SILÍCIO".**

[001] A presente invenção refere-se a radiofarmacêuticos substituídos por aceptor de fluoreto de silício (SiFA) e precursores dos mesmos que são adequados no diagnóstico e no tratamento do câncer de próstata.

[002] Nesta especificação, um número de documentos, incluindo pedidos de patentes e manuais do fabricante são citados. A descrição desses documentos, embora não seja considerada relevante para a patenteabilidade desta invenção, está incorporada no presente documento por referência em sua totalidade. Mais especificamente, todos os documentos referenciados estão incorporados por referência na mesma medida como se cada documento individual fosse específico e individualmente indicado estar incorporado por referência.

Antecedentes da invenção

Câncer de próstata e PSMA

[003] O câncer de próstata (CaP) permaneceu nas últimas décadas a doença maligna mais comum em homens, com alta incidência e baixa sobrevida. Devido à sua superexpressão no câncer de próstata (Silver, D.A., e outro, *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues.* Clinical Cancer Research, 1997. **3**(1): p. 81-85), prostate-specific membrane antigen (PSMA) or glutamate carboxypeptidase II (GCP II) proved its eligibility as excellent target for the development of highly sensitive radiolabeled agents for endoradiotherapy and imaging of PCa (Afshar-Oromieh, A., e outro, *The diagnostic value of PET/CT imaging with the ^{68}Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2015. **42**(2): p. 197-209; Benešová, M., e outro, *Preclinical Evaluation of a Tailor-*

Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(6): p. 914-920; Robu, S., e outro, *Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2016: p. jnumed. 116.178939; Weineisen, M., e outro, *Development and first in human evaluation of PSMA I&T-A ligand for diagnostic imaging and endoradiotherapy of prostate cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2014. **55**(supplement 1): p. 1083-1083; Rowe, S., e outro, *PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: current state of the art and future challenges.* Prostate cancer and prostatic diseases, 2016; Maurer, T., e outro, *Current use of PSMA-PET in prostate cancer management.* Nature Reviews Urology, 2016). O antígeno de membrana específico da próstata é uma hidrolase extracelular cujo centro catalítico compreende dois íons de zinco (II) com um ligante de hidróxido em ponte. É altamente superregulado em carcinomas de próstata metastáticos e refratários a hormônios, porém sua expressão fisiológica foi da mesma forma relatada em rins, glândulas salivares, intestino delgado, cérebro e, em uma pequena extensão, da mesma forma em tecido prostático saudável. No intestino, PSMA facilita a absorção de folato por conversão de pteroilpol-γ-glutamato em pteroilglutamato (folato). No cérebro, ele hidrolisa o N-acetil-L-aspartil-L-glutamato (NAAG) em N-acetil-L-aspartato e glutamato.

Agentes ativos de alvejamento de PSMA

[004] As moléculas de alvejamento de PSMA geralmente compreendem uma unidade de ligação que abrange um grupo de ligação de zinco (tal como ureia (Zhou, J., e outro, *NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy.* Nature Reviews Drug Discovery, 2005. **4**(12): p. 1015-1026), phosphinate or phosphorami-

date) connected to a P1’ glutamate moiety, which warrants high affinity and specificity to PSMA and is typically further connected to an effector functionality (Machulkin, A.E., e outro, *Small-molecule PSMA ligands. Current state, SAR and perspectives.* Journal of drug targeting, 2016: p. 1-15). A parte efetora é mais flexível e até certo ponto tolerante a modificações estruturais. O funil de entrada para o sítio de ligação de PSMA acomoda duas outras características estruturais proeminentes, que são importantes para a ligação do ligante. O primeiro é um emplastro de arginina, uma área positivamente carregada na parede do funil de entrada e a explicação estrutural para a preferência de funcionalidades negativamente carregadas na posição P1 do PSMA. Após a ligação, o reposicionamento coordenado das cadeias laterais de arginina pode levar à abertura de uma bolsa acessória hidrofóbica S1, a segunda estrutura importante, que demonstrou acomodar um grupo iodo-benzil de vários inibidores à base de ureia, desse modo contribuindo para sua alta afinidade para PSMA (Barinka, C., e outro, Interactions between Human Glutamate Carboxypeptidase II and Urea-Based Inhibitors: Structural Characterization. Journal of medicinalochemical, 2008. 51 (24): p. 7737-7743).

[005] Zhang e outro descobriram um sítio de ligação remoto de PSMA, que pode ser usado para o modo de ligação bidentado (Zhang, A.X., e outro, *A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules.* Journal of the American Chemical Society, 2010. **132**(36): p. 12711-12716). O chamado sítio de ligação de areno é um motivo estrutural simples moldado pelas cadeias laterais de Arg463, Arg511 e Trp541, e faz parte da tampa de entrada do PSMA. O envolvimento do sítio de ligação de areno por uma porção inibidora distal pode resultar em um aumento substancial na afinidade do inibidor para PSMA devido aos efeitos de avidez. O PSMA I&T foi desenvolvido com a intenção de interagir des-

ta forma com o PSMA, embora nenhuma análise da estrutura cristalina do modo de ligação esteja disponível. Uma característica necessária de acordo com Zhang e outro é uma unidade de ligação (ácido suberico no caso de PSMA I&T) que facilita uma conformação aberta da tampa de entrada de PSMA e, desse modo, permite a acessibilidade do sítio de ligação de areno. Foi também mostrado que a composição estrutural do ligante tem um impacto significante no direcionamento do tumor e na atividade biológica, bem como no contraste de imagem e na farmacocinética (Liu, T., e outro, *Spacer length effects on in vitro imaging and surface accessibility of fluorescent inhibitors of prostate specific membrane antigen.* Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2011. **21**(23): p. 7013-7016), propriedades que são cruciais para a alta qualidade de imagem e para a endorradioterapia alvejada eficiente.

[006] Duas categorias de inibidores de alvejamento de PSMA são atualmente usadas em ambientes clínicos. De um lado, estão traçadores com unidades quelantes para complexação de radionuclídeos como PSMA I&T ou compostos relacionados (Kiess, A.P., e outro, *Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy.* The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: 2015. **59**(3): p. 241). Do outro lado estão moléculas pequenas, compreendendo uma unidade de alvejamento e moléculas efetoras. Dependendo do radionuclídeo/halogênio usado, os inibidores de PSMA radiorrotulados podem ser usados para imagens ou endorradioterapia. Entre os inibidores de moléculas pequenas com quelantes para imagem, os agentes mais frequentemente usados para imagem de PSMA seletiva são PSMA HBED-CC (Eder, M., e outro, *^{68}Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging.* Bioconjugate chemistry, 2012. **23**(4): p. 688-697), PSMA-617 (Benešová, M., e outro, *Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging*

and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(6): p. 914-920) and PSMA I&T (Weineisen, M., e outro, *Development and first in human evaluation of PSMA I&T-A ligand for diagnostic imaging and endoradiotherapy of prostate cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2014. **55**(supplement 1): p. 1083-1083). PSMA HBED-CC ou PSMA-11 foi um dos primeiros inibidores de PSMA e é atualmente usado para imagens, uma vez que as aplicações terapêuticas não são possíveis com o quelante HBED-CC. No entanto, devido às características físicas únicas e às vantagens do ^{18}F para imagens de PET, como a meia-vida mais longa, a baixa energia do pósitron, que resulta em maior resolução de imagem e a possibilidade de produção em larga escala em um ciclotron, vários grupos se concentraram no desenvolvimento de inibidores à base de ureia rotulados por ^{18}F para imagens de CaP.

[007] O inibidor de PSMA à base de ureia rotulado por ^{18}F ^{18}F-DCFPyl demonstrou resultados promissores na detecção de PCa primário e metastático (Rowe e outro, Molecular Imaging and Biology, 1-9 (2016)) e superioridade a ^{68}Ga-PSMA-HBED- CC em um estudo comparativo (Dietlein e outro, Molecular Imaging and Biology 17, 575-584 (2015)). Com base na estrutura de PSMA-617, o análogo PSMA-1007 rotulado por ^{18}F foi desenvolvido recentemente, que mostrou relações tumor-a-órgão comparáveis (Cardinale e outro, Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 58, 425-431 (2017); Giesel e outro, European journal of nuclear medicine and molecular imaging 43, 1929-1930 (2016)). Um estudo comparativo com ^{68}Ga-PSMA-HBED-CC descreveu acurácia diagnóstica similar de ambos os traçadores e uma liberação urinária reduzida de ^{18}F-PSMA-1007, permitindo uma melhor avaliação da próstata (Giesel e outro, Jornal europeu de medicina nuclear e molecular imaging 44, 678-688 (2017)).

[008] Uma abordagem atraente para a introdução de rótulos ^{18}F é o uso de aceptores de fluoreto de silício (SiFA). Os aceptores de fluoreto de silício são descritos, por exemplo, em Lindner e outro, Bioconjugate Chemistry 25, 738-749 (2014). Foi demonstrado na literatura que os compostos de SiFA rotulados por ^{18}F podem ser produzidos por reação de troca isotópica ^{18}F-para-^{19}F, porém da mesma forma por reações de substituição ^{18}F-para-OH e mesmo ^{18}F-para-H, por exemplo em Mu L e outro, Angew Chem Int Ed Engl. 2008; 47 (26): 4922-5 e Höhne A e outro, Bioconjug Chem. Setembro de 2008; 19 (9): 1871-9, respectivamente. Para preservar a ligação de fluoreto de silício, a utilização de aceptores de fluoreto de silício, no entanto, introduz a necessidade de grupos estericamente exigentes, por exemplo dois grupos terc-butila no grupo de silicone Si-F e Si-^{18}F, por exemplo, como Si(*terc*-butil)$_2$X, onde X é F ou ^{18}F. Isso, por sua vez, torna aceptores de fluoreto de silício altamente hidrofóbicos. Em termos de ligação à molécula alvo, em particular à proteína alvo que é PSMA, a porção hidrofóbica fornecida pelo aceptor de fluoreto de silicone pode ser explorada para o propósito de estabelecer interações do composto de radiodiagnóstico ou terapêutico com a bolsa hidrofóbica descrita em Zhang e outro, Journal of the American Chemical Society 132, 12711-12716 (2010). No entanto, antes da ligação, o maior grau de lipofilicidade introduzido na molécula representa um problema grave no que diz respeito ao desenvolvimento de radiofarmacêuticos com biodistribuição *in vivo* adequada, isto é, baixa ligação não específica em tecido não alvo.

Falha para resolver o problema de hidrofobicidade associada ao SiFA

[009] Apesar de muitas tentativas, o problema de hidrofobicidade causado pelos aceptores de fluoreto de silício não foi resolvido de forma satisfatória na técnica anterior.

[0010] Para explicar melhor, Schirrmacher E. e outro (Bioconjugate

Chem. 2007, 18, 2085-2089) sintetizou diferentes peptídeos rotulados por ^{18}F usando o sinton de rotulagem altamente eficaz p-(di-tert-butilfluorosilil)benzaldeído ([^{18}F]SiFA-A), que é um exemplo de um aceptor de fluoreto de silício. A técnica de SiFA resultou em uma troca isotópica inesperadamente eficiente de ^{18}F-para-^{19}F e rendeu o ^{18}F-sinton em rendimentos quase quantitativos em altas atividades específicas entre 225 e 680 GBq/µmol (6081-18 378 Ci/mmol) sem aplicar purificação por HPLC. [^{18}F]SiFA-benzaldeído foi finalmente usado para rotular os peptídeos derivatizados de aminoóxi N-terminal (N-AO) AO-Tyr^3-octreotato (AO-TATE), ciclo(fK(AO-N)RGD) e N-AO-PEG2-[D-Tyr-Gln-Trp-Ala-Val-Ala-His-Thi-Nle-NH_2] (AO-BZH3, um derivado de bombesina) em altos rendimentos radioquímicos. No entanto, os peptídeos rotulados são altamente lipofílicos (como pode ser obtido a partir dos tempos de retenção de HPLC usando as condições descritas neste artigo) e, desse modo, inadequados para outra avaliação em modelos animais ou humanos.

[0011] Em Wängler C. e outro (Bioconjugate Chem., 2009, 20 (2), pp 317-321), a primeira radiofluoração tipo kit à base de SiFA de uma proteína (albumina de soro de rato, RSA) foi descrita. Como um agente de rotulagem, 4-(di-terc-butil[^{18}F]fluorosilil)benzenotiol ([^{18}F]SiFA-SH) foi produzido por troca isotópica simples em 40-60% de rendimento radioquímico (RCY) e acoplado diretamente a albumina sérica derivatizada com maleimida em um RCY geral de 12% em 20-30 min. O procedimento de rotulagem tecnicamente simples não requer nenhum procedimento de purificação elaborado e é um exemplo direto de uma aplicação bem-sucedida da química de Si-^{18}F para imagens *in vivo* com PET. As curvas de tempo-atividade e imagens µPET de camundongos mostraram que a maior parte da atividade estava localizada no fígado, desse modo demonstrando que o agente de rotulagem é muito lipofílico e direciona a sonda *in vivo* para excreção hepatobiliar e me-

tabolismo hepático extenso.

[0012] Wängler C. e outro (Bioconjug Chem. 2010 Dec 15; 21 (12): 2289-96) subsequentemente tentou superar a principal desvantagem da tecnologia de SiFA, a alta lipofilicidade dos radiofarmacêuticos resultantes, sintetizando-se e avaliando-se novos análogos de SiFA-octreotato (SiFA-Tyr^3-octreotato, SiFA-Asn(AcNH-β-Glc)-Tyr^3-octreotato e SiFA-Asn(AcNH-β-Glc)-PEG-Tyr^3-octreotato). Nestes compostos, ligantes hidrofílicos e modificadores farmacocinéticos foram introduzidos entre o peptídeo e a porção de SiFA, isto é, um carboidrato e um ligante de PEG mais um carboidrato. Como uma medida da lipofilicidade dos conjugados, o log $P_{(ow)}$ foi determinado e constatado ser 0,96 para SiFA-Asn(AcNH-β-Glc)-PEG-Tyr³-octreotato e 1,23 para SiFA-Asn(AcNH-β- Glc)-Tyr³-octreotato. Estes resultados mostram que a alta lipofilicidade da porção de SiFA pode apenas ser compensada marginalmente pela aplicação de porções hidrofílicas. Um primeiro estudo de imagem demonstrou depuração hepática/captação hepática excessiva e, portanto, nunca foi transferido para um primeiro estudo em humanos.

[0013] Kostikov e outro (J. Fluorine Chem., 2011, 132, 27-34) apresentou uma molécula contendo SiFA carregada que tem um grupo tetraalquilamônio como parte da porção de SiFA.

[0014] Bernard-Gauthier e outro (Biomed Res Int. 2014; 2014: 454503) analisa uma grande variedade de diferentes espécies de SiFA que foram relatadas na literatura, variando de pequenos grupos protéticos e outros compostos de baixo peso molecular a peptídeos rotulados e, mais recentemente, moléculas de afiliação. Em vista desses dados, o problema da lipofilicidade dos grupos protétricos à base de SiFA não foi resolvido até o momento; isto é, uma metodologia que reduz a lipofilicidade geral de um peptídeo conjugado com SiFA para um log*D* inferior a aproximadamente (aproximadamente) -2,0 não foi

descrita.

[0015] Em Lindner S. e outro (Bioconjug Chem. 16 de abril de 2014; 25 (4): 738-49) é descrito que os derivados de bombesina PE-Guilada (PESIN) como ligantes do receptor de GRP específicos e RGD (códigos de uma letra para arginina-glicina-ácido aspártico) peptídeos como aglutinantes de $\alpha v\beta 3$ específicos foram sintetizados e rotulados por uma porção de SiFA. Para compensar a alta lipofilicidade da porção de SiFA, várias modificações de estrutura hidrofílica foram introduzidas levando a valores de log*D* reduzidos. SiFA-Asn(AcNH-β-Glc)-PESINA, SiFA-Ser(β-Lac)-PESINA, SiFA-Cya-PESIN, SiFA-$LysMe_3$-PESIN, SiFA-γ-carbóxi-D-Glu-PESIN, SiFA-Cya_2-PESIN, SiFA-$LysMe_3$-γ-carbóxi-D-Glu-PESIN, SiFA-$(\gamma\text{-carbóxi-D-Glu})_2$-PESIN, SiFA-RGD, SiFA-γ-carbóxi-D-Glu-RGD, SiFA-$(\gamma\text{-carbóxi-D-Glu})_2$-RGD, SiFA-$LysMe_3$-γ-carbóxi-D-Glu-RGD. Todos esses peptídeos - já melhorados e derivatizados com o objetivo de reduzir a lipofilicidade - apresentaram valor de log*D* na faixa entre +2 a -1,22.

[0016] Em Niedermoser S. e outro (J Nucl Med. 2015 Jul; 56 (7): 1100-5), derivados de TATE modificados com [^{18}F]SiFA- e [^{18}F]SiFAlin recentemente desenvolvidos foram comparados com o padrão ouro clínico atual ^{68}Ga-DOTATATE para imagens de alta qualidade de tumores com receptor de somatostatina. Para este propósito, [^{18}F]SiFA-TATE e dois análogos bastante complexos, [^{18}F]SiFA-Glc-PEG1-TATE, [^{18}F]SiFAlin-Glc-Asp2-PEG1-TATE foram desenvolvidos. Nenhum dos agentes apresentou log*D* <-1,5.

[0017] US 2017/0246327 A1 refere-se a inibidores de PSMA rotulados por ^{18}F.

[0018] S. Litau e outro (Bioconjug. Chem., 16 de dezembro de 2015; 26 (12): 2350-59) descrevem derivados de TATE à base de SiFA para imagens de PET de tumores SSTR-positivos.

[0019] L.O. Dialer e outro, (J. Med. Chem., 2013 Out. 10; 56 (19):

7552-63 descrevem os resultados de estudos para o desenvolvimento de blocos de construção contendo silício para a rotulagem com ^{18}F de peptídeos.

[0020] Considerando a técnica anterior citada acima, o problema técnico da presente invenção é fornecer radiodiagnósticos e radioterapia melhorados.

Definições

[0021] "Aminoácido" refere-se a compostos que transportam um grupo amino e um grupo ácido carboxílico na mesma molécula. A menos que de outra maneira indicado em um contexto específico, inclui aminoácidos proteinogênicos e não proteinogênicos. Em qualquer dos casos, preferência é dada a α-aminoácidos. Da mesma forma preferidos são D-aminoácidos.

[0022] Os termos "aminoácido natural" e "aminoácido proteinogênico" são usados de forma equivalente no presente documento. De preferência, os referidos aminoácidos proteinogênicos são: Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr e Val. Opcionalmente, a selenocisteína pode ser usada. Embora os aminoácidos proteinogênicos estejam na forma L, entende-se que a presente invenção faz uso preferencialmente da forma D correspondente.

[0023] Como será apreciado pela pessoa versada, o termo sal farmaceuticamente aceitável refere-se a sais que são adequados para uso em uma composição farmacêutica para administração a um paciente. Eles podem ser formados, por exemplo, por protonação de um átomo carregando um par de elétrons solitário que é suscetível à protonação, tal como um grupo amino, com um ácido inorgânico ou orgânico, ou como um sal de um grupo ácido carboxílico com um cátion fisiologicamente aceitável como são bem conhecidos na técnica. Sais de adição de base exemplares compreendem, por exemplo, sais de

metal alcalino, tais como sais de sódio ou potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio ou magnésio; sais de amônio; sais de amina alifática, tais como trimetilamina, trietilamina, dicicloexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, sais de procaína, sais de meglumina, sais de dietanol amina ou sais de etilenodiamina; sais de aralquilamina, tais como sais de N,N-dibenziletilenodiamina, sais de benetamina; sais de amina aromática heterocíclica, tais como sais de piridina, sais de picolina, sais de quinolina ou sais de isoquinolina; sais de amônio quaternário, tais como sais de tetrametilamônio, sais de tetraetilamônio, sais de benziltrimetilamônio, sais de benziltrietilamônio, sais de benziltributilamônio, sais de metiltrioctilamônio ou sais de tetrabutilamônio; e sais de aminoácidos básicos, tais como sais de arginina ou sais de lisina. Sais de adição de ácido exemplares compreendem, por exemplo, sais de ácidos minerais, tais como cloridrato, bromidrato, iodidrato, sais de sulfato, sais de nitrato, sais de fosfato (tais como, por exemplo, sais de fosfato, hidrogenofosfato ou di-hidrogenofosfato), sais de carbonato, sais de hidrogenocarbonato ou sais de perclorato; sais de ácidos orgânicos, tais como sais de acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, octanoato, ciclopentanopropionato, undecanoato, lactato, maleato, oxalato, fumarato, tartarato, malato, citrato, nicotinato, benzoato, salicilato ou ascorbato; sais de sulfonato, tais como sais de metanossulfonato, etanossulfonato, 2-hidroxietanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato (tosilato), 2-naftalenossulfonato, 3-fenilsulfonato ou canforsulfonato; e sais de aminoácidos ácidos, tais como sais de aspartato ou glutamato.

[0024] Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não são limitados a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, butirato, edetato de cálcio, canforato, can-

forsulfonato, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, clavulanato, ciclopentanopropionato, digluconato, dicloridrato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanossulfonato, formato, fumarato, gluceptato, gluco-heptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilaranilato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroiodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanossulfonato, metilsulfato, mucato, 2-naftalenossulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de de N-metilglucamina amônio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfosato, 3-fenilpropionato, fosfato/difosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, sucinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, undecanoato, valerato e similar (veja, por exemplo, SM Berge e outro, "Pharmaceuticals Salts", J. Pharm. Sei., 66, pp. 1-19 (1977)).

[0025] Entende-se que ao longo da presente especificação o termo "composto" abrange solvatos, polimorfos, profármacos, cofármacos, cocristais, tautômeros, racematos, enantiômeros ou diastereômeros ou misturas dos mesmos, a menos que de outra maneira mencionado.

[0026] Quando os compostos da presente invenção são fornecidos na forma cristalina, a estrutura pode conter moléculas de solvente. Os solventes são tipicamente solventes farmaceuticamente aceitáveis e incluem, entre outros, água (hidratos) ou solventes orgânicos. Exemplos de possíveis solvatos incluem etanolatos e isopropanolatos.

[0027] O termo "co-fármaco" refere-se a dois ou mais compostos terapêuticos ligados por meio de uma ligação química covalente. Uma definição detalhada pode ser encontrada, por exemplo, em N. Das e outro, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 41, 2010, 571–

588.

[0028] O termo "cocristal" refere-se a um cristal de múltiplos componentes em que todos os componentes são sólidos sob as condições ambientais quando em sua forma pura. Estes componentes coexistem como uma relação estequiométrica ou não esteiquométrica de uma molécula ou íon alvo (isto é, composto da presente invenção) e um ou mais formadores de cocristais moleculares neutros. Uma discussão detalhada pode ser encontrada, por exemplo, em Ning Shan e outro, Drug Discovery Today, 13 (9/10), 2008, 440 446 e em D. J. Good e outro, Cryst. Growth Des., 9 (5), 2009, 2252–2264.

[0029] Embora, sendo menos preferidos, os compostos da presente invenção podem da mesma forma ser fornecidos na forma de um pró-fármaco, nomeadamente um composto que é metabolizado *in vivo* no metabolito ativo. Os pró-fármacos adequados são, por exemplo, ésteres. Exemplos específicos de grupos adequados são dados, entre outros, em US 2007/0072831 nos parágrafos [0082] a [0118] sob os títulos de profármacos e grupos de proteção.

[0030] Na medida em que os compostos da invenção exibem um estado carregado dependente do pH, entende-se que todos os estados carregados possíveis são abrangidos. Um intervalo de pH preferido a este respeito é de 0 a 14.

[0031] Na medida em que um composto de acordo com a invenção suporta uma carga líquida, entende-se que o composto é fornecido na forma eletroneutra. Isto é obtido por um ou mais contra-íons, contra-íons preferidos sendo definidos em relação ao termo "sal" no presente documento acima.

[0032] As definições preferidas fornecidas na seção "Definição" aplicam-se a todas as modalidades descritas abaixo, a menos que de outra maneira indicado.

Breve descrição das figuras

[0033] **Figura 1**. Gráfico sigmoidal exemplar do logarítmico da substância de referência *K* do valor da literatura de ligação de HSA versus o respectivo logaritmo do tempo de retenção na coluna Chiral-pak HSA

[0034] **Figura 2**. Perfil de biodistribuição de [^{18}F]**01** a 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[0035] **Figura 3**. Perfil de biodistribuição de [^{18}F]**01 d** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[0036] **Figura 4**. Imagens PET/CT representativas (cortes axiais) de [^{18}F]**01 a** 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP (tempo de aquisição de 15 min) e ROI de órgãos selecionados indicados por linhas tracejadas.

[0037] **Figura 5**. Perfil de biodistribuição de [^{18}F]**02 c** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

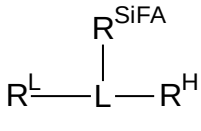
[0038] **Figura 6**. Perfil de biodistribuição de [^{18}F]**03 f** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[0039] **Figura 7**. Perfil de biodistribuição de [^{18}F]**06** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[0040] **Figura 8**. Perfil de biodistribuição de [^{18}F]**07** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 5).

Sumario da invenção

[0041] A presente invenção fornece um composto de conjugado ligante-SiFA representado pela fórmula (1)



(1)

em que:

RL é uma porção de ligante que é capaz de se ligar ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA);

$R^{SiF}A$ é uma porção aceptora de fluoreto de silício (SiFA) selecionada a partir de:

(i) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um átomo de flúor, em que o átomo de flúor está ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por troca isotópica de ^{19}F by ^{18}F ou que é rotulado com ^{18}F; e

(ii) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um grupo hidróxi, em que o grupo hidróxi é ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por substituição nucleofílica de OH por ^{18}F;

(iii) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um átomo de hidrogênio, em que o átomo de hidrogênio está ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por substituição nucleofílica de H por ^{18}F;

L é uma porção de ligação;

R^H é uma porção hidrofílica que compreende

(i) uma sequência linear ou ramificada de

2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas A^H, cada uma das quais é independentemente derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica,

e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N derivada de um aminoácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica,

em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento;
e que opcionalmente também compreende
(ii) um ou mais resíduos hidrofílicos R^T, cada um dos quais pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0042] Um outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica ou de diagnóstico que compreende ou consiste em um ou mais compostos ou sais conjugados, como definido no presente documento. De acordo com ainda um outro aspecto, a invenção fornece um composto conjugado ou sal como definido no presente documento para uso em um método de diagnóstico, tratamento ou diagnóstico e tratamento de (a) câncer incluindo câncer de próstata; ou (b) neoangiogênese/angiogênese.

Descrição detalhada da invenção

[0043] O composto conjugado de ligante-SiFA fornecido pela presente invenção (que pode ser referido no presente documento como o composto ou o composto conjugado de acordo com a invenção, ou como o composto ou composto conjugado "definido no presente documento") combina, em um único composto, uma porção de ligante que permite que o composto se ligue ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) e uma porção aceptora de fluoreto de silício (SiFA) que permite que o composto seja rotulado com o isótopo de flúor ^{18}F e seja detectado, por exemplo depois de se ligar ao PSMA no corpo de um paciente. Tendo em vista esta combinação (ou conjugação) de porções que cumprem funções diferentes, os compostos de acordo com a invenção podem ser considerados como conjugados ou compostos conjugados.

[0044] Além da porção de ligante e da porção de SiFA, os compostos de acordo com a invenção compreendem uma porção hidrofílica R^H que cumpre a função de um modificador farmacocinético hidrofílico, isto é, uma porção que tem um efeito benéfico nas características farmacocinéticas dos compostos de acordo com com a invenção. Isso será explicado com mais detalhes abaixo.

Porção hidrofílica R^H

[0045] A porção hidrofílica R^H compreende uma sequência linear ou ramificada (da mesma forma referida no presente documento como uma sequência de unidades de aminoácidos) compreendendo 2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas A^H, cada um dos quais é independentemente derivado de um aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N derivada de um aminoácido que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica. Além das unidades de aminoácidos, a sequência linear ou ramificada pode compreender uma ou mais unidades de acoplamento.

[0046] O aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica (que pode da mesma forma ser referido como aminoácido hidrofílico) pode ser um aminoácido natural, porém da mesma forma pode ser um aminoácido não natural (por exemplo, sintético). Como será entendido, um aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica contém um grupo amino $-NH_2$, um grupo ácido carboxílico -COOH (ou um sal do mesmo) e, além do grupo amino e grupo ácido carboxílico, uma cadeia lateral hidrofílica que compreende um ou mais grupos funcionais hidrofílicos, incluindo a possibilidade que a cadeia lateral hidrofílica consiste no grupo funcional hidrofílico. De preferência, a cadeia lateral hidrofílica compreende ou consiste em pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino $–NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo ácido carboxílico -COOH, um grupo hidróxi -OH, um grupo guanidino $–NH-C(NH)-NH_2$ ou derivados N-

metilados dos mesmos, um grupo amido –C(O)-NH_2 ou –NH-C(O)-OH ou derivados N-metilados dos mesmos e um grupo ureia –NH-C(O)-NH_2 ou derivados N-metilados dos mesmos, e de isosters destes grupos. Mais preferencialmente, a cadeia lateral hidrofílica compreende ou consiste em pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino –NH_2, um grupo ácido carboxílico -COOH, um grupo hidróxi, um grupo guanidino –NH-C(NH)-NH_2 e um grupo ureia –NH-C(O)-NH_2 e de isosters desses grupos. Ainda mais preferencialmente, pelo menos uma das unidades de aminoácido hidrofílicas é derivada de um aminoácido com uma cadeia lateral hidrofílica que compreende ou consiste em umgrupo ácido carboxílico como um grupo funcional hidrofílico.

[0047] No aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica, a cadeia lateral hidrofílica é geralmente um grupo que está ligado a uma cadeia de átomos que se estende entre um grupo amino e um grupo ácido carboxílico do aminoácido hidrofílico e, portanto, é referido como uma cadeia lateral. Deve ser entendido que isto não impõe quaisquer restrições ao comprimento relativo da cadeia lateral em comparação com a cadeia de átomos que se estende entre o grupo amino e o grupo ácido carboxílico (o último sendo da mesma forma referido como uma cadeia principal). Por exemplo, um aminoácido preferido transportando uma cadeia lateral hidrofílica para uso no contexto da presente invenção pode adequadamente ter uma estrutura HOOC-$(CH_2)_{h1}$-NH_2, em que h1 é um número inteiro selecionado a partir de 1, 2, 3, 4, 5 e 6, e uma cadeia lateral hidrofílica substitui um dos átomos de hidrogênio em um dos grupos metileno –CH_2-. Um exemplo mais preferido de tal aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica para uso no contexto da presente invenção tem a estrutura HOOC-CH_2NH_2, em que uma cadeia lateral hidrofílica substitui um dos átomos de hidrogênio no grupo metileno -CH_2-.

[0048] A cadeia lateral hidrofílica é preferencialmente selecionada a partir de um grupo -$(CH_2)_c$-COOH, um grupo -$(CH_2)_c$-NH_2 ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo -$(CH_2)_c$-CH(NH_2)-COOH, um grupo -$(CH_2)_c$-NH-C(O)-NH_2 ou derivados N-metilados dos mesmos e um grupo -$(CH_2)_c$-NH-C(NH)-NH_2 ou derivados N-metilados dos mesmos, em que c é um número inteiro de 0 a 6, de preferência de 1 a 6. Mais preferencialmente, a cadeia lateral hidrofílica é selecionada a partir de um grupo -$(CH_2)_c$-COOH, um grupo -$(CH_2)_c$-NH_2, um grupo -$(CH_2)_c$-CH(NH_2)-COOH, um grupo -$(CH_2)_c$-NH-C(O)-NH_2 e um grupo -$(CH_2)_c$-NH-C(NH)-NH_2, em que c é um número inteiro de 0 a 6, de preferência de 1 a 6. Ainda mais preferencialmente, pelo menos uma das unidades de aminoácido hidrofílicas é derivada de um aminoácido transportando um grupo -$(CH_2)_c$-COOH, em que c é um número inteiro de 0 a 6, de preferência de 1 a 6, como a cadeia lateral hidrofílica;

[0049] É preferido que as unidades de aminoácido hidrofílicas em R^H sejam cada independentemente derivada de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ácido 2,4-diaminobutanóico (Dab), ornitina (Orn), lisina (Lys), Ácido 4-aminopiperidina-4-carboxílico (Apc4), ácido 3-aminopiperidina-3-carboxílico (Apc3), ácido 2-aminopiperidina-2-carboxílico (Apc2), ácido aspártico (Asp), ácido homoglutâmico (Hgl), ácido glutâmico (Glu), ácido 2,3-diaminossucínico, ácido diaminopentanodioico, ácido diamino-hexanodioico, ácido diamino-heptanodioico, ácido diaminooctanodioico, treonina (Thr) e citrulina (Cit). É ainda preferido que os aminoácidos estejam na configuração D. Mais preferencialmente, as unidades de aminoácido hidrofílicas em R^H são, cada, independentemente derivadas de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit). Da mesma forma neste contexto, os aminoácidos estão preferencialmente na configuração D.

[0050] Cada uma das unidades de aminoácido hidrofílicas compreendidas por R^H é derivada de um aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica pela formação de uma ou mais ligações usando os grupos funcionais fornecidos pelo aminoácido para incorporar o aminoácido em uma sequência linear ou ramificada de unidades de aminoácidos.

[0051] Desse modo, de um ponto de vista formal, uma unidade de aminoácido hidrofílica é obtida a partir de um aminoácido pela conversão de um grupo funcional de modo que uma valência livre seja obtida. Como será entendido, esta valência livre é usada para fornecer uma ligação com outro grupo nos compostos de acordo com a invenção. Por exemplo, uma cadeia principal ou cadeia lateral -COOH é convertida em -C(O)-, e uma cadeia principal ou cadeia lateral $-NH_2$ é convertida em -NH-. Se a unidade de aminoácido hidrofílica é um ponto de ramificação na sequência linear ou ramificada de R^H, três grupos funcionais são convertidos em conformidade. Se a unidade de aminoácido hidrofílica está localizada em um segmento linear da sequência linear ou ramificada de R^H, dois grupos funcionais fornecem valências livres. Se a unidade de aminoácido hidrofílica é uma unidade terminal na sequência linear ou ramificada de R^H, um grupo funcional fornece uma valência livre.

[0052] Como será entendido, os grupos funcionais fornecidos pelo aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica que permitem que uma ligação seja formada com uma unidade adjacente (ou ainda com a porção de ligação L compreendida pelos compostos de acordo com a invenção ou com um resíduo hidrofílico opcional R^T) são o grupo amino, o grupo ácido carboxílico e um grupo funcional hidrofílico compreendido pela cadeia lateral hidrofílica. A este respeito, pode-se confiar nas reações de acoplamento estabelecidas na química sintética em geral e na síntese de proteínas em particular, como a formação

de uma ligação amida (-NH-C(O)-) ou a formação de uma ligação ureia (-NH-C(O)-NH-). Desse modo, as unidades de aminoácido hidrofílicas na sequência linear ou ramificada formam pelo menos uma ligação com uma unidade adjacente (que pode ser uma ligação direta com outra unidade de aminoácido adjacente, ou uma ligação com uma unidade de acoplamento adjacente), e pode formar uma ou duas ligações adicionais que, independentemente, podem da mesma forma ser uma ligação com uma unidade adjacente ou com a porção de ligação L compreendida pelos compostos de acordo com da invenção ou com um resíduo hidrofílico opcional R^T. Se uma ligação é formada usando um grupo funcional compreendido pela cadeia lateral hidrofílica do aminoácido, pode ser preferível se a respectiva unidade de aminoácido hidrofílica é derivada de um aminoácido que carrega uma cadeia lateral hidrofílica compreendendo um grupo amino terminal ou um grupo terminal de ácido carboxílico.

[0053] Opcionalmente, a sequência linear ou ramificada de aminoácidos compreende uma unidade de aminoácido A^N que é derivada de um aminoácido que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica. Como será entendido, a unidade de aminoácido A^N opcionalmente compreendida por R^H é derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica pela formação de uma ou mais ligações usando os grupos funcionais fornecidos pelo aminoácido para incorporar o aminoácido em uma sequência linear ou ramificada de unidades de aminoácidos. O aminoácido que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica (que pode da mesma forma ser referido como aminoácido não hidrofílico) pode ser um aminoácido natural, porém da mesma forma pode ser um aminoácido não natural (por exemplo, sintético). O aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica pode ser desprovido de qualquer cadeia lateral ligada à cadeia de átomos que se estende entre um grupo amino e um grupo ácido carboxílico do ami-

noácido, ou pode conter tal cadeia lateral, desde que seja não uma cadeia lateral hidrofílica. Exemplos de uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica incluem uma unidade derivada de um aminoácido sem cadeia lateral ligada à cadeia de átomos que se estende entre um grupo amino e um grupo ácido carboxílico do aminoácido , ou um aminoácido transportando um grupo hidrocarbila como uma cadeia lateral, por exemplo um grupo alquila ou um grupo aralquila, tal como uma unidade de aminoácido derivada de glicina (Gly), uma unidade derivada de fenilalanina (Phe), uma unidade derivada de β-alanina (β-Ala) ou uma unidade derivada de ácido amino-hexanóico (Ahx).

[0054] Embora as unidades de aminoácido hidrofílicas A^H sejam um meio para resolver o problema de hidrofobicidade causado pela porção de SiFA, como explicado na introdução, a unidade não hidrofílica A^N é um meio de ajustar ou afinar o grau de hidrofilicidade introduzido no composto da invenção pelas referidas unidades A^H. Tal ajuste ou sintonia fina serve, de preferência, para estabelecer (i) um valor de $logD_{7.4}$ preferido e/ou (ii) farmacocinéticas preferidas.

[0055] Para explicar melhor, os compostos da invenção preferencialmente têm valores $logD_{7.4}$ entre cerca de -1,5 e -4,0, preferencialmente entre -2,0 e -3,5, mais preferencialmente entre -2,5 e -3,5. Um composto com um $logD_{7.4}$ nestes intervalos tem inerentemente a farmacocinética explicada a seguir.

[0056] Tendo em vista o uso preferencial de imagiologia durante uma intervenção cirúrgica (veja também abaixo), uma ocorrência prematura dos compostos na bexiga ou na uretra não é desejável, uma vez que isso iria interferir na detecção de tecido neoplásico, em particular na próstata, porém da mesma forma metástases em linfonodos na região pélvica. A ocorrência prematura é a ocorrência de quantidades significativas de composto em cerca de 0 a cerca de 240 min, pre-

ferencialmente em cerca de 40 a cerca de 120 min, e mais preferencialmente em cerca de 60 a cerca de 90 min após a administração dos radiofarmacêuticos em pacientes. Tal ocorrência é prematura no sentido de que ocorreria dentro da janela de tempo normalmente necessária para adquirir uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) de um paciente. É preferível, portanto, que nenhuma quantidade significante do composto rotulado ocorra no trato urinário dentro destes intervalos de tempo preferidos. Quantidades significativas são aquelas que interferem na detecção confiável de tecido neoplásico na próstata e metástases na região pélvica.

[0057] Na medida em que uma duração mais longa do procedimento de imagem PET é considerada, um ajuste fino adicional ou diferente da hidrofilicidade geral do composto da invenção pode ser realizado sem mais delongas e com base na descrição acima.

[0058] Desta maneira, a presente invenção da mesma forma fornece, em um outro aspecto, uma pluralidade de compostos cujos compostos compartilham as mesmas porções RL, $R^{SiF}A$ e L, porém diferem em relação ao seu R^H. Uma "pluralidade" preferencialmente significa 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 compostos. Cada composto atinge um equilíbrio entre a detecção despreocupada de tecido neoplásico durante a imagem e a eliminação subsequente através do trato urinário, em que diferentes graus de hidrofilicidade permitem janelas de tempo distintas do procedimento de imagem.

[0059] Como definido acima, a porção hidrofílica R^H compreende uma sequência linear ou ramificada de 2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N.

[0060] É geralmente preferido para R^H no contexto da invenção que a sequência seja uma sequência linear.

[0061] Geralmente é preferido para R^H no contexto da invenção que R^H e a sequência de unidades de aminoácidos compreendam um

número total de 3 a 10, mais preferencialmente 3 a 5, e ainda mais preferencialmente 3 unidades de aminoácido hidrofílicas.

[0062] Em outra modalidade preferida, R^H compreende uma unidade de aminoácido A^N derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica e 2 unidades de aminoácido hidrofílicas.

[0063] Na sequência compreendida por R^H, as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presente, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento. Além disso, uma unidade de acoplamento pode da mesma forma estar presente entre a porção de ligação L e uma primeira unidade de aminoácido da sequência compreendida por R^H.

[0064] Como observado acima, as unidades de aminoácido hidrofílicas podem ser ligadas a uma unidade adjacente (ou seja, uma unidade de aminoácido adjacente ou uma unidade de acoplamento adjacente) (i) por uma ligação formada usando um grupo amino do aminoácido a partir do qual a unidade de aminoácido hidrofílica é derivada, (ii) por uma ligação formada por meio de um grupo ácido carboxílico do aminoácido a partir do qual a unidade de aminoácido hidrofílica é derivada, e/ou (iii) por uma ligação formada por meio de um grupo funcional hidrofílico contido no lado hidrofílico cadeia do aminoácido da qual a unidade de aminoácido hidrofílica é derivada. Em outras palavras, a ligação entre qualquer uma das unidades de aminoácido hidrofílicas e uma unidade de aminoácido adjacente ou unidade de acoplamento pode ser formada através do grupo funcional da cadeia lateral hidrofílica. Exemplos adequados do grupo funcional hidrofílico na opção (iii) para fornecer tal ligação incluem um grupo amino ou um grupo ácido carboxílico. Como da mesma forma notado acima, os exemplos preferidos para as ligações (i), (ii) e (iii) são uma ligação de amida e uma ligação de ureia. Desta maneira, que é comumente designado "ligação isopeptídica" é considerado como sendo incluído como uma ligação

conectando unidades de aminoácidos adjacentes.

[0065] Como será entendido, nos casos em que duas unidades de aminoácidos estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta, um grupo funcional de um primeiro aminoácido é reagido com um grupo funcional compatível de um segundo aminoácido. De preferência, estes grupos funcionais são um grupo amino e um grupo ácido carboxílico, de modo que a ligação direta entre duas unidades de aminoácidos é fornecida por uma ligação de amida.

[0066] As unidades de acoplamento adequadas que podem ser utilizadas para acoplar unidades de aminoácidos são conhecidas pela pessoa versada no campo da química de síntese orgânica. No contexto da presente invenção, uma unidade de acoplamento particularmente adequada é a unidade de acoplamento -C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia (-NH-C(O)-NH-) com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes compreendidas por R^H, ou com um grupo amino da porção de ligação L e um grupo amino de uma unidade de aminoácido compreendida por R^H. Na verdade, é preferido que o grupo R^H compreenda pelo menos uma unidade de acoplamento -C(O)- formando uma ligação de ureia –NH-C(O)-NH- com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes compreendidas por R^H ou com um grupo amino da porção de ligação L e um grupo amino de uma unidade de aminoácido compreendida por R^H.

[0067] Além disso, a porção hidrofílica do composto conjugado de acordo com a invenção compreende opcionalmente um ou mais resíduos hidrofílicos R^T, cada um dos quais pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional (isto é, um grupo funcional hidrofílico) em uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido. Desse modo, como será entendido pela pessoa versada, em uma porção R^H compreendendo um resíduo hidrofí-

lico R^T, o grupo amino, o grupo ácido carboxílico ou um grupo funcional em uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido terão reagido para formar uma ligação com R^T, por exemplo uma ligação de amida ou uma ligação de éster. Como será melhor entendido, o resíduo hidrofílico seria ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional em uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido que permanece como um grupo livre na sequência de unidades de aminoácidos , isto é, que não está envolvida em uma ligação entre unidades de aminoácidos adjacentes, em uma ligação de uma unidade de aminoácido com a porção de ligação L, ou uma ligação entre uma unidade de aminoácido e uma unidade de acoplamento.

[0068] Exemplos preferidos de tais resíduos hidrofílicos, que podem estar presentes isoladamente ou em combinação, são um grupo quelante, um grupo quelato com um metal complexado ou radiometal, um resíduo de carboidrato, um resíduo de polietilenoglicol, um aminoácido reduzido (isto é, um resíduo de um aminoácido em que o ácido carboxílico foi reduzido a um álcool) e um análogo de aminoácido com um isóster de ácido carboxílico (isto é, um grupo que não é um ácido carboxílico, porém tem uma estrutura que é isostérica com um grupo ácido carboxílico).

[0069] No entanto, note-se que os compostos conjugados de acordo com a invenção são altamente adequados como radiofarmacêuticos ou precursores dos mesmos, em particular para propósitos diagnósticos, da mesma forma na ausência de um grupo quelante e um grupo quelato, de modo que esses grupos não necessitam estar presente.

[0070] De preferência, a porção hidrofílica compreende não mais do que um resíduo hidrofílico R^T, e é mais preferido que o resíduo hidrofílico opcional R^T está ausente.

[0071] As estruturas preferidas da porção hidrofílica R^H são discutidas a seguir. Será entendido que, a menos que de outra maneira indicado, a explicação dada acima aplica-se da mesma forma para essas estruturas preferidas.

[0072] Uma estrutura preferida da porção R^H é representada pela fórmula (2):

$$–R^{1H}\ (–R^T)_{a1} \qquad (2)$$

em que

R^{1H} representa uma sequência linear ou ramificada, de preferência linear, de

2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas, cada um dos quais é independentemente derivado de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica,

e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N derivada de um aminoácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica,

em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento;

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional da cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido na sequência R^{1H}; e

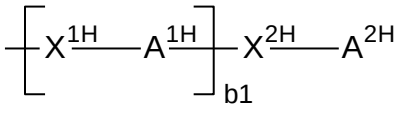
a1 é 0 ou 1, de preferência 0.

[0073] Como notado acima, as definições (e definições preferidas) para as unidades de aminoácido hidrofílicas, por exemplo, em termos de estrutura, número e ligação, para o aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica, para a unidade de aminoácido A^N e para a R^T fornecida acima, continuam a aplicar-se a esta estrutura preferida de R^H.

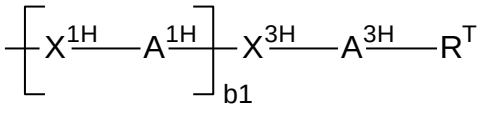
[0074] Se a1 na fórmula (2) for 1, é preferido que R^T esteja ligado

a uma unidade de aminoácido terminal na sequência R^{1H}, e é mais preferido que R^T seja uma sequência linear e R^T esteja ligado à unidade de aminoácido terminal.

[0075] É mais preferido que a porção $–R^H$ tenha a estrutura representada pela fórmula (3A) ou (3B), ou pela fórmula (3C) ou (3D):



(3A)



(3B)

em que

b1 é um número inteiro de 1 a 9; preferencialmente 2 a 9, e mais preferencialmente 2 a 4;

A^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

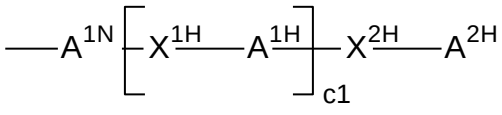
A^{2H} e A^{3H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

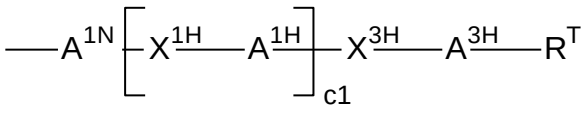
X^{2H} e X^{3H} são, cada qual independentemente, uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

e

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{3H};



(3C)



(3D)

em que

c1 é um número inteiro de 1 a 9; e de preferência 1 a 4;

A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica;

A^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

A^{2H} e A^{3H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

X^{2H} e X^{3H} são, cada qual independentemente, uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

e

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{3H}.

[0076] Da mesma forma neste contexto, as definições (e definições preferidas) para as unidades de aminoácido hidrofílicas, por exemplo, em termos de estrutura, número e ligação, para o aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica, para a unidade de aminoácido derivada do aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica, para a unidade de acoplamento e para R^T fornecida acima

continuam a se aplicar.

[0077] É ainda mais preferido que a porção R^H tenha a estrutura representada pela fórmula (3E) ou fórmula (3F):

$$–A4H – X4H – A5H – X5H – A6H \quad (3E),$$

$$–A^{1N} – X4H – A5H – X5H – A6H \quad (3F)$$

em que

A^{4H}, A^{5H} e A^{6H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{4H} e X^{5H} são, cada qual independentemente, uma ligação direta ou uma unidade de acoplamento e, opcionalmente, um resíduo hidrofílico R^T pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{6H}; e

A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica.

[0078] Da mesma forma neste contexto, as definições (e definições preferidas) para as unidades de aminoácido hidrofílicas, por exemplo, em termos de estrutura e ligação, para o aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica, para a unidade de aminoácido derivada do aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica, para o resíduo hidrofílico e para a unidade de acoplamento fornecida acima continuam a se aplicar.

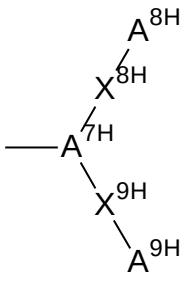
[0079] Desse modo, a título de exemplo, em um grupo $–R^H$ abrangido pela fórmula preferida (3E), cada um dentre A^{4H}, A^{5H} e A^{6H} pode ser independentemente derivado de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina

(Cit), e cada um de X^{4H} e X^{5H} é independentemente uma ligação ou uma unidade de acoplamento –C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes. Em um exemplo mais preferido de um grupo $–R^H$ abrangido pela fórmula preferida (3E), a unidade de aminoácido A^{4H} é derivada de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys) , treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), A^{5H} e A^{6H} são unidades de aminoácidos derivadas de ácido glutâmico, X^{4H} é uma ligação e X^{5H} é selecionado a partir de uma ligação e uma unidade de acoplamento -C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes. Em outro exemplo mais preferido de um grupo $–R^H$ abrangido pela fórmula preferida (3E), a unidade de aminoácido A^{4H} é derivada de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), A^{5H} e A^{6H} são unidades de aminoácidos derivadas de citrulina, e X^{4H} e X^{5H} são, cada um, uma ligação.

[0080] Em um grupo exemplar $–R^H$ abrangido pela fórmula preferida (3F), A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de glicina (Gly), fenilalanina (Phe), β-alanina (β-Ala) e ácido amino-hexanóico (Ahx), A^{5H} e A^{6H} são derivados independentemente de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), e cada um de X^{4H} e X^{5H} é independentemente uma ligação ou uma unidade de acoplamento –C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes. Em um exemplo mais preferido de um grupo $–R^H$ abrangido pela fórmula preferida (3F), a unidade de

aminoácido A^{1N} é derivada de glicina (Gly), fenilalanina (Phe), β-alanina (β-Ala) e ácido amino-hexanóico (Ahx), A^{5H} e A^{6H} são unidades de aminoácidos derivadas de ácido glutâmico, X^{4H} é uma ligação e X^{5H} é selecionado a partir de uma ligação e uma unidade de acoplamento -C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes.

[0081] Em uma modalidade preferida alternativa, a porção R^H tem a estrutura representada pela fórmula (3G):



(3G),

em que

A^{7H}, A^{8H} e A^{9H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica; e

X^{8H} e X^{9H} são, cada qual independentemente, uma ligação direta ou uma unidade de acoplamento;

e opcionalmente um resíduo hidrofílico R^T pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica de uma ou ambas as unidades de aminoácidos A^{8H} e A^{9H}.

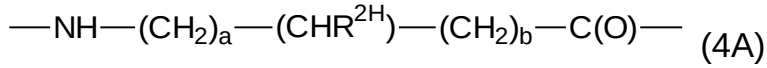
[0082] Da mesma forma neste contexto, as definições (e definições preferidas) para as unidades de aminoácido hidrofílicas, por exemplo, em termos de estrutura e ligação, para o aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica, para o resíduo hidrofílico e para a unidade de acoplamento fornecida acima continuam a aplicar-se.

[0083] Entre os grupos preferidos acima (3A) a (3G), é dada prefe-

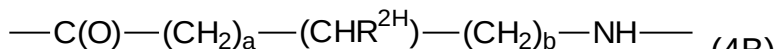
rência particular a (3E) e (3F).

[0084] Estruturas preferidas de unidades de aminoácido hidrofílicas que estão presentes em R^H, e que podem fazer parte das estruturas de fórmulas (1), (2) e em particular em (3A) a (3G) são discutidas a seguir.

[0085] Por exemplo, as unidades de aminoácido hidrofílicas A^{1H} na fórmula (3A), (3B), (3C) e (3D), independentemente para cada ocorrência, e a unidade de aminoácido hidrofílica A^{3H} na fórmula (3B) e (3D) são preferencialmente representadas pela fórmula (4A) ou (4B):

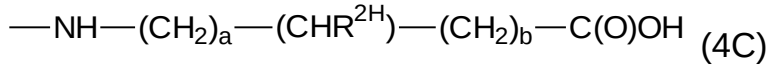


(4A)

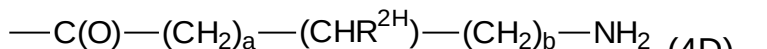


(4B).

[0086] A unidade de aminoácido hidrofílica A^{2H} na fórmula (3A) e (3C) tem preferencialmente a estrutura representada pela fórmula (4C) ou (4D):



(4C)

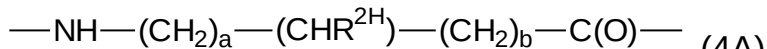


(4D).

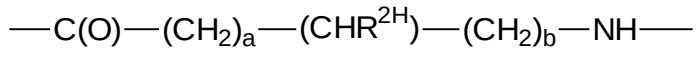
[0087] Nas fórmulas (4A) a (4D), independentemente para cada unidade de aminoácido,

a é um número inteiro de 0 a 6, b é um número inteiro de 0 a 6, com a condição de que a soma a+b não seja superior a 6; e R^{2H} é um substituinte hidrofílico.

[0088] Na fórmula (3E) e (3F), as unidades de aminoácido hidrofílicas A^{4H} e A^{5H} têm preferencialmente a estrutura representada pela fórmula (4A) ou (4B):

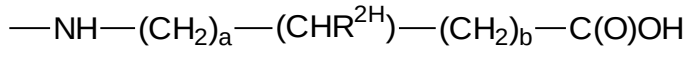


(4A)

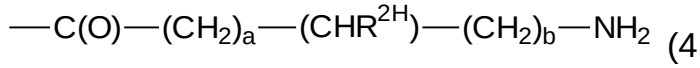


(4B)

e a unidade de aminoácido hidrofílica A^{6H} preferencialmente tem a estrutura representada pela fórmula (4C) ou (4D):



(4C)

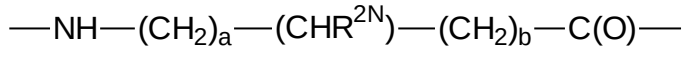


(4D)

em que, independentemente para cada unidade de aminoácido,

a é um número inteiro de 0 a 6, b é um número inteiro de 0 a 6, com a condição de que a soma a+b não seja superior a 6; e R^{2H} é um substituinte hidrofílico.

[0089] Nas fórmulas (3C), (3D) e (3F), a unidade A^{1N} derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica tem preferencialmente a estrutura representada pela fórmula (4E) ou (4F):



(4E)

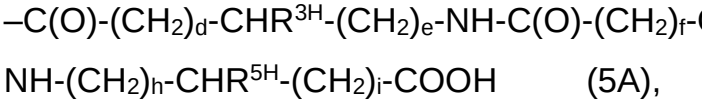


(4F).

[0090] Nas fórmulas (4E) e (4F), independentemente para cada unidade de aminoácido,

a é um número inteiro de 0 a 6, b é um número inteiro de 0 a 6, com a condição de que a soma a+b não seja superior a 6; e R^{2N} é H ou um substituinte não hidrofílico.

[0091] Finalmente, como outras estruturas preferidas da porção hidrofílica R^{H}, pode-se fazer referência às estruturas representadas pela fórmula (5A), (5B), (5C) ou (5D):



(5A),

em que

R^{3H} a R^{5H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

d é um número inteiro de 0 a 3, e é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma d+e não seja superior a 3;

f é um número inteiro de 0 a 3, g é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma f+g não seja superior a 3;

h é um número inteiro de 0 a 3, i é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma h+i não seja superior a 3;

$–C(O)-(CH_2)_j-CHR^{6H}-(CH_2)_k-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^{7H}-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_p-CHR^{8H}-(CH_2)_q-NH_2$ (5B),

em que

R^{6H} a R^{8H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

j é um número inteiro de 0 a 3, k é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma j+k não seja superior a 3;

m é um número inteiro de 0 a 3, n é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma m+n não seja superior a 3;

p é um número inteiro de 0 a 3, q é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma p+q não seja superior a 3.

$–C(O)-(CH_2)_d-CHR^{3N}-(CH_2)_e-NH-C(O)-(CH_2)_f-CHR^{4H}-(CH_2)_g-NH-C(O)-NH-(CH_2)_h-CHR^{5H}-(CH_2)_i-COOH$ (5C),

em que

R^{3N} é H ou um substituinte não hidrofílico;

R^{4H} e R^{5H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

d é um número inteiro de 0 a 3, e é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma d+e não seja superior a 3;

f é um número inteiro de 0 a 3, g é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma f+g não seja superior a 3;

h é um número inteiro de 0 a 3, i é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma h+i não seja superior a 3;

$–C(O)-(CH_2)_j-CHR^{6N}-(CH_2)_k-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^{7H}-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_p-CHR^{8H}-(CH_2)_q-NH_2$ (5D),

em que

R^{6N} é H ou um substituinte não hidrofílico;

R^{7H} e R^{8H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

j é um número inteiro de 0 a 3, k é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma j+k não seja superior a 3;
m é um número inteiro de 0 a 3, n é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma m+n não seja superior a 3;
p é um número inteiro de 0 a 3, q é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma p+q não seja superior a 3.

[0092] As fórmulas (4A) a (4D) e (5A) a (5D) contêm um ou mais substituintes hidrofílicos. Será entendido que estes substituintes hidrofílicos podem ser fornecidos pela cadeia lateral hidrofílica dos aminoácidos dos quais as unidades de aminoácido hidrofílicas são derivadas. No entanto, dependendo da forma como as unidades estão vinculadas, esse não é necessariamente o caso.

[0093] Cada um dos substituintes hidrofílicos, como definido para as fórmulas (4A) a (4D) e (5A) a (5D), compreende de preferência, independentemente para cada ocorrência, pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo ácido carboxílico, um grupo hidróxi, um grupo guanidino ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo amido e um grupo ureia ou derivados N-metilados dos mesmos, ou a partir de isosters destes grupos. Mais preferencialmente, cada um dos substituintes hidrofílicos definidos para as fórmulas (4A) a (4D) e (5A) a (5D) compreende, independentemente para cada ocorrência, pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino, um grupo ácido carboxílico, um grupo hidróxi, um grupo guanidino, um grupo amido e um grupo ureia, ou de isosters destes grupos.

[0094] Ainda mais preferencialmente, cada substituinte hidrofílico como definido para as fórmulas (4A) a (4D) e (5A) a (5D) é independentemente selecionado a partir de um grupo $-(CH_2)_c-COOH$, um grupo $-(CH_2)_c-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo $-(CH_2)_c-CH(NH_2)-COOH$, um grupo $-(CH_2)_c-NH-C(O)-NH_2$ ou derivados

N-metilados dos mesmos e um grupo -$(CH_2)_c$-NH-C(NH)-NH_2 ou derivados N-metilados dos mesmos, em que c é um número inteiro de 0 a 6. Mais preferencialmente, os substituintes hidrofílicos são independentemente selecionados a partir de um grupo -$(CH_2)_c$-COOH, um grupo -$(CH_2)_c$-NH_2, um grupo -$(CH_2)_c$-CH(NH_2)-COOH, um grupo $(CH_2)_c$-NH-C(O)-NH_2 e um grupo $(CH_2)_c$-NH-C(NH)-NH_2, em que c é um número inteiro de 0 a 6.

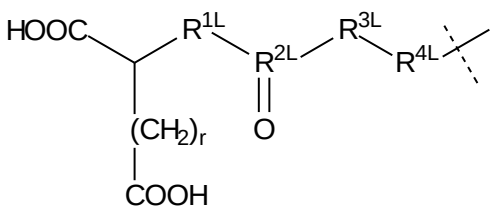
[0095] Em linha com o acima, é particularmente preferido que em cada uma das fórmulas (4A) a (4D) e (5A) a (5D) pelo menos um substituinte hidrofílico seja um grupo -$(CH_2)_c$-COOH, em que c é um número inteiro de 0 a 6.

[0096] As fórmulas (4E), (4F), (5C) e (5D) podem conter um substituinte não hidrofílico. O substituinte não hidrofílico é preferencialmente um grupo alquila (por exemplo, um grupo C1-C6 alquila) ou um grupo aralquila (por exemplo, um grupo benzila).

Porção de ligante RL

[0097] Nos compostos conjugados de acordo com a invenção, RL é uma porção de ligante que é capaz de se ligar ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA). Como discutido acima, as estruturas de ligantes adequadas são conhecidas pela pessoa versada.

[0098] No contexto da presente invenção, a porção de ligante RL preferencialmente tem uma estrutura representada pela fórmula (6):



(6)

em que

r é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais prefe-

rencialmente 2;

R^1L é CH_2, NH ou O, preferencialmente NH;

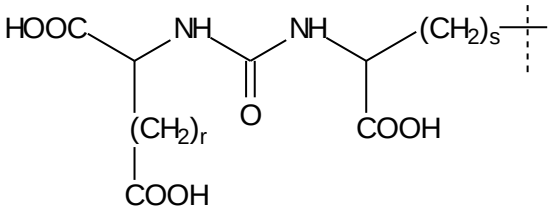
R^2L é C ou P (OH), preferencialmente C;

R^3L é CH_2, NH ou O, preferencialmente NH;

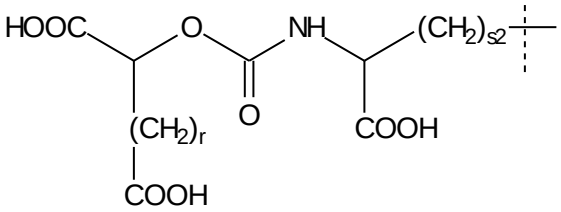
R^4L é um grupo C1 a C7 alcanodiila linear que transporta um substituinte –COOH;

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado.

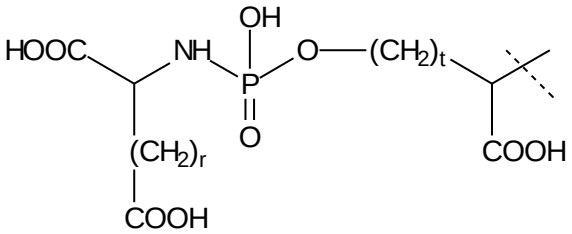
[0099] Mais prefProvavelmente, a porção de ligante RL tem uma estrutura representada por qualquer uma das fórmulas (6A) a (6D):



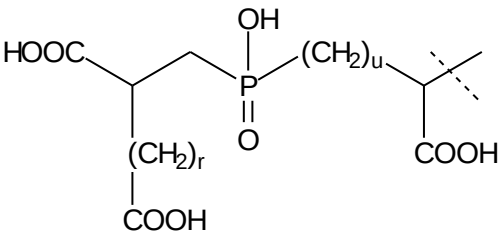
(6A)



(6B)



(6C)



6D)

em que

r é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2;

s é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2 ou 4;

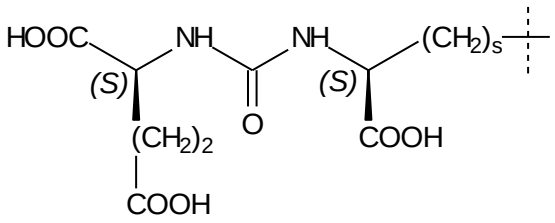
s2 é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 4;

t é um número inteiro de 1 a 4, preferencialmente 1 a 3, mais preferencialmente 1 ou 3;

u é um número inteiro de 1 a 4, preferencialmente 1 a 3, mais preferencialmente 1;

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado.

[00100] Ainda mais preferencialmente, a porção de ligante RL tem uma estrutura representada pela fórmula (6E):



(6E)

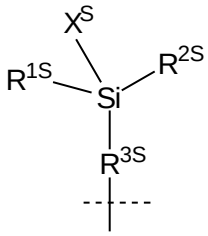
em que

s é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2 ou 4;

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado. Em uma modalidade particularmente preferida da porção de ligante da fórmula (6E), s é 2 e a linha tracejada marca uma ligação que está ligada ao átomo de carbono de uma ligação de amida. Em outra modalidade particularmente preferida da porção de ligante da fórmula (6E), s é 4 e a linha tracejada marca uma ligação que é ligada ao átomo de nitrogênio de uma ligação de amida.

Porção de aceptor de fluoreto de silício (SiFA) R^{SiFA}

[00101] Como discutido acima, o uso de aceptores de fluoreto de silício (SiFA) para a introdução de marcadores ^{18}F é da mesma forma conhecido pela pessoa versada, e grupos SiFA adequados foram descritos na literatura. Nos compostos de acordo com a presente invenção, a porção de SiFA R^{SiFA} preferencialmente tem uma estrutura representada pela fórmula (7):



(7)

em que

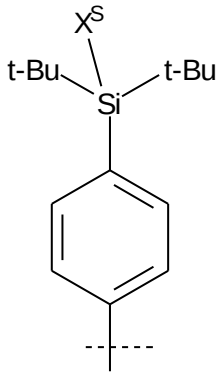
X^S é F, OH ou H, de preferência F;

R^{1S} e R^{2S} são independentemente um grupo C3 a C10 alquila linear ou ramificado, preferencialmente R^{1S} e R^{2S} são independentemente selecionados a partir de isopropila e terc-butila, e mais preferencialmente R^{1S} e R^{2S} são terc-butila;

R^{3S} é um grupo C1 a C20 hidrocarboneto, em que até 3 átomos de carbono podem ser substituídos por um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S; preferencialmente R^{3S} é um grupo C6 a C10 hidrocarboneto que compreende um anel aromático, e que pode compreender uma ou mais unidades alifáticas e em que um átomo de carbono, da mesma forma no anel aromático, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio; mais preferencialmente R^{3S} é um anel de fenila, e mais preferencialmente, R^{3S} é um anel de fenila em que o substituinte contendo Si e a ligação marcada pela linha tracejada estão em uma posição para,

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado.

[00102] Mais preferencialmente, a porção de SiFA R^{SiFA} tem uma estrutura representada pela fórmula (7A):



(7A)

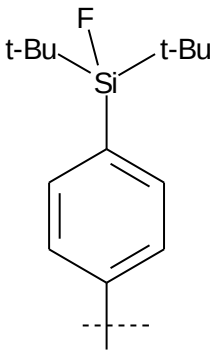
em que

X^S é F, OH ou H, de preferência F;

t-Bu indica um grupo terc-butila; e

a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado.

[00103] Mais preferencialmente, a porção de SiFA R^{SiFA} tem uma estrutura representada pela fórmula (7B):



(7B)

em que

t-Bu indica um grupo terc-butila; e

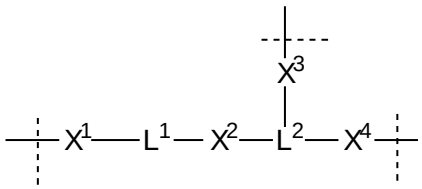
a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado.

Porção de ligação L

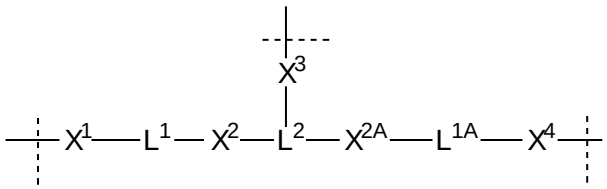
[00104] As porções de ligação que podem ser utilizadas para ligar

outras porções funcionais a um ligante de PSMA são da mesma forma conhecidas pela pessoa versada na técnica.

[00105] Por exemplo, no composto conjugado de acordo com a presente invenção, a porção de ligação L tem preferencialmente uma estrutura representada pela fórmula (8A) ou (8B):



(8A)



(8B)

em que

a ligação marcada com uma linha tracejada em X^1 é formada com RL, a ligação marcada com uma linha tracejada em X^3 é formada com $R^{Si\text{-}FA}$ e a ligação marcada com uma linha tracejada em X^4 é formada com R^H;

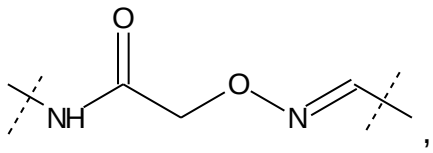
X^1 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e é de preferência uma ligação de amida;

X^2 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e é de preferência uma ligação de amida;

X^{2A} é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação

de amina e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^3 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éster, uma ligação de éter, uma ligação de amina e um grupo de ligação da fórmula:



,

em que a ligação marcada com uma linha tracejada no grupo NH é formada com L_2 e a outra ligação marcada com uma linha tracejada é formada com R^{SiFA}, de preferência X^3 é uma ligação de amida;

X^4 é um grupo que forma, em combinação com um grupo –NH- ou grupo –C(O)- contido em uma unidade de aminoácido de $–R^H$, ou tomado em combinação com uma unidade de acoplamento contida em R^H, uma ligação de amida, uma ligação de éster, ligação de tioéster ou ligação de ureia; mais preferencialmente X^4 é –C(O)- ou –NH- e forma uma ligação de amida com um grupo correspondente –NH- ou –C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácidos de R^H que é ligado por meio de X^4;

L^1 é um grupo de ligação divalente compreendendo uma cadeia contínua de 6 a 36 átomos, de preferência 6 a 24 átomos que se estendem de X^1 a X^2, em que a referida cadeia é formada por átomos de carbono e heteroátomos opcionais que são selecionados, independentemente para cada ocorrência se mais do que um heteroátomo estiver presente, a partir de N, O e S, e em que a cadeia pode compreender um ou mais grupos divalentes cíclicos ou heterocíclicos, nos quais caso todos os átomos do anel sejam contados como átomos da cadeia contínua;

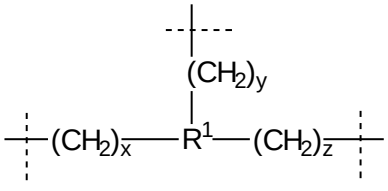
L^{1A} é um grupo de ligação divalente compreendendo uma cadeia contínua de 6 a 24 átomos, de preferência 6 a 18 átomos, que se estende de X^{2A} a X^4, em que a referida cadeia é formada por átomos de carbo-

no e heteroátomos opcionais que são selecionados, independentemente para cada ocorrência se mais do que um heteroátomo está presente, a partir de N, O e S, e em que a cadeia pode compreender um ou mais grupos cíclicos ou heterocíclicos divalentes, caso em que todos os átomos do anel são contados como átomos da cadeia contínua; e

L^2 é uma porção trivalente.

[00106] No que diz respeito à definição acima de L^1 como um grupo de ligação divalente compreendendo uma cadeia contínua de 6 a 36 átomos se estendendo de X^1 a X^2, será entendido que o número de átomos se refere exclusivamente aos átomos que estão ligados uns aos outros para formar a cadeia que se estende de X^1 a X^2. Desse modo, por exemplo, para um grupo C6 alcanodiila -$(CH_2)_6$- ligando X^1 e X^2, o número de átomos na cadeia contínua seria 6. Igualmente, se L^1 for um grupo de ligação divalente compreendendo grupos funcionais, tal como uma ligação de amida, apenas os átomos nos grupos funcionais que fazem parte da cadeia (por exemplo, –CN- no caso de uma ligação de amida) são contados. As mesmas considerações se aplicam a L^{1A} e ao número de átomos definidos para este grupo.

[00107] Na porção de ligação da fórmula (8A), L^2 é preferencialmente representado pela fórmula (9):



(9)

em que

R^1 é selecionado a partir de N, CR^2, em que R^2 é H ou C1-C6 alquila, e de um grupo carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 7 membros; preferencialmente R^1 é selecionado a partir de N e CH, e mais preferencialmente R^1 é CH;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_x$ é formada com X^2 e x é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente 0 ou 1, e mais preferencialmente 0;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_y$ é formada com X^3, e y é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1; e

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_z$ é formada com X^4 e z é um número inteiro de 0 a 4, de preferência de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1.

[00108] Na porção de ligação da fórmula (8B), L^2 é preferencialmente representado pela fórmula (9) como mostrado acima, em que

R^1 é selecionado a partir de N, CR^2, em que R^2 é H ou C1-C6 alquila, e de um grupo carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 7 membros; preferencialmente R^1 é selecionado a partir de N e CH, e mais preferencialmente R^1 é CH;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_x$ é formada com X^2 e x é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente 0 ou 1, e mais preferencialmente 0;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_y$ é formada com X^3, e y é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1; e

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_z$ é formada com X^{2A}, e z é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1.

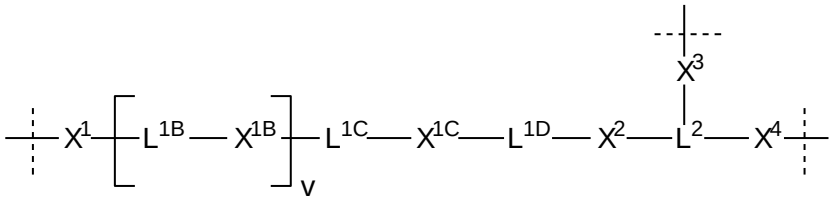
[00109] Além disso, X^1 é de preferência uma ligação de amida.

[00110] Da mesma forma, X^2 e X^{2A} são preferencialmente uma ligação de amida; X^3 é de preferência uma ligação de amida; e X^4 é de preferência -C(O)- ou -NH- e forma uma ligação de amida com um grupo correspondente –NH- ou -C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácido de R^H que é ligada a X^4.

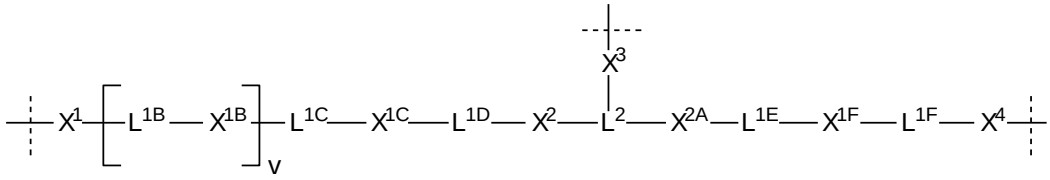
[00111] A porção trivalente L^2 e os grupos funcionais necessários para formar a ligação de amida preferida X^2 e a ligação de amida preferida X^3, e para formar a ligação de amida preferida com um grupo correspondente –NH- ou -C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácidos de R^H ou a ligação de amida preferida X^{2A}, é preferencialmente fornecida por um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ácido 2,4-diaminobutanóico (Dab), ornitina (Orn), lisina (Lys) , ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e ácido homoglutâmico (Hgl). Este aminoácido está de preferência na configuração D.

[00112] É mais preferido que a porção de ligação L tenha uma estrutura representada pela fórmula (10A) ou (10B):

(10)



(10A)



(10B)

em que:

X^1, X^2, X^{2A}, X^3, X^4 e L^2 são como definidos para a fórmula (8A) e (8B) e suas modalidades preferidas acima;

v é 0 ou 1;

L^{1B} é um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecu-

tivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

L^{1C} e L^{1F} são independentemente um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

L^{1D} e L^{1E} são independentemente um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila inear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

X^{1B} é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e são de preferência uma ligação de amida; e

X^{1C} e X^{1F} são independentemente selecionados a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e são de preferência uma ligação de amida.

[00113] De preferência, o(s) substituinte(s) opcional(is) de L^{1B}, L^{1C} e L^{1D} na fórmula (10A) e (10B) e os substituintes opcionais de L^{1E} e L^{1F} na fórmula (10B) são (são) independentemente selecionados a partir de -OH, $-OCH_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-NH_2$, -NHR; $-NHC(NH)NH_2$, fenila, piridinila, naftila, CH_2-fenila, CH_2-piridinila e CH_2-naftila, em que o grupo R no substituinte –NHR é um grupo acila e em que qualquer grupo fenila pode ser também substituído por um ou mais substituintes sele-

cionados a partir de halogênio, de preferência –F ou –I e –OH. Um exemplo de um grupo acila adequado como R é um grupo acila derivado de ácido trimésico.

[00114] Mais preferencialmente, o(s) substituinte(s) opcional(is) de L^{1B} é(são) independentemente selecionados a partir de -COOH, -NH_2, -CH_2-fenila, -CH_2pridinila e -CH_2-naftila, em que qualquer grupo fenila pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, de preferência -F ou –I e –OH;

e o(s) substituinte(s) opcional(is) de L^{1C}, L^{1F} L^{1D} e L^{1E} é(são) independentemente selecionado(s) de –COOH, -NHR e -NH_2.

[00115] É também preferido que os grupos L^{1B}, L^{1C}, L^{1D}, L^{1E} e L^{1F} sejam, independentemente, não substituídos ou compreendam um substituinte.

[00116] Além disso, é preferido para a porção de ligação da fórmula (10A) e (10B) que

X^{1B} é selecionado a partir de uma ligação de amida e uma ligação de ureia e é mais preferencialmente uma ligação de amida; e

X^{1C} e X^{1F} são independentemente selecionados a partir de uma ligação de amida e uma ligação de ureia e são mais preferencialmente uma ligação de amida.

[00117] Por exemplo, no grupo de ligação da fórmula (10A) ou (10B), v pode ser 1 e

–X^1-L^{1B}-X^{1B}-L^{1C}-X^{1C}-L^{1D}-X^2- pode ser representado pelo grupo divalente de fórmula (11A) ou (11B):

*–C(O)–NH–R^3–NH–C(O)–R^4–C(O)–NH–R^5–NH–C(O)– (11A)

*–C(O)–NH–R^6–NH-C(O)-R^7–NH-C(O)–R^8–NH–C(O)– (11B)

em que

R^3 a R^8 são independentemente selecionados a partir de C2 a C8 alcanodiila, de preferência C2 a C8 alcanodiila linear, cujos grupos alca-

nodiila podem ser substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de –OH, –OCH_3, –COOH, –$COOCH_3$, –NH_2, -NHR e -NHC(NH)NH_2, em que R é um grupo acila como definido acima;

e em que * marca o terminal X^1 do grupo.

[00118] Da mesma forma, no grupo de ligação da fórmula (10B), -X^{2A}-L^{1E}-X^{1F}-L^{1F}-X^4- pode ser representado pelo grupo divalente da fórmula (11C), (11D) ou (11E):

–C(O)–NH–R^9–NH–C(O)–R^{10}–C(O)–NH–* (11C)

–C(O)–NH–R^{11}–C(O)-NH-R^{12}–C(O)-NH–* (11D)

-NH-C(O)-R^{13}- NH-C(O)-R^{14}- NH-C(O)-* (11E)

em que

R^9 a R^{14} são independentemente selecionados a partir de C1 a C8 alcanodiila, de preferência C1 a C8 alcanodiila linear, cujos grupos alcanodiila podem ser substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de –OH, –OCH_3, –COOH, –$COOCH_3$, –NH_2, -NHR e -NHC(NH)NH_2, em que R é um grupo acila como definido acima;

e em que * marca o terminal X^4 do grupo.

[00119] Em outro exemplo mais preferido, no grupo de ligação da fórmula (10A) ou (10B), v pode ser 1 e

–X^1-L^{1B}-X^{1B}-L^{1C}-X^{1C}-L^{1D}-X^2- pode ser representado pelo grupo divalente da fórmula (12A) ou (12B)

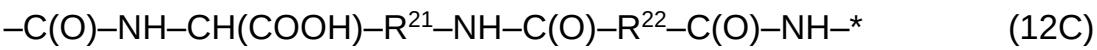
*–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{15}–NH–C(O)–R^{16}–C(O)–NH–R^{17}–CH(COOH)–NH–C(O)– (12A)

*–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{18}–NH–C(O)–R^{19}–NH–C(O)–R^{20}–CH(COOH)–NH–C(O)– (12B)

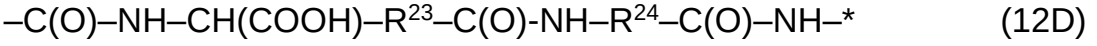
em que

R^{15} a R^{20} são independentemente selecionados a partir de C2 a C8 alcanodiila, de preferência C2 a C8 alcanodiila linear, e R^{16} ou R^{19} é opcionalmente substituído por –NHR, em que R é um grupo acila como definido acima, e em que * marca o terminal X^1 do grupo.

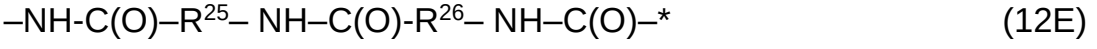
[00120] Da mesma forma, no grupo de ligação da fórmula (10B), $-X^{2A}-L^{1E}-X^{1F}-L^{1F}-X^4-$ pode ser representado pelo grupo divalente da fórmula (12C), (12D) ou (12E) como exemplos mais preferidos dos mesmos:



$$–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{21}–NH–C(O)–R^{22}–C(O)–NH–* \quad (12C)$$



$$–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{23}–C(O)\text{-}NH–R^{24}–C(O)–NH–* \quad (12D)$$

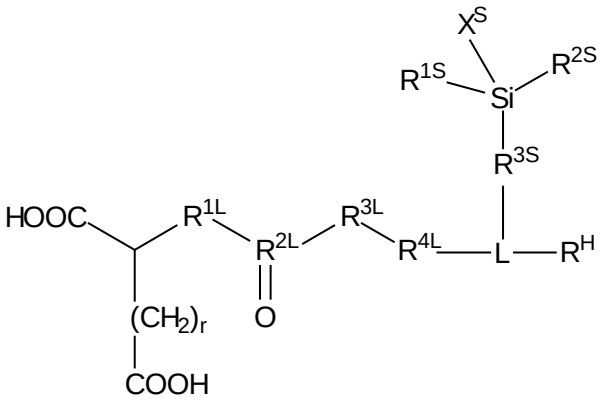


$$–NH\text{-}C(O)–R^{25}–\ NH–C(O)\text{-}R^{26}–\ NH–C(O)–* \quad (12E)$$

em que

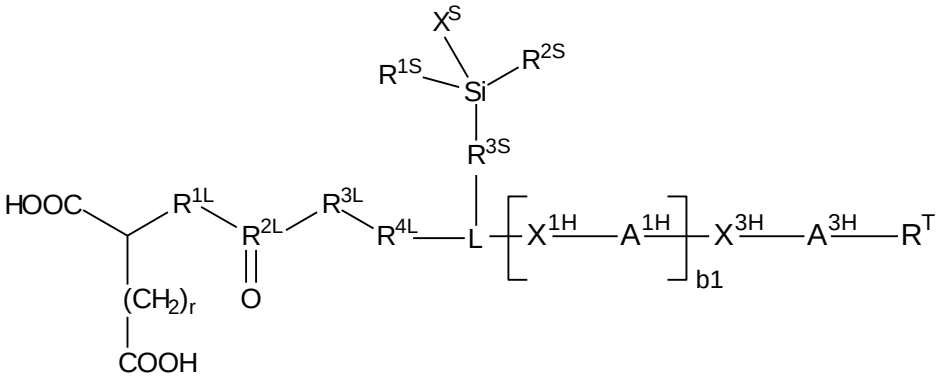
R^{21} a R^{22} são independentemente selecionados a partir de C1 a C8 alcanodiila, de preferência C1 a C8 alcanodiila linear, e R^{22} ou R^{24} é opcionalmente substituído por –NHR, em que R é um grupo acila como definido acima, R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados a partir de C1 a C3 alcanodiila, de preferência C1 a C3 alquanodiila linear, e em que * marca o terminal X^4 do grupo.

[00121] Como será evidente a partir da acima, uma fórmula preferida para o composto conjugado de acordo com a invenção é a fórmula (1A) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que as variáveis têm os significados definidos acima, incluindo modalidades preferidas das mesmas:

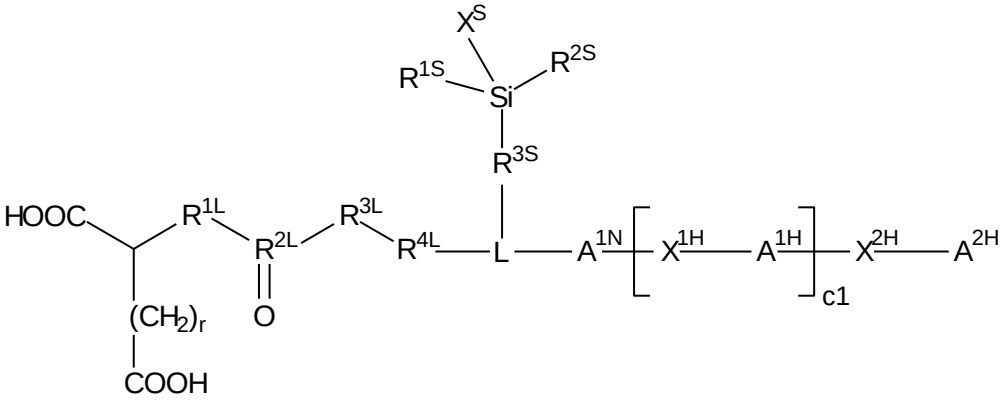


(1A)

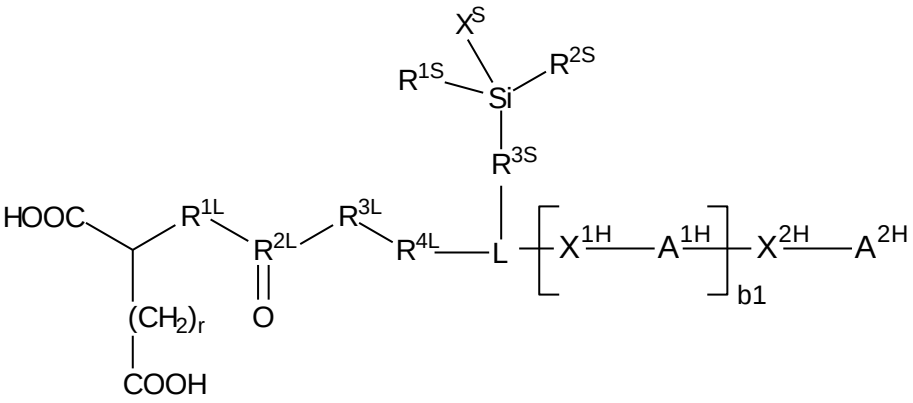
[00122] Além disso, outros compostos conjugados preferidos de acordo com a invenção são aqueles das fórmulas (1B) a (1F) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que as variáveis têm os significados definidos acima, incluindo modalidades preferidas das mesmas.



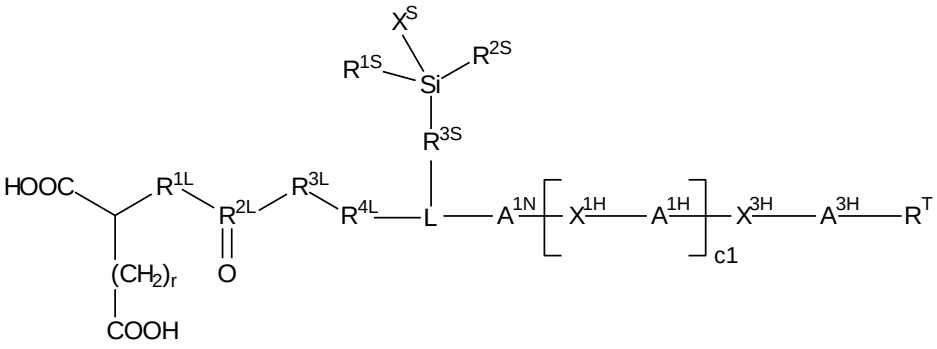
(1B)



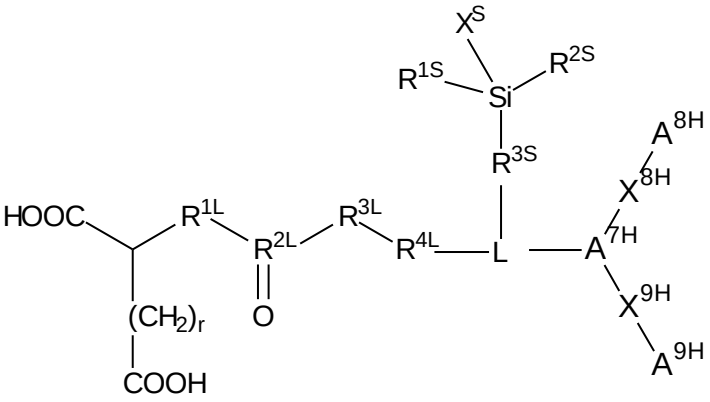
(1C)



(1D)

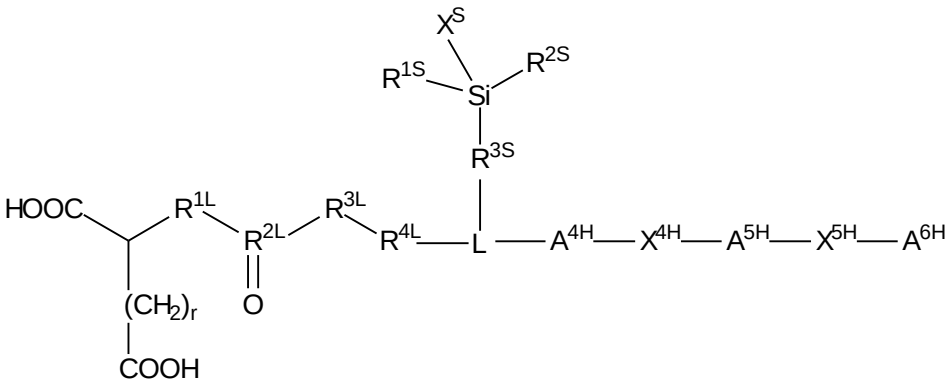


(1E)

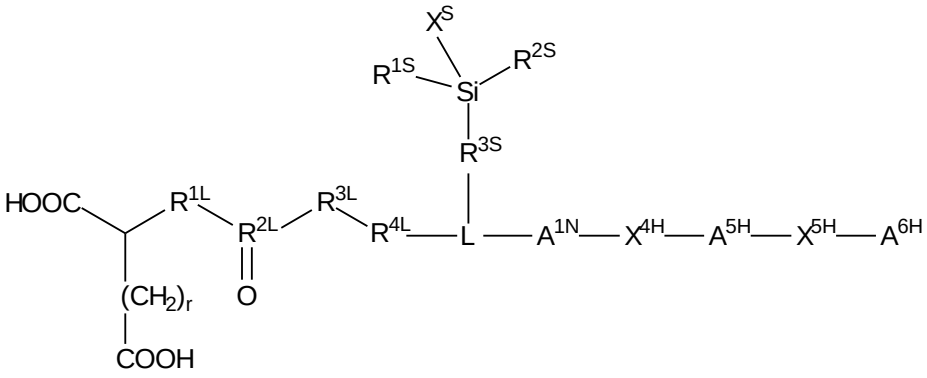


(1F)

[00123] Ainda outros compostos conjugados preferidos de acordo com a invenção são aqueles das fórmulas (1G) e (1H) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que as variáveis têm os significados definidos acima, incluindo modalidades preferidas das mesmas.

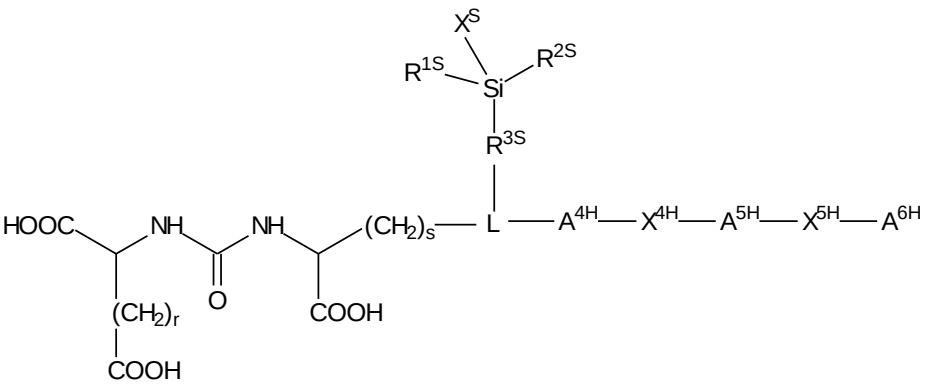


(1G)

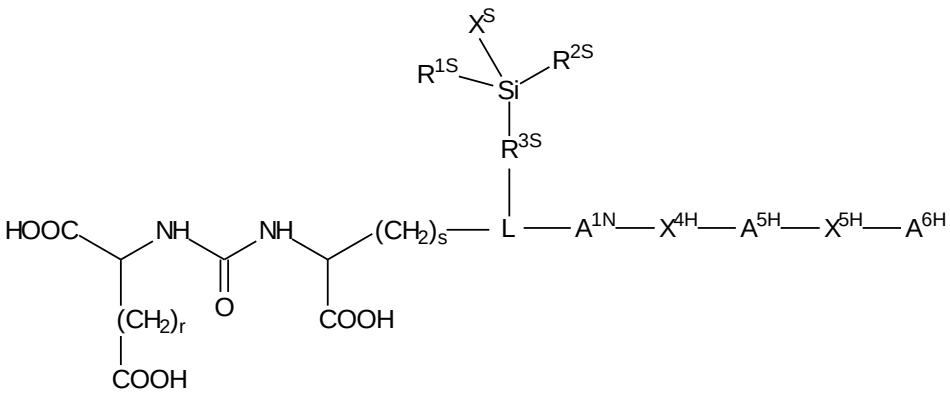


(1H).

[00124] Além disso, em linha com o acima, será entendido que ainda outros compostos conjugados preferidos de acordo com a invenção são aqueles das fórmulas (1I) e (1J) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que as variáveis têm os significados definidos acima, incluindo modalidades preferidas das mesmas.



(1I)



(1J)

[00125] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição de diagnóstico compreendendo ou consistindo em um ou mais compostos ou sais da invenção como descrito no presente documento acima. Entende-se que o termo "radiofarmacêutico", quando no presente documento utilizado, abrange agentes diagnosticamente ativos, bem como composições diagnósticas compreendendo ou consistindo em agentes diagnosticamente ativos. Os compostos da invenção são úteis como agentes diagnosticamente ativos.

[00126] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende ou consiste em um ou mais compostos ou sais da invenção como descrito no presente documento acima.

[00127] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição terapêutica compreendendo ou consistindo em um ou mais compostos ou sais da invenção como descrito no presente documento acima.

[00128] A composição farmacêutica, de diagnóstico ou terapêutica pode também compreender transportadores, excipientes e/ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de transportadores, excipientes e/ou diluentes farmacêuticos adequados são bem conhecidos na técnica e incluem soluções salinas tamponadas com fosfato, solução salina isotônica ou outras soluções de tampão para injeções intra-

venosas, água, emulsões, tais como emulsões de óleo/água, vários tipos de agentes umectantes, soluções estéreis, estabilizadores adequados e comumente usados para evitar e minimizar a decomposição radiolítica, tais como etanol, outros álcoois, ácido gentísico, ácido ascórbico, etc. As composições compreendendo tais veículos podem ser formuladas por métodos convencionais bem conhecidos. Estas composições farmacêuticas podem ser administradas ao indivíduo em uma dose adequada. A administração das composições adequadas pode ser efetuada de diferentes maneiras, por exemplo, por administração intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, tópica, intradérmica, intranasal ou intrabrônquica. É particularmente preferido que a referida administração seja realizada por injeção, em particular injeção intravenosa para preparações de diagnóstico e injeção intravenosa ou infusões contínuas para preparações terapêuticas. As composições podem da mesma forma ser administradas diretamente no sítio alvo. O regime de dosagem será determinado pelo médico/cirurgião responsável e por fatores clínicos. Como é bem conhecido nas técnicas médicas, as dosagens para qualquer paciente dependem de muitos fatores, incluindo o tamanho do paciente, área de superfície corporal, idade, carga do tumor, função do órgão, dosimetria individual, o composto específico a ser administrado, sexo, tempo e rotina de administração, estado geral de saúde e outros medicamentos administrados concomitantemente. A matéria farmaceuticamente ativa pode estar presente em quantidades entre 0,1 ng e 10 mg/kg, preferencialmente entre 0,1 ng e 500 µg, mais preferencialmente entre 0,1 ng e 200 µg por dose por paciente; no entanto, doses abaixo ou acima desta faixa exemplar são previstas, especialmente considerando os fatores acima mencionados.

[00129] Na medida em que a composição farmacêutica, composição de diagnóstico e composição terapêutica descrita acima compre-

endem um ou mais compostos da invenção, é preferido que nenhum outro composto farmaceuticamente ativo, composto diagnosticamente ativo ou composto terapeuticamente ativo esteja presente. Em alternativa, podem estar presentes outros compostos terapeuticamente ativos, diagnosticamente ativos ou farmaceuticamente ativos, por exemplo, agentes anticancerígenos.

[00130] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um ou mais compostos conjugados ou sais da invenção como descrito no presente documento acima para uso em medicina.

[00131] Os usos na medicina são na medicina nuclear, tal como imagem de diagnóstico nuclear, da mesma forma chamada de imagem molecular nuclear e/ou radioterapia alvejada de doenças associadas à superexpressão de PSMA no tecido doente. A referida imagem inclui imagens durante uma intervenção cirúrgica, em que os compostos da invenção, como compreendidos em uma composição de diagnóstico da invenção, são usados para guiar o cirurgião ao tecido neoplásico. De preferência, a intervenção cirúrgica não é abrangida pela invenção.

[00132] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um composto ou sal da invenção como definido acima para uso em um método de diagnóstico e/ou estadiamento do câncer, de preferência câncer de próstata.

[00133] As indicações preferidas são a detecção ou estadiamento do câncer, tais como, porém não limitados a gliomas de alto grau, câncer de pulmão e especialmente câncer de próstata e câncer de próstata metastizado, a detecção de doença metastática em pacientes com câncer de próstata primário de risco intermediário a alto risco, e a detecção de sítios metastáticos, mesmo em baixos valores de PSA sérico em pacientes com câncer de próstata bioquimicamente recorrente. Outra indicação preferida é a imagem e visualização de neoangiogênese.

[00134] Em termos de indicações médicas a serem submetidas a terapia, especialmente radioterapia, o câncer é uma indicação preferida. O câncer de próstata é uma indicação particularmente preferida.

[00135] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um composto ou sal da invenção como definido no presente documento acima para uso em um método de diagnóstico e/ou estadiamento do câncer, de preferência câncer de próstata.

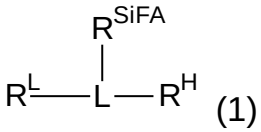
[00136] No que diz respeito às modalidades caracterizadas nesta especificação, em particular nas reivindicações, pretende-se que cada modalidade mencionada em uma reivindicação dependente seja combinada com cada modalidade de cada reivindicação (independente ou dependente) da referida reivindicação dependente. Por exemplo, no caso de uma reivindicação independente 1 citando 3 alternativas A, B e C, uma reivindicação dependente 2 citando 3 alternativas D, E e F e uma reivindicação 3 dependendo das reivindicações 1 e 2 e citando 3 alternativas G, H e I , deve ser entendido que a especificação inequivocamente descreve modalidades correspondentes às combinações A, D, G; A, D, H; A, D, I; A, E, G; A, E, H; A, E, I; A, F, G; A, F, H; A, F, I; B, D, G; B, D, H; B, D, I; IMPLORAR; B, E, H; B, E, I; B, F, G; B, F, H; B, F, I; C, D, G; C, D, H; C, D, I; C, E, G; C, E, H; C, E, I; C, F, G; C, F, H; C, F, I, a menos que especificamente de outra maneira mencionado.

[00137] Similarmente, e damesma forma nos casos em que as reivindicações independentes e/ou dependentes não recitam alternativas, entende-se que, se as reivindicações dependentes se referirem a uma pluralidade de reivindicações anteriores, qualquer combinação de assuntos cobertos por elas é considerada explicitamente descrita. Por exemplo, no caso de uma reivindicação independente 1, uma reivindicação dependente 2 referindo-se à reivindicação 1, e uma reivindicação dependente 3 referindo-se a ambas as reivindicações 2 e 1, se-

gue-se que a combinação do assunto das reivindicações 3 e 1 é clara e inequivocamente descrito como é a combinação do assunto das reivindicações 3, 2 e 1. No caso de uma outra reivindicação dependente 4 estar presente, que se refere a qualquer uma das reivindicações 1 a 3, segue-se que a combinação do assunto das reivindicações 4 e 1, das reivindicações 4, 2 e 1, das reivindicações 4, 3 e 1, bem como das reivindicações 4, 3, 2 e 1 é clara e inequivocamente descrita.

[00138] Os itens a seguir fornecem um sumário da invenção e modalidades preferidas.

[00139] 1. Um composto de conjugado ligante-SiFA representado pela fórmula (1)



(1)

em que:

R^L é uma porção de ligante que é capaz de se ligar ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA);

R^{SiFA} é uma porção aceptora de fluoreto de silício (SiFA) selecionada a partir de:

(i) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um átomo de flúor, em que o átomo de flúor está ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por troca isotópica de ^{19}F por ^{18}F ou que é rotulado com ^{18}F; e

(ii) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um grupo hidróxi, em que o grupo hidróxi é ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por substituição nucleofílica de OH por ^{18}F;

(iii) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um átomo de hidrogênio, em que o átomo de hidrogênio está ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja

porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por substituição nucleofílica de H por ^{18}F;

L é uma porção de ligação;

R^H é uma porção hidrofílica que compreende

(i) uma sequência linear ou ramificada de

2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas A^H, cada um dos quais é independentemente derivado de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica,

e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N derivada de um aminoácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica,

em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento;

e que opcionalmente também compreende

(ii) um ou mais resíduos hidrofílicos R^T, cada um dos quais pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00140] 2. O composto conjugado de acordo com o item 1, em que a porção $–R^H$ tem uma estrutura representada pela fórmula (2):

$$–R^{1H}(–R^T)_{a1} \qquad (2)$$

em que

R^{1H} representa uma sequência linear ou ramificada, de preferência linear, de

2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas, cada uma das quais é independentemente derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica,

e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N derivada de um ami-

noácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica,

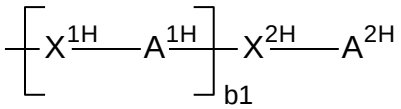
em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento;

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido, e

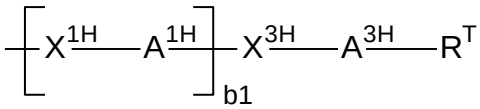
a1 é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00141] 3. O composto conjugado de acordo com o item 1 ou 2, em que a porção $–R^H$ tem a estrutura representada pela fórmula (3A), (3B), (3C) ou (3D):



(3A)



(3B)

em que

b1 é um número inteiro de 1 a 9;

A^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

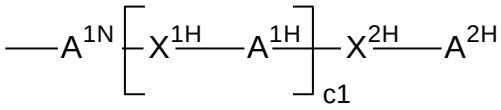
A^{2H} e A^{3H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

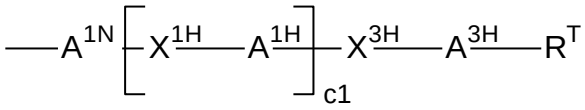
X^{2H} e X^{3H} são, cada qual independentemente, uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

e

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{3H};



(3C)



(3D)

em que

c1 é um número inteiro de 1 a 9; e de preferência 1 a 4;

A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica;

A^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

A^{2H} e A^{3H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

X^{2H} e X^{3H} são, cada qual independentemente, uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

e

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{3H};

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00142] 4. O composto conjugado do item 3, em que a porção $–R^H$ tem a estrutura representada pela fórmula (3E) ou (3F):

$–A^{4H}–X^{4H}–A^{5H}–X^{5H}–A^{6H}$ (3E),

$–A^{1N}–X^{4H}–A^{5H}–X^{5H}–A^{6H}$ (3F)

em que

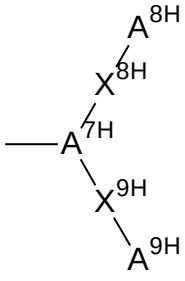
A^{4H}, A^{5H} e A^{6H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido (natural ou não natural) transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{4H} e X^{5H} são, cada qual independentemente, uma ligação direta ou uma unidade de acoplamento e, opcionalmente, um resíduo hidrofílico R^T pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{6H}; e

A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00143] 5. O composto conjugado do item 1, em que a porção $–R^H$ tem a estrutura representada pela fórmula (3G):



(3G),

em que

A^{7H}, A^{8H} e A^{9H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica; e

X^{8H} e X^{9H} são, cada qual independentemente, uma ligação direta ou

uma unidade de acoplamento;

e opcionalmente um resíduo hidrofílico R^T pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica de uma ou ambas as unidades de aminoácidos A^{8H} e A^{9H};

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00144] 6. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 5, em que a porção hidrofílica R^T é selecionada a partir de um grupo quelante, um grupo quelato com um metal complexado ou radiometal, um resíduo de carboidrato, um resíduo de polietilenoglicol, um aminoácido reduzido e um análogo de aminoácido com um isóster de ácido carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00145] 7. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 6, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas são, cada qual independentemente, derivadas de um aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica que compreende pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino, um grupo ácido carboxílico, um grupo hidróxi, um grupo guanidino, um grupo amido e um grupo ureia ou de isosters destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

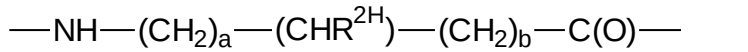
[00146] 8. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 6, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas são, cada qual independentemente, derivadas de um aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica selecionada a partir de um grupo $-(CH_2)_c-COOH$, um grupo $-(CH_2)_c-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo $-(CH_2)_c-CH(NH_2)-COOH$, um grupo $-(CH_2)_c-NH-C(O)-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos e um grupo $-(CH_2)_c-NH-C(NH)-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos, em que c é um número inteiro de 0 a 6, de preferência de 1 a 6;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

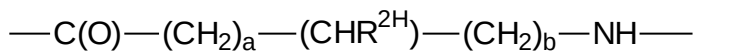
[00147] 9. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 8, em que pelo menos uma das unidades de aminoácido hidrofílicas é derivada de um aminoácido transportando um grupo -$(CH_2)_c$-COOH, em que c é um número inteiro de 0 a 6, de preferência de 1 a 6, como a cadeia lateral hidrofílica;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00148] 10. O composto conjugado, de acordo com o item 3 ou 6, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas A^{1H}, independentemente para cada ocorrência, e A^{3H} têm a estrutura representada pela fórmula (4A) ou (4B):

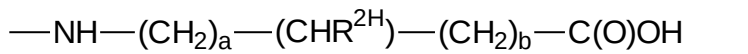


(4A)

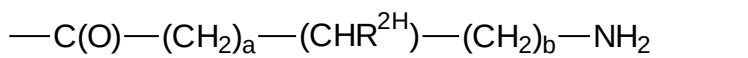


(4B)

e a unidade de aminoácido hidrofílica A^{2H} tem a estrutura representada pela fórmula (4C) ou (4D):



(4C)



(4D)

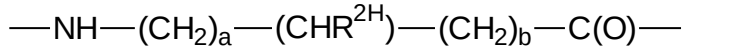
em que, independentemente para cada unidade de aminoácido,

a é um número inteiro de 0 a 6, b é um número inteiro de 0 a 6, com a condição de que a soma a+b não seja superior a 6; e

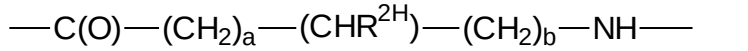
R^{2H} é um substituinte hidrofílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00149] 11. O composto conjugado, de acordo com o item 4, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas A^{4H} e A^{5H} têm a estrutura representada pela fórmula (4A) ou (4B):

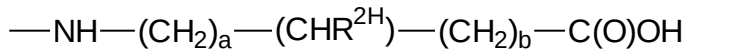


(4A)

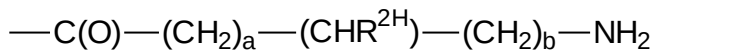


(4B)

e a unidade de aminoácido hidrofílica A^{6H} tem a estrutura representada pela fórmula (4C) ou (4D):



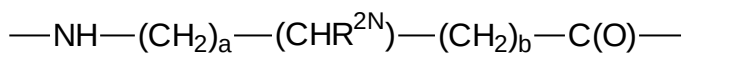
(4C)



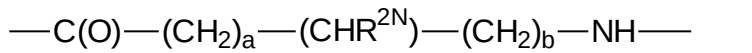
(4D)

em que, independentemente para cada unidade de aminoácido,
a é um número inteiro de 0 a 6, b é um número inteiro de 0 a 6, com a condição de que a soma a+b não seja superior a 6; e
R^{2H} é um substituinte hidrofílico;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00150] 12. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 3, 4 e 6 a 11, em que a unidade de aminoácido A^{1N} derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica tem preferencialmente a estrutura representada pela fórmula (4E) ou (4F):



(4E)



(4F).

em que
a é um número inteiro de 0 a 6, b é um número inteiro de 0 a 6, com a condição de que a soma a+b não seja superior a 6; e R^{2N} é H ou um substituinte não hidrofílico.

[00151] 13. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 3 e 6 a 12, em que R^{H} compreende um número total de 3 a 10, mais preferencialmente 3 a 5, e ainda mais preferencialmente 3 unidades de aminoácido hidrofílicas;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00152] 14. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 13, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presente, a unidade A^{N}, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento -C(O)-,

cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia -NH-C(O)-NH- com grupos amino de duas unidades de aminoácido adjacentes compreendidas por R^H ou com um grupo amino da porção de ligação L e um grupo amino de uma unidade de aminoácido compreendida por R^H;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00153] 15. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 14, em que a porção R^H compreende pelo menos uma unidade de acoplamento -C(O)- formando uma ligação de ureia –NH-C(O)-NH- com grupos amino de dois grupos adjacentes unidades de aminoácidos compreendidas por R^H ou com um grupo amino da porção de ligação L e um grupo amino de uma unidade de aminoácido compreendida por R^H;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00154] 16. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 4 e 6 a 12, em que a porção R^H tem uma estrutura representada pela fórmula (5A), (5B), (5C) ou (5D):

$$–C(O)-(CH_2)_d-CHR^{3H}-(CH_2)_e-NH-C(O)-(CH_2)_f-CHR^{4H}-(CH_2)_g-NH-C(O)-NH-(CH_2)_h-CHR^{5H}-(CH_2)_i-COOH \quad (5A),$$

em que

R^{3H} a R^{5H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

d é um número inteiro de 0 a 3, e é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma d+e não seja superior a 3;

f é um número inteiro de 0 a 3, g é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma f+g não seja superior a 3;

h é um número inteiro de 0 a 3, i é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma h+i não seja superior a 3;

$$–C(O)-(CH_2)_j-CHR^{6H}-(CH_2)_k-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^{7H}-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_p-CHR^{8H}-(CH_2)_q-NH_2 \quad (5B),$$

em que

R^{6H} a R^{8H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

j é um número inteiro de 0 a 3, k é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma j+k não seja superior a 3;

m é um número inteiro de 0 a 3, n é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma m+n não seja superior a 3;

p é um número inteiro de 0 a 3, q é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma p+q não seja superior a 3;

$–C(O)-(CH_2)_d-CHR^{3N}-(CH_2)_e-NH-C(O)-(CH_2)_f-CHR^{4H}-(CH_2)_g-NH-C(O)-NH-(CH_2)_h-CHR^{5H}-(CH_2)_i-COOH$ (5C),

em que

R^{3N} é H ou um substituinte não hidrofílico;

R^{4H} e R^{5H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

d é um número inteiro de 0 a 3, e é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma d+e não seja superior a 3;

f é um número inteiro de 0 a 3, g é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma f+g não seja superior a 3;

h é um número inteiro de 0 a 3, i é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma h+i não seja superior a 3;

$–C(O)-(CH_2)_j-CHR^{6N}-(CH_2)_k-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^{7H}-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_p-CHR^{8H}-(CH_2)_q-NH_2$ (5D),

em que

R^{6N} é H ou um substituinte não hidrofílico;

R^{7H} e R^{8H} são independentemente um substituinte hidrofílico;

j é um número inteiro de 0 a 3, k é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma j+k não seja superior a 3;

m é um número inteiro de 0 a 3, n é um número inteiro de 0 a 3, com o proviso que a soma m+n não é maior que 3;

p é um número inteiro de 0 a 3, q é um número inteiro de 0 a 3, com a condição de que a soma p+q não seja superior a 3;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00155] 17. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 11 a 16, em que cada substituinte hidrofílico compreende, independentemente para cada ocorrência, pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino, um grupo ácido carboxílico, um grupo hidróxi, um grupo guanidino, um grupo amido e um grupo ureia, ou de isosters destes grupos;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00156] 18. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 11 a 16, em que cada substituinte hidrofílico é independentemente selecionado a partir de um grupo $-(CH_2)_c-COOH$, um grupo $-(CH_2)_c-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos, um grupo $-(CH2)_c-CH(NH_2)-COOH$, um grupo $-(CH_2)_c-NH-C(O)-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos e um grupo $-(CH_2)_c-NH-C(NH)-NH_2$ ou derivados N-metilados dos mesmos, em que c é um número inteiro de 0 a 6;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00157] 19. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 11 a 18, em que pelo menos um substituinte hidrofílico é um grupo $-(CH_2)_c-COOH$, em que c é um número inteiro de 0 a 6; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00158] 20. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 12 a 19, em que o substituinte não hidrofílico é um grupo alquila ou um grupo aralquila;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00159] 21. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 19, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas na porção $-R^H$ são, cada qual independentemente derivadas de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap),

ácido 2,4-diaminobutanóico (Dab), ornitina (Orn), lisina (Lys), ácido 4-aminopiperidina-4-carboxílico (Apc4), ácido 3-aminopiperidina-3-carboxílico (Apc3), ácido 2-aminopiperidina-2-carboxílico (Apc2), ácido aspártico (Asp), ácido homoglutâmico (Hgl), ácido glutâmico (Glu), ácido 2,3-diaminossucínico, ácido diaminopentanodioico, ácido diamino-hexanodioico, ácido diamino-heptanodioico, ácido diaminooctanodioico, treonina (Thr) e citrulina (Cit), e em que os aminoácidos estão preferencialmente na configuração D;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00160] 22. O composto conjugado, de acordo com o item 21, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas na porção R^H são, cada qual independentemente derivadass de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), e em que os aminoácidos estão preferencialmente na configuração D;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00161] 23. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 4 e 6 a 22, em que qualquer unidade de aminoácido derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica na porção R^H é derivada de um aminoácido selecionado a partir de glicina (Gly), fenilalanina (Phe), β-alanina (β-Ala) e ácido amino-hexanóico (Ahx);

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00162] 24. O composto conjugado do item 4, em que, na fórmula (3E), cada um dentre A^{4H}, A^{5H} e A^{6H} é, independentemente, uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), e cada um de X^{4H} e X^{5H} é independentemente uma ligação ou uma

unidade de acoplamento –C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00163] 25. O composto conjugado do item 24, em que a unidade de aminoácido A^{4H} é derivada de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), A^{5H} e A^{6H} são unidades de aminoácidos derivadas de ácido glutâmico, X^{4H} é uma ligação e X^{5H} é selecionado a partir de uma ligação e uma unidade de acoplamento -C(O)-, cujo acoplamento unidade forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes; ou

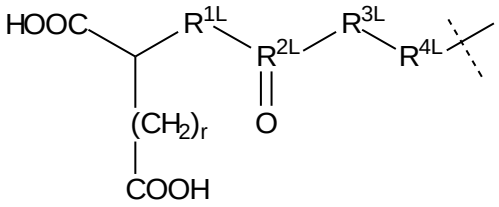
a unidade de aminoácido A^{4H} é derivada de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu), e citrulina (Cit), A^{5H} e A^{6H} são unidades de aminoácidos derivadas de citrulina, e X^{4H} e X^{5H} são cada um uma ligação;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00164] 26. O composto conjugado do item 4, em que, na fórmula (3F), A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de glicina (Gly), fenilalanina (Phe), β-alanina (β-Ala) e ácido amino-hexanóico (Ahx), A^{5H} e A^{6H} são independentemente derivados de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ornitina (Orn), lisina (Lys), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu) e citrulina (Cit), e cada um de X^{4H} e X^{5H} é independentemente uma ligação ou uma unidade de acoplamento –C(O)-, cuja unidade de acoplamento forma uma ligação de ureia com grupos amino de duas unidades de aminoácidos adjacentes;

ou um farmaceuticamente aceitasal capaz do mesmo.

[00165] 27. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 26, em que a porção de ligante R^L tem uma estrutura representada pela fórmula (6):



(6)

em que

r é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2;

R^{1L} é CH_2, NH ou O, preferencialmente NH;

R^{2L} é C ou P (OH), preferencialmente C;

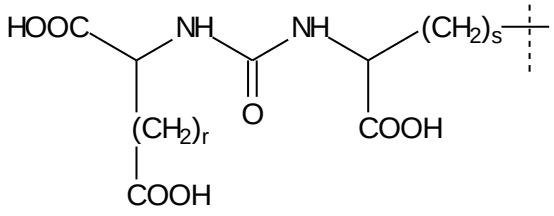
R^{3L} é CH_2, NH ou O, preferencialmente NH;

R^{4L} é um grupo C1 a C7 alcanodiila linear que transporta um substituinte –COOH;

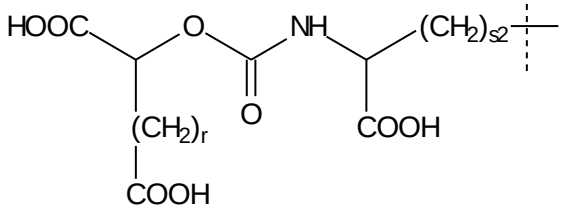
e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

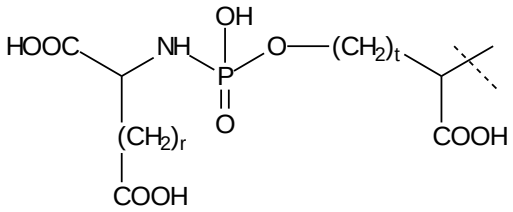
[00166] 28. O composto conjugado, de acordo com o item 27, em que a porção de ligante R^L tem uma estrutura representada pela fórmula (6A), (6B), (6C) ou (6D):



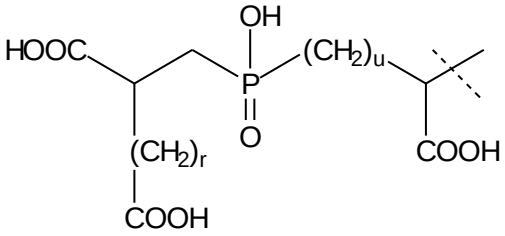
(6A)



(6B)



(6C)



(6D)

em que

r é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2;

s é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2 ou 4;

s2 é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 4;

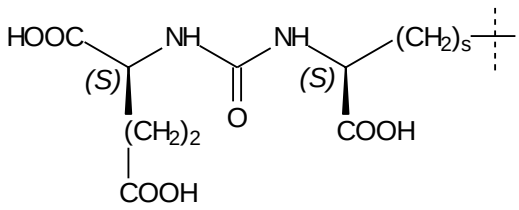
t é um número inteiro de 1 a 4, preferencialmente 1 a 3, mais preferencialmente 1 ou 3;

u é um número inteiro de 1 a 4, preferencialmente 1 a 3, mais preferencialmente 1;

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00167] 29. O composto conjugado, de acordo com o item 27, em que a porção de ligante R^L tem uma estrutura representada pela fórmula (6E):



(6E)

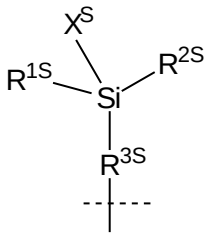
em que

s é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2 ou 4;

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00168] 30. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 29, em que a porção de SiFA R^{SiFA} tem uma estrutura representada pela fórmula (7):



(7)

em que

X^S é F, OH ou H, de preferência F;

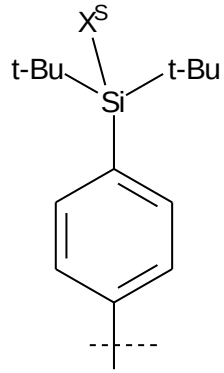
R^{1S} e R^{2S} são independentemente um grupo C3 a C10 alquil linear ou ramificado, preferencialmente R^{1S} e R^{2S} são independentemente selecionados a partir de isopropila e terc-butila, e mais preferencialmente R^{1S} e R^{2S} são *terc*-butila;

R^{3S} é um grupo C1 a C20 hidrocarboneto, em que até 3 átomos de carbono podem ser substituídos por um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S; preferencialmente R^{3S} é um grupo C6 a C10 hidrocarboneto que compreende um anel aromático, e que pode compreender uma ou mais unidades alifáticas e em que um átomo de carbono, da mesma forma no anel aromático, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio; mais preferencialmente R^{3S} é um anel de fenila, e mais preferencialmente, R^{3S} é um anel de fenila em que o substituinte contendo Si e a ligação marcada pela linha tracejada estão em uma posição para,

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00169] 31. O composto conjugado, de acordo com o item 30, em que a porção de SiFA R^{SiFA} tem uma estrutura representada pela fórmula (7A):



(7A)

em que

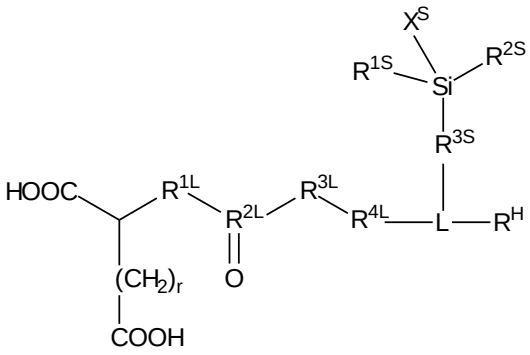
X^S é F, OH ou H, de preferência F;

t-Bu indica um grupo terc-butila; e

a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00170] 32. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 31, que é representado pela fórmula (1A):

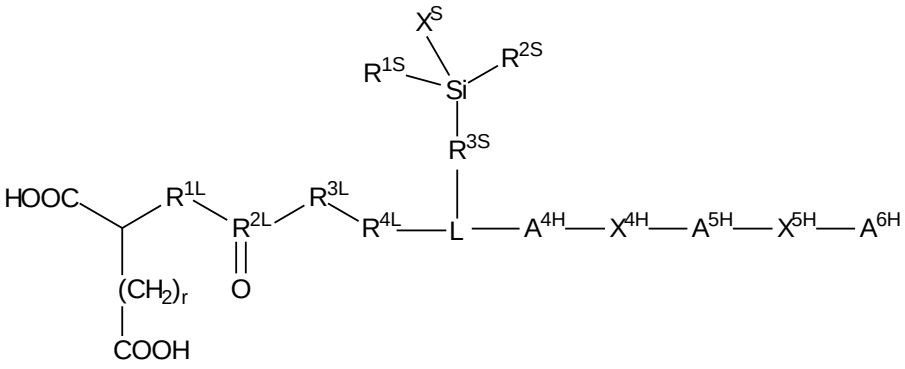


(1A)

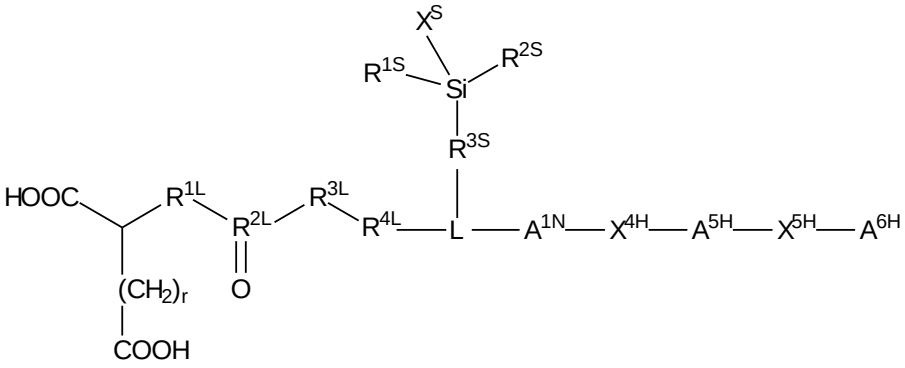
em que as variáveis são definidas como nos itens anteriores; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00171] 33. O composto conjugado de acordo com o item 32, que é

representado pela fórmula (1G) ou (1H):



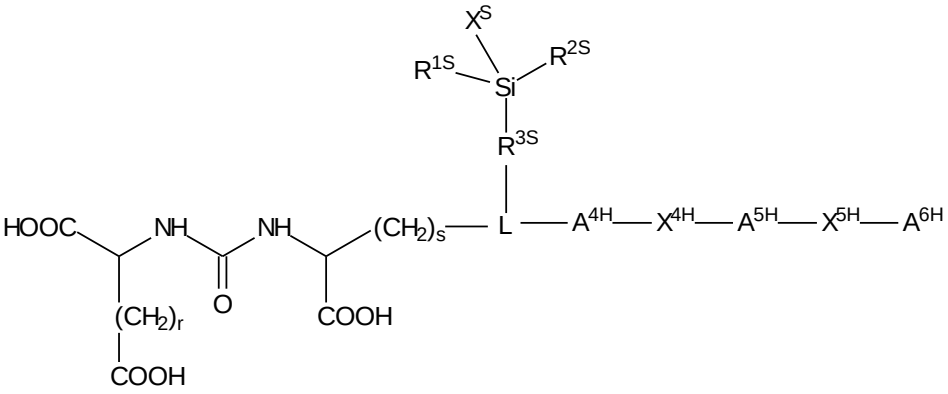
(1G)



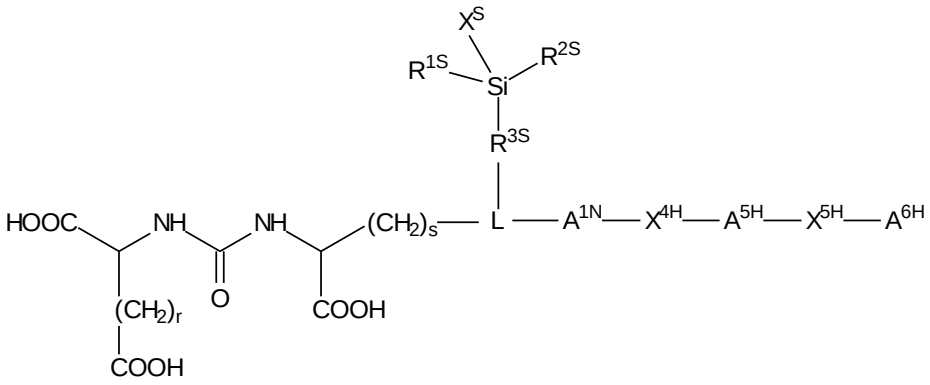
(1H).

em que as variáveis são definidas como nos itens anteriores; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00172] 34. O composto conjugado de acordo com o item 33, que é representado pela fórmula (1I) ou (1J):



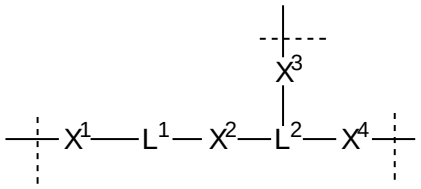
(1I)



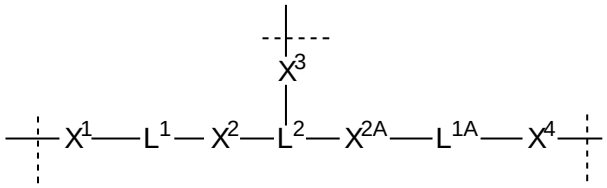
(1J)

em que as variáveis são definidas como nos itens anteriores; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00173] 35. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 34, em que a porção de ligação L tem uma estrutura representada pela fórmula (8A) ou (8B):



(8A)



(8B)

em que

a ligação marcada com uma linha tracejada em X^1 é formada com R^L, a ligação marcada com uma linha tracejada em X^3 é formada com $R^{Si\text{-}FA}$ e a ligação marcada com uma linha tracejada em X^4 é formada com R^H;

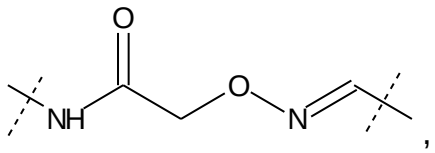
X^1 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina, e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^2 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de

tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina, e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^{2A} é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^3 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éster, uma ligação de éter, uma ligação de amina e um grupo de ligação da fórmula:



,

em que a ligação marcada com uma linha tracejada no grupo NH é formada com L^2 e a outra ligação marcada com uma linha tracejada é formada com R^{SiFA}, de preferência X^3 é umligação de amida;

X^4 é um grupo que forma, em combinação com um grupo –NH- ou grupo –C(O)- contido em uma unidade de aminoácido de $–R^H$, ou tomado em combinação com uma unidade de acoplamento contida em R^H, uma ligação de amida, uma ligação de éster, ligação de tioéster ou ligação de ureia; mais preferencialmente X^4 é –C(O)- ou –NH- e forma uma ligação de amida com um grupo correspondente –NH- ou –C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácidos de R^H que é ligado por meio de X^4;

L^1 é um grupo de ligação divalente que compreende uma cadeia contínua de 6 a 36 átomos que se estende de X^1 a X^2,

em que a referida cadeia é formada por átomos de carbono e heteroátomos opcionais que são selecionados, independentemente para cada ocorrência se mais do que um heteroátomo estiver presente, a partir de N, O e S, e

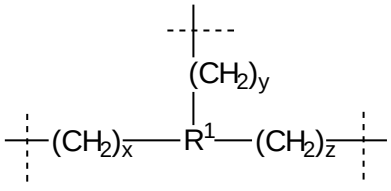
em que a cadeia pode compreender um ou mais grupos cíclicos ou heterocíclicos divalentes, caso em que todos os átomos do anel são contados como átomos da cadeia contínua;

L^{1A} é um grupo de ligação divalente compreendendo uma cadeia contínua de 6 a 24 átomos se estendendo de X^{2A} a X^4, em que a referida cadeia é formada por átomos de carbono e heteroátomos opcionais que são selecionados, independentemente para cada ocorrência se mais do que um heteroátomo estiver presente, a partir de N, O e S, e em que a cadeia pode compreender um ou mais grupos divalentes cíclicos ou heterocíclicos, caso em que todos os átomos do anel são contados como átomos da cadeia contínua; e

L^2 é uma porção trivalente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00174] 36. O composto conjugado, de acordo com o item 35, em que L^2 é representado pela fórmula (9):



(9)

em que

R^1 é selecionado a partir de N, CR^2, em que R^2 é H ou C1-C6 alquila, e de um grupo carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 7 membros; preferencialmente R^1 é selecionado a partir de N e CH, e mais preferencialmente R^1 é CH;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_x$ é formada com X^2 e x é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente 0 ou 1, e mais preferencialmente 0;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_y$ é formada com X^3, e y é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1; e

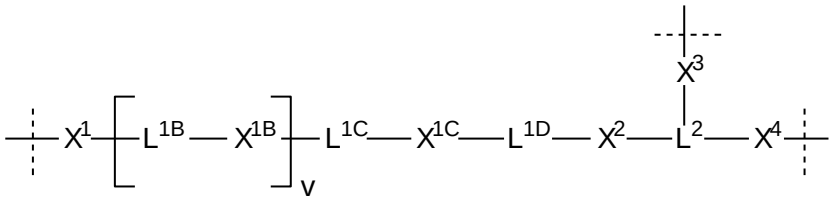
a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_z$ é formada com X^4 ou X^{2A}, respectivamente, e z é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00175] 37. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 35 ou 36, em que X^1 é uma ligação de amida;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

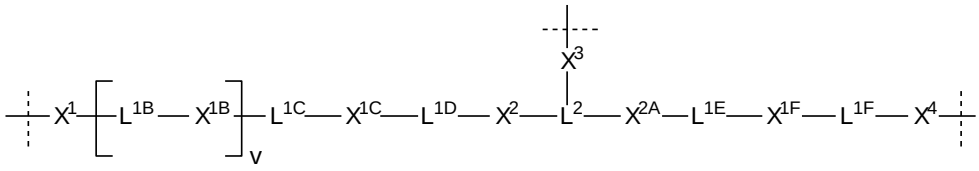
[00176] 38. O composto conjugado de acordo com qualquer um dos itens 35 a 37, em que X^2 é uma ligação de amida; X^{2A} é uma ligação de amida; X^3 é uma ligação de amida; e X^4 é -C(O)- ou -NH- e forma uma ligação de amida com um grupo correspondente –NH- ou -C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácido de R^H que está ligada por meio de X^4;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00177] 39. O composto conjugado, de acordo com o item 38, em que a porção trivalente L^2 e os grupos funcionais necessários para formar a ligação de amida X^2 e a ligação de amida X^3, e para formar uma ligação de amida com um grupo correspondente –NH- ou -C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácido de R^H ou a ligação de amida X^{2A} é fornecida por um aminoácido selecionado a partir de Dap, Dab, Orn, Lys, Asp, Glu e Hgl; e em que o aminoácido está preferencialmente na configuração D;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00178] 40. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 39, em que a porção de ligação L tem uma estrutura representada pela fórmula (10A) ou (10B):



(10A)



(10B)

em que:

X^1, X^2, X^{2A}, X^3, X^4 e L^2 são como definidos em qualquer um dos itens 35 a 39;

v é 0 ou 1;

L^{1B} é um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

L^{1C} e L^{1F} são independentemente um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

L^{1D} e L^{1E} são independentemente um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

X^{1B} é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e é de preferência uma ligação de amida; e

X^{1C} e X^{1F} são independentemente selecionados a partir de uma liga-

ção de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e são de preferência uma ligação de amida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00179] 41. O composto conjugado, de acordo com o item 40, em que o(s) substituinte(s) opcional(is) de L^{1B}, L^{1C}, L^{1D}, L^{1E} e L^{1F} é(são) independentemente selecionados a partir de -OH, $-OCH_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-NH_2$, -NHR, $-NHC(NH)NH_2$, fenila, piridinila, naftila, $-CH_2$-fenila, $-CH_2$-piridinila e $-CH_2$-naftila, em que o grupo R no substituinte –NHR é um grupo acila e em que qualquer grupo fenila pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, preferencialmente –F ou –I e –OH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00180] 42. O composto conjugado, de acordo com o item 41, em que o(s) substituinte(s) opcional(is) de L^{1B} é(são) independentemente selecionado(s) a partir de -COOH, $-NH_2$, $-CH_2$-fenila, $-CH_2$pridinila e $-CH_2$-naftila, em que qualquer grupo fenila pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, de preferência –F ou –I e –OH;

e em que o(s) substituinte(s) opcional(is) de L^{1C}, L^{1D}, L^{1E} e L^{1F} é(são) independentemente selecionado(s) a partir de –COOH, -NHR e $-NH_2$, em que o grupo R é um grupo acila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00181] 43. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 40 a 43, em que

X^{1B} é selecionado a partir de uma ligação de amida e uma ligação de ureia e é de preferência uma ligação de amida; e

X^{1C} e X^{1F} são independentemente selecionados a partir de uma ligação de amida e uma ligação de ureia e são preferencialmente uma li-

gação de amida;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00182] 44. O composto conjugado, de acordo com o item 40, em que v é 1 e
$–X^1\text{-}L^{1B}\text{-}X^{1B}\text{-}L^{1C}\text{-}X^{1C}\text{-}L^{1D}\text{-}X^2-$ é representado pelo grupo divalente da fórmula (11A) ou (11B)

$$*–C(O)–NH–R^3–NH–C(O)–R^4–C(O)–NH–R^5–NH–C(O)– \quad (11A)$$

$$*–C(O)–NH–R^6–NH\text{-}C(O)\text{-}R^7–NH\text{-}C(O)–R^8–NH–C(O)– \quad (11B)$$

em que
R^3 a R^8 são independentemente selecionados a partir de C2 a C8 alcanodiila, de preferência C2 a C8 alcanodiila linear, cujos grupos alcanodiila podem ser substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de –OH, $–OCH_3$, –COOH, $–COOCH_3$, $–NH_2$, -NHR e $–NHC(NH)NH_2$, em que R é um grupo acila como definido acima, e em que * marca o terminal X^1 do grupo;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00183] 45. O composto conjugado, de acordo com o item 40 ou 44, em que $-X^{2A}\text{-}L^{1E}\text{-}X^{1F}\text{-}L^{1F}\text{-}X^4-$ pode ser representado pelo grupo divalente da fórmula (11C), (11D) ou (11E):

$$–C(O)–NH–R^9–NH–C(O)–R^{10}–C(O)–NH–* \quad (11C)$$

$$–C(O)–NH–R^{11}–C(O)\text{-}NH\text{-}R^{12}–C(O)\text{-}NH–* \quad (11D)$$

$$-NH\text{-}C(O)\text{-}R^{13}\text{-}\ NH\text{-}C(O)\text{-}R^{14}\text{-}\ NH\text{-}C(O)\text{-}* \quad (11E)$$

em que
R^9 a R^{14} são independentemente selecionados a partir de C1 a C8 alcanodiila, de preferência C1 a C8 alcanodiila linear, cujos grupos alcanodiila podem ser substituídos por um ou mais substituintes indepen-

dentemente selecionados a partir de –OH, $–OCH_3$, –COOH, $–COOCH_3$, $–NH_2$, -NHR e $-NHC(NH)NH_2$, em que R é um grupo acila;
e em que * marca o terminal X^4 do grupo.

[00184] 46. O composto conjugado ou sal, de acordo com o item 44 ou 45, em que v é 1 e
$–X^1\text{-}L^{1B}\text{-}X^{1B}\text{-}L^{1C}\text{-}X^{1C}\text{-}L^{1D}\text{-}X^2-$ é representado pelo grupo divalente da fórmula (12A) ou (12B):

$$*–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{15}–NH–C(O)–R^{16}–C(O)–NH–R^{17}–CH(COOH)–NH–C(O)– \quad (12A)$$

$$*–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{18}–NH–C(O)–R^{19}–NH–C(O)–R^{20}–CH(COOH)–NH–C(O)– \quad (12B)$$

em que
R^{15} a R^{20} são independentemente selecionados a partir de C2 a C8 alcanodiila, de preferência C2 a C8 alcanodiila linear, e R^{16} ou R^{19} é opcionalmente substituído por –NHR, em que R é um grupo acila como definido acima, e em que * marca o terminal X^1 do grupo;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00185] 47. O composto conjugado, de acordo com qualquer um dos itens 44 a 46, em que $-X^{2A}\text{-}L^{1E}\text{-}X^{1F}\text{-}L^{1F}\text{-}X^4-$ é representado pelo grupo divalente da fórmula (12C), (12D) ou (12E):

$$–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{21}–NH–C(O)–R^{22}–C(O)–NH–* \quad (12C)$$

$$–C(O)–NH–CH(COOH)–R^{23}–C(O)\text{-}NH–R^{24}–C(O)–NH–* \quad (12D)$$

$$–NH\text{-}C(O)–R^{25}–\ NH–C(O)\text{-}R^{26}–\ NH–C(O)–* \quad (12E)$$

em que
R^{21} a R^{22} são independentemente selecionados a partir de C1 a C8 alcanodiila, de preferência C1 a C8 alcanodiila linear, e R^{22} ou R^{24} é

opcionalmente substituído por –NHR, em que R é um grupo acila, R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados a partir de C1 a C3 alcanodiila, de preferência C1 a C3 alcanodiila linear, e em que * marca o terminal X^4 do grupo.

[00186] 48. O composto conjugado ou sal de acordo com qualquer um dos itens 1 a 47, que tem um valor $logD_{7,4}$ na faixa de -1,5 a -4, mais preferencialmente -2,0 a -3,5, ainda mais preferencialmente -2,5 a -3,5.

[00187] 49. Uma composição farmacêutica ou de diagnóstico que compreende ou consiste em um ou mais compostos ou sais conjugados de acordo com qualquer um dos itens 1 a 48.

[00188] 50. Um composto conjugado ou sal, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 48, para uso em medicina.

[00189] 51. Um composto ou sal conjugado de acordo com qualquer um dos itens 1 a 48 para uso em um método de diagnóstico, tratamento ou diagnóstico e tratamento

(a) câncer incluindo câncer de próstata; ou

(b) neoangiogênese/angiogênese.

Exemplos

[00190] Os exemplos ilustram a invenção. Devido à presença de uma porção de SiFA e uma porção de ligação ao PSMA, os compostos conjugados da presente invenção são da mesma forma referidos como "ligantes de SiFA-PSMA" no contexto dos exemplos.

1. Materialse métodos

1.1 Síntese e caracterização de compostos

[00191] Para a síntese de peptídeo de fase sólida (SPPS), a resina de cloreto de 2-clorotritila (2-CTC) foi comprada de *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* (Steinheim, Germany) enquanto os aminoácidos protegidos foram obtidos de *Iris Biotech GmbH* (Marktredwitz, Germany), *Carbolution Chemicals GmbH* (St. Ingbert, Germany) ou *Bachem AG*

(Bubendorf, Switzerland). Outros reagentes e solventes foram comprados de *Sigma-Aldrich Chemie GmbH*, *VWR International GmbH* (Darmstadt, Germany), *Alfa Aesar GmbH & Co. KG* (Karlsruhe, Germany), *Merck KGaA* (Darmstadt, Germany) ou *ACROS Organics BVBA* (Geel, Belgium) no grau de qualidade “para síntese”. Di-terc-butildifluorossilano como material de partida para a síntese de blocos de construção de SiFA foi fornecido por *Fluorochem Ltd*. (Hadfield, Reino Unido).

[00192] Para cromatografia em camada fina analítica (anal.) (TLC) de misturas reacional, uma amostra foi cromatografada em uma placa de sílica gel 60 F_{254} (*Merck KGaA*), que foi posteriormente analisada sob luz ultravioleta (UV) (λ = 254 nm) ou exposta a $KMnO_4$ básico.

[00193] A cromatografia de coluna instantânea manual foi realizada utilizando sílica gel (60 Å, tamanho de partícula de malha 230-400, tamanho de partícula de 40-63 µm) obtida de *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* enquanto a cromatografia instantânea automatizada foi realizada em um sistema Biotage SP1 HPFC equipado com uma Coluna SNAP KPC18-HS (12 g, 93 Å, 382 m2/g, 12 mL/min) de Biotage AB (Uppsala, Sweden).

[00194] Caracterização analítica e a purificação preparativa (prep.) de compostos orgânicos foram realizadas em sistemas de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) de *Shimadzu Deutschland GmbH* (Neufahrn bei Freising, Germany) consistindo em bombas de gradiente (dois LC-20AD ou um LC-20AT), um controlador de sistema (CBM-20A), um forno de coluna (CTO-20A) e um detector de UV/Vis (SPD-20A). O software LabSolutions por *Shimadzu Deutschland GmbH* foi usado para visualização e análise dos cromatogramas. Colunas para HPLC de fase reversa anal. e prep. (RP) foram compradas de *Macherey Nagel GmbH &* Co. KG (Düren, Germany), incluindo um Nucleosil 100 5 C18 (coluna I, 125 × 4,6 mm, 5 µm, 1 mL/min), e de CS-

Chromatographie Service GmbH (Langerwehe, Germany), incluindo um MultoKrom 100-5 C18 (coluna II, 125 × 4,6 mm, 5 µm, 1 mL/min), um Multospher 100 RP 18-5µ (coluna III, 125 × 4,6 mm , 5 µm, 1 mL/min), um MultoKrom 100-5 C18 (coluna IV, 250 × 10 mm, 5 µm, 5 mL/min), um MultoHigh 100 RP 18-5µ (coluna V, 250 × 10 mm, 5 µm, 5 mL/min) e um Multospher 100 RP 18-5µ (coluna VI, 250 × 10 mm, 5 µm, 5 mL/min). Os compostos orgânicos analisados foram eluídos aplicando diferentes gradientes de 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) em água (v/v, solvente A) e 0,1% de TFA, bem como 5% de água em acetonitrila (MeCN, v/v/v, solvente B) em um fluxo constante. A análise de espectrometria de massa (MS) de ionização por eletropulverização (ESI) de compostos orgânicos foi conduzida em um espectrômetro de massa Express^{L} CMS (Advion Inc., Ithaca, Estados Unidos).

1.2 Equipamento de Radiorrotulagem

[00195] [^{125}I]NaI como uma solução básica (74 TBq/mmol, 3,1 GBq/mL, 40 mM NaOH) foi comprado de Hartmann Analytic GmbH (Braunschweig, Germany) enquanto [^{18}F]fluoreto aquoso (aq.) (aprox. 0,6 2,0 GBq/mL) foi fornecido por Klinikum rechts der Isar (Munique, Germany).

[00196] Para a fixação de [^{18}F]fluoreto, um cartucho Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Plus Light (46 mg de sorvente/cartucho, tamanho de partícula de 40 µm) de Waters GmbH (Eschborn, Germany) foi usado. Com [^{18}F]fluoreto carregado de QMA foram secos por enxágue dos cartuchos com MeCN anidroso (anidr) no grau de qualidade “≥99,9%, para síntese de DNA” (VWR International GmbH). A eluição do [^{18}F]fluoreto seco do QMA foi alcançada usando uma solução de Kryptofix® 222 no grau de qualidade "para síntese" (Merck KGaA) e KOH na qualidade "99,99%, grau de semicondutor" (Sigma-Aldrich Chemie GmbH) em MeCN anidroso (“≥99,9%, para síntese de DNA”). A neutralização parcial do eluato contendo [^{18}F]fluoreto foi realizada

com uma solução de ácido oxálico no grau de qualidade “99,999%, base de metais de traço” (Sigma-Aldrich Chemie GmbH) em MeCN anidroso (“≥99,9%, para síntese de DNA”). Os ligantes SiFA-PSMA a serem marcados foram adicionados como soluções em dimetilsulfóxido anidroso (DMSO) no grau de qualidade “≥99,9%” (Sigma-Aldrich Chemie GmbH). Para extração em fase sólida (SPE) de ligantes SiFA-PSMA rotulados por ^{18}F, um cartucho Oasis HLB Plus Light (30 mg de sorvente/cartucho, tamanho de partícula de 30 µm) da Waters GmbH foi usado. O ligante de referência rotulado por ^{125}I **XII** foi purificado por meio de SPE com um cartucho Sep-Pak C18 Plus Short (360 mg de sorvente/cartucho, tamanho de partícula de 55 105 µm) da mesma forma comprado de Waters GmbH.

[00197] Caracterização analítica e purificação preparativa de compostos radiorrotulados foram realizadas em um Multospher 100 RP 18-5µ (coluna III, 125 × 4,6 mm, 5 µm, 1 mL/min) em um sistema de HPLC (Shimadzu Deutschland GmbH) consistindo em bombas de gradiente (dois LC-20AD), um amostrador automático (SIL-20AHT), um controlador de sistema (CBM-20A), um forno de coluna (CTO-10ASVP), um detector de UV/Vis (SPD-20A) e um monitor de fluxo de rádio LB 500 HERM com detector de NaI (Berthold Technologies GmbH & Co.KG, Bad Wildbad, Germany). O software LabSolutions por Shimadzu Deutschland GmbH foi novamente usado para visualização e análise de cromatogramas. Para a eluição dos compostos radiorrotulados, os mesmos solventes introduzidos anteriormente (solvente A e solvente B) foram aplicados em diferentes gradientes e em fluxo constante. A quantificação da atividade foi realizada usando um contador gama automático 2480 WIZARD^2 (PerkinElmer Inc., Waltham, Estados Unidos).

1.3 Cultura de células e animais

[00198] As células LNCaP que expressam PSMA (linhagem de cé-

lulas de carcinoma da próstata humana) foram compradas no *Leibniz-Institute German Collection of Microorganisms and Cell Cultures* (Braunschweig, Germany).

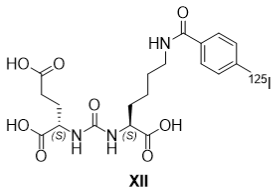
1.4 Radiorrotulagem

1.4.1 Rotulagem de ^{18}F de compostos contendo SiFA

[00199] A rotulagem de ^{18}F de compostos contendo SiFA foi realizada seguindo um protocolo publicado anteriormente com pequenas mudanças (C. Wängler, S. Niedermoser, J. Chin, K. Orchowski, E. Schirrmacher, K. Jurkschat, L. Iovkova-Berends, A. P. Kostikov, R. Schirrmacher, B. Wängler, nature protocols 2012, 7, 1946). Antes da rotulagem com ^{18}F, um kit de coquetel de eluição [K+@2.2.2]OH− foi preparado dissolvendo-se Kryptofix®222 (51,25 mg, 136 µmol, 1,1 eq.) com 1 M de KOH (125 µL, 125 µmol, 1,1 eq.) em água (1 mL) e liofilização da mistura. A fim de obter condições de rotulagem a seco para radiofluoração, [^{18}F]fluoreto aquoso foi carregado em um cartucho Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Plus Light, pré-condicionado (precon) com água (10 mL). Após secagem com ar (2 × 20 mL), o cartucho foi lentamente enxaguado com MeCN anidroso (10 mL) e subsequentemente seco com ar (2× 20 mL) novamente. O kit [K+@2.2.2]OH− preparado foi dissolvido em MeCN anidroso (750 µL) e uma parte deste coquetel (500 µL) foram usados para eluir o [^{18}F]fluoreto seco do cartucho. Posteriormente, o eluato foi parcialmente neutralizado pela adição de 1 M de ácido oxálico em MeCN anidroso (30 µL, 30 µmol). Toda a mistura ou alíquotas foram incubadas com o composto contendo SiFA em DMSO anidroso (1 mM, 20 30 µL, 20 30 nmol) durante 5 min em temperatura ambiente (rt). A mistura reacional foi também diluída com solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH = 3 com HCl aq., 10 mL) e passada através de um cartucho Oasis HLB Plus Light, pré-. com etanol absoluto (abs.) (EtOH, 10 mL) e água (10 mL). Finalmente, o cartucho foi enxaguado com água (10

mL) ou PBS (10 mL), seco com ar (20 mL) e o composto radiofluorado foi eluído com uma mistura de EtOH abs./água (1:1, v/v, 200 350 µL). A pureza radioquímica do composto contendo SiFA rotulado por ^{18}F foi determinada por rádio-RP-HPLC e/ou rádio-TLC.

1.4.2 Rotulagem ^{125}I do precursor do composto de referência **X**



XII

Fórmula Química : $C_{19}H_{24}{}^{125}IN_3O_8$
Peso Molecular : 547.32 g/mol

[00200] Para estudos *in vitro*, o ligante de referência radioiodado [^{125}I]L-Glu-uL-Lys(pI-BA) (**XII**) foi gerado de acordo com um protocolo publicado anteriormente (M. Weineisen, J. Simecek, M. Schottelius, M. Schwaiger, H.-J. Wester, EJNMMI research 2014, 4, 63). A preparação inicial de ácido peracético foi obtida pela mistura de 30% de H_2O_2 (130 µL) com ácido acético (50 µL) e incubação da mistura durante 2 horas em temperatura ambiente. Posteriormente, o composto de referência precursor **X** (aprox. 0,1 mg) foi dissolvido em uma solução de ácido peracético (20 µL), ácido acético (10 µL), MeCN (20 µL) e [^{125}I]NaI básico (5 µL, 40 mM de NaOH, 13,8 MBq, 74 TBq/mmol). A mistura reacional foi incubada durante 15 minutos em temperatura ambiente e subsequentemente carregada em um cartucho Sep-Pak C18 Plus Short, com metanol pré-condicionado (MeOH, 10 mL) e água (10 mL). Após enxaguar o cartucho com água (10 mL) e ar (2× 20 mL), o produto radioiodado foi eluído com uma mistura de EtOH abs./MeCN (1:1, v/v, 1,5 mL) e evaporado até à secura sob uma corrente suave de nitrogênio. O resíduo foi redissolvido em TFA (400 µL) e incubado durante 30 minutos em temperatura ambiente. Finalmente, o solvente foi evaporado até a secura, o resíduo dissolvido em MeCN/água (1:5, v/v, 400 µL) e purificado por meio de rádio-RP-HPLC proporcionando uma solução do ligante de referência radioiodado **XII** (3,85 MBq). Após de-

terminação da atividade de um volume definido, uma solução de 2 nM do composto de referência **XII** foi preparada por diluição com solução salina balanceada por Hanks (HBSS, adicionar 1% de albumina de soro bovino (BSA), v/v).

rádio-RP-HPLC preparativa (coluna III, 20-40% B em A, 20 min): t_R = 12,1 min.

1.5 Avaliação *in vitro*

1.5.1 Determinação de IC_{50}

[00201] As células LNCaP foram cultivadas em Meio Eagle Modificado por Dulbecco/Mistura de Nutriente F-12 (DMEM/F-12, adicionar 10% de soro de bezerro fetal (FCS), v/v) e mantidas a 37°C em uma atmosfera umidificada de 5% de CO_2. Para a determinação da afinidade de ligação ao PSMA (IC_{50}), as células foram colhidas 24 ± 2 h antes da experiência e semeadas em placas de 24 cavidades ($1,5 \times 10^5$ células em 1 mL/cavidade). Após a remoção do meio de cultura, as células LNCaP foram tratadas com HBSS (adicionar 1% de BSA, v/v, 4°C, 500 µL) e subsequentemente deixadas 15 min em gelo para equilíbrio em HBSS (adicionar 1% de BSA, v/v, 4°C, 200 µL). Posteriormente, a solução de ligante de SiFA-PSMA em HBSS na concentração apropriada (10^{-4} 10^{-10} M, 25 µL), bem como uma solução de 2 nM do composto de referência radioiodado **XII** em HBSS (adicionar 1% de BSA, v/v, 25 µL) foram adicionados, produzindo soluções de 10^{-5}-10^{-11} M do inibidor de SiFA-PSMA nos sobrenadantes das cavidades. Para a série de controle, HBSS (adicionar 1% de BSA, v/v, 25 µL) foi usado em vez da solução de ligante de SiFA-PSMA. Cada concentração e o controle foram preparados em triplicata. Após 1 h de incubação em gelo, o meio de ensaio foi removido e as células foram lavadas com HBSS (200 µL, 4°C). A fração de lavagem foi combinada com o sobrenadante, representando a porção não ligada do competidor **XII**. Posteriormente, as células LNCaP foram tratadas com 1 M de NaOH aquoso

(200 µL) durante pelo menos 10 min e o lisado celular resultante foi removido. As cavidades foram tratadas novamente com 1 M de NaOH aquoso (200 µL) e a porção de lavagem foram combinados com o lisado anterior, proporcionando a fração ligada ao PSMA do radioligante **XII**. Finalmente, o sobrenadante e o lisado foram medidos quanto à atividade em um contador gama. A experiência foi repetida pelo menos três vezes e o valor de IC_{50} calculado usando o software GraphPad PRISM 8.0.2 (Graphpad Software Inc., La Jolla, United States).

1.5.2 Internalização

[00202] As células LNCaP foram cultivadas em DMEM/F-12 (adicionar 10% de FCS, v/v) e mantidas a 37°C em uma atmosfera umidificada de 5% de CO_2. Para estudos de internalização, as células LNCaP foram colhidas 24 ± 2 horas antes da experiência e semeadas em placas de 24 cavidades (1,25 × 10^5 células em 1 mL/cavidade). Após a remoção do meio de cultura, as células foram lavadas com DMEM-F12 (adicionar 5% de BSA, v/v, 500 µL) e deixadas equilibrar em DMEM-F12 (adicionar 5% de BSA, v/v, 200 µL) a 37°C durante 15 min. Cada cavidade foi tratada com DMEM-F12 (adicionar 5% de BSA, v/v, 25 µL) ou uma solução de ácido 2-(fosfonometil)-pentandioico (PMPA) (100 µM em PBS, 25 µL) para bloqueio. Posteriormente, o ligante de SiFA-PSMA rotulado por ^{18}F (5 nM em PBS, 25 µL) foi adicionado e as células foram incubadas durante 1 hora a 37°C. A experiência foi terminada colocando-se a placa de 24 cavidades em gelo durante 3 minutos e remoção do meio de ensaio. Cada cavidade foi enxaguada com HBSS (4°C, 250 µL) e as frações foram combinadas com o meio de ensaio anterior, representando a quantidade de radioligante não ligado. Para a remoção da atividade ligada à superfície, as células LNCaP foram incubadas com solução de PMPA (10 µM em PBS, 4°C, 250 µL) durante 5 minutos e enxaguadas novamente com PBS (250 µL, 4°C). A atividade internalizada foi determinada por incu-

bação de células LNCaP com 1 M de NaOH aquoso (250 µL) durante pelo menos 10 minutos e combinação com a porção de uma etapa de lavagem subsequente com 1 M de NaOH aquoso (200 µL). Cada experiência (controle e bloqueio) foi realizada em triplicata. Finalmente, o sobrenadante, a fração ligada à superfície e o lisado foram medidos quanto à atividade em um contador gama. Todos os estudos de internalização foram acompanhados por estudos de referência usando o composto de referência **XII** (2 nM em HBSS adicionar 1% de BSA, v/v), que foram realizados analogamente. Os dados foram corrigidos para internalização não específica e normalizados para a internalização específica observada para o composto de referência radioiodado.

1.5.3 coeficiente de partição de n-octanol-PBS

[00203] Aproximadamente. 0,5 MBq do ligante de SiFA-PSMA rotulado por ^{18}F foram adicionados em um tubo de ensaio contendo n-octanol (500 µL) e PBS (500 µL, pH = 7,4). Depois de agitar vigorosamente a mistura de duas fases durante 3 minutos em temperatura ambiente, o tubo de teste foi centrifugado em 9.000 rpm durante 5 minutos para obter a separação quantitativa de fases. Finalmente, 150 µL de cada camada foram pipetados e medidos quanto à atividade usando um contador gama. Após repetir a experiência por pelo menos cinco vezes, o coeficiente de partição de n-octanol-PBS $\log D_{7.4}$ foi calculado de acordo com a seguinte fórmula.

$$\log D_{7.4} = \log\left(\frac{\text{cpm } (n\text{-octanol})}{\text{cpm (PBS)}}\right)$$

1.5.4 Ligação a HSA

[00204] Para a determinação da ligação da albumina sérica humana (HSA), uma coluna Chiralpak HSA (50 x 3 mm, 5 µm, H13H-2433) foi usada em uma taxa de fluxo constante de 0,5 mL/min. A fase móvel composta por uma solução de 50 mM de NH_4OAc em água com pH = 7 (solvente C) e isopropanol (solvente D) foi suavemente preparada para cada experiência e usada apenas uma vez. As substâncias de

referência (Tabela 1), bem como os ligantes de SiFA-PSMA analisados foram dissolvidos em uma mistura de solvente C/solvente D (1:1, v/v, 0,5 mg/mL) e eluídos da coluna de HSA (0-3 min: 100% C, 3-20 min: 20% D em C, λ = 254 nm). A coluna foi mantida em temperatura ambiente e cada ciclo foi interrompido após a detecção do sinal para reduzir o tempo de aquisição. As nove substâncias de referência apresentam uma faixa de ligação de HSA de 13% a 99% e foram injetadas consecutivamente para estabelecer uma curva de calibração sigmoidal com o software OriginPro 2018b (Figura 1).

Tabela 1. Substâncias de referência usadas para a calibração da coluna Chiralpak HSA com determinados tempos de retenção t_R correspondentes a uma experiência conduzida exemplar, respectivos valores de literatura de ligação de HSA (K. Yamazaki, M. Kanaoka, Journal of Pharmaceutical sciences **2004**, 93, 1480- 1494) e logarítmico K de valores da literatura de ligação de HSA.

Referência	***t_R* [min]**	**Log *t_R***	**Ligação de Lit. HSA [%]**	**Log *K* HSA**
Álcool benzílico	2,119	0,32613	13,15	-0,82482
Anilina	2,533	0,40364	14,06	-0,79123
Fenol	3,021	0,48015	20,69	-0,58901
Ácido benzóico	3,825	0,58263	34,27	-0,28941
Carbamazepina	3,898	0,59084	75,00	0,46009
4-Nitrofenol	5,043	0,70269	77,65	0,52185
Estradiol	6,918	0,83998	94,81	1,18516
Probenecida	7,474	0,87355	95,00	1,19957
Glibenclamida	28,624	1,45673	99,00	1,69461

[00205] **Figura 1** mostra um gráfico sigmoidal exemplar do logarítmico K da substância de referência do valor da literatura de ligação de HSA versus o respectivo logaritmo do tempo de retenção na coluna Chiralpak HSA.

1.6 Avaliação *in vivo*

[00206] Todas as experiências com animais foram conduzidas de

acordo com os regulamentos gerais de bem-estar animal da Alemanha e as diretrizes institucionais para o cuidado e uso de animais. Para estabelecer xenoenxertos tumorais, células LNCaP (aprox. 10^7) foram ressuspensas em uma mistura de DMEM-F12/Matrigel (200 µL, 1:1, v/v) e inoculadas subcutaneamente no ombro direito de camundongos machos CB-17 SCID de 6 8 semanas de idade. Os animais foram usados para experiências quando o volume do tumor atingiu 4,7 mm de diâmetro (aproximadamente 3-4 semanas após a inoculação).

1.6.1 Estudos de biodistribuição

[00207] Para estudos de biodistribuição, camundongos machos CB-17 SCID portadores de tumor LNCaP anestesiados com isoflurano foram injetados através da veia da cauda com aprox. 1-4 MBq (0,2 nmol) do ligante de SiFA-PSMA rotulado por ^{18}F e sacrificados 1 h p.i. (n = 4-5). Órgãos, tecidos e fluidos corporais selecionados (sangue, coração, pulmão, fígado, baço, pâncreas, estômago sem conteúdo, intestino com conteúdo, rim, glândula suprarrenal, músculo, osso, tumor, glândula salivar e cauda) foram removidos, pesados e medidos para atividades usando um contador gama.

1.6.2 Imagem µPET/CT de animais pequenos

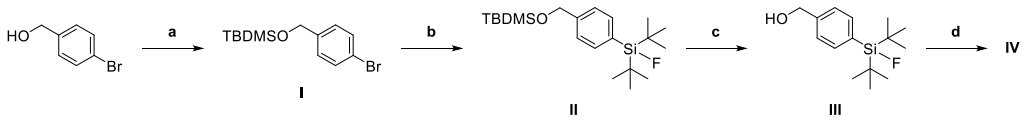
[00208] Para estudos de imagem µPET/CT, camundongos machos CB-17 SCID portadores de tumor LNCaP sob anestesia com isoflurano foram injetados através da veia da cauda com aprox 6 MBq (0,2 nmol) do ligante de SiFA-PSMA rotulado por ^{18}F. As imagens estáticas foram gravadas 1 h p.i. em um scanner VECTor^{4}CT (*MILabs* B.V., Utrecht, Holanda) com um tempo de aquisição de 15 min e reconstruído usando o software PMOD 4,0 (PMOD Technologies LLC, Zürich, Suíça).

2. Protocolos de síntese

2.1 Síntese de blocos de construção de SiFA

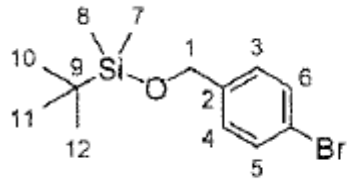
[00209] A síntese de blocos de construção de SiFA foi realizada de acordo com um protocolo publicado anteriormente com pequenas mo-

dificações (Esquema 1). A reação final proporcionando o composto **IV** foi alcançada por oxidação direta do respectivo álcool **III**. Os dados espectroscópicos relatados estão de acordo com a literatura (L. Iovkova, B. Wängler, E. Schirrmacher, R. Schirrmacher, G. Quandt, G. Boening, M. Schürmann, K. Jurkschat, Chemistry–A European Journal 2009, 15, 2140-2147; DP Smith, J. Anderson, J. Plante, AE Ashcroft, SE Radford, AJ Wilson, MJ Parker, Chemical Communications 2008, 5728-5730).



Esquema 1. Síntese de ácido 4-(di-terc-butilfluorosilil)benzóico (**IV**): a) imidazol, cloreto de terc-butildimetilsilila, (DCM); b) 1,7 M de tBuLi em pentano, di-terc-butildifluorosilano, (THF); c) 37% de HCl aquoso, (MeOH); d) 1 M de $KMnO_4$ aquoso, 1,25 M de NaH_2PO_4 aquoso, (DCM).

2.1.1 Exemplo de Síntese 1: ((4-Bromobenzil)óxi)(terc-butil)dimetilsilano (**I**)



I

Fórmula Química : $C_{13}H_{21}BrOSi$
Peso Molecular : 301.30 g/mol

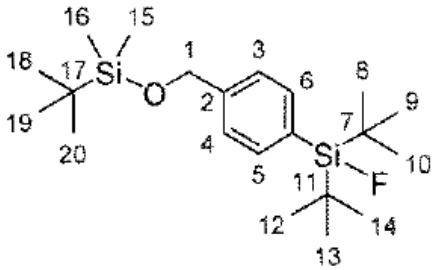
[00210] Imidazol (2,04 g, 30,0 mmol, 1,2 eq.) e cloreto de terc-butildimetilsilila (4,52 g, 30,0 mmol, 1,2 eq.) foram adicionados a uma solução de álcool 4-bromobenzílico (4,68 g, 25,0 mmol, 1,0 eq.) em dimetilformamida anidrosa (DMF, 70 mL). A mistura resultante foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente, subsequentemente derramada em água gelada (250 mL) e extraída com éter dietílico (Et_2O, 5 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso (2 × 100 mL) e NaCl aquoso (100 mL), seco em

$MgSO_4$, filtrado e concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (sílica, 5% de acetato de etila (EtOAc) em éter de petróleo (PE), v/v) rendendo I como um óleo incolor (7,27 g, 24,1 mmol, 96%).

RP-HPLC Analítica (coluna I, 50-100% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 14,0 min; TLC: R_f (5% de EtOAc em PE, v/v) = 0,87 [UV]; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{13}H_{21}BrOSi$): 300,1, m/z encontrada: não detectável.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,11 (s, 6 H, C7-H_3, C8-H_3), 0,96 (s, 9 H, C10-H_3, C11-H_3, C12-H_3), 4,77 (s, 2 H, C1-H_2), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H, C3-H, C4-H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H, C5-H, C6-H).

2.1.2 Exemplo de Síntese 2: Di-terc-butil(4-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)fenil)-fluorosilano (II)



Fórmula Química: $C_{21}H_{39}FOSi_2$
Peso Molecular: 382.71 g/mol

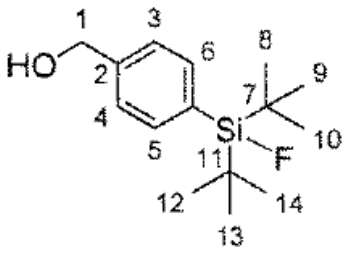
II

[00211] Uma solução de terc-butil-lítio (tBuLi) em pentano (9,37 mL, 1,7 m, 15,9 mmol, 2,4 eq.) foi adicionada a uma solução de ((4-bromobenzil)óxi)(terc-butil)dimetilsilano (**I**) (2,00 g, 6,64 mmol, 1,0 eq.) em tetra-hidrofurano anidroso (THF, 20 mL) a 78°C. A mistura reacional amarela resultante foi agitada durante 30 min a 78°C e depois adicionada gota a gota a uma solução agitada de di-terc-butildifluorosilano (1,43 g, 1,60 mL, 7,97 mmol, 1,2 eq.) em THF anidroso (15 ml) a 78°C. Posteriormente, a mistura foi deixada aquecer

até temperatura ambiente durante 18 horas, hidrolisada com NaCl aquoso (120 mL) e extraída com Et_2O (4× 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo proporcionando **II** (2,77 g) como um óleo amarelo pálido. O produto foi usado para a próxima etapa de reação sem outra purificação.

RP-HPLC Analítica (coluna I, 80-100% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 16,9 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{21}H_{39}FOSi_2$): 382,3, m/z encontrada: não detectável.

2.1.3 Exemplo de Síntese 3: (4-(Di-terc-butilfluorossilil)fenil)metanol (**III**)



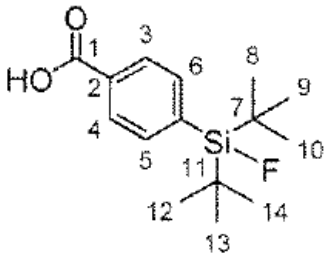
Fórmula Química: $C_{15}H_{25}FOSi$
Peso Molecular: 268.45 g/mol

III

[00212] Uma quantidade catalítica de 37% de HCl aquoso (0,8 mL) foi adicionada a uma solução de di-terc-butil(4-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)fenil)fluorossilano (**II**) (1,88 g, 4,92 mmol, 1,0 eq.) Em MeOH (75 mL). A mistura reacional foi agitada durante 20 h em temperatura ambiente e depois concentrada em vácuo. Posteriormente, o resíduo foi redissolvido em Et_2O (50 mL), lavado com $NaHCO_3$ aquoso (50 mL) e extraída com Et_2O (3× 50 mL). As fracções orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo produzindo **III** como um óleo amarelado (1,96 g). O produto foi usado para a próxima etapa de reação sem outra purificação.
RP-HPLC Analítica (coluna I, 50-100% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 9,3 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{15}H_{25}FOSi$): 268,2, m/z encontrada: não detectável.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,06 (d, 18 H, *J* = 1,2 Hz, C8-H_3, C9-H_3, C10-H_3, C12-H_3, C13-H_3, C14-H_3), 4,71 (s, 2 H, C1-H_2), 7,38 (d, 2 H, *J* = 7,8 Hz C5-H, C6-H), 7,61 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, C3-H, C4-H).

2.1.4 Exemplo de Síntese 4: ácido 4-(Di-terc-butilfluorosilil)benzóico (IV)



Fórmula Química: $C_{15}H_{23}FO_2Si$
Peso Molecular: 282.43 g/mol

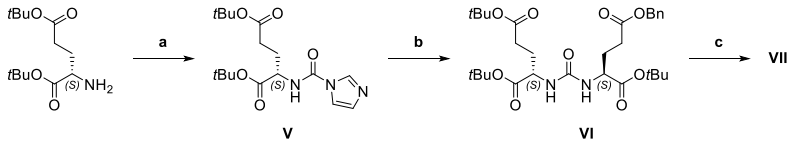
IV

[00213] (4-(Di-terc-butilfluorosilil)fenil)metanol (**III**) (6,61 g, 24,6 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em uma mistura de 1 M de $KMnO_4$ aquoso (37 mL, 36,7 mmol, 1,5 eq.), Álcool terc-butílico (tBuOH, 65 mL), diclorometano (DCM, 9 mL) e 1,25 M de NaH_2PO_4 aquoso (65 mL, 81,5 mmol, 3,3 eq.). Depois de agitar a mistura reacional durante 45 minutos em temperatura ambiente e resfriá-la depois a 0°C, um excesso de $KMnO_4$ (7,78 g, 49,2 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado e a mistura agitada durante mais 2 h a 0°C. A reação foi subsequentemente extinta pela adição de Na_2SO_3 aquoso saturado (150 mL). MnO_2 precipitado foi dissolvido com 37% de HCl aquoso (20 mL) e a solução resultante extraída com Et_2O (3× 300 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso (300 mL), secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo produzindo um sólido branco que foi purificado por recristalização de Et_2O/n-hexano (1:3, v/v) para proporcionar **IV** (2,57 g, 9,10 mmol, 37%).

RP-HPLC Analítica (coluna I, 50-100% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 8,5 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{15}H_{23}FO_2Si$): 282,2, m/z encontrada: não detectável.

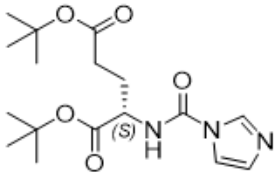
2.2 Síntese do motivo de ligação a PSMA

[00214] O motivo de ligação a PSMA tBuO-L-Glu(OtBu)-uL-Glu-OtBu (**VII**) foi obtido seguindo o protocolo de síntese de um composto análogo publicado anteriormente (Esquema 2) (M. Weineisen, J. Simecek, M. Schottelius, M. Schwaiger, H.-J. Wester, EJNMMI research 2014, 4, 63).



Esquema 2. Síntese de tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**): a) CDI, DMAP, TEA, (DCM); b) H-L-Glu(OBn)-O*t*Bu·HCl, TEA, (DCE); c) 10% Pd/C, (EtOH).

2.2.1 Exemplo de Síntese 5: 2-(1H-imidazol-1-carboxamido)pentanodioato de (S)-di-terc-butila (**V**)



Fórmula Química : $C_{17}H_{27}N_3O_5$
Peso Molecular : 353.42 g/mol

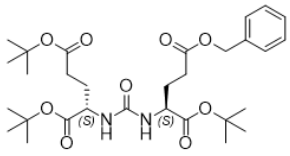
V

[00215] Sob atmosfera de argônio, trietilamina (TEA, 3,90 mL, 28,0 mmol, 2,5 eq.) foi adicionada gota a gota em temperatura ambiente a uma solução de H-L-Glu(O*t*Bu)-O*t*Bu·HCl (2,91 g, 11,2 mmol, 1,0 eq.) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 54,7 mg, 0,450 mmol, 0,04 eq.) em DCM anidroso (25 mL) formando um precipitado branco. A suspensão foi resfriada a 0°C e adicionada gota a gota em uma solução gelada de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 2,00 g, 12,3 mmol, 1,1 eq.) em DCM anidroso (25 mL). Depois de agitar a solução incolor resultante durante a noite em temperatura ambiente, DCM (25 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi extraída com $NaHCO_3$ (30 mL), água (2× 30 mL) e NaCl saturado (30 mL). A fração orgânica foi finalmente concentrada em vá-

cuo proporcionando **V** (4,05 g) na forma de um gel amarelado. O produto foi usado para a próxima etapa de reação sem outra purificação.

RP-HPLC Analítica (coluna I, 10-90% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 14,5 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{17}H_{27}N_3O_5$): 353,2, m/z encontrado: 376,3 $[M+Na]^+$.

2.2.2 Exemplo de Síntese 6: tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu(OBn)-OtBu (**VI**)



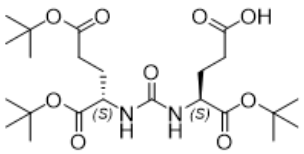
Fórmula Química: $C_{30}H_{46}N_2O_9$
Peso Molecular: 578.70 g/mol

VI

[00216] Uma solução de 2-(1H-imidazol-1-carboxamido)pentanodioato de (S)-di-terc-butila (**V**) (2,73 g, 7,73 mmol, 1,0 eq.) e HL-Glu(OBn)-OtBu·HCl (2,55 g, 7,73 mmol, 1,0 eq.) em 1,2-dicloroetano (DCE, 25 mL) foi resfriada a 0°C e posteriormente tratada gota a gota com TEA (2,16 mL, 15,5 mmol, 2,0 eq.). A mistura reacional foi inicialmente agitada a 0°C durante 1 h, em seguida durante 5 h em temperatura ambiente e finalmente agitada durante a noite a 40°C. Depois de concentrar a mistura em vácuo, o resíduo foi redissolvido em MeOH (5 mL) e purificado por cromatografia de coluna instantânea (sílica, 40→50% de EtOAc em n-hexano, v/v) produzindo **VI** (3,89 g, 6,72 mmol, 87 %) como um óleo viscoso amarelado.

RP-HPLC Analítica (coluna I, 10-90% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 17,4 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{30}H_{46}N_2O_9$): 578,3, m/z encontrado: 411,3 $[M-3tBu+H]^+$, 467,3 $[M-2tBu+H]^+$, 523,3 $[M-tBu+H]^+$, 601,5$[M+Na]^+$.

2.2.3 Exemplo de Síntese 7: tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**)



VII

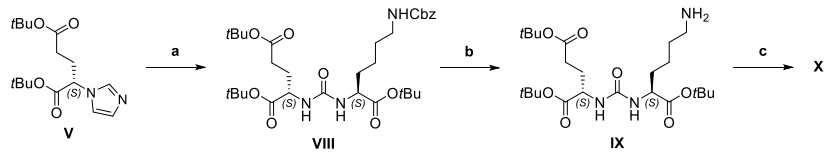
Fórmula Química: $C_{23}H_{40}N_2O_9$
Peso Molecular: 488.57 g/mol

[00217] Para a desprotecção de benzil-(Bn), tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu(OBn)-OtBu (**VI**) (3,89 g, 6,73 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em EtOH abs. (35 mL) e tratado com 10% de paládio em carbono (390 mg, 0,673 mmol, 0,1 eq., P/p). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio, filtrada através de Celite® e concentrada em vácuo produzindo **VII** (3,00 g, 6,14 mmol, 91%) como um sólido higroscópico incolor.

RP-HPLC Analítica (coluna I, 10-90% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,3 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa (C23H40N2O9): 488,3, m/z encontrado: 321,2 $[M-3tBu+H]^+$, 489,1 $[M+H]^+$, 511,4 $[M+Na]^+$.

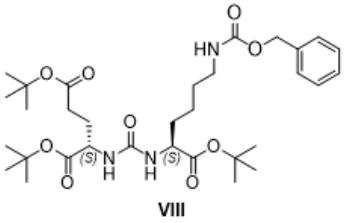
2.3 Exemplo de Síntese 8: Síntese do composto de referência precursor **X**

[00218] O precursor do composto de referência *t*BuO-L-Glu(O*t*Bu)-u-L-Lys(*p*-$SnBu_3$-BA)-O*t*Bu (X) foi sintetizado em três etapas de reação seguindo um procedimento publicado anteriormente (Esquema 3) (M. Weineisen, J. Simecek, M. Schottelius, M. Schwaiger, H.-J. Wester, EJNMMI research 2014, 4, 63).



Esquema 3. Síntese do precursor do composto de referência **X**: a) H-L-Lys(Cbz)-OtBu·HCl, TEA, (DCE); b) 10% de Pd/C, (EtOH); c) 4-(tri-n-butilestanil)benzoato de N-sucinimidila, TEA, (DCM).

tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(Cbz)-OtBu (**VIII**)



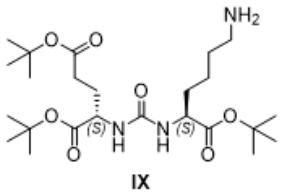
Fórmula Química: $C_{32}H_{51}N_3O_9$
Peso Molecular: 621.77 g/mol

VIII

[00219] Uma solução de 2-(1H-imidazol-1-carboxamido)pentanodioato de (S)-di-terc-butila (**V**) (3,57 g, 10,1 mmol, 1,0 eq.) em DCE (45 mL) foi resfriada a 0°C e TEA (2,82 mL, 20,2 mmol, 2,0 eq.) bem como HL-Lys(Cbz)-OtBu·HCl (4,14 g, 11,1 mmol, 1,1 eq.) foram adicionados sob agitação. A mistura reacional foi aquecida a 40°C durante a noite, subsequentemente lavada com água (45 mL) e NaCl aquoso saturado (45 mL), seco em $MgSO_4$, filtrado e concentrado em vácuo. O produto em bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (sílica, 40% de EtOAc em n-hexano, v/v) proporcionando **VIII** (5,04 g, 8,11 mmol, 80%) como um óleo incolor.

TLC: R_f (5% de EtOAc em n-hexano, v/v) = 0,45 [$KMnO_4$].

tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys-OtBu (**IX**)



Fórmula Química: $C_{24}H_{45}N_3O_7$
Peso Molecular: 487.63 g/mol

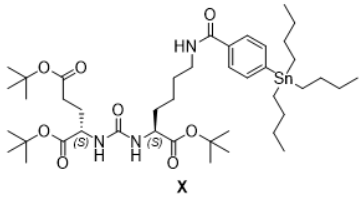
IX

[00220] Para a desprotecção de benziloxicarbonil-(Cbz), tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(Cbz)-OtBu (**VIII**) (6,03 g, 9,71 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em EtOH abs. (150 mL) e tratado com 10% de paládio em carbono (600 mg, 1,00 mmol, 0,1 eq., P/p). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio, filtrada através de Celite® e concentrada em vácuo renden-

do **IX** (4,33 g, 8,88 mmol, 91%) como um sólido ceroso incolor.

RP-HPLC Analítica (coluna I, 10-90% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 12,6 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{24}H_{45}FN_3O_7$): 487,3, m/z encontrado: 488,3 $[M+H]^+$, 510,3 $[M+Na]^+$.

tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(p-$SnBu_3$-BA)-OtBu (**X**)



Fórmula Química: $C_{43}H_{75}N_3O_8Sn$
Peso Molecular: 880.78 g/mol

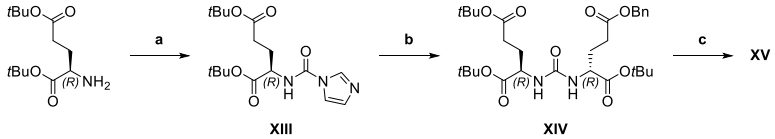
X

[00221] tBuO-L-Glu(OtBu)-uL-Lys-OtBu (**IX**) (86,4 mg, 0,177 mmol, 1,2 eq.) e 4-(tri-n-butilestanil)benzoato de N-sucinimidila (75,0 mg, 0,148 mmol, 1,0 eq.) foram dissolvidos em DCM (1,5 mL) e TEA (92,6 µL, 0,664 mmol, 4,5 eq.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e subsequentemente lavada com água (50 mL). Finalmente, a fase orgânica separada foi concentrada em vácuo produzindo o precursor do composto de referência **X** (118,6 mg) como um óleo amarelo pálido. O produto bruto foi usado para a reação de rotulagem com ^{125}I sem outra purificação.

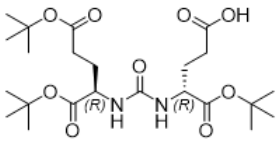
MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa (C43H75N3O8Sn): 881,5, m/z encontrado: 882,7 $[M+H]^+$, 1764,5 $[2M+H]^+$.

2.4 Exemplo de Síntese 9: Síntese de tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu (**XV**)

[00222] O modificador farmacocinético **XV** foi sintetizado em analogia ao motivo de ligação a PSMA tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**) (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese de tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu (**XV**): a) CDI, DMAP, TEA, (DCM); b) H-D-Glu(OBn)-OtBu·HCl, TEA, (DCE); c) 10% de Pd/C, (EtOH).



XV

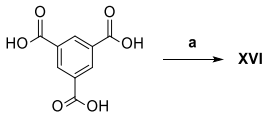
Fórmula Química: $C_{23}H_{40}N_2O_9$
Peso Molecular: 488.57 g/mol

[00223] Com HD-Glu(OtBu)-OtBu·HCl como material de partida, 2-(1H-imidazol-1-carboxamido)pentanodioato de (R)-di-terc-butila (**XIII**) (1,48 g, 4,19 mmol, 91%) foi sintetizado em uma primeira etapa de reação, acoplado com HD-Glu(OBn)-OtBu·HCl para produzir tBuO-D-Glu(OtBu)-uD-Glu(OBn)-OtBu (**XIV**) (2,05 g, 3,54 mmol, 84%) em uma segunda conversão e foi finalmente desprotegido com Bn, proporcionando o modificador farmacocinético **XV** (1,42 g, 2,91 mmol, 82%) como um sólido higroscópico incolor.

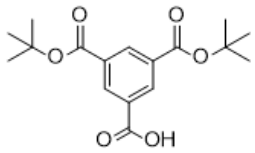
RP-HPLC Analítica (coluna I, 10-90% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 12,0 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{23}H_{40}N_2O_9$): 488,3, m/z encontrado: 489,5 $[M+H]^+$.

2.5 Exemplo de Síntese 10: Síntese de ácido 3,5-bis(terc-butoxicarbonil)benzóico (**XVI**)

[00224] Ácido 3,5-bis(terc-butoxicarbonil)benzóico (XVI) foi sintetizado por dupla proteção tBu do ácido trimésico (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de ácido 3,5-bis(terc-butoxicarbonil)benzóico (**XVI**): a) CDI, tBuOH, DBU, (DMF).



XVI

Fórmula Química: $C_{17}H_{22}O_6$
Peso Molecular: 322.36 g/mol

[00225] Ácido trimésico (500 mg, 2,38 mmol, 1,0 eq.) e CDI (769 mg, 4,76 mmol, 2,0 eq.) foram dissolvidos em DMF (10 mL) e a solução foi agitada durante 1 h a 40°C. Em seguida, tBuOH (667 µL, 7,14 mmol, 3,0 eq.) e 1,8-diazabiciclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU, 707 µL, 4,76 mmol, 2,0 eq.) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante mais 24 h a 40°C antes da purificação por meio de cromatografia instantânea. Ácido 3,5-bis(terc-butoxicarbonil)benzóico (**XVI**) (310 mg, 0,962 mmol, 40%) foi obtido como um sólido incolor.

Cromatografia instantânea (coluna Biotage™ SNAP KPC18-HS, 12 g, 93 Å, 382 m2/g, 30-80% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 15,5 min; MS (ESI, negativo): m/z calculado mi. massa (C17H22O6): 322,1, m/z encontrado: 320,9 $[M-H]^-$.

2.6 Procedimentos de síntese gerais para SPPS

Carregamento de resina **GSP1**

[00226] Resina 2-CTC(1,0 eq., 1,60 mmol/g) foi transferida para uma seringa e inchada com uma solução contendo o aminoácido protegido por fluorenilmetiloxicarbonil-(Fmoc) ou um composto contendo carbóxi protegido por Fmoc (1,5 eq.) com N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 1,3 eq.) em DMF (10 mL/g de resina). A mistura foi agitada durante 5 min em temperatura ambiente e depois DIPEA (2,6 eq.) foi adicionado novamente. O conteúdo da seringa foi agitado durante mais 90 min em temperatura ambiente. Em seguida, os grupos não reagidos

na resina 2-CTC foram tampados adicionando MeOH (1 mL/g de resina) e agitando a mistura durante 15 minutos em temperatura ambiente. Finalmente, a resina foi filtrada, lavada sucessivamente com DMF (3× 15 mL/g de resina), MeOH (3× 15 mL/g de resina), DCM (3× 15 mL/g de resina) e seca em vácuo. A carga de resina foi calculada de acordo com a seguinte fórmula (Equação 1).

carregando [mol/g] = $\frac{(m_2 - m_1)}{(MW - 36.46\ \text{g/mol}) \cdot m_2}$

m_1 = massa de resina seca antes do carregamento [g] MW = peso molecular do aminoácido acoplado ou composto contendo carbóxi [g/mol]

m_2 = massa de resina seca após o carregamento [g]

Equação 1. Cálculo da carga de resina.

GSP2 desproteção de Fmoc em resina

[00227] Antes de uma reação de acoplamento, a funcionalidade de amina foi desprotegida com Fmoc tratando-se a resina duas vezes com uma solução de 20% de piperidina (Pip) em DMF (v/v, 15 mL/g de resina) por respectivamente 5 min e 15 min em temperatura ambiente. Para compostos contendo um grupo protetor 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxocicloex-1-ilideno)etil- (Dde), o tratamento foi realizado duas vezes durante 5 minutos em temperatura ambiente. Posteriormente, a resina foi filtrada e lavada minuciosamente com DMF (7× 15 mL/g de resina).

GSP3 Formação de ligação de amida na resina

a) Reação de acoplamento de composto contendo aminoácido/carbóxi

[00228] O aminoácido ou o composto contendo carbóxi (1,5-3,0 eq.), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt, 1,5-3,0 eq.) e tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (TBTU, 1,5-3,0 eq.) foi dissolvido em DMF (10 mL/g de resina) e *sym*-colidina (4,5 9,0 eq.)

foi adicionada. Após 10 min, a mistura foi transferida na seringa contendo a resina dilatada e agitada durante 1,5 h em temperatura ambiente. Finalmente, a resina foi filtrada e lavada com DMF (3× 15 mL/g de resina), bem como DCM (3× 15 mL/g de resina).

b) Reação de acoplamento de anidrido sucínico

[00229] Uma solução de anidrido sucínico (7,0 eq.) e DIPEA (7,0 eq.) em DMF (10 mL/g de resina) foi transferida para a seringa contendo a resina dilatada e agitada durante 12 h em temperatura ambiente. A resina foi posteriormente filtrada e lavada com DMF (3× 15 mL/g de resina) bem como DCM (3× 15 mL/g de resina).

c) Reação de acoplamento de SiFA

[00230] Ácido 4-(Di-terc-butilfluorosilil)benzóico (IV) (2,0 eq.), HOAt (2,0 eq.) e TBTU (2,0 eq.) foram dissolvidos em DMF (10 mL/g de resina) e *sym*-colidina (6,0 eq.) foi adicionado. Após 10 min, a mistura foi transferida na seringa contendo a resina dilatada e agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. Posteriormente, a resina foi filtrada e lavada com DMF (3× 15 mL/g de resina) e bem como DCM (3× 15 mL/g de resina).

GSP4 Desproteção de Dde na resina

(a) Desproteção Dde na ausência de um grupo protetor Fmoc

[00231] Na ausência de um grupo protetor Fmoc, a desproteção de Dde foi realizada tratando-se a resina com uma solução de 2% de mono-hidrato de hidrazina em DMF (v/v, 15 mL/g de resina) durante 20 min em temperatura ambiente. Finalmente, a resina foi filtrada e lavada minuciosamente com DMF (7× 15 mL/g de resina), bem como DCM (3× 15 mL/g de resina).

(b) Desproteção de Dde seletiva na presença de um grupo protetor Fmoc

[00232] Na presença de um grupo protetor Fmoc, a desproteção de Dde foi realizada tratando a resina duas vezes com uma solução de imidazol (90 eq.) e cloridrato de hidroxilamina (120 eq.) em uma mistura de N-metil-2-pirrolidona (NMP) e DMF (5:1, v/v, 15 mL/g de resina) durante 1,5 h em temperatura ambiente. A resina foi finalmente filtrada e lavada completamente com DMF (3× 15 mL/g de resina), bem como DCM (3× 15 mL/g de resina).

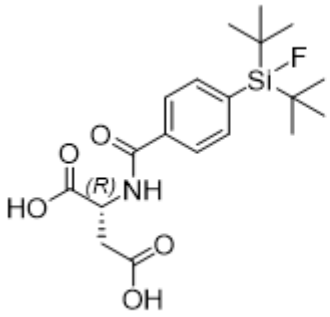
GSP5 Clivagem da resina e desproteção final

[00233] O composto ligado à resina com grupos de proteção instáveis em ácido foi tratado duas vezes com uma solução de TFA/triisopropilsilano (TIPS)/água (95: 2,5: 2,5, v/v/v, 10 mL/g de resina) durante 1 h em temperatura ambiente e subsequentemente lavado com o coquetel de clivagem (10 mL/g de resina). Em seguida, as frações ácidas combinadas foram concentradas usando uma corrente de nitrogênio. O resíduo resultante foi usado em tBuOH aquoso, liofilizado e, se necessário, preparado para purificação por RP-HPLC preparativa por dissolução em um solvente apropriado.

2.7 Exemplo de Síntese 11: Síntese de SiFA-D-Asp(OH)-OH (**XVII**)

[00234] SiFA-D-Asp(OH)-OH (XVII) foi obtido via SPPS (Esquema 6).

Esquema 6. Síntese de SiFA-D-Asp(OH)-OH (**XVII**): a) 20% Pip em DMF; b) ácido 4-(di-terc-butilfluorosilil)benzóico (**IV**), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); c) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.



Fórmula Química : $C_{19}H_{28}FNO_5Si$
Peso Molecular : 397.52 g/mol

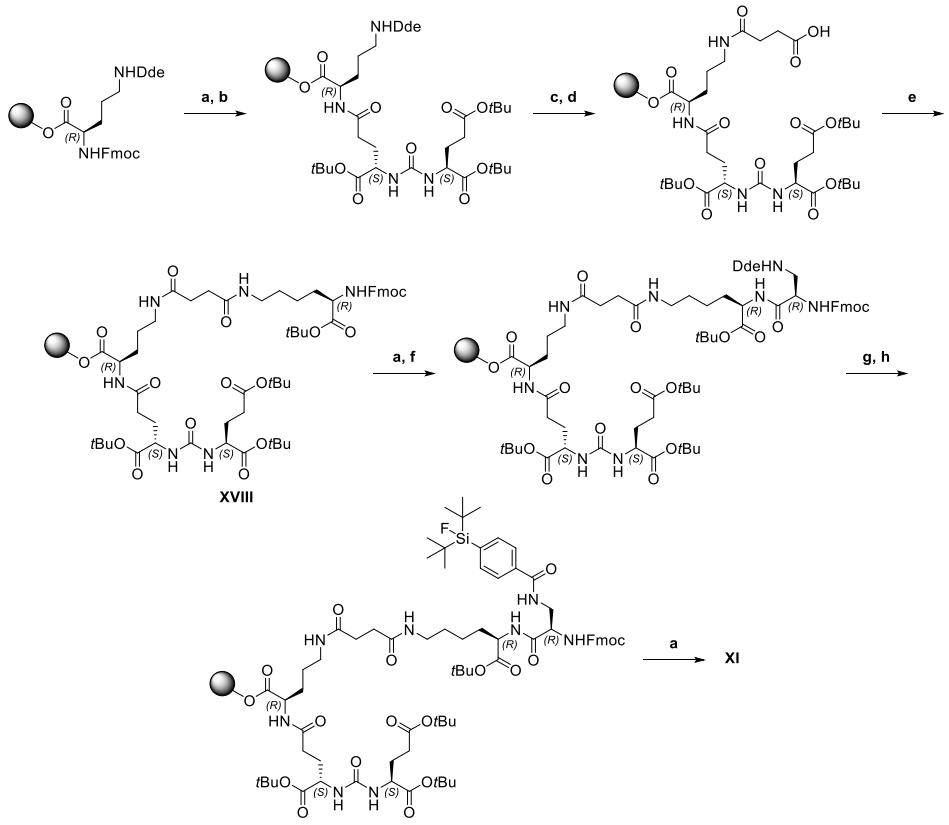
XVII

[00235] A resina 2-CTC foi carregada com Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH (GSP1). O aminoácido foi subsequentemente desprotegido com Fmoc (GSP2) e acoplado com ácido 4-(di-terc-butilfluorossilil)benzóico (**IV**) (GSP3c). O composto foi finalmente clivado da resina sob a remoção do grupo protetor tBu (GSP5) produzindo SiFA-D-Asp(OH)-OH (**XVII**) bruto (126 mg, 0,316 mmol, quant.) como um óleo incolor.

RP-HPLC Analítica (coluna II, 10-90% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 13,0 min; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{19}H_{28}FNO_5Si$): 397,2, m/z encontrado: 398,2 $[M+H]^+$.

2.8 Síntese de novos ligantes de SiFA-PSMA

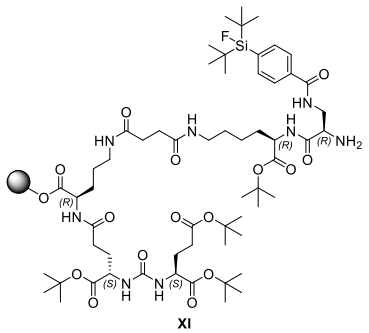
2.8.1 Exemplo de Síntese 12: Precursor de ligante de SiFA-PSMA ligado à resina **XI**



Esquema 7. Síntese do precursor de ligante de SiFA-PSMA **XI** ligado à resina: a) 20% Pip em DMF; b) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); c) 2% de mono-hidrato de hidrazina em DMF; d) anidrido sucínico, DIPEA, (DMF); e) Fmoc-D-Lys-OtBu, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); f) Fmoc-D-Dap(Dde)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); g) imidazol, cloridrato de hidroxilamina, (DMF/NMP); h) ácido 4-(di-terc-butilfluorosilil)benzóico (**IV**), HOAt, TBTU, (DMF).

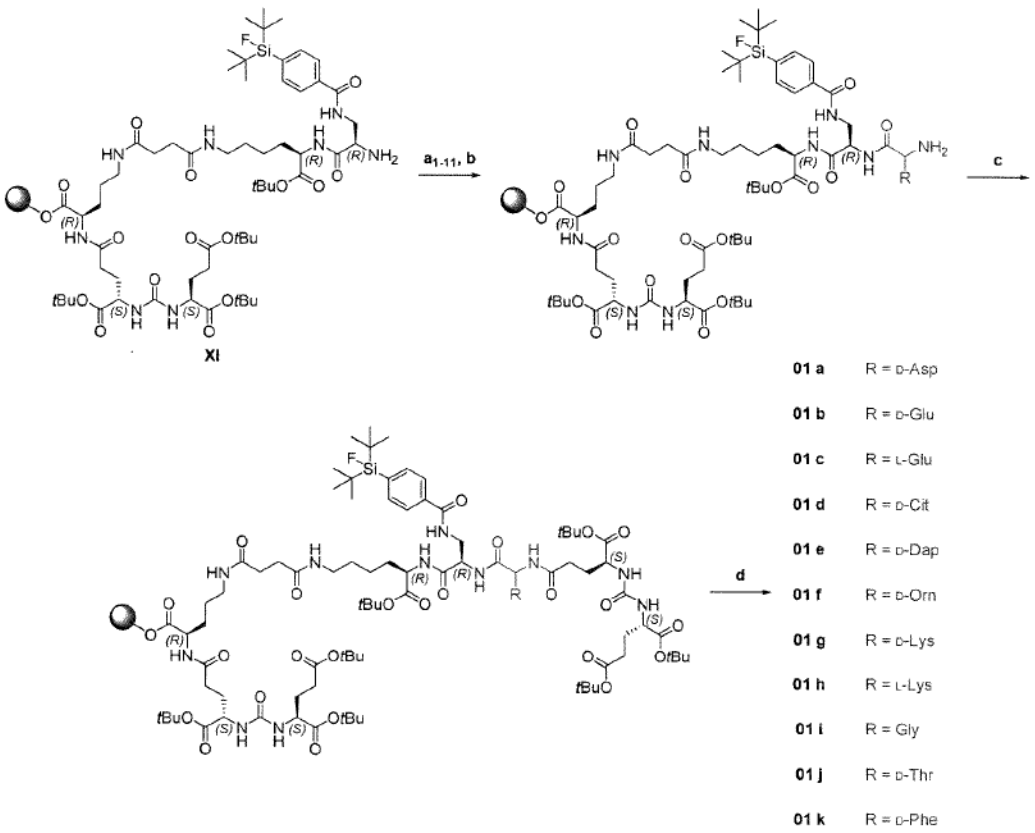
[00236] O precursor ligado à resina **XI** para a síntese de novos ligantes de SiFA-PSMA foi obtido por meio de SPPS (Esquema 7). Portanto, a resina 2-CTC foi carregada com Fmoc-D-Orn(Dde)-OH (GSP1). O aminoácido foi subsequentemente desprotegido com Fmoc (GSP2) e acoplado com tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**) (GSP3a). Após a clivagem do grupo protetor Dde (GSP4a), a Nδ-amina resultante foi acoplada com anidrido sucínico (GSP3b). Em seguida, Fmoc-D-Lys-OtBu foi acoplado com a funcionalidade de carbo-

xila resultante da abertura de anidrido (GSP3a) e o grupo protetor Fmoc foi clivado (GSP2). O peptídeo ligado à resina foi também alongado com Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP3a) e desprotegido com Dde (GSP4b). Finalmente, N^{β}-amina resultante foi acoplada com ácido 4-(di-terc-butilfluorossilil)benzóico (**IV**) (GSP3c) e o peptídeo ligado à resina foi desprotegido com Fmoc (GSP2), proporcionando o precursor de ligante de SiFA-PSMA **XI**.



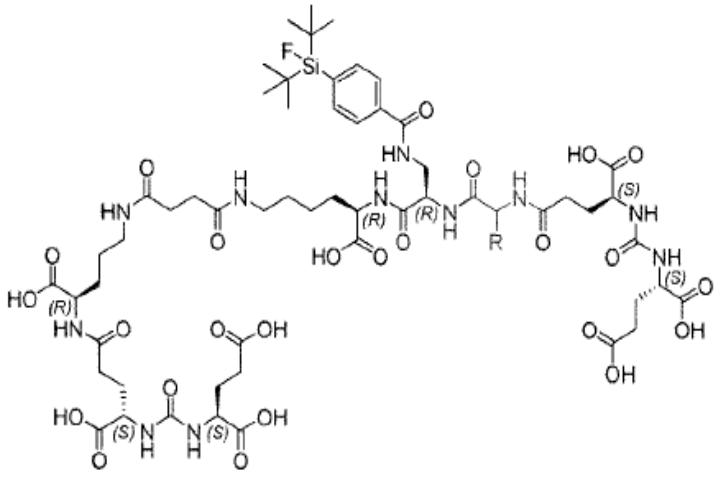
XI

2.8.2 Exemplos 1a a 1k: ligantes de SiFA-PSMA **01 a-k**



Esquema 8. Síntese de ligantes de SiFA-PSMA **01 a-k**: a_1) Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_2) Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_3) Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_4) Fmoc-D-Cit-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_5) Fmoc-D-Dap(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_6) Fmoc-D-Orn(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_7) Fmoc-D-Lys(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_8) Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_9) Fmoc-Gly-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_{10}) Fmoc-D-Thr(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_{11}) Fmoc-D-Phe-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em DMF; c) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); d) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

[00237] Os ligantes de SiFA-PSMA **01 a-k** foram sintetizados de acordo com os procedimentos gerais para SPPS (Esquema 8). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado ao respectivo aminoácido protegido por Fmoc (GSP3a). Após a clivagem do grupo protetor Fmoc (GSP2), a N^a-amina resultante foi acoplada com tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**) (GSP3a). Finalmente, o ligante foi clivado da resina sob remoção de grupos de proteção instáveis em ácido (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa. Ligantes de SiFA-PSMA **01 a-k** foram obtidos como sólidos incolores.



01 a-k

01 a	R = D-Asp
01 b	R = D-Glu
01 c	R = L-Glu
01 d	R = D-Cit
01 e	R = D-Dap
01 f	R = D-Orn
01 g	R = D-Lys
01 h	R = L-Lys
01 i	R = Gly
01 j	R = D-Thr
01 k	R = D-Phe

[00238] Como será entendido, R = D-Asp, D-Glu, L-Glu, D-Cit, D-Dap, D-Orn, D-Lys, L-Lys, Gly, D-Thr e D-Phe indicam que a unidade de aminoácido -(CO)–CH(R)–NH– suportando o grupo R na fórmula dos compostos **01 a-k** é derivada de D-Asp (exemplo 01 a), D-Glu (exemplo 01 b), L-Glu (exemplo 01 c), D-Cit (exemplo 01 d), D-Dap (exemplo 01 e), D-Orn (exemplo 01 f), D-Lys (exemplo 01 g), L-Lys (exemplo 01 h), Gly (exemplo 01 i), D-Thr (exemplo 01 j) e D-Phe (exemplo 01 k), respectivamente.

[00239] **01 a**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 9,4 min; rendimento: 6,40 mg (4,47 µmol, 36%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,2 min; pureza: 96%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{59}H_{88}FN_{11}O_{27}Si$): 1429,6, m/z encontrado: 716,2 $[M+2H]^{2+}$, 1430,9 $[M+H]^+$.

[00240] **01 b**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 9,6 min; rendimento: 4,70 mg (3,25 µmol, 40%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R

= 11,5 min; pureza: 95%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{60}H_{90}FN_{11}O_{27}Si$): 1443,6, m/z encontrado: 723,1 $[M+2H]^{2+}$, 1445,0 $[M+H]^{+}$.

[00241] **01 c**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 11,0 min; rendimento: 4,34 mg (3,00 µmol, 49%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,4 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{60}H_{90}FN_{11}O_{27}Si$): 1443,6, m/z encontrado: 723,2 $[M+2H]^{2+}$, 1444,7 $[M+H]^{+}$.

[00242] **01 d**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 8,2 min; rendimento: 4,01 mg (2,72 µmol, 56%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,0 min; pureza: 99%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{61}H_{94}FN_{13}O_{26}Si$): 1471,6, m/z encontrado: 737,2 $[M+2H]^{2+}$, 1473,0 $[M+H]^{+}$.

[00243] **01 f**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 6,4 min; rendimento: 3,82 mg (2,47 µmol, 59%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,8 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{60}H_{93}FN_{12}O_{25}Si$): 1428,6, m/z encontrado: 715,7 $[M+2H]^{2+}$, 1429,8 $[M+H]^{+}$.

[00244] **01 g**: RP-HPLC preparativa (coluna VI, 40-70% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 6,3 min; rendimento: 7,96 mg (5,11 µmol, 49%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,9 min; pureza: 99%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{61}H_{95}FN_{12}O_{25}Si$): 1442,6, m/z encontrado: 722,5,0 $[M+2H]^{2+}$, 1443,6 $[M+H]^{+}$.

[00245] **01 h**: RP-HPLC preparativa (coluna VIII, 35-40% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 7,7 min; rendimento: 4,96 mg (3,18 µmol, 37%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220

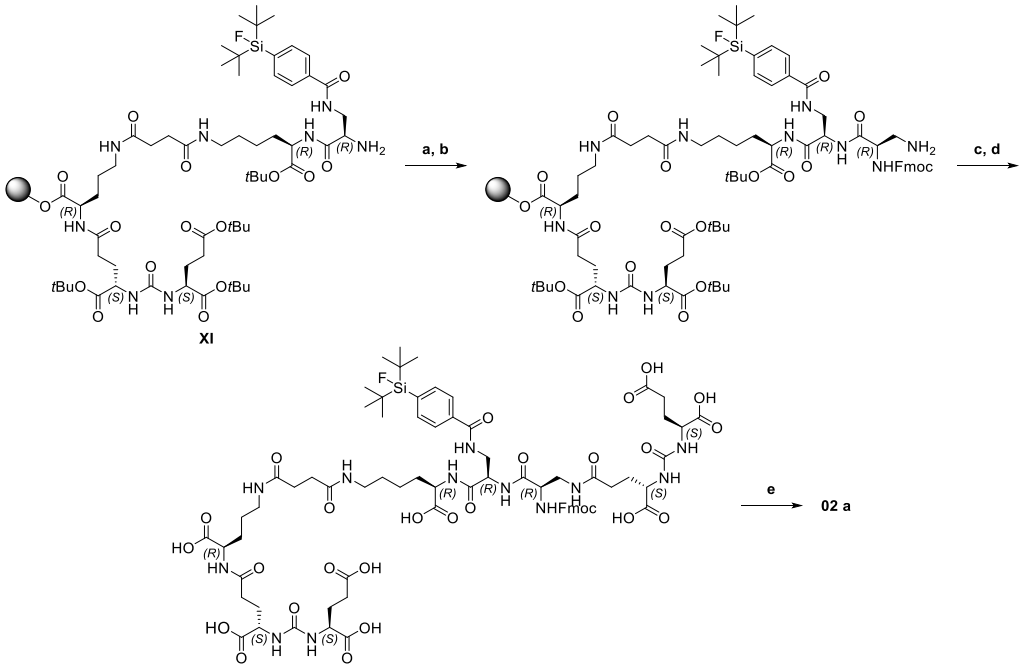
nm): t_R = 10,1 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{61}H_{95}FN_{12}O_{25}Si$): 1442,6, m/z encontrado: 722,8 $[M+2H]^{2+}$, 1443,8 $[M+H]^+$.

[00246] **01 i**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 10,5 min; rendimento: 7,46 mg (5,44 µmol, 50%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,1 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{57}H_{86}FN_{11}O_{25}Si$): 1371,6, m/z encontrado: 687,3 $[M+2H]^{2+}$, 1373,6 $[M+H]^+$.

[00247] **01 j**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 35-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 13,9 min; rendimento: 5,56 mg (3,93 µmol, 36%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,0 min; pureza: 97%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{59}H_{90}FN_{11}O_{26}Si$): 1415,6, m/z encontrado: 709,1 $[M+2H]^{2+}$, 1417,0 $[M+H]^+$.

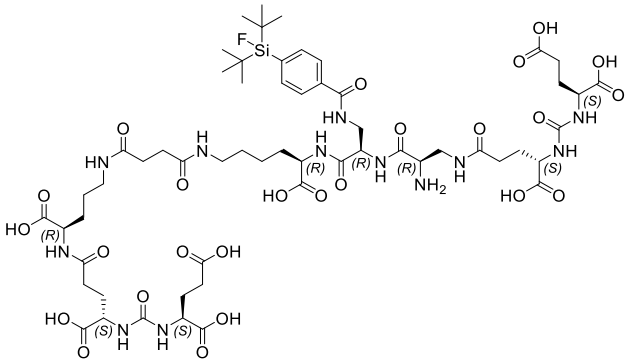
[00248] **01 k**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 40-60% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 11,2 min; rendimento: 7,06 mg (4,83 µmol, 47%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 12,5 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{64}H_{92}FN_{11}O_{25}Si$): 1461,6, m/z encontrado: 732,5 $[M+2H]^{2+}$, 1464,0 $[M+H]^+$.

2.8.3 Exemplo 2a: ligante de SiFA-PSMA **02 a**



Esquema 9. Síntese de SiFA-PSMA ligante **02 a**: a) Fmoc-D-Dap(Dde)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) imidazol, cloridrato de hidroxilamina, (DMF/NMP); c) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); d) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água; e) 20% Pip em DMF.

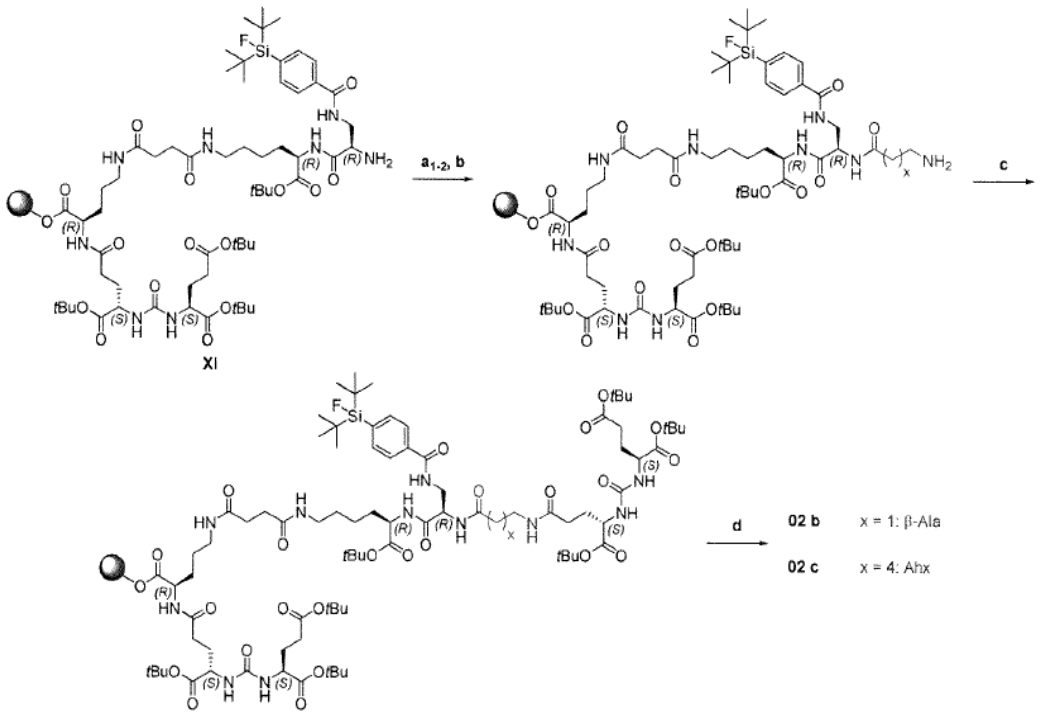
[00249] O ligante **02 a** de SiFA-PSMA foi sintetizado de acordo com os procedimentos mencionados para SPPS (Esquema 9). Em breve, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado com Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP3a). Após clivar o grupo protetor Dde (GSP4b), a N^{β}-amina resultante foi acoplada com tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII) (GSP3a). O ligante protegido com Fmoc foi subsequentemente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção tBu (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa (coluna V, 40-70% B em A, 20 min, λ = 220 nm, t_R = 11,7 min). Finalmente, o peptídeo obtido foi desprotegido com Fmoc (GSP2) e novamente purificado por meio de RP-HPLC preparativa produzindo SiFA-PSMA ligante **02 a** como um sólido incolor.



02 a

[00250] **02 a**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 35-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 11,6 min; rendimento: 3,48 mg (2,30 µmol, 21%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,4 min; pureza: 97%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{58}H_{89}FN_{12}O_{25}Si$): 1400,6, m/z encontrado: 701,7 $[M+2H]^{2+}$, 1402,0 $[M+H]^{+}$.

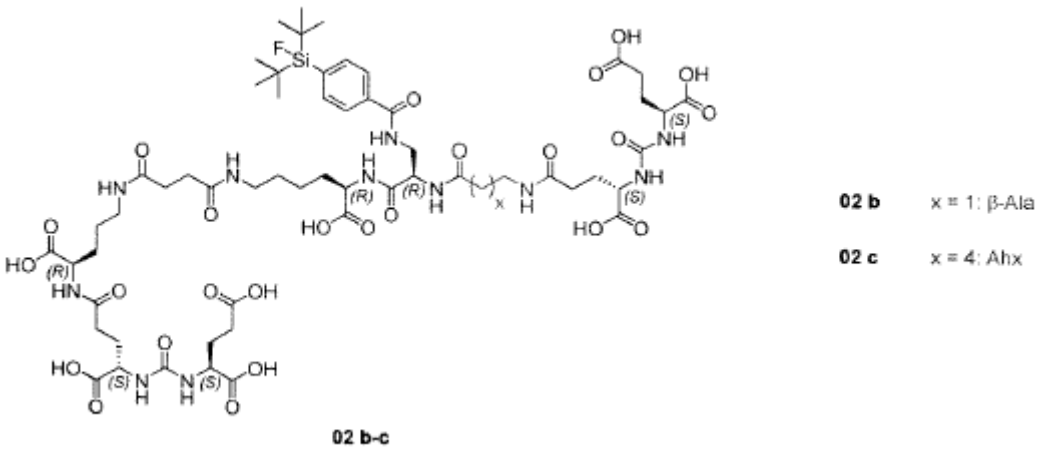
2.8.4: Exemplos 2 b e 2 c: ligantes de SiFA-PSMA **02 b-c**



Esquema 10. Síntese de ligantes de SiFA-PSMA **02 b-c**: a_1) Fmoc-β-

Ala-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_2) Fmoc-Ahx-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em DMF; c) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); d) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

[00251] Os ligantes de SiFA-PSMA **02 b-c** foram sintetizados de acordo com os procedimentos mencionados para SPPS (Esquema X). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado ao respectivo aminoácido protegido com Fmoc (GSP3a) e o peptídeo foi subsequentemente desprotegido com Fmoc (GSP2). Posteriormente, a amina resultante foi acoplada com tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**) (GSP3a). Os ligantes foram finalmente clivados da resina sob remoção de grupos de proteção de tBu (GSP5) e purificados por meio de RP-HPLC preparativa produzindo ligantes de SiFA-PSMA **02 b-c** como sólidos incolores.

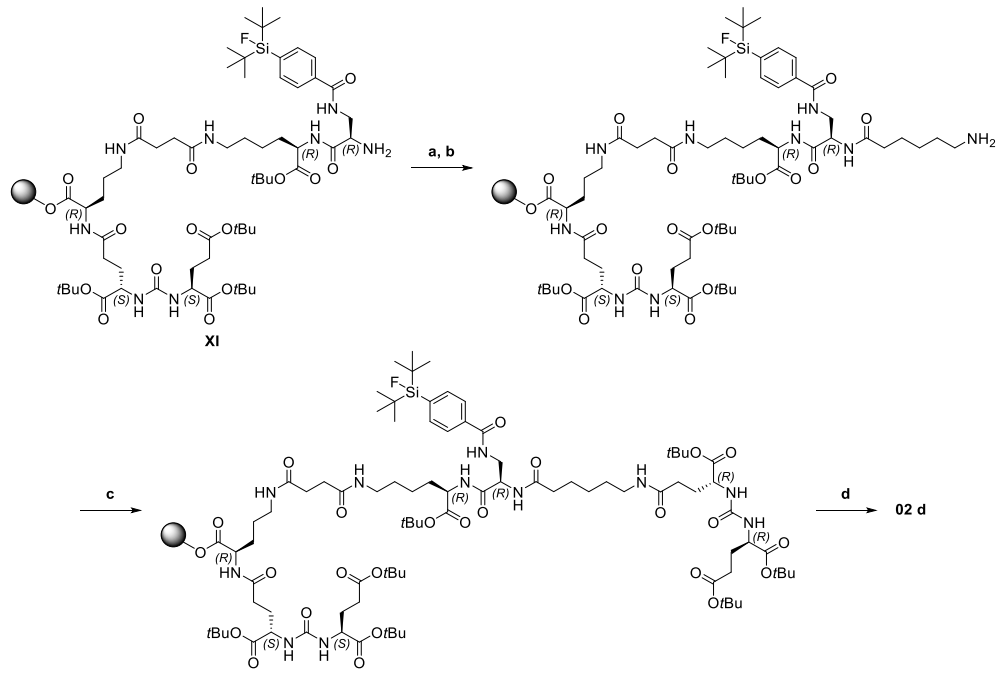


02 b-c

02 b: RP-HPLC preparativa (coluna VII, 40-50% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 17,0 min; rendimento: 3,89 mg (2,81 µmol, 25%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,9 min; pureza: 97%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{58}H_{88}FN_{11}O_{25}Si$): 1385,6, m/z encontrado: 694,0 $[M+2H]^{2+}$, 1386,8 $[M+H]^+$.

02 c: RP-HPLC preparativa (coluna VII, 40-50% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 13,0 min; rendimento: 5,00 mg (3,50 µmol, 29%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,1 min; pureza: 96%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{61}H_{94}FN_{11}O_{25}Si$): 1427,6, m/z encontrado: 714,4 $[M+2H]^{2+}$, 1427,4 $[M+H]^{+}$.

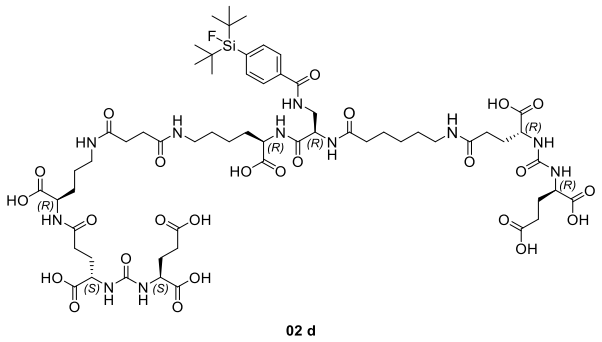
2.8.5 Exemplo 2 d: ligante de SiFA-PSMA **02 d**



Esquema 11. Síntese de ligante de SiFA-PSMA 02 d: a) Fmoc-Ahx-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em DMF; c) tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu (XV), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); d) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

[00252] O ligante de SiFA-PSMA **02 d** foi sintetizado em analogia ao ligante de SiFA-PSMA **02 c** (Esquema 11). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado com Fmoc-Ahx-OH (GSP3a). Após clivar o grupo protetor Fmoc (GSP2), a amina foi acoplada com tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu (**XV**) (GSP3a). O ligante foi finalmente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção de tBu

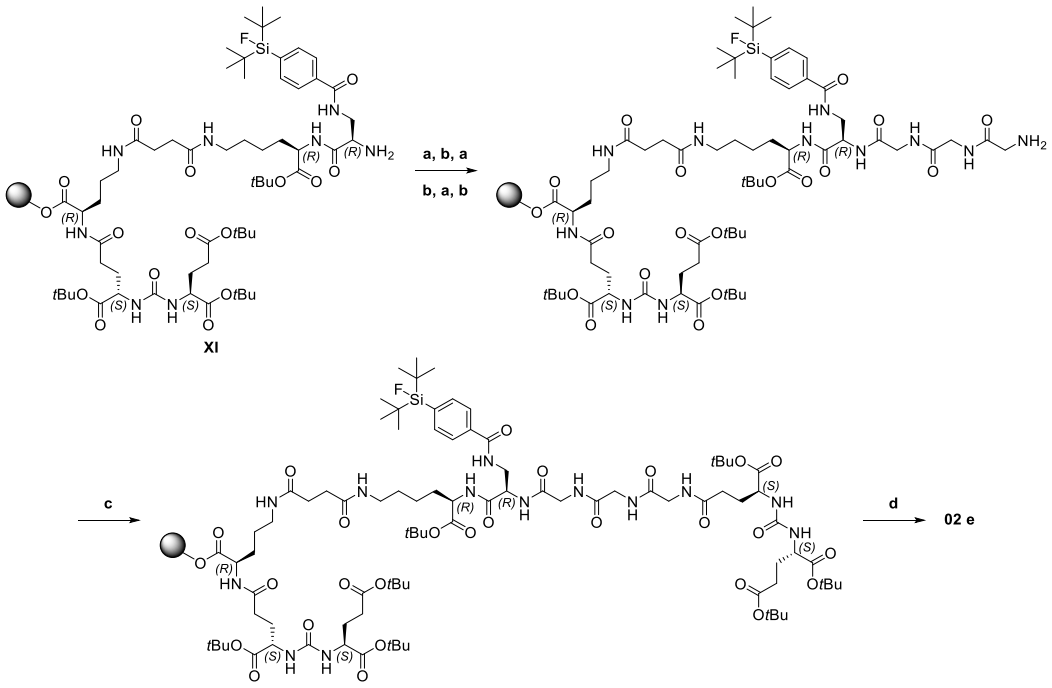
(GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa produzindo ligante de SiFA-PSMA **02 d** como um sólido incolor.



02 d

[00253] **02 d**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 45-55% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 5,4 min; rendimento: 1,24 mg (0,868 µmol, 7%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,0 min; pureza: 99%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{61}H_{94}FN_{11}O_{25}Si$): 1427,6, m/z encontrado: 714,7 $[M+2H]^{2+}$, 1427,6 $[M+H]^{+}$.

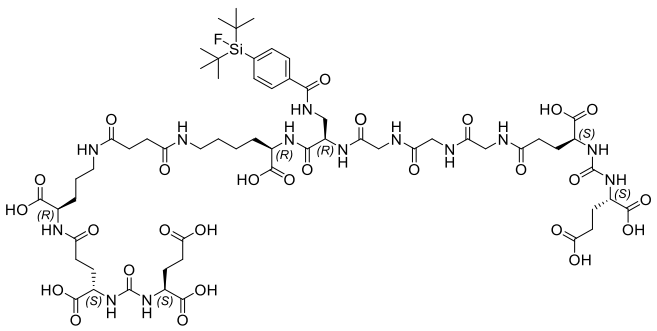
2.8.6 Exemplo 2 e: Ligante de SiFA-PSMA **02 e**



[00254] **Esquema 12**. Síntese do ligante de SiFA-PSMA 02 e: a) Fmoc-Gly-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em

DMF; c) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); d) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

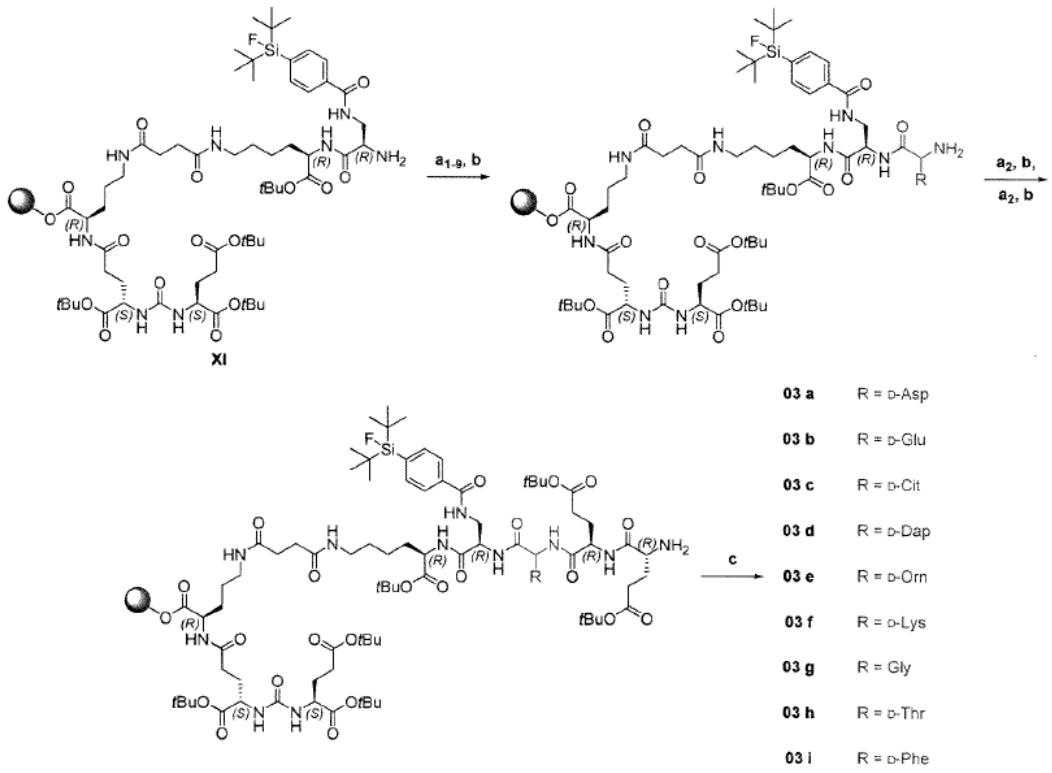
[00255] O ligante **02 e** de SiFA-PSMA foi sintetizado de acordo com os procedimentos mencionados para SPPS (Esquema 12). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XI** foi estendido com três unidades de glicina por acoplamento repetitivo com Fmoc-Gly-OH (GSP3a) seguido por desproteção de Fmoc (GSP2). Posteriormente, a amina resultante foi acoplada com tBuO-L-Glu(OtBu)-uL-Glu-OtBu (**VII**) (GSP3a), o ligante foi finalmente clivado da resina sob a remoção de grupos protetores de tBu (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa produzindo o ligante de SiFA-PSMA **02 e** como um sólido incolor.



02 e

[00256] **02 e**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 9,8 min; rendimento: 2,12 mg (1,43 µmol, 12%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,5 min; pureza: 96%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{61}H_{92}FN_{13}O_{27}Si$): 1485,6, m/z encontrado: 743,9 $[M+2H]^{2+}$, 1486,6 $[M+H]^{+}$.

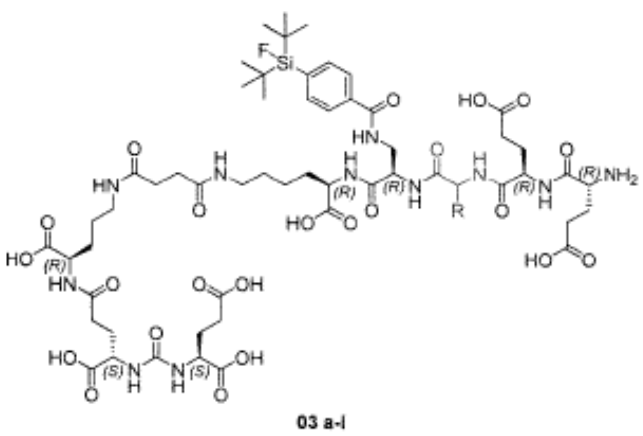
2.8.7 Exemplos 3a a 3i: ligantes de SiFA-PSMA **03 a-i**



Esquema 13. Síntese de ligantes de SiFA-PSMA **03 a-i**: a_1) Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_2) Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_3) Fmoc-D-Cit-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_4) Fmoc-D-Dap(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_5) Fmoc-D-Orn(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_6) Fmoc-D-Lys(Boc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_7) Fmoc-Gly-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_8) Fmoc-D-Thr(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_9) Fmoc-D-Phe-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em DMF; c) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

[00257] Os ligantes de SiFA-PSMA **03 a-f** foram sintetizados de acordo com os procedimentos gerais para SPPS (Esquema 13). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado ao respectivo aminoácido protegido por Fmoc (GSP3a). Após a clivagem do grupo protetor Fmoc (GSP2), a N^{α}-amina resultante foi acoplada com Fmoc-

D-Glu(OtBu)-OH (GSP3a) e o peptídeo foi novamente desprotegido com Fmoc (GSP2). Este procedimento foi repetido mais uma vez. O ligante foi finalmente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção instáveis em ácido (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa. Os ligantes de SiFA-PSMA **03 a-i** resultaram como sólidos incolores.



03 a-i

03 a	R = D-Asp
03 b	R = D-Glu
03 c	R = D-Cit
03 d	R = D-Dap
03 e	R = D-Orn
03 f	R = D-Lys
03 g	R = Gly
03 h	R = D-Thr
03 i	R = D-Phe

[00258] Como será entendido, R = D-Asp, D-Glu, D-Cit, D-Dap, D-Orn, D-Lys, Gly, D-Thr e D-Phe indica que a unidade de aminoácido -(CO)–CH(R)–NH– carregando o grupo R na fórmula dos compostos **03 a-i** é derivado de D-Asp (exemplo 03 a), D-Glu (exemplo 03 b), D-Cit (exemplo 03 c), D-Dap (exemplo 03 d), D-Orn (exemplo 03 e), D-Lys (exemplo 03 f), Gly (exemplo 03 g), D-Thr (exemplo 03 h) e D-Phe (exemplo 03 i), respectivamente.

[00259] **03 a**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 13,6 min; rendimento: 5,06 mg (3,37 µmol, 25%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,3 min; pureza: 96%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{58}H_{88}FN_{11}O_{25}Si$): 1385,6, m/z encontrado: 694,1 $[M+2H]^{2+}$, 1387,0 $[M+H]^{+}$.

[00260] **03 b**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 7,8 min; rendimento: 5,10 mg (3,37 µmol, 25%);

RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,4 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{59}H_{90}FN_{11}O_{25}Si$): 1399,6, m/z encontrado: 701,2 $[M+2H]^{2+}$, 1401,0 $[M+H]^+$.

[00261] **03 c**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 7,0 min; rendimento: 5,40 mg (3,50 µmol, 31%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,0 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa (C60H94FN13O24Si): 1427,6, m/z encontrado: 715,2 $[M+2H]^{2+}$, 1428,8 $[M+H]^+$.

[00262] **03 d**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 5,4 min; rendimento: 4,65 mg (3,16 µmol, 46%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,8 min; pureza: 97%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{57}H_{89}FN_{12}O_{23}Si$): 1356,6, m/z encontrado: 679,7 $[M+2H]^{2+}$, 1358,0 $[M+H]^+$.

[00263] **03 e**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 35-40% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 10,2 min; rendimento: 4,51 mg (2,80 µmol, 25%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 9,6 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{59}H_{93}FN_{12}O_{23}Si$): 1384,6, m/z encontrado: 693,8 $[M+2H]^{2+}$, 1386,7 $[M+H]^+$.

[00264] **03 f**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 35-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 7,5 min; rendimento: 7,44 mg (4,57 µmol, 40%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 9,9 min; pureza: 95%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{60}H_{95}FN_{12}O_{23}Si$): 1398,6, m/z encontrado: 700,9 $[M+2H]^{2+}$, 1400,8 $[M+H]^+$.

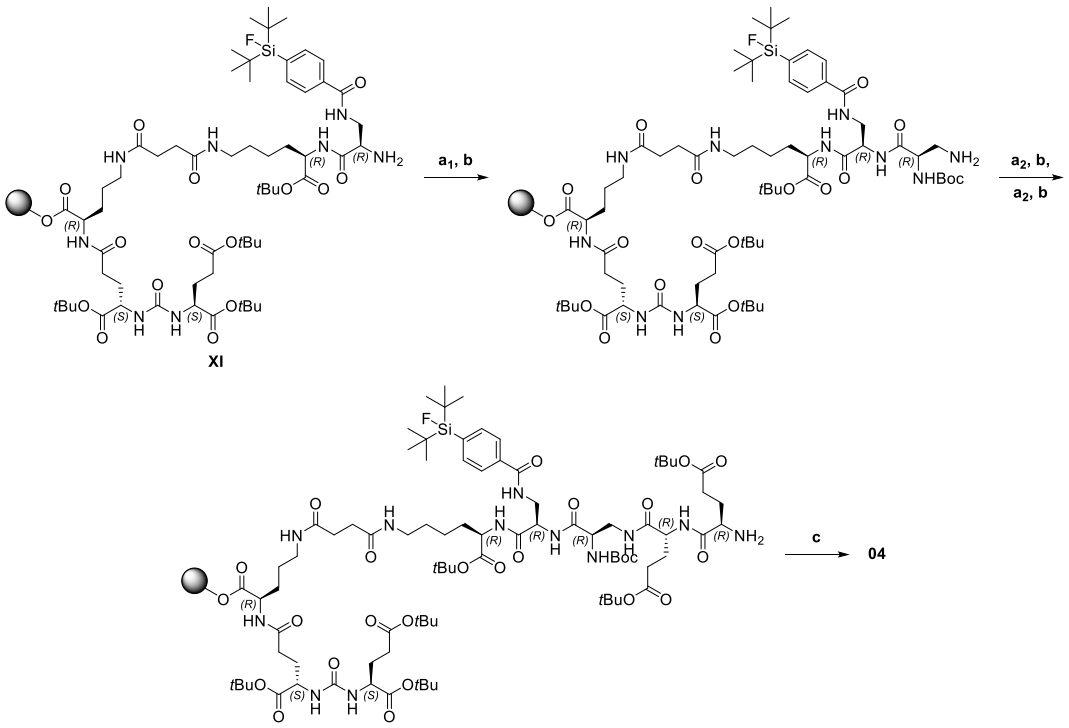
[00265] **03 g**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 9,5 min; rendimento: 2,50 mg (1,73 µmol, 17%);

RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,3 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{56}H_{86}FN_{11}O_{23}Si$): 1327,6, m/z encontrado: 665,0 $[M+2H]^{2+}$, 1328,7 $[M+H]^+$.

[00266] **03 h**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 9,5 min; rendimento: 4,38 mg (2,95 µmol, 28%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,2 min; pureza:> 99%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{58}H_{90}FN_{11}O_{24}Si$): 1371,6, m/z encontrado: 687,1 $[M+2H]^{2+}$, 1372,8 $[M+H]^+$.

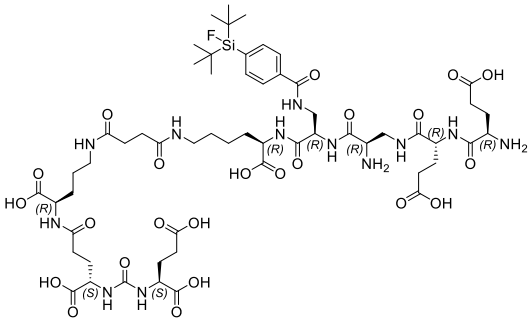
[00267] **03 i**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 40-50% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 12,4 min; rendimento: 5,35 mg (3,49 µmol, 31%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,3 min; pureza: 99%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{63}H_{92}FN_{11}O_{23}Si$): 1417,6, m/z encontrado: 710,1 $[M+2H]^{2+}$, 1418,9 $[M+H]^+$.

2.8.8 Exemplo 4: ligante de SiFA-PSMA **04**



Esquema 14. Síntese do ligante de SiFA-PSMA **04**: a_1) Boc-D-Dap(Fmoc)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); a_2) Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em DMF; c) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

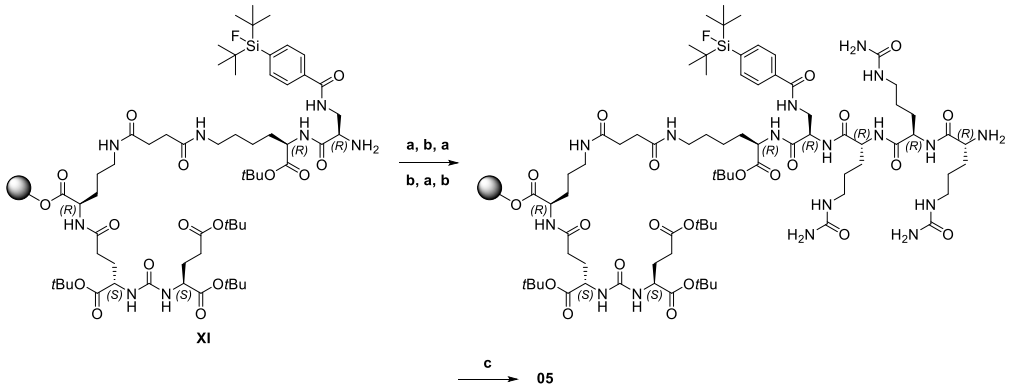
[00268] O ligante de SiFA-PSMA com o modificador com base em peptídeo **04** foi sintetizado de acordo com os procedimentos gerais para SPPS (Esquema 14). Em breve, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado com Boc-D-Dap(Fmoc)-OH (GSP3a) e o peptídeo foi desprotegido com Fmoc (GSP2). A N^{β}-amina resultante foi posteriormente acoplada com Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH (GSP3a) e o peptídeo foi novamente desprotegido com Fmoc (GSP2). Este procedimento foi repetido mais uma vez. O ligante foi finalmente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção instáveis em ácido (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa proporcionando o ligante de SiFA-PSMA **04** como um sólido incolor.



04

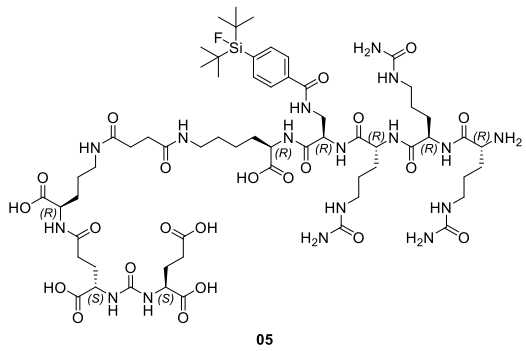
[00269] **04**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 32-40% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 13,2 min; rendimento: 4,87 mg (3,07 µmol, 27%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 9,8 min; pureza: 98%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{57}H_{89}FN_{12}O_{23}Si$): 1356,6, m/z encontrado: 679,5 $[M+2H]^{2+}$, 1357,8 $[M+H]^{+}$.

2.8.9 Exemplo 5: ligante de SiFA-PSMA **05**



Esquema 15. Síntese do ligante de SiFA-PSMA **05**: a) Fmoc-D-Cit-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); b) 20% Pip em DMF; c) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

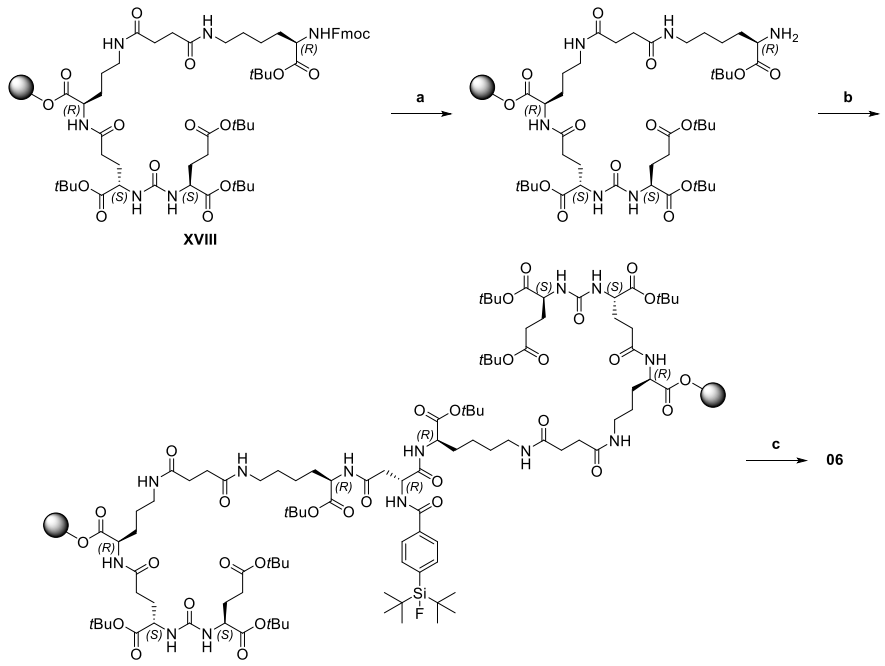
[00270] O ligante de SiFA-PSMA **05** foi sintetizado de acordo com os procedimentos gerais para SPPS (Esquema 15). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XI** foi acoplado com Fmoc-D-Cit-OH (GSP3a) e o peptídeo foi desprotegido com Fmoc (GSP2). Este procedimento foi repetido mais duas vezes. O ligante foi finalmente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção tBu instáveis em ácido (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa produzindo ligante de SiFA-PSMA **05** como um sólido incolor.



[00271] **05**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 35-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 8,3 min; rendimento: 7,56 mg (4,73 µmol, 36%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,0 min; pureza: 97%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{62}H_{102}FN_{17}O_{22}Si$): 1483,7, m/z encontrado: 743,4 $[M+2H]^{2+}$, 1486,5

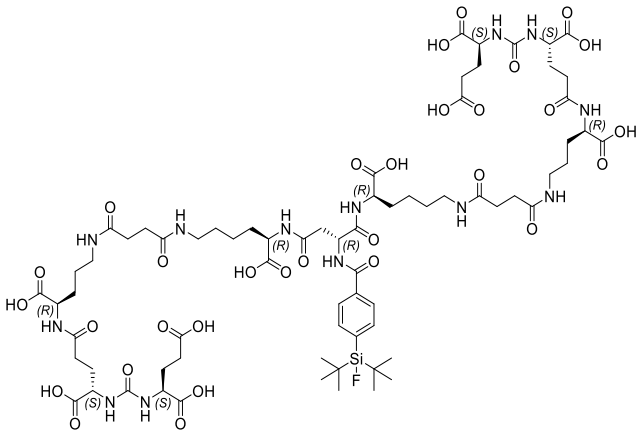
$[M+H]^+$.

2.8.10 Exemplo 6: ligante de SiFA-PSMA **06**



Esquema 16. Síntese do ligante de SiFA-PSMA **06**: a) 20% Pip em DMF; b) SiFA-D-Asp(OH)-OH (XVII), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); c) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

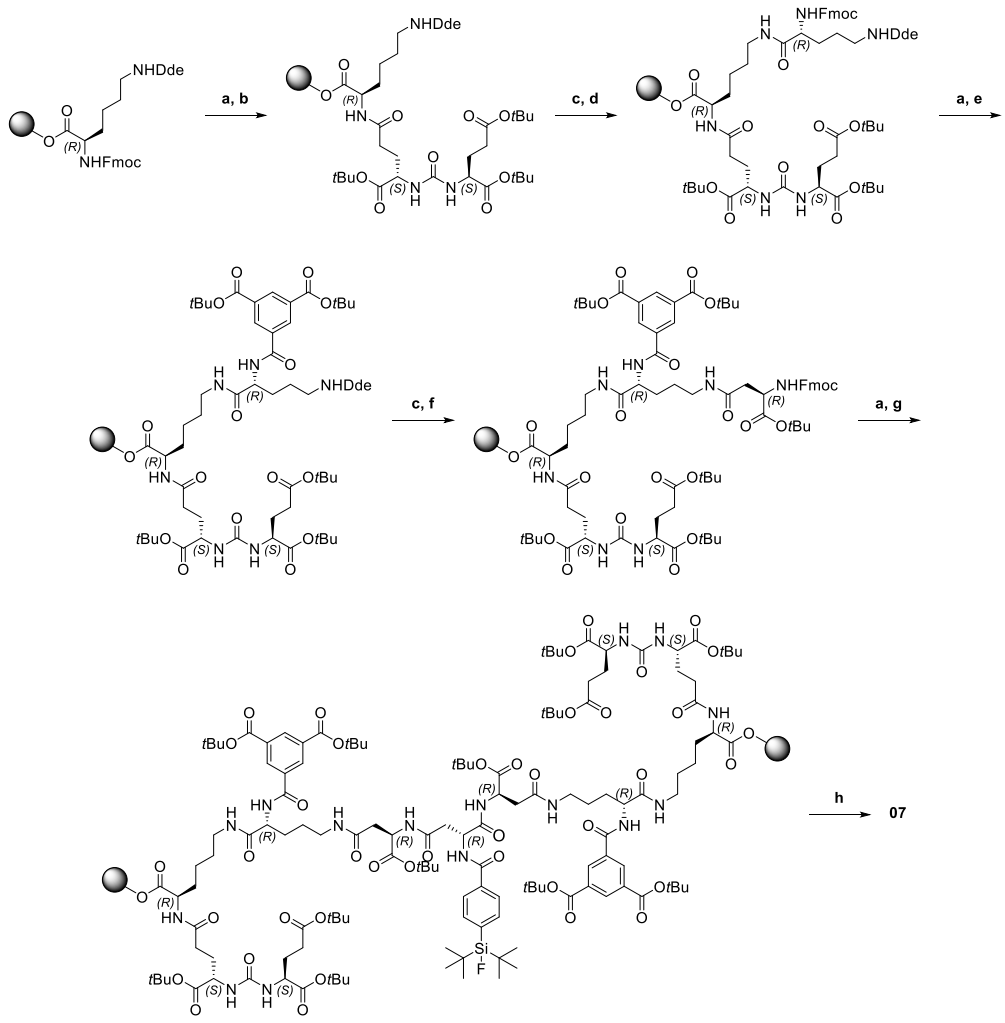
[00272] O ligante de SiFA-PSMA **06** foi sintetizado seguindo os procedimentos gerais de síntese para SPPS (Esquema 16). Resumidamente, o peptídeo ligado à resina **XVIII** foi desprotegido com Fmoc (GSP2) e subsequentemente acoplado com SiFA-D-Asp(OH)-OH (**XVII**) (GSP3a) proporcionando o ligante dimerizado na resina. O peptídeo foi finalmente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção tBu instáveis em ácido (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa produzindo ligante de SiFA-PSMA **06** como um sólido incolor.



06

[00273] **06**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 38-45% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 7,6 min; rendimento: 3,42 mg (4,47 µmol, 14%); RP-HPLC analítica (coluna III, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 11,1 min; pureza: 97%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{71}H_{108}FN_{13}O_{31}Si$): 1685,7, m/z encontrado: 844,3 $[M+2H]^{2+}$, 1687,3 $[M+H]^{+}$.

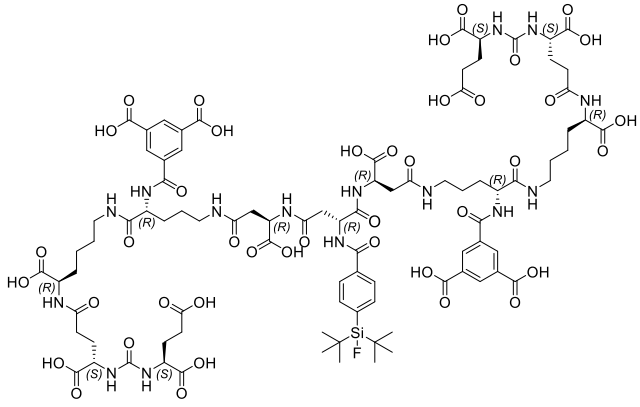
2.8.11 Exemplo 7: ligante de SiFA-PSMA **07**



Esquema 17. Síntese do ligante de SiFA-PSMA 07: a) 20% Pip em DMF; b) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); c) 2% de mono-hidrato de hidrazina em DMF; d) Fmoc-D-Orn(Dde)-OH, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); e) ácido 3,5-bis(terc-butoxicarbonil)benzóico (**XVI**), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); f) Fmoc-D-Asp(OH)-OtBu, HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); g) SiFA-D-Asp(OH)-OH (**XVII**), HOAt, TBTU, *sym*-colidina, (DMF); h) 95% de TFA/2,5% de TIPS/2,5% de água.

[00274] O ligante de SiFA-PSMA **07** foi obtido seguindo os procedimentos de síntese gerais para SPPS (Esquema 17). Portanto, a resina 2-CTC foi carregada com Fmoc-D-Lys(Dde)-OH (GSP1). O aminoácido foi subsequentemente desprotegido com Fmoc (GSP2) e aco-

plado com tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (**VII**) (GSP3a). Após a clivagem do grupo protetor Dde (GSP4a), a N^{ε}-amina resultante foi acoplada com Fmoc-D-Orn(Dde)-OH (GSP3a). Em seguida, o peptídeo ligado à resina foi desprotegido com Fmoc (GSP2) e alongado com ácido 3,5-bis(terc-butoxicarbonil)benzóico (**XVI**) (GSP3a). O grupo protetor Dde foi subsequentemente clivado (GSP4a) e a N^{δ}-amina resultante foi acoplada com Fmoc-D-Asp(OH)-OtBu (GSP3a). Após a desproteção de Fmoc (GSP2), o peptídeo ligado à resina foi acoplado com SiFA-D-Asp(OH)-OH (**XVII**) (GSP3a), proporcionando o ligante dimerizado na resina. O peptídeo foi finalmente clivado da resina sob remoção de grupos de proteção tBu instáveis em ácido (GSP5) e purificado por meio de RP-HPLC preparativa produzindo ligante de SiFA-PSMA **07** como um sólido incolor.



07

[00275] **07**: RP-HPLC preparativa (coluna IV, 40-50% B em A, 20 min, λ = 220 nm): t_R = 7,5 min; rendimento: 10,5 mg (4,99 µmol, 25%); RP-HPLC analítica (coluna II, 10-70% B em A, 15 min, λ = 220 nm): t_R = 10,3 min; pureza: 99%; MS (ESI, positivo): m/z calculado mi. massa ($C_{89}H_{118}FN_{15}O_{41}Si$): 2099,7, m/z encontrado: 1050,7 $[M+2H]^{2+}$.

3. Resultados

3.1 Radiofluoração

[00276] O RCY para a radiofluoração de ligantes de SiFA-PSMA com modificadores com base em ureia e peptídeo são resumidos

abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. RCY para rotulagem com ^{18}F de ligantes de SiFA-PSMA com modificadores com base em ureia e peptídeo (30 nmol, com base na atividade final após purificação em referência à atividade eluída de QMA como atividade de partida). Os dados são expressos como % médio ± SD.

Ligante de SiFA-PSMA	RCY [%]
[^{18}F]**01 a**	72 ± 3 (*n = 2*)
[^{18}F]**01 b**	75 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 c**	38 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 d**	47 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 e**	42 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 f**	67 ± 7 (*n = 4*)
[^{18}F]**01 g**	65 ± 3 (*n = 3*)
[^{18}F]**01 h**	43 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 i**	56 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 j**	67 (*n = 1*)
[^{18}F]**01 k**	41 (*n = 1*)
[^{18}F]**02 a**	60 ± 11 (*n = 5*)
[^{18}F]**02 b**	62 (*n = 1*)
[^{18}F]**02 c**	55 ± 11 (*n = 2*)
[^{18}F]**02 d**	34 (*n = 1*)
[^{18}F]**02 e**	22 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 a**	34 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 b**	61 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 c**	44 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 d**	43 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 e**	64 ± 2 (*n = 2*)
[^{18}F]**03 f**	57 ± 3 (*n = 3*)
[^{18}F]**03 g**	31 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 h**	37 (*n = 1*)
[^{18}F]**03 i**	40 ± 4 (*n = 2*)

[^{18}F]**04**	29 (*n = 1*)
[^{18}F]**05**	39 (*n = 1*)
[^{18}F]**06**	36 ± 3 (*n = 2*)
[^{18}F]**07**	36 (*n = 1*)

3.2 Lipofilicidade

Tabela 3. Valores de log$D_{7.4}$ determinados de ligantes de SiFA-PSMA rotulados por ^{18}F com modificadores com base em ureia e com base em peptídeos. Os dados são expressos como média ± SD (n = 5).

Ligante de SiFA-PSMA	**log$D_{7.4}$**
[^{18}F]**01 a**	-4,02 ± 0,04
[^{18}F]**01 b**	-4,04 ± 0,08
[^{18}F]**01 c**	-3,72 ± 0,02
[^{18}F]**01 d**	-3,28 ± 0,03
[^{18}F]**01 e**	-3,96 ± 0,07
[^{18}F]**01 f**	-3,65 ± 0,09
[^{18}F]**01 g**	-3,71 ± 0,03
[^{18}F]**01 h**	-3,71 ± 0,16
[^{18}F]**01 i**	-3,96 ± 0,04
[^{18}F]**01 j**	-3,86 ± 0,07
[^{18}F]**01 k**	-2,99 ± 0,02
[^{18}F]**02 a**	-3,65 ± 0,09
[^{18}F]**02 b**	-3,70 ± 0,02
[^{18}F]**02 c**	-3,27 ± 0,02
[^{18}F]**02 d**	-3,24 ± 0,03
[^{18}F]**02 e**	-3,50 ± 0,04
[^{18}F]**03 a**	-3,80 ± 0,06
[^{18}F]**03 b**	-3,85 ± 0,04
[^{18}F]**03 c**	-3,31 ± 0,02
[^{18}F]**03 d**	-3,42 ± 0,05
[^{18}F]**03 e**	-3,40 ± 0,17
[^{18}F]**03 f**	-3,43 ± 0,02

[^{18}F]**03 g**	-3,56 ± 0,04
[^{18}F]**03 h**	-3,66 ± 0,03
[^{18}F]**03 i**	-2,30 ± 0,03
[^{18}F]**04**	-3,33 ± 0,11
[^{18}F]**05**	-3,17 ± 0,02
[^{18}F]**06**	-3,77 ± 0,04
[^{18}F]**07**	-3,45 ± 0,01

3,3 Afinidade de ligação ao PSMA

Tabela 4. Afinidades de ligação determinadas (IC_{50}) de ligantes de SiFA-PSMA sintetizados com modificadores com base em ureia e peptídeo em células LNCaP (150.000 células/cavidade) com [^{125}I]L-Glu-uL-Lys(pI-BA) (**XII**) [IC_{50} = 7,9 ± 2,4 nM] como a referência (c = 0,2 nM, 1 h, 4°C, HBSS adicionado. 1% de BSA). Os dados são expressos como média nM ± SD (n = 3).

Ligante de SiFA-PSMA	***IC*$_{50}$ [nM]**
01 a	7,8 ± 0,8
01 b	11,8 ± 2,2
01 c	17,0 ± 0,9
01 d	13,0 ± 1,2
01 e	9,2 ± 1,4
01 f	8,3 ± 1,5
01 g	8,7 ± 0,7
01 h	8,7 ± 0,6
01 i	8,8 ± 1,7
01 j	9,2 ± 1,2
01 k	29,4 ± 0,6
02 a	10,2 ± 1,2
02 b	5,6 ± 1,3
02 c	5,9 ± 1,0
02 d	9,9 ± 0,8
02 e	9,0 ± 2,2

03 a	9,3 ± 1,7
03 b	8,8 ± 1,0
03 c	11,7 ± 1,5
03 d	9,1 ± 0,8
03 e	8,5 ± 1,2
03 f	6,9 ± 1,0
03 g	11,9 ± 2,0
03 h	10,7 ± 2,1
03 i	20,6 ± 1,8
04	12,2 ± 1,9
05	16,2 ± 2,0
06	7,4 ± 1,9
07	5,5 ± 0,6

3,4 Internalização

Tabela 5. Determinadas atividades internalizadas de ligantes de SiFA-PSMA rotulados por ^{18}F com modificadores com base em ureia e com base em peptídeos (c = 0,5 nM) em células LNCaP (125.000 células/cavidade) em 1 h em % de [^{125}I]L-Glu-uL-Lys(pI-BA) (**XII**) como a referência (c = 0,2 nM, 37°C, DMEM/F-12 adicionar 5% de BSA). Os dados são corrigidos para ligação não específica (10 µM de PMPA) e expressos como % médio ± SD (n = 3).

Ligante de SiFA-PSMA	**Internalização [%]**
[^{18}F]**01 a**	162,54 ± 7,08
[^{18}F]**01 b**	126,43 ± 4,23
[^{18}F]**01 c**	175,08 ± 5,93
[^{18}F]**01 d**	95,68 ± 9,86
[^{18}F]**01 e**	125,13 ± 1,14
[^{18}F]**01 f**	123,13 ± 2,14
[^{18}F]**01 g**	104,75 ± 4,37
[^{18}F]**01 h**	142,95 ± 7,49
[^{18}F]**01 i**	160,83 ± 2,72

[^{18}F]**01 j**	120,83 ± 0,92
[^{18}F]**01 k**	61,61 ± 1,33
[^{18}F]**02 a**	231,60 ± 14,21
[^{18}F]**02 b**	200,83 ± 3,32
[^{18}F]**02 c**	156,95 ± 13,21
[^{18}F]**02 d**	119,56 ± 5,84
[^{18}F]**02 e**	190,26 ± 16,87
[^{18}F]**03 a**	135,74 ± 6,70
[^{18}F]**03 b**	135,78 ± 5,50
[^{18}F]**03 c**	87,55 ± 2,28
[^{18}F]**03 d**	171,82 ± 9,57
[^{18}F]**03 e**	111,98 ± 3,90
[^{18}F]**03 f**	94,24 ± 6,01
[^{18}F]**03 g**	121,44 ± 3,72
[^{18}F]**03 h**	107,42 ± 3,66
[^{18}F]**03 i**	50,33 ± 2,97
[^{18}F]**04**	124,49 ± 2,61
[^{18}F]**05**	90,13 ± 6,13
[^{18}F]**06**	270,03 ± 16,10
[^{18}F]**07**	311,75 ± 7,30

3,5 Ligação a HSA

[00277] Os valores de ligação de HSA determinados de ligantes de SiFA-PSMA com modificadores com base em ureia e peptídeo são resumidos abaixo (Tabela 6).

Tabela 6. Valores de ligação HSA determinados de ligantes de SiFA-PSMA sintetizados com modificadores com base em ureia e peptídeo em uma coluna Chiralpak HSA.

Ligante de SiFA-PSMA	**Ligação a HSA [%]**
01 a	≥99,0
01 b	≥99,0
01 c	≥98,9

01 d	≥98,9
01 e	≥99,0
01 f	98,9
01 g	98,9
01 h	98,7
01 i	98,9
01 j	≥98,9
01 k	≥98,9
02 a	≥98,9
02 b	≥98,9
02 c	≥99,0
02 d	≥98,9
02 e	≥98,9
03 a	98,8
03 b	98,9
03 c	98,6
03 d	97,2
03 e	97,5
03 f	96,9
03 g	98,4
03 h	97,8
03 i	98,9
04	97,9
05	95,7
06	≥98,9

3.6 Propriedades de inibidores de PSMA conhecidos

[00278] A seguinte Tabela 7 resume as propriedades *in vitro* de inibidores de PSMA conhecidos

Tabela 7: Comparação da afinidade de ligação de PSMA (IC_{50}), internalização (após 1 h) e $logP_{(o/w)}$ de inibidores de alvejamento ao PSMA estabelecidos.

Inibidor de alvejamento de PSMA	log$P_{(o/w)}$	IC_{50} [nM]	Internalização (1 h)
[^{nat}F/ ^{18}F]DCFPyl[1]	-3,4	12,3 ± 1,2	118 ± 4
[^{nat}F/ ^{18}F]PSMA-1007[1]	-1,6	4,2 ± 0,5	118 ± 5
[^{nat}Ga/ ^{68}Ga]PSMA-11[2]	-4,1 ± 0,1	6,1 ± 0,8	91,1 ± 1,7
[^{68}Ga]PSMA-617[3]	-4,30 ± 0,10	---	---
[^{nat}Ga/ ^{68}Ga]PSMA I&T[4]	-4,3 ± 0,3	9,3 ± 3,3	59,2 ± 1,7

Referências na Tabela 7:

[1] S. Robu, A. Schmidt, M. Eiber, M. Schottelius, T. Günther, B. H. Yousefi, M. Schwaiger, H.-J. Wester, *EJNMMI research* **2018**, *8*, 30.

[2] M. Weineisen, J. Simecek, M. Schottelius, M. Schwaiger, H.-J. Wester, *EJNMMI research* **2014**, *4*, 63.

[3] C. A. Umbricht, M. Benešová, R. M. Schmid, A. Türler, R. Schibli, N. P. van der Meulen, C. Müller, *EJNMMI research* **2017**, *7*, 9.

[4] M. Wirtz, A. Schmidt, M. Schottelius, S. Robu, T. Günther, M. Schwaiger, H.-J. Wester, *EJNMMI research* **2018**, *8*, 84.

3.7 Biodistribuição e imagem de µPET/CT de pequenos animais

[00279] Os perfis de biodistribuição determinados de [^{18}F]**01 a**, [^{18}F]**01 d**, [^{18}F]**02 c**, [^{18}F]**03 f**, [^{18}F]**06** e [^{18}F]**07** a 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP, bem como imagens de PET/CT representativas de [^{18}F]**01 a** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP são resumidos nas Figuras 2 a 8.

[00280] A Figura 2 mostra o perfil de biodistribuição de [^{18}F]**01 a** a 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[00281] A Figura 3 mostra o perfil de biodistribuição de [^{18}F]**01 d** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[00282] A Figura 4 mostra imagens de PET/CT representativas (cortes axiais) de [^{18}F]**01 a** a 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP (tempo de aquisição de 15 min) e ROI de órgãos selecionados indicados por linhas tracejadas.

[00283] A Figura 5 mostra o perfil de biodistribuição de [^{18}F]**02 c** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

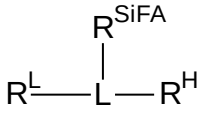
[00284] A Figura 6 mostra o perfil de biodistribuição de [^{18}F]**03 f** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[00285] A Figura 7 mostra o perfil de biodistribuição de [^{18}F]**06** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 4).

[00286] A Figura 8 mostra o perfil de biodistribuição de [^{18}F]**07** em 1 h p.i. em camundongos CB17-SCID portadores de tumor LNCaP. Os dados são expressos como %ID/g ± SD médio (n = 5).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de conjugado de ligante-SiFA representado pela fórmula (1)



(1)

caracterizado pelo fato de que:

R^L é uma porção de ligante que é capaz de se ligar ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA);

R^{SiFA} é uma porção aceptora de fluoreto de silício (SiFA) selecionada a partir de:

(i) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um átomo de flúor, em que o átomo de flúor está ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por troca isotópica de ^{19}F por ^{18}F ou que é rotulado com ^{18}F; e

(ii) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um grupo hidróxi, em que o grupo hidróxi é ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por substituição nucleofílica de OH por ^{18}F;

(iii) uma porção de SiFA que compreende um átomo de silício e um átomo de hidrogênio, em que o átomo de hidrogênio está ligado por meio de uma ligação covalente diretamente ao átomo de silício, e cuja porção de SiFA pode ser rotulada com ^{18}F por substituição nucleofílica de H por ^{18}F;

L é uma porção de ligação;

R^H é uma porção hidrofílica que compreende

(i) uma sequência linear ou ramificada de

2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas A^H, cada uma das quais é independentemente derivada de um aminoácido natural ou

não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica,

e opcionalmente um derivado de A^N de unidade de aminoácido a partir de um aminoácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica,

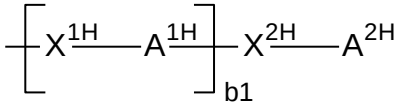
em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento;

e que opcionalmente também compreende

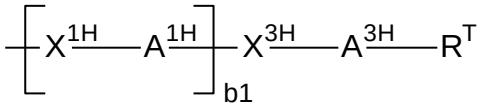
(ii) um ou mais resíduos hidrofílicos R^T, cada um dos quais pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

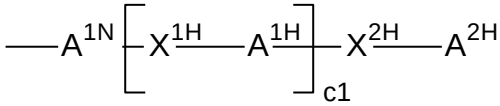
2. Composto conjugado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção $–R^H$ tem a estrutura representada pela fórmula (3A), (3B), (3C), (3D) ou (3G):



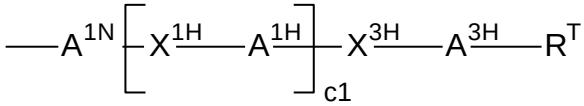
(3A)



(3B)



(3C)



(3D)

em que

b1 é um número inteiro de 1 a 9;

c1 é um número inteiro de 1 a 9;

A^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

A^{2H} e A^{3H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica;

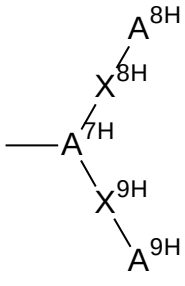
X^{1H}, independentemente para cada ocorrência, é uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

X^{2H} e X^{3H} são, cada qual independentemente, uma ligação ou uma unidade de acoplamento,

e

R^T representa um resíduo hidrofílico que pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{3H};

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;



(3G),

em que

A^{7H}, A^{8H} e A^{9H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica; e

X^{8H} e X^{9H} são, cada qual independentemente, uma ligação direta ou uma unidade de acoplamento;

e opcionalmente um resíduo hidrofílico R^T pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica de uma ou ambas as unidades de aminoácidos A^{8H} e A^{9H};

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto conjugado, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a porção $–R^H$ tem a estrutura representada pela fórmula (3E) ou (3F):

$$–A^{4H}–X^{4H}–A^{5H}–X^{5H}–A^{6H} \quad (3E),$$

$$–A^{1N}–X^{4H}–A^{5H}–X^{5H}–A^{6H} \quad (3F)$$

em que

A^{4H}, A^{5H} e A^{6H} são, cada qual independentemente, uma unidade de aminoácido hidrofílica derivada de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica;

X^{4H} e X^{5H} são, cada qual independentemente, uma ligação direta ou uma unidade de acoplamento e, opcionalmente, um resíduo hidrofílico R^T pode ser ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a um grupo funcional de uma cadeia lateral hidrofílica da unidade de aminoácido A^{6H}; e

A^{1N} é uma unidade de aminoácido derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a porção hidrofílica R^T é selecionada a partir de um grupo quelante, um grupo quelato com um metal complexado ou radiometal, um resíduo de carboidrato, um resíduo de polietilenoglicol, um aminoácido reduzido e um análogo de aminoácido com um isóster de ácido carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que as unidades de aminoácido hidrofílicas são, cada qual independentemente, derivadas de um aminoácido transportando uma cadeia lateral hidrofílica que compreende pelo menos um grupo funcional hidrofílico selecionado a partir de um grupo amino, um grupo ácido carboxílico, um grupo hidróxi, um grupo guanidino, um grupo amido e um grupo ureia ou de isosters destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que as unidades de aminoácido hidrofílicas em R^H são, cada qual independentemente derivadas de um aminoácido selecionado a partir de ácido 2,3-diaminopropiônico (Dap), ácido 2,4-diaminobutanóico (Dab), ornitina (Orn), lisina (Lys), ácido 4-aminopiperidina-4-carboxílico (Apc4), ácido 3-aminopiperidina-3-carboxílico (Apc3), ácido 2-aminopiperidina-2-carboxílico (Apc2), ácido aspártico (Asp), ácido homoglutâmico (Hgl), ácido glutâmico (Glu), ácido 2,3-diaminossucínico, ácido diaminopentanodioico, ácido diamino-hexanodioico, ácido diamino-heptanodioico, ácido diaminooctanodioico, treonina (Thr) e citrulina (Cit), e em que os aminoácidos estão de preferência na configuração D;

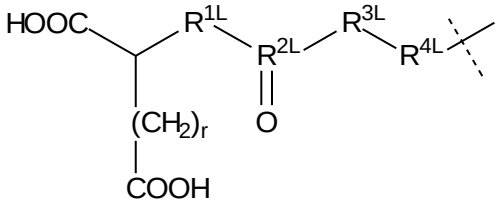
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que qualquer unidade de aminoácido derivada de um aminoácido desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica na porção R^H é derivada de um aminoácido selecionado a partir de glicina (Gly), fenilalanina (Phe), β-alanina (β-Ala) e ácido amino-hexanóico (Ahx);

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a porção de ligante R^L tem uma estrutura representada pela fórmula (6):



(6)

em que

r é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2;

R^{1L} é CH_2, NH ou O, preferencialmente NH;

R^{2L} é C ou P (OH), de preferência C;

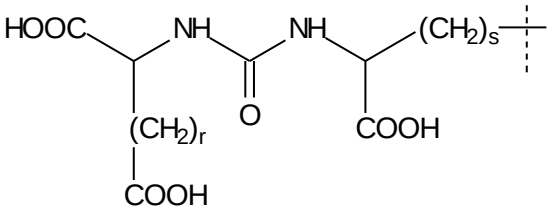
R^{3L} é CH_2, NH ou O, preferencialmente NH;

R^{4L} é um grupo C1 a C7 alcanodiila linear que transporta um substituinte –COOH;

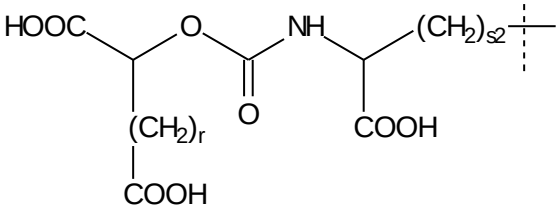
e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

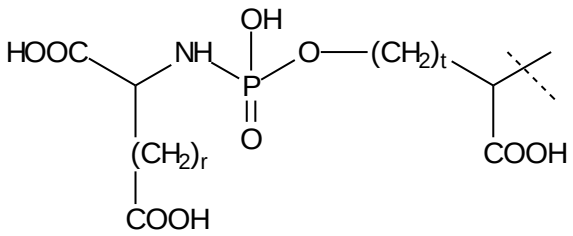
9. Composto conjugado, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a porção de ligante R^L tem uma estrutura representada pela fórmula (6A), (6B), (6C) ou (6D):



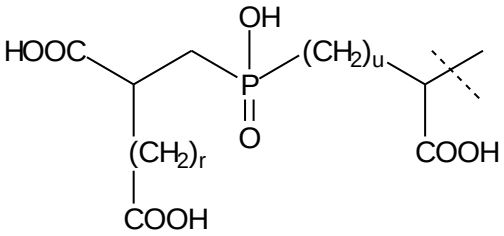
(6A)



(6B)



(6C)



6D)

em que

r é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2;

s é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 2 ou 4;

s2 é um número inteiro de 2 a 6, preferencialmente 2 a 4, mais preferencialmente 4;

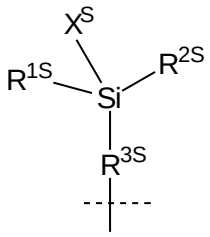
t é um número inteiro de 1 a 4, preferencialmente 1 a 3, mais preferencialmente 1 ou 3;

u é um número inteiro de 1 a 4, preferencialmente 1 a 3, mais preferencialmente 1;

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a porção de SiFA R^{SiFA} tem uma estrutura representada pela fórmula (7):



(7)

em que

X^S é F, OH ou H;

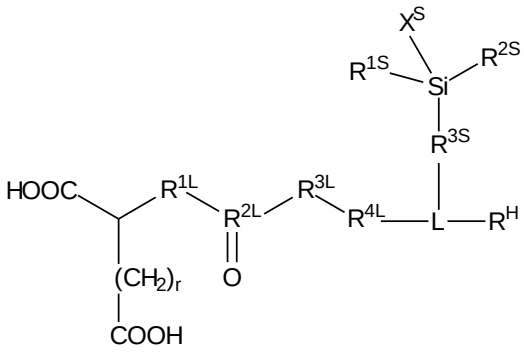
R^{1S} e R^{2S} são independentemente um grupo C3 a C10 alquil linear ou ramificado, preferencialmente R^{1S} e R^{2S} são independentemente selecionados a partir de isopropila e terc-butila, e mais preferencialmente R^{1S} e R^{2S} são terc-butila;

R^{3S} é um grupo C1 a C20 hidrocarboneto, em que até 3 átomos de carbono podem ser substituídos por um heteroátomo selecionado a partir de N, O e S; preferencialmente R^{3S} é um grupo C6 a C10 hidrocarboneto que compreende um anel aromático, e que pode compreender uma ou mais unidades alifáticas e em que um átomo de carbono, da mesma forma no anel aromático, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio; mais preferencialmente R^{3S} é um anel de fenila, e mais preferencialmente, R^{3S} é um anel de fenila em que o substituinte contendo Si e a ligação marcada pela linha tracejada estão em uma posição para,

e em que a linha tracejada marca a ligação que liga a porção ao restante do composto conjugado;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

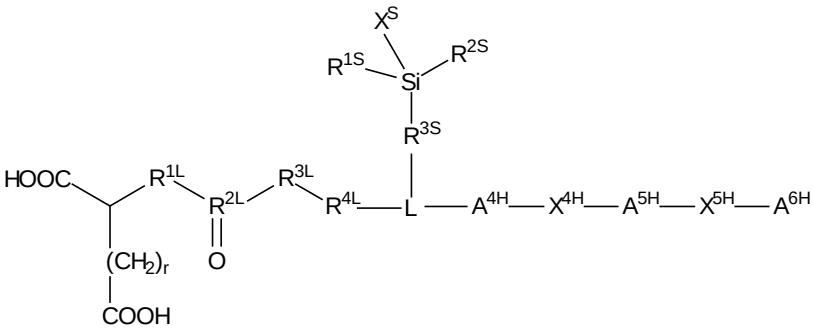
11. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (1A):



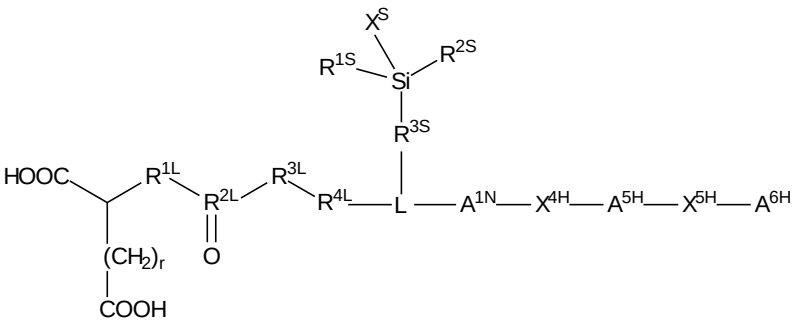
(1A)

em que R^{1L}, R^{2L}, R^{3L}, R^{4L}, R^{1S}, R^{2S}, R^{3S}, X^S, R^H, L e r são definidos como nas reivindicações 1 a 10; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto conjugado, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (1G) ou (1H):



(1G)

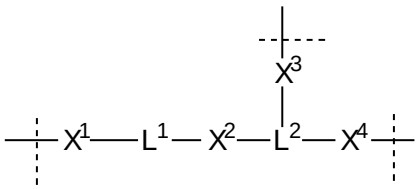


(1H).

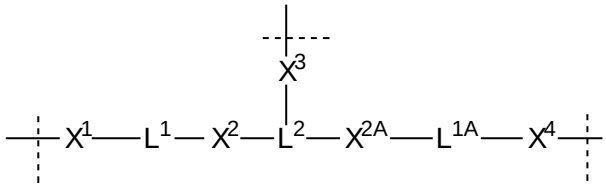
em que R^{1L}, R^{2L}, R^{3L}, R^{4L}, R^{1S}, R^{2S}, R^{3S}, X^S; R^H, A^{4H}, X^{4H}, A^{5H}, X^{5H}, A^{6H}, A^{1N}, L e R são definidos como nas reivindicações 1 a 11; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a porção de liga-

ção L tem uma estrutura representada pela fórmula (8A) ou (8B):



(8A)



(8B)

em que

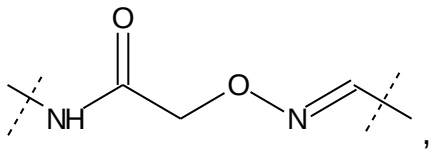
a ligação marcada com uma linha tracejada em X^1 é formada com R^L, a ligação marcada com uma linha tracejada em X^3 é formada com R^{SiFA} e a ligação marcada com uma linha tracejada em X^4 é formada com R^H;

X^1 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina, e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^2 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina, e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^{2A} é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e é preferencialmente uma ligação de amida;

X^3 é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éster, uma ligação de éter, uma ligação de amina e um grupo de ligação da fórmula:



em que a ligação marcada com uma linha tracejada no grupo NH é formada com L^2 e a outra ligação marcada com uma linha tracejada é formada com R^{SiFA}, de preferência X^3 é uma ligação de amida;

X^4 é um grupo que forma, em combinação com um grupo –NH- ou grupo –C(O)- contido em uma unidade de aminoácido de $–R^H$, ou usado em combinação com uma unidade de acoplamento contida em R^H, uma ligação de amida, uma ligação de éster, ligação de tioéster ou ligação de ureia; mais preferencialmente X^4 é –C(O)- ou –NH- e forma uma ligação de amida com um grupo correspondente –NH- ou –C(O)- da primeira unidade de aminoácido na sequência de unidades de aminoácidos de R^H que é ligado por meio de X^4;

L^1 é um grupo de ligação divalente que compreende uma cadeia contínua de 6 a 36 átomos que se estende de X^1 a X^2,

em que a referida cadeia é formada por átomos de carbono e heteroátomos opcionais que são selecionados, independentemente para cada ocorrência se mais do que um heteroátomo estiver presente, a partir de N, O e S, e

em que a cadeia pode compreender um ou mais grupos cíclicos ou heterocíclicos divalentes, caso no qual todos os átomos do anel são contados como átomos da cadeia contínua;

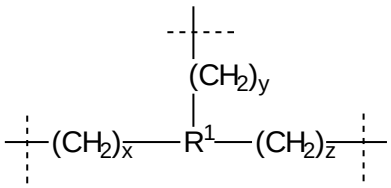
L^{1A} é um grupo de ligação divalente compreendendo uma cadeia contínua de 6 a 24 átomos se estendendo de X^{2A} a X^4, em que a referida cadeia é formada por átomos de carbono e heteroátomos opcionais que são selecionados, independentemente para cada ocorrência, se mais do que um heteroátomo estiver presente, a partir de N, O e S, e em que a cadeia pode compreender um ou mais grupos cícli-

cos ou heterocíclicos divalentes, caso em que todos os átomos do anel são contados como átomos da cadeia contínua; e

L^2 é uma porção trivalente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto conjugado, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que L^2 é representado pela fórmula (9):



(9)

em que

R^1 é selecionado a partir de N, CR^2, em que R^2 é H ou C1-C6 alquila, e de um grupo carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 7 membros; preferencialmente R^1 é selecionado a partir de N e CH, e mais preferencialmente R^1 é CH;

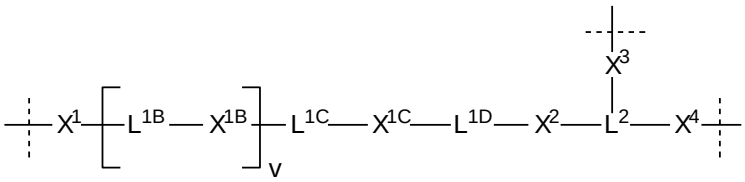
a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_x$ é formada com X^2 e x é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente 0 ou 1, e mais preferencialmente 0;

a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_y$ é formada com X^3, e y é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1; e

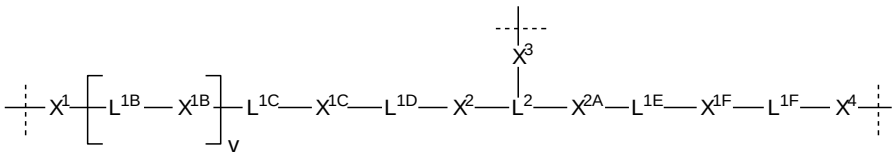
a ligação marcada pela linha tracejada em $(CH_2)_z$ é formada com X^4 ou X^{2A}, respectivamente, e z é um número inteiro de 0 a 4, preferencialmente de 0 a 2, e mais preferencialmente 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a porção de ligação L tem uma estrutura representada pela fórmula (10A) ou (10B):



(10A)



(10B)

em que:

X^1, X^2, X^{2A}, X^3, X^4 e L^2 são como definidos de acordo com a reivindicação 13 ou 14;

v é 0 ou 1;

L^{1B} é um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

L^{1C} e L^{1F} são independentemente um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

L^{1D} e L^{1E} são independentemente um grupo C1-C8 alcanodiila opcionalmente substituído, de preferência um grupo alcanodiila linear, que pode ser interrompido por uma ligação de éter e em que, se o grupo alcanodiila compreender uma cadeia de 4 ou mais átomos de carbono, 4 átomos de carbono consecutivos na cadeia podem ser substituídos por um grupo benzenodiila ou um grupo ciclo-hexanodiila;

X^{1B} é selecionado a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma liga-

ção de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e é de preferência uma ligação de amida; e

X^{1C} e X^{1F} são independentemente selecionados a partir de uma ligação de amida, uma ligação de éter, uma ligação de tioéter, uma ligação de éster, uma ligação de tioéster, uma ligação de ureia, uma ligação de tioureia e uma ligação de amina e são de preferência uma ligação de amida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composição farmacêutica ou de diagnóstico, caracterizada pelo fato de que compreende ou consiste em um ou mais compostos conjugados ou sais, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

17. Composto conjugado ou sal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de diagnóstico, tratamento ou diagnosticar e tratar

(a) câncer incluindo câncer de próstata; ou

(b) neoangiogênese/angiogênese.

FIG. 1

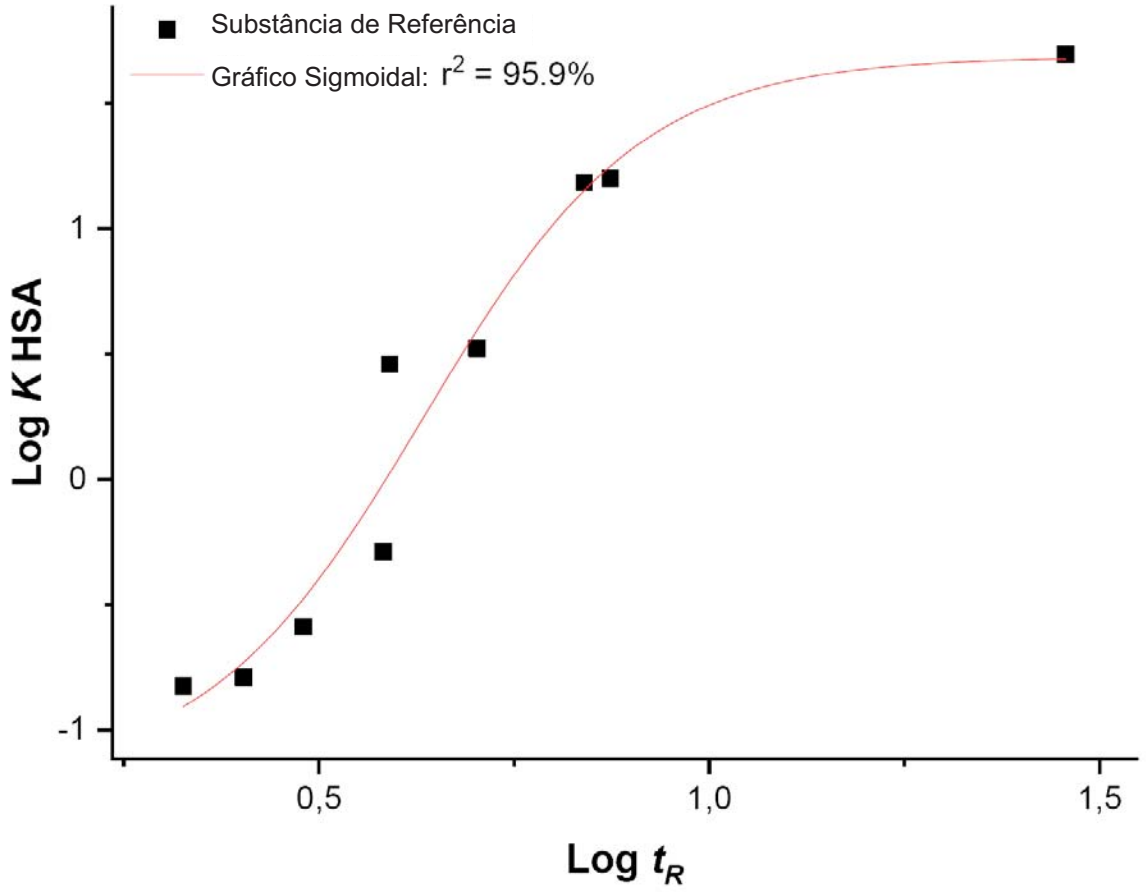
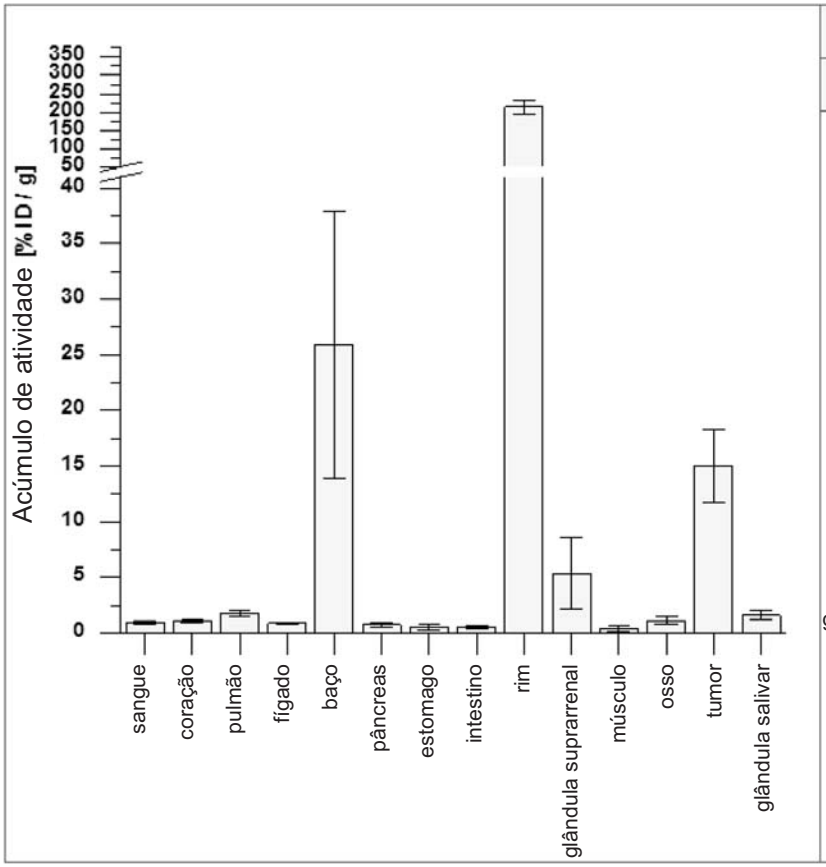
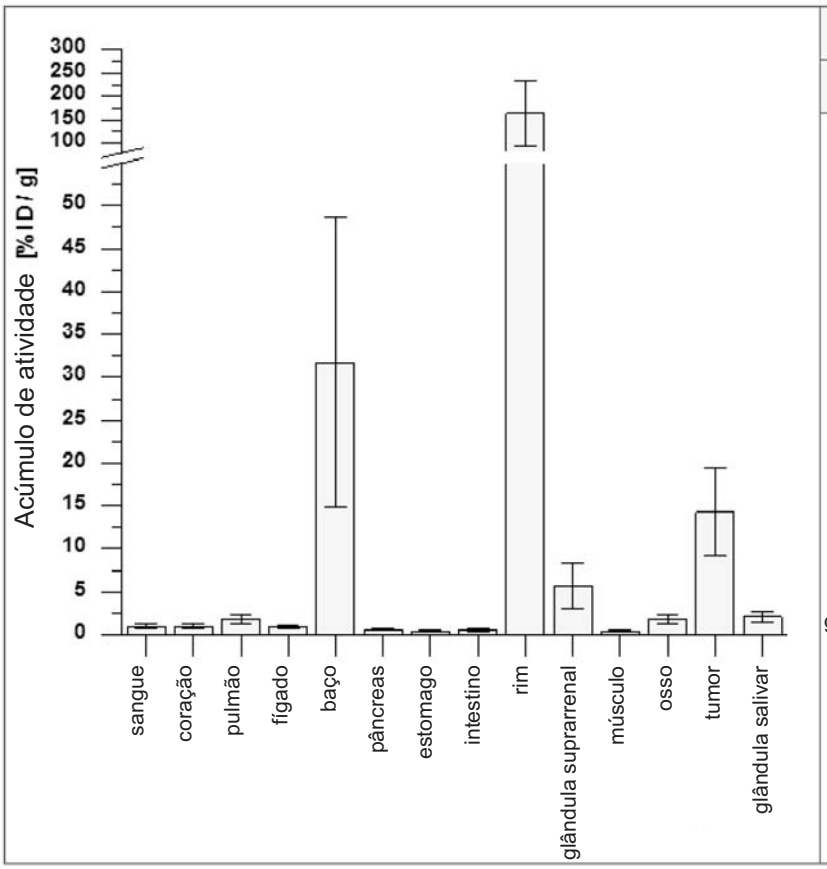

Substância de Referência
Gráfico Sigmoidal: r2 = 95.9%
Log K HSA
1
0
-1
0,5
1,0
1,5
Log tR

FIG. 2



Biodistribuição de [18F]01 a	
Órgão	%ID/g
sangue	0.97 ± 0.18
coração	1.10 ± 0.08
pulmão	1.83 ± 0.28
fígado	0.92 ± 0.09
baço	25.94 ± 12.04
pâncreas	0.77 ± 0.22
estomago	0.55 ± 0.23
intestino	0.57 ± 0.12
rim	214.23 ± 19.05
glândula suprarrenal	5.38 ± 3.23
músculo	0.40 ± 0.25
osso	1.15 ± 0.33
tumor	15.02 ± 3.32
glândula salivar	1.63 ± 0.35

FIG. 3



Biodistribuição de [^{18}F]01 d	
Órgão	%ID/g
sangue	0.94 ± 0.30
coração	0.94 ± 0.28
pulmão	1.78 ± 0.45
fígado	0.91 ± 0.24
baço	31.70 ± 16.91
pâncreas	0.56 ± 0.09
estomago	0.40 ± 0.13
intestino	0.54 ± 0.15
rim	164.12 ± 70.02
glândula suprarrenal	5.72 ± 2.63
músculo	0.42 ± 0.15
osso	1.77 ± 0.46
tumor	14.30 ± 5.11
glândula salivar	2.04 ± 0.70

FIG. 4

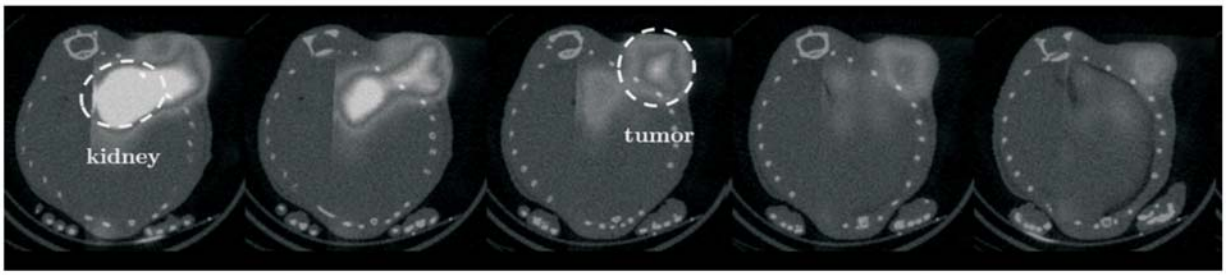
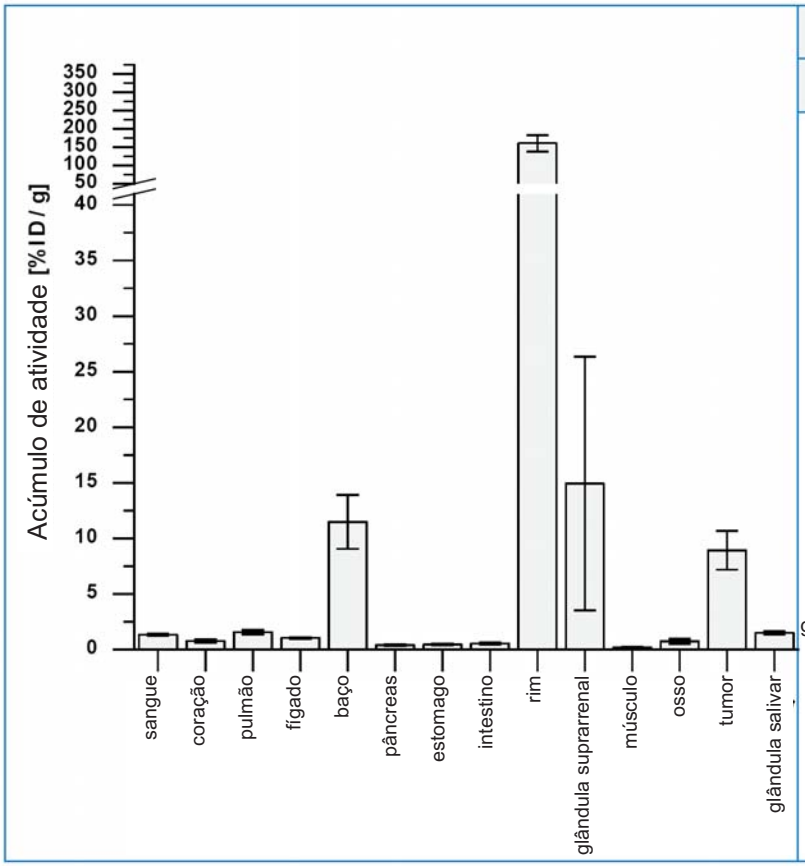


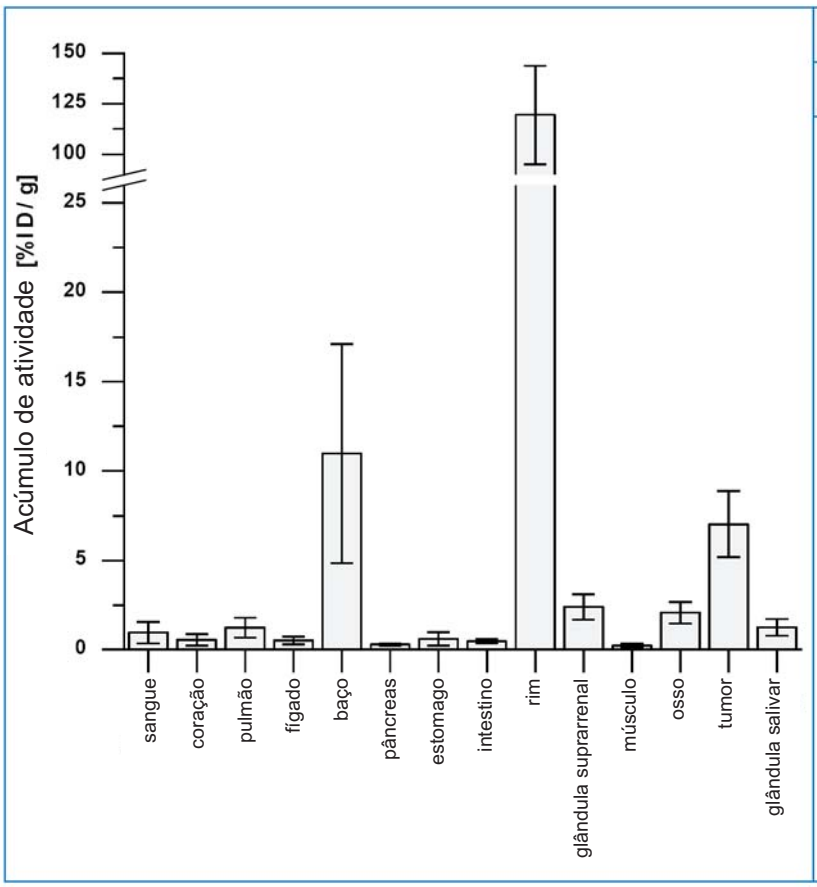
FIG. 5



Biodistribuição de [^{18}F]02 c

Órgão	%ID/g
sangue	1.33 ± 0.08
coração	0.76 ± 0.17
pulmão	1.04 ± 0.06
fígado	1.57 ± 0.20
baço	11.49 ± 2.42
pâncreas	0.40 ± 0.08
estomago	0.44 ± 0.07
intestino	0.53 ± 0.09
rim	160.88 ± 22.44
glândula suprarrenal	14.94 ± 11.41
músculo	0.19 ± 0.03
osso	0.74 ± 0.21
tumor	8.93 ± 1.76
glândula salivar	1.50 ± 0.16

FIG. 6

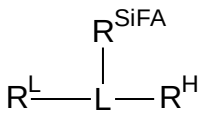


Biodistribuição de [^{18}F]03 f	
Órgão	%ID/g
sangue	0.96 ± 0.60
coração	0.55 ± 0.33
pulmão	1.24 ± 0.55
fígado	0.51 ± 0.21
baço	10.98 ± 6.14
pâncreas	0.29 ± 0.06
estomago	0.60 ± 0.38
intestino	0.47 ± 0.12
rim	119.52 ± 24.29
glândula suprarrenal	2.40 ± 0.71
músculo	0.23 ± 0.12
osso	2.07 ± 0.60
tumor	7.03 ± 1.83
glândula salivar	1.25 ± 0.47

RESUMO

Patente de Invenção: **"RADIOFARMACÊUTICOS SUBSTITUÍDOS POR ACEPTOR DE FLUORETO DE SILÍCIO".**

A presente invenção refere-se a um composto de conjugado ligante-SiFA representado pela fórmula (1)



(1)

em que:

R^L é uma porção de ligante que é capaz de se ligar ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA); R^{SiFA} é uma porção aceptora de fluoreto de silício (SiFA) que pode ser rotulada com ^{18}F ou que é marcada com ^{18}F; L é uma porção de ligação; R^H é uma porção hidrofílica que compreende (i) uma sequência linear ou ramificada de 2 a 10 unidades de aminoácido hidrofílicas A^H, cada um dos quais é independentemente derivado de um aminoácido natural ou não natural transportando uma cadeia lateral hidrofílica, e opcionalmente uma unidade de aminoácido A^N derivada de um aminoácido natural ou não natural que é desprovido de uma cadeia lateral hidrofílica, em que as unidades de aminoácido hidrofílicas e, se presentes, a unidade A^N, estão ligadas entre si por meio de uma ligação covalente direta ou por meio de uma unidade de acoplamento; e que opcionalmente também compreende

(ii) um ou mais resíduos hidrofílicos R^T, cada um dos quais pode estar ligado a um grupo amino, um grupo ácido carboxílico ou a uma cadeia lateral hidrofílica de uma unidade de aminoácido; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.