

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 021 195**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2018 PCT/US2018/027106**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2018 WO18191376**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2018 E 18783981 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025 EP 3609544**

(54) Título: **Profármacos de 2-PMPA para protección de tejido sano durante la obtención de imágenes o radioterapia de cáncer dirigidas a PSMA**

(30) Prioridad:

11.04.2017 US 201762484219 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2025

(73) Titular/es:

**THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (50.00%)
3400 North Charles Street
Baltimore, MD 21218, US y
ADARGA, LLC (50.00%)**

(72) Inventor/es:

**SLUSHER, BARBARA;
NEDELCOVYCH, MICHAEL;
RAIS, RANA y
KRATOCHWIL, CLEMENS**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 021 195 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos de 2-PMPA para protección de tejido sano durante la obtención de imágenes o radioterapia de cáncer dirigidas a PSMA

5

Antecedentes

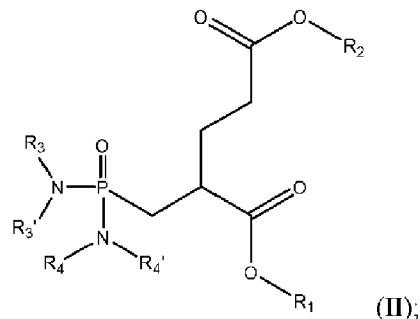
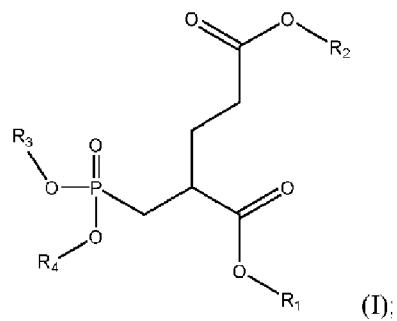
Las células de cáncer de próstata, así como las células endoteliales en la neovasculatura de otros múltiples tumores sólidos, expresan en exceso significativamente el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), una peptidasa unida a la membrana (Kasperzyk et al., 2013). Se ha demostrado que la expresión en exceso de PSMA se correlaciona con tumores agresivos, enfermedad metastásica y mal pronóstico en pacientes con cáncer de próstata (Perner et al., 2007). Se han montado esfuerzos satisfactorios para elegir como diana PSMA con ligandos biológicos y de molécula pequeña conjugados con fármacos radiomarcados o citotóxicos para los fines de obtención de imágenes de tumores de cáncer de próstata (Bouchelouche et al., 2016; Ceci, et al., 2017; Haberkorn, et al., 2016; Kratochwil, et al., 2016; Maurer et al., 2016) o quimioterapia o radioterapia dirigida (Bouchelouche et al., 2016; Ceci, et al., 2017; Haberkorn, et al., 2016; Kratochwil, et al., 2016; Maurer et al., 2016; y Pillai et al., 2016) con varios ensayos clínicos en curso. Además del cáncer de próstata y de las células endoteliales proliferativas, sin embargo, los tejidos normales también expresan PSMA con la densidad más alta de expresión fuera del SNC en riñón, glándulas lagrimales y glándulas salivales. Estos tejidos representan, por tanto, áreas de interferencia (para la obtención de imágenes de cáncer que expresa PSMA) o sitios de toxicidad limitantes de la dosis (para terapias contra el cáncer dirigidas a PSMA) (Kratochwil et al., 2015).

En un intento de mitigar la exposición de tejidos sanos durante terapias dirigidas a PSMA, se ha evaluado el inhibidor de PSMA altamente selectivo y bien tolerado ácido 2-(fosfonometil)pentanodioico (2-PMPA) para determinar la capacidad de bloquear la captación de radioligandos en las glándulas salivales y riñones a través del desplazamiento competitivo directo en un sitio de unión a PSMA compartido (Kratochwil et. al., 2015; Chatalic et. al., 2016). En un estudio, la inyección conjunta de 2-PMPA (0,01 mg) con ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T (100 MBq) redujo la dosis absorbida a los riñones en 83% y atenuó la nefrotoxicidad 3 meses después en ratones que portaban xenoinjertos de cáncer humano que expresan PSMA (Chatalic, et al., 2016). Aunque alentadores, estos resultados no promovieron pruebas clínicas porque el 2-PMPA también inhibió la captación tumoral del agente radioterapéutico en más de 50 %, lo que dio como resultado la aceleración del crecimiento tumoral y la reducción significativa de la supervivencia global en comparación con los ratones que recibieron el agente radioterapéutico solo (Chatalic, et al., 2016). Se obtuvieron resultados similares cuando se emparejó 2-PMPA con ¹²⁵I-MIP-1095 (Kratochwil et. al., 2015). También han fracasado estrategias de mitigación previamente intentadas para las glándulas salivales (Taieb, et al., 2018), incluyendo el tratamiento conjunto con 2-PMPA para inhibir la captación específica de PSMA (Kratochwil et al., 2015). Estos hallazgos son coherentes con datos farmacocinéticos preclínicos que indican poca o ninguna penetración en glándula salival si se administra 2-PMPA como parental, probablemente debido a su alta polaridad y generalmente poca penetración tisular (Majer, et al., 2016). Por tanto, aunque el 2-PMPA proporcionaba una prueba de concepto importante para el enfoque de protección, el tratamiento conjunto con esta molécula no provocaría un equilibrio entre el desplazamiento en glándula salival/riñón y la captación tumoral que mejorara significativamente el índice terapéutico de las terapias dirigidas a PSMA.

45 El documento WO 2009/046294 divulga métodos para tratar cáncer utilizando un anticuerpo que se une a PSMA. Se describe 2-PMPA como un inhibidor de molécula pequeña de la actividad de PSMA para su uso en la minimización de los efectos secundarios de inhibidores de PSMA en sitios no tumorales tales como el tubulo proximal del riñón, intestino delgado y/o cerebro. El documento US 2016/067361 A1 divulga 2-PMPA para su uso en la prevención o reducción de la exposición de un agente terapéutico o de formación de imágenes dirigido a PSMA en tejidos no cancerosos inespecífico. El documento WO 2016/022827 divulga profármacos del inhibidor de PSMA. El documento WO 2016/022809 divulga métodos para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal utilizando inhibidores de PSMA.

55

Compendio
La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Específicamente, se proporciona un profármaco de ácido 2-(fosfonometil)pentanodioico (2-PMPA) para su uso en la reducción del daño tisular a glándulas salivales, riñones o glándulas lagrimales en un paciente que recibe una radioterapia dirigida al antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) para el cáncer, en donde el profármaco de 2-PMPA comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



en donde:

5 cada uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, Ar, -(CR₅R₆)_n-Ar, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-R₇, -(CR₅R₆)_n-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-R₇,

10 -(CR₅R₆)_n-O-[(CR₅R₆)_m-R₇, -(CR₅R₆)_n-Ar-O-C(=O)-R₇, -Ar-C(=O)-O-(CR₅R₆)_n-R₇, -(CR₅R₆)_n-NR₈R₉, y
-(CR₅R₆)_n-C(=O)-NR₈R₉; siempre que al menos uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ no sea H;

en donde:

15 n es un número entero de 1 a 20;

m es un número entero de 1 a 20;

cada uno de R_{3'} y R_{4'} es independientemente H o alquilo;

20 cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y alquilarilo;

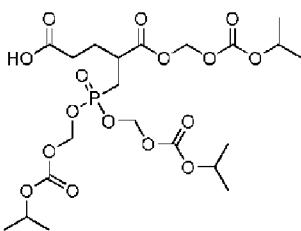
cada uno de R₇ es independientemente alquilo de cadena lineal o ramificado;

25 Ar es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y
R₈ y R₉ son cada uno independientemente H o alquilo; y

30 sus sales farmacéuticamente aceptables.

En contraste con 2-PMPA, los profármacos de 2-PMPA divulgados en la presente de fórmula (I) o fórmula (II) exhiben una distribución preferente inesperada a tejidos sanos no cancerosos, incluyendo riñones y glándulas salivales, que representan sitios de interferencia o toxicidad limitante de la dosis para agentes dirigidos a PSMA. Al hacerlo, la ventana terapéutica de los agentes terapéuticos dirigidos a PSMA se puede aumentar, el riesgo de toxicidad de glándula salival y riñón se puede reducir, y posiblemente puede permitir que se inicien más ciclos de tratamiento antes en el curso de la enfermedad.

En aspectos particulares, el compuesto de fórmula (I) es:



En aspectos particulares, el daño de las glándulas salivales da lugar a un efecto secundario seleccionado del grupo que consiste en xerostomía, espesamiento de saliva, menos saliva, llagas bucales, ronquera, problemas de deglución, pérdida de sabor y combinaciones de los mismos.

Breve descripción de las figuras

Habiendo descrito así la materia objeto divulgada en la presente en términos generales, se hará referencia ahora a las Figuras adjuntas, que no están necesariamente dibujadas a escala, y en donde:

La FIG. 1 muestra que el profármaco de Tris-POC-2-PMPA suministró concentraciones de 2-PMPA significativamente mayores al riñón de ratones atípicos desnudos. En comparación con una dosis equimolar de 2-PMPA, Tris-POC-2-PMPA (5 mg/kg, i.p.) dio como resultado aumentos de concentraciones mayores de 20 veces de 2-PMPA en el riñón;

La FIG. 2A y la FIG. 2B muestran que, en contraste con los profármacos de 2-PMPA divulgados en la presente, un profármaco similar del ligando de PSMA basado en urea alternativo, ZJ-43, no muestra un aumento de distribución a los riñones o glándulas salivales de ratón (FIG. 2B) con respecto a la administración de ZJ-43 como progenitor (FIG. 2A);

La FIG. 3A y la FIG. 3B muestran que en ratones portadores de tumores de cáncer de próstata, la administración de Tris-POC-2-PMPA (FIG. 3B) da como resultado un aumento significativo del suministro a riñón y glándula salival de 2-PMPA y una mejora de las razones riñón:tumor y salival:tumor en relación con la administración de 2-PMPA equimolar (FIG. 3A). Se midieron las concentraciones de 2-PMPA en plasma, tumor, glándulas salivales y riñones en múltiples momentos después de la administración en la vena de la cola de 2-PMPA o Tris-POC-2-PMPA (3 mg/kg o equivalente molar, i.v.) a ratones NSG que albergan xenoinjertos subcutáneos de células de cáncer de próstata C4-2 humano;

La FIG. 4A, la FIG. 4B, la FIG. 4C y la FIG. 4D muestran la formación de imágenes de PET de referencia de ratones que no portan tumor (presentados como proyecciones de intensidad máxima) 1 h después de la inyección de 20 MBq de ^{68}Ga -PSMA-617 (FIG. 4A) y cuantificación de la absorción renal mediante mSUV (FIG. 4C). Se volvieron a obtener imágenes de los mismos animales 1 h después de la posterior inyección de Tris-POC-2-PMPA (0,5 mg/kg de POC) (FIG. 4B). Las concentraciones de trazador en los riñones se cuantificaron después mediante mSUV (FIG. 4D);

La FIG. 5A, la FIG. 5B, la FIG. 5C y la FIG. 5D muestran la PET de referencia de ratones portadores de xenoinjerto tumoral de LNCaP (hombro izquierdo) 1 h después de la inyección de ^{68}Ga -PSMA-617 (FIG. 5A) y cuantificación de la absorción renal y tumoral mediante mSUV (FIG. 5C). Los mismos animales se volvieron a representar 1 h después de la posterior inyección de diferentes dosis de Tris-POC-2-PMPA (o solución salina como control) (FIG. 5B), después se cuantificó la captación tumoral y renal (FIG. 5D).

Descripción detallada

La materia objeto divulgada en la presente se describirá ahora más completamente más adelante con referencia a las Figuras adjuntas, en las que se muestran algunas, pero no todas las realizaciones de la invención. Los números similares se refieren a elementos similares en todo el documento. Las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos para su uso en esos métodos.

I. Profármacos de 2-PMPA para protección de tejidos sanos durante la obtención de imágenes o radioterapia del cáncer dirigida a PSMA

El antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), también denominado GCP II (glutamato carboxipeptidasa II) y FOLH1, es una metalopeptidasa que cataliza la hidrólisis de aspartato-glutamato N-acetilado (NAAG) a aspartato de N-acetilo (NAA) y glutamato y escinde radicales glutamato terminales secuencialmente del folato poliglutamato. Uno de los inhibidores de PSMA más potentes, selectivos y eficaces es el ácido 2-(fosfonometil)pentanodioico (2-PMPA). Sin embargo, el 2-PMPA es un compuesto altamente polar con múltiples carboxilatos y un grupo de unión a zinc y tiene una disponibilidad oral despreciable y una escasa penetración en

el tejido. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, debe dosificarse por vía intravenosa, intraperitoneal o local para lograr los efectos deseados. Este hecho limita su uso potencial como agente terapéutico.

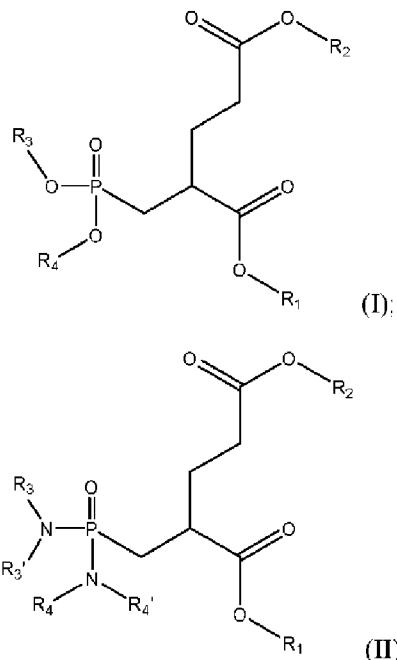
La materia objeto divulgada en la presente demuestra, en parte, que ciertos profármacos de 2-PMPA (véase, p. ej., Majer et al., 2016), cuando se administraban a animales se acumulaban inesperadamente en el riñón y las glándulas salivales. Es importante destacar que uno de estos profármacos, cuando se administró a ratones que portaban xenoinjertos de cáncer de próstata, presentaba un suministro preferente de 3 y 57 veces de 2-PMPA a glándulas salivales y riñones de roedores, respectivamente, frente a tumores. Sin desear estar ligados a ninguna teoría particular, dado este perfil, se pensó que la administración de profármacos de 2-PMPA podría prevenir la posterior unión del radioligando de PSMA a estos tejidos no cancerosos "inespecíficos" sin impedir la captación del radiolíquido en el tejido tumoral diana.

La materia objeto divulgada en la presente demuestra la eficacia de este enfoque. Por ejemplo, en ratones portadores de tumores de próstata, la administración de un profármaco de 2-PMPA antes de la administración del radiolíquido de PSMA desplazó con éxito la unión del radiolíquido en el riñón y las glándulas salivales, pero espació la captación por el tumor. Por tanto, los profármacos de 2-PMPA divulgados en la presente se pueden utilizar clínicamente como agentes de pretratamiento para mejorar la especificidad y reducir la toxicidad de agentes de formación de imágenes y radioterapias dirigidas a PSMA.

Más particularmente, la materia objeto divulgada en la presente proporciona un nuevo uso para una clase de profármacos de 2-PMPA que alteran la distribución tisular de 2-PMPA a tejidos no cancerosos y mejora la administración de 2-PMPA a órganos sanos. Los profármacos divulgados en la presente se distribuyen preferentemente al riñón, glándulas lagrimales y glándulas salivales, que representan sitios de unión y toxicidad inespecíficas para agentes de formación de imágenes y radioterapias de cáncer de próstata dirigidos a PSMA.

Por consiguiente, la materia objeto divulgada en la presente proporciona el hallazgo inesperado de un inhibidor de molécula pequeña de PSMA con acumulación potenciada en tejidos no cancerosos (p. ej., riñón, glándulas lagrimales y glándula salival). Los datos en animales indican que los profármacos de 2-PMPA divulgados en la presente se pueden utilizar junto con formación de imágenes o radioterapia dirigidas a PSMA para disminuir la falta de selectividad y toxicidades potencialmente limitantes de la dosis, respectivamente.

Por consiguiente, la materia objeto divulgada en la presente proporciona un profármaco de ácido 2-(fosfonometil)pentanodioico (2-PMPA) para su uso en la reducción del daño tisular a glándulas salivales, riñones o glándulas lagrimales en un paciente que recibe una radioterapia dirigida al antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) para el cáncer, en donde el profármaco de 2-PMPA comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



en donde

cada uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, Ar, -(CR₅R₆)_n-Ar, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-R₇, -(CR₅R₆)_n-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-R₇,

-(CR₅R₆)_n-O-[(CR₅R₆)_n-O]_m-R₇, -(CR₅R₆)_n-Ar-O-C(=O)-R₇, -Ar-C(=O)-O-(CR₅R₆)_n-R₇, -(CR₅R₆)_n-NR₈R₉, y

$-(CR_5R_6)_n-C(=O)-NR_8R_9$; siempre que al menos uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ no sea H;

en donde:

- 5 n es un número entero de 1 a 20;
- m es un número entero de 1 a 20;
- 10 cada uno de R₃' y R₄' es independientemente H o alquilo;
- cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y alquilarilo;
- 15 cada uno de R₇ es independientemente alquilo de cadena lineal o ramificado;
- Ar es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y
- 20 R₈ y R₉ son cada uno independientemente H o alquilo; y
- sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de fórmula (I) o (II) previenen o reducen una acumulación de un agente teranótico de PSMA en un tejido no canceroso inespecífico. El tejido inespecífico está protegido del agente radioterapéutico.

En algunas realizaciones, el profármaco de 2-PMPA se administra combinado con un agente teranótico para PSMA. Por "combinado con" se entiende la administración de uno o más compuestos divulgados en la presente con uno o más agentes terapéuticos antes, simultáneamente, secuencialmente, o una combinación de los mismos. Por lo tanto, una célula o un sujeto puede recibir uno o más compuestos divulgados en la presente y uno o más agentes terapéuticos al mismo tiempo (es decir, simultáneamente) o en diferentes momentos (es decir, secuencialmente, en cualquier orden, es decir, antes o después, en el mismo día o en diferentes días), siempre que se logre el efecto de la combinación de ambos agentes en la célula o el sujeto. Cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse en el plazo de 1, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240 30 minutos o más entre sí. En otras realizaciones, los agentes administrados secuencialmente, se pueden administrar en el plazo de 1, 5, 10, 15, 20 o más días entre sí. Cuando los uno o más compuestos divulgados en la presente y uno o más agentes terapéuticos se administran simultáneamente, se pueden administrar a la célula o administrar al sujeto como composiciones farmacéuticas separadas, comprendiendo cada una una o más compuestos divulgados en la presente o uno o más agentes terapéuticos, o pueden entrar en contacto 35 con la célula como una única composición o administrarse a un sujeto como una única composición farmacéutica que comprende ambos agentes. En realizaciones particulares, el profármaco de 2-PMPA se administrará al sujeto antes de administrar el agente teranótico o de formación de imágenes para PSMA. En tales realizaciones, el sujeto se "trata previamente" con el profármaco de 2-PMPA. En otras realizaciones, el profármaco de 2-PMPA se administra al sujeto simultáneamente con el agente teranótico o de formación de imágenes para PSMA. 40

45 El tejido inespecífico está en un órgano seleccionado del grupo que consiste en riñón, glándulas lagrimales y glándulas salivales.

50 En realizaciones particulares, el agente teranótico para PSMA se selecciona del grupo que consiste en CTT1403, MIP-1095, PSMA-11, PSMA-617, PSMA-R2, y PSMA I&T. Un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica reconocería que otros agentes teranóticos para PSMA radiomarcados, de hecho, cualquier agente dirigido a PSMA independientemente del sitio de unión o de si es una molécula biológica o pequeña, conocido en la técnica sería adecuado para su uso con los métodos descritos en la presente.

55 Los profármacos representativos de 2-PMPA adecuados para su uso con los métodos divulgados en la presente incluyen los descritos en la publicación de la solicitud de patente PCT internacional número WO2016022827A1 de Slusher et al., para PRODRUGS OF PROSTATE SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) INHIBITOR, publicada el 11 de febrero de 2016.

60 Las estructuras de profármacos de 2-PMPA representativos se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
2-PMPA		226,12
1		254,17
2		282,23

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
3		310,28
4		458,35
5		454,41

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
6		486,41
7		472,38
8		468,43

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
9		240,15
10 (Tris-POC-2-PMPA)		574,47
11		582,57

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
12		791,13
13		838,90
14		482,46

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
15		486,40
16		606,58

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
17		604,60
18		510,51
19		482,46
20		486,40

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
21		592,57
22		520,68

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
23 (Tris-POM-2-PMPA)		568,55
24		616,55
25		543,46
26		571,51
27		522,44

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
28		670,60

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

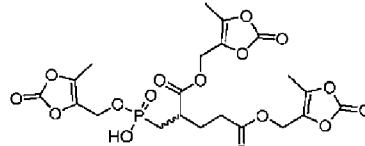
Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
29		670,60
30		494,43
31		540,50
32		450,29
33		450,29

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
34		540,41
35		674,45

Tabla 1. Estructuras de profármacos de 2-PMPA y productos metabólicos representativos

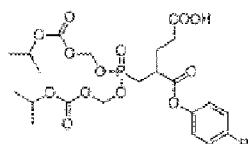
Núm. IOCB/Núm. Compuesto	Estructura	PM
36		562,37

En otras realizaciones más, el ajuste fino de la velocidad de hidrólisis se puede evaluar mediante una combinación de POC y POC sustituido con metilo, como se ilustra mediante los siguientes compuestos:

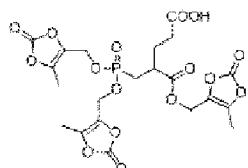
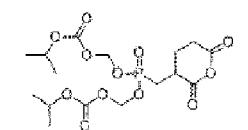


5

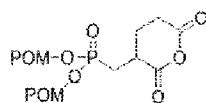
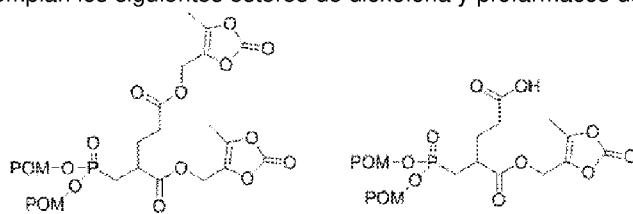
Las direcciones adicionales en los profármacos de 2-PMPA incluyen el siguiente enfoque, incluyendo ésteres de fenilo más fácilmente hidrolizables; anhídridos y ésteres de dioxolona que emplean paraoxonasa para bioconversión:



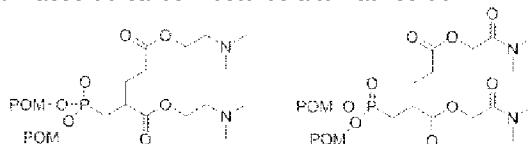
10

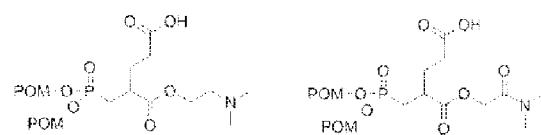


15 Adicionalmente, se contemplan los siguientes ésteres de dioxolona y profármacos de anhídrido de 2-PMPA:

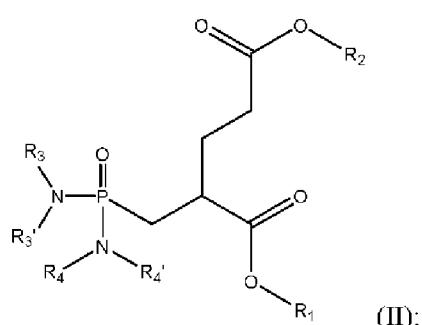
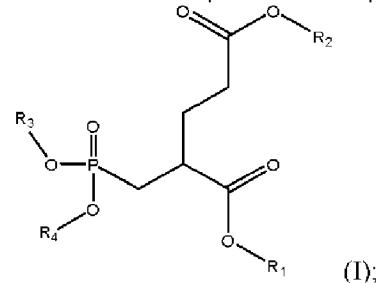


20 Ejemplos adicionales de profármacos de carboxi-ésteres alternativos de 2-PMPA también incluyen:





El profármaco de 2-PMPA en la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



en donde:

10 cada uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, Ar, -(CR₅R₆)_n-Ar, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-R₇, -(CR₅R₆)_n-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-R₇,

-(CR₅R₆)_n-O-[(CR₅R₆)_m-O]_m-R₇, -(CR₅R₆)_n-Ar-O-C(=O)-R₇, -Ar-C(=O)-O-(CR₅R₆)_n-R₇, -(CR₅R₆)_n-NR₈R₉, y

15 -(CR₅R₆)_n-C(=O)-NR₈R₉; siempre que al menos uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ no sea H;

en donde:

20 n es un número entero de 1 a 20;

25 m es un número entero de 1 a 20;

cada uno de R₃' y R₄' es independientemente H o alquilo;

25 cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y
alquilarilo;

30 cada uno de R₇ es independientemente alquilo de cadena lineal o ramificado;

Ar es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

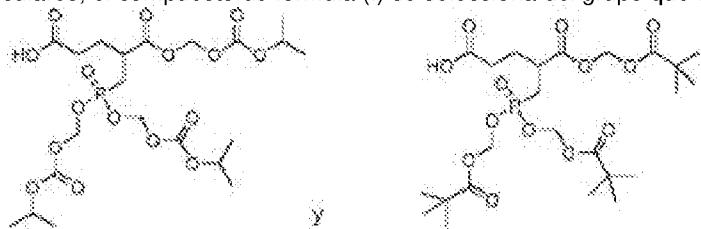
35 R₈ y R₉ son cada uno independientemente H o alquilo; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Como se define adicionalmente en el presente documento a continuación, el "alquilo" representado por R₁-R₉
y R₃' y R₄' de Fórmula (I) y Fórmula (II) puede ser un alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈ lineal o ramificado,
en algunas realizaciones, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, en algunas realizaciones, alquilo C₁-C₆
sustituido o no sustituido, en algunas realizaciones, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, incluyendo, pero
sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo,
sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, heptilo, n-octilo, y similares, cada uno de los
40 cuales puede incluir uno o más sustituyentes. Los grupos sustituyentes representativos incluyen, pero sin

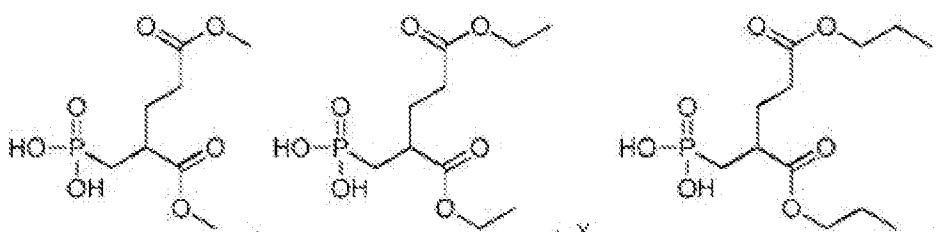
limitarse a, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato, ciano, mercapto y alquiltio.

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



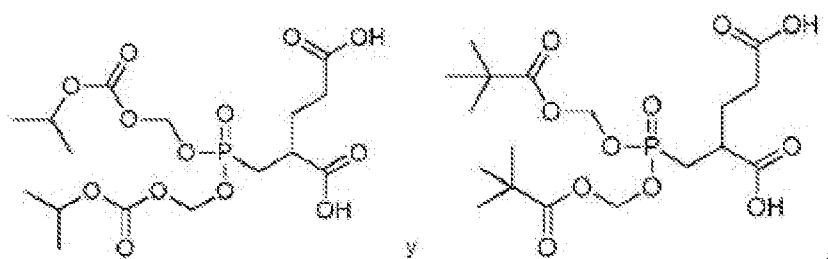
5

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



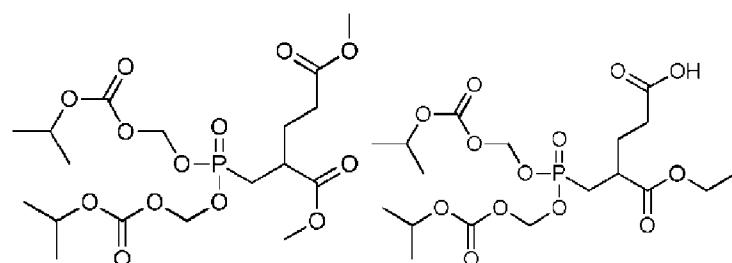
10

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

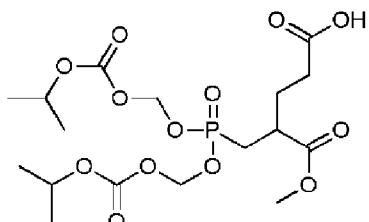


15

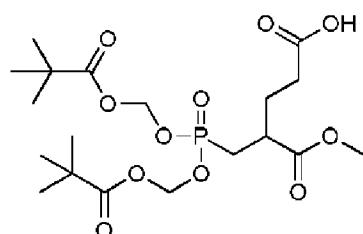
En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



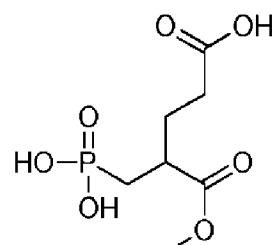
20



En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

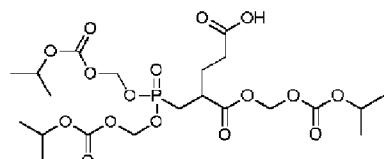


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es



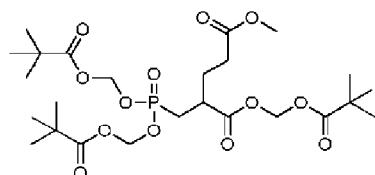
5

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es



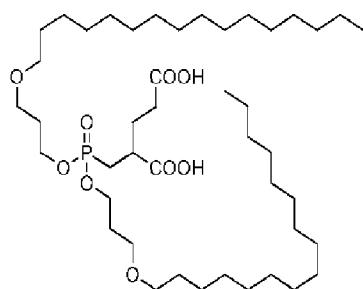
10

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es



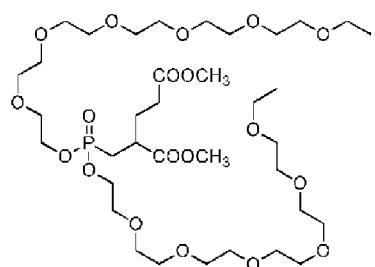
15

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

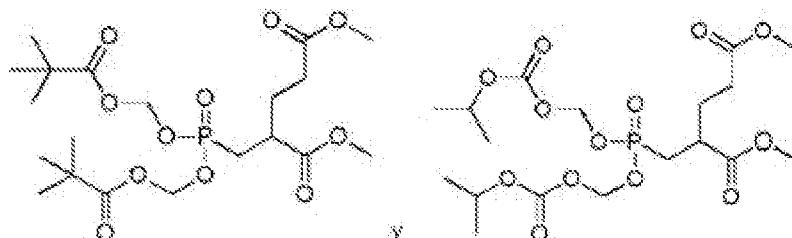


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

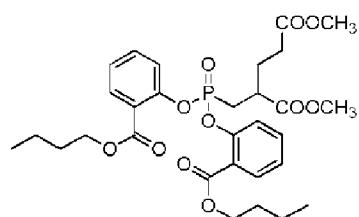
20



En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

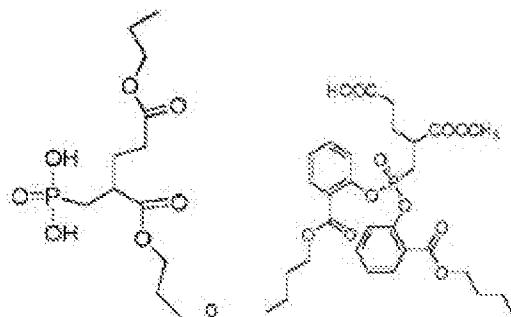


- 5 En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

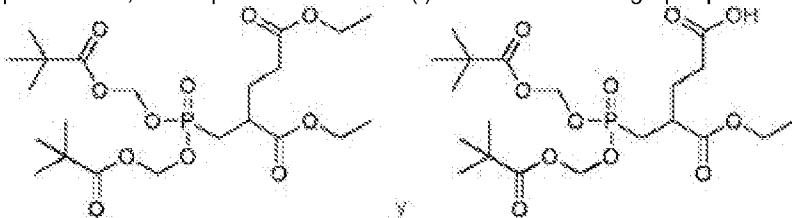


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

10

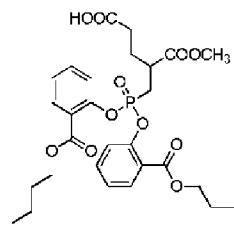


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



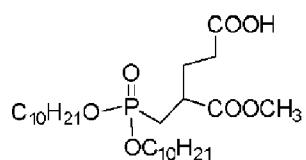
15

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

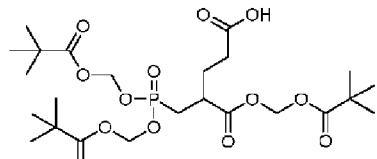


20

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

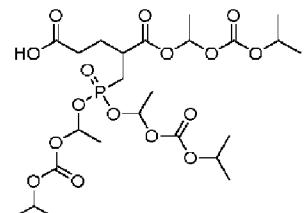


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es



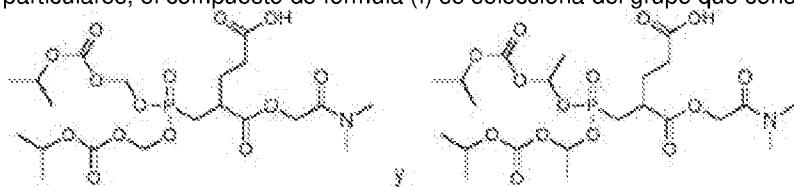
5

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es



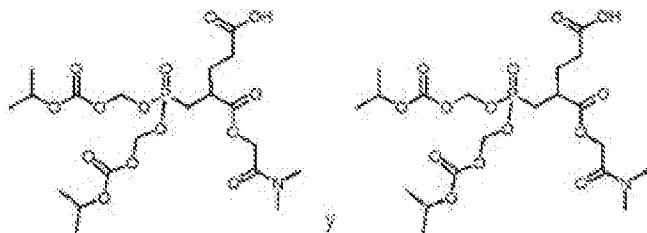
10

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



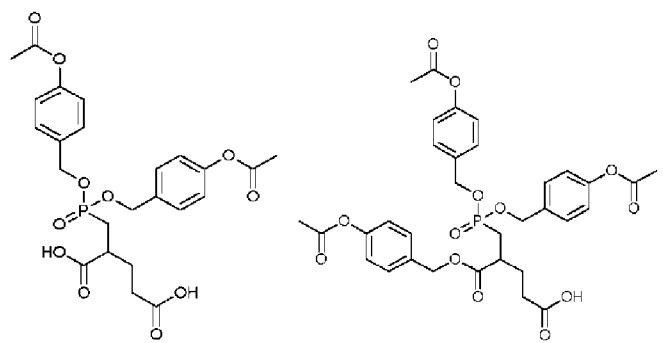
15

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

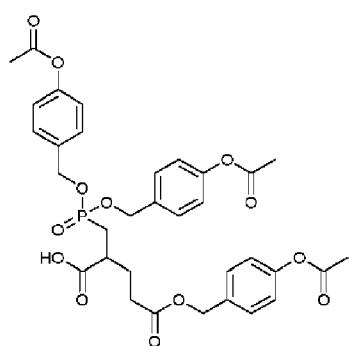


20

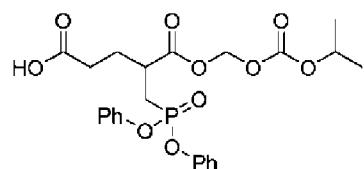
En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



y

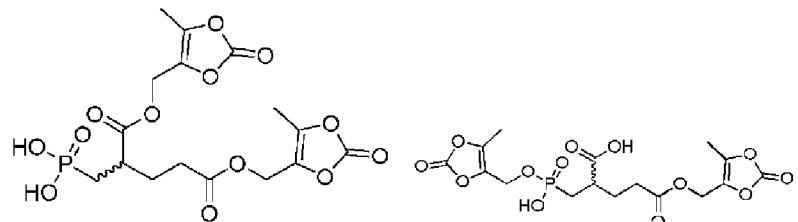


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es

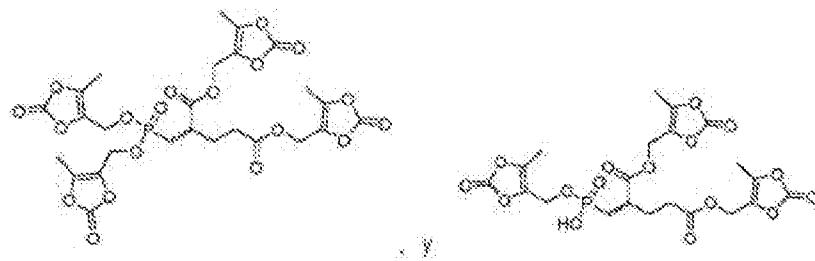
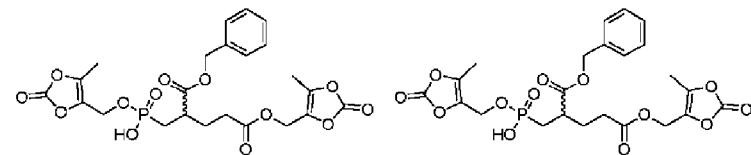


5

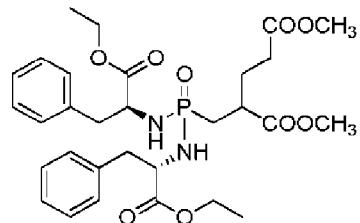
En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



10

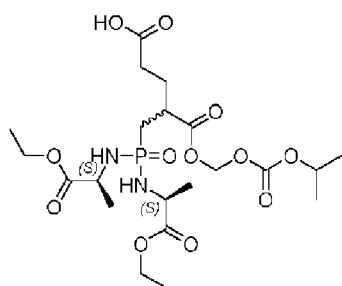


15 En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (II) es

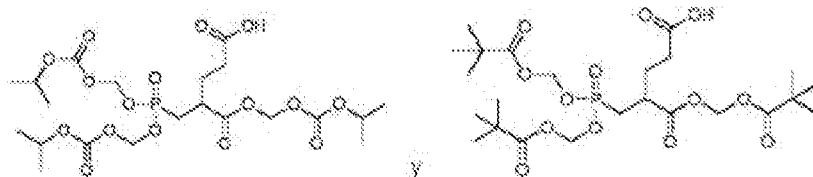


En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (II) es

20



En realizaciones aún más particulares, el profármaco de 2-PMPA se selecciona del grupo que consiste en:



5

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico o de formación de imágenes dirigido a PSMA se selecciona del grupo que consiste en 117Lu-PSMA-617, 1311-MIP-1095, 177Lu-PSMA-I&T, 177Lu-PSMA-R2, 225Ac-PSMA-617, 227Th-PSMA-ADC, CTT1403, CTT1700, 68Ga-PSMA-11, 18F-DCFPyL, CTT1057, 68Ga-PSMA-R2 y 68Ga-PSMA-617.

10

En algunas realizaciones, el agente terapéutico dirigido a PSMA es un agente radioterapéutico administrado en una cantidad acumulativa de aproximadamente 3 GBq a aproximadamente 100 GBq. En realizaciones particulares, el radioterapéutico dirigido a PSMA se administra en una cantidad acumulativa de aproximadamente 52 GBq a aproximadamente 100 GBq.

15

En algunas realizaciones, el agente terapéutico dirigido a PSMA y el profármaco de 2-PMPA se administran durante aproximadamente 1 a aproximadamente 15 ciclos de tratamiento. En realizaciones particulares, el agente terapéutico dirigido a PSMA y el profármaco de 2-PMPA se administran durante aproximadamente 6 a aproximadamente 15 ciclos de tratamiento.

20

En ciertas realizaciones, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer. En ciertas realizaciones más, el cáncer es cáncer de próstata.

25

II. Composiciones farmacéuticas y administración

30

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o un compuesto de fórmula (II), solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales mezclados con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un experto en la técnica reconocerá que las composiciones farmacéuticas incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente.

35

En aplicaciones terapéuticas y/o diagnósticas, los compuestos de la divulgación se pueden formular para una variedad de modos de administración, incluyendo administración sistémica y tópica o localizada. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

40

Los compuestos según la divulgación son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosificaciones de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg al día, y de 5 a 40 mg al día son ejemplos de dosificaciones que se pueden utilizar. Una dosificación no limitante es de 10 a 30 mg al día. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que se vaya a tratar, el peso corporal del sujeto que se vaya a tratar y la preferencia y experiencia del médico a cargo.

45

Las sales farmacéuticamente aceptables son generalmente bien conocidas por los expertos con un conocimiento práctico normal de la técnica, y pueden incluir, a modo de ejemplo pero no de limitación, acetato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, carnosilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato o teoclato. Otras sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar, por ejemplo, en,

Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, hidrobromuro, hidrocloruro, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato.

5 Dependiendo de las afecciones específicas que se estén tratando, tales agentes se pueden formular en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrar sistémica o localmente. Los agentes se pueden administrar, por ejemplo, en una forma de liberación lenta programada o sostenida como es conocido por los expertos en la técnica. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las vías adecuadas pueden incluir

10 administración oral, bucal, intra-salival, mediante pulverización por inhalación, sublingual, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa, nasal o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intra-articulares, intra-estenales, intrasinoviales, intrahepáticas, intralesionales, intracraneales, intraperitoneales, 15 intranasales o intraoculares u otros modos de suministro.

Para su inyección, los agentes de la divulgación se pueden formular y diluir en soluciones acuosas, tales como en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para tal administración transmucosa, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la 20 barrera que se va a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

El uso de vehículos inertes farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos divulgados en el presente documento para la práctica de la divulgación a dosificaciones adecuadas para administración sistémica está dentro del alcance de la divulgación. Con la elección apropiada del portador y la práctica de fabricación adecuada, 25 las composiciones de la presente divulgación, en particular, las formuladas como soluciones, se pueden administrar por vía parenteral, tal como mediante inyección intravenosa. Los compuestos se pueden formular fácilmente utilizando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica a dosificaciones adecuadas para administración oral. Tales portadores permiten que los compuestos de la divulgación se formulen como comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones coloidales, suspensiones y 30 similares, para ingestión oral por un sujeto (p. ej., paciente) que se vaya a tratar.

Para la administración nasal o por inhalación, los agentes de la divulgación también se pueden formular mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitarse a, 35 ejemplos de sustancias solubilizantes, diluyentes o dispersantes tales como, solución salina, conservantes, tales como alcohol bencílico, promotores de la absorción y fluorocarbonos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, 40 especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. Las 45 preparaciones formuladas para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, cápsulas o soluciones.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, triturando opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, 50 después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como 55 polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de las grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

60 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen cápsulas duras fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como

lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos (PEG). Además, se pueden añadir estabilizantes.

5

III. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta materia objeto descrita en la presente.

Aunque se cree que los siguientes términos en relación con los compuestos de fórmula (I) son bien comprendidos por un experto normal en la técnica, se exponen las siguientes definiciones para facilitar la explicación de la materia objeto divulgada en la presente. Estas definiciones están destinadas a complementar e ilustrar, no excluir, las definiciones que serían evidentes para un experto en la técnica tras la revisión de la presente divulgación.

Los términos sustituido, precedido o no por el término "opcionalmente", y sustituyente, como se emplean en el presente documento, se refieren a la capacidad, como apreciará un experto en esta técnica, de cambiar un grupo funcional por otro grupo funcional siempre que se mantenga la valencia de todos los átomos. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos adicionalmente (p. ej., un sustituyente de grupo arilo puede tener otro sustituyente fuera del mismo, tal como otro grupo arilo, que está sustituido adicionalmente, por ejemplo, con flúor en una o más posiciones).

Cuando los grupos sustituyentes o grupos conectores se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estos abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH₂O- es equivalente a -OCH₂-; -C(=O)O- es equivalente a -OC(=O)-; -OC(=O)NR- es equivalente a -NRC(=O)O-, y similares.

Cuando se utiliza el término "seleccionado independientemente", se hace referencia a los sustituyentes (por ejemplo, grupos R, tales como grupos R₁, R₂ y similares, o variables, tales como "m" y "n"), pueden ser idénticos o diferentes. Por ejemplo, tanto R₁ como R₂ pueden ser un alquilo sustituido, o R₁ puede ser hidrógeno y R₂ puede ser un alquilo sustituido, y similares.

Los términos "un", "uno", o "una", cuando se utilizan en referencia a un grupo de sustituyentes en el presente documento, significan al menos uno. Por ejemplo, cuando un compuesto está sustituido con "un" alquilo o arilo, el compuesto está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo y/o al menos un arilo. Por otra parte, cuando un radical está sustituido con un sustituyente R, el grupo puede denominarse "sustituido con R". Cuando un radical está sustituido con R, el radical está sustituido con al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente.

Un "R" o grupo nombrados tendrán generalmente la estructura que se reconoce en la técnica como correspondiente a un grupo que tiene ese nombre, a menos que se especifique lo contrario en el presente documento. Con fines ilustrativos, ciertos grupos "R" representativos como se han expuesto anteriormente se definen a continuación.

La descripción de los compuestos de la presente divulgación está limitada por principios de unión química conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, cuando un grupo puede estar sustituido con uno o más de varios sustituyentes, tales sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de unión química y para proporcionar compuestos que no son inherentemente inestables y/o se sabría por un experto en la técnica que probablemente son inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras y varias fisiológicas conocidas. Por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo están anclados al resto de la molécula a través de un heteroátomo anular según los principios de unión química conocidos por los expertos en la técnica evitando de este modo compuestos inherentemente inestables.

El término grupo hidrocarbonado, como se emplea en el presente documento, se refiere a cualquier grupo químico que comprende hidrógeno y carbono. El grupo hidrocarbonado puede estar sustituido o no sustituido. Como sería conocido por un experto en esta técnica, deben satisfacerse todas las valencias al realizar cualquier sustitución. El grupo hidrocarbonado puede ser insaturado, saturado, ramificado, no ramificado, cíclico, policíclico o heterocíclico. Los grupos hidrocarbonados ilustrativos se definen adicionalmente en el presente documento a continuación e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, alilo, vinilo, n-butilo, terc-butilo, etinilo, ciclohexilo, metoxi, dietilamino y similares.

65

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarbonado acíclico o cíclico de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir grupos di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). En realizaciones particulares, el término "alquilo" se refiere a C₁-C₂₀ inclusive, 5 radicales hidrocarbonados lineales (es decir, "cadena lineal"), ramificados o cílicos, saturados o al menos parcialmente y en algunos casos completamente insaturados (es decir, alquenilo y alquinilo) derivados de un radical hidrocarbonado que contiene entre uno y veinte átomos de carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno.

10 Los grupos hidrocarbonados saturados representativos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopripilmetilo, y homólogos e isómeros de los mismos.

15 "Ramificado" se refiere a un grupo alquilo en el que un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo, está unido a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono (es decir, un alquilo C₁-C₈), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. "Alquilo superior" se refiere a un grupo alquilo que tiene de aproximadamente 10 a 20 aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular, a grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal. En otras realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular, a grupos alquilo C₁-C₈ de cadena ramificada.

25 Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes de grupo alquilo, que pueden ser iguales o diferentes. El término "sustituyente de grupo alquilo" incluye, pero no se limita a, alquilo, alquilo sustituido, halo, arilamino, acilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquiloxilo, aralquiltio, carboxilo, alcoxicarbonilo, oxo y cicloalquilo. A lo largo de la cadena alquílica se pueden insertar opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo inferior (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo") o arilo.

30 Por tanto, como se emplea en el presente documento, el término "alquilo sustituido" incluye grupos alquilo, como se definen en el presente documento, en los que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo alquilo están reemplazados por otro átomo o grupo funcional, incluyendo, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato y mercapto.

35 El término "heteroalquilo", por sí mismo o combinado con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre pueden estar 40 opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o los heteroátomos O, N, P y S y Si pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está anclado al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂₅-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, y -CN. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

45 Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se emplean en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están anclados al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R", -OR', -SR y/o -SO₂R'. Cuando se menciona "heteroalquilo", seguido de menciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y -NR'R" no son redundantes o mutuamente excluyentes. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se mencionan para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R" o similares.

50 "Cíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un sistema anular mono- o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente parcialmente insaturado. El grupo cicloalquilo también puede estar 55 opcionalmente sustituido con un sustituyente de grupo alquilo como se define en el presente documento, oxo y/o alquieno. A lo largo de la cadena de alquilo cíclico se pueden insertar opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, proporcionando así un grupo heterocíclico. Los anillos cicloalquilo monocíclicos representativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los anillos cicloalquílicos multicíclicos incluyen adamantilo, octahidronaftilo, decalin, alcanfor, canfano y noradamantilo, y sistemas anulares condensados, tales como dihidro- y tetrahidronaftaleno, y similares.

El término "cicloalquilalquilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente en el presente documento, que está anclado al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, también como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen 5 ciclopropilmetilo y ciclopentiletilo.

Los términos "cicloheteroalquilo" o "heterocicloalquilo" se refieren a un sistema anular no aromático, sistema anular insaturado o parcialmente insaturado, tal como un sistema anular cicloalquílico sustituido o no sustituido de 3 a 10 miembros, que incluye uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, y se 10 seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si), y opcionalmente pueden incluir uno o más dobles enlaces.

El anillo ciclheteroalquílico puede estar opcionalmente condensado con o anclado de otro modo a otros anillos 15 ciclheteroalquílicos y/o anillos hidrocarbonados no aromáticos. Los anillos heterocíclicos incluyen aquellos que tienen de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En ciertas realizaciones, el término heterocíclico se refiere 20 a un anillo no aromático de 5, 6, o 7 miembros o un grupo policíclico en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, S, y N (en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), incluyendo, pero sin limitación, un grupo bi- o tricíclico, que comprende anillos condensados de seis miembros que tienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno, en donde (i) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, y cada anillo de 7 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces, 25 (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede estar condensado con un anillo de arilo o heteroarilo. Los sistemas anulares ciclheteroalquílicos representativos incluyen, pero sin limitarse a pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, 30 pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiadiazinanilo, tetrahidofuranilo, y similares.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o combinados con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterocírculo está 35 anclado al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidofuran-2-ilo, tetrahidofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. Los términos "cicloalquileno" y "heterocicloalquileno" se refieren a los derivados divalentes de cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de 40 grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitarse a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. Los grupos alquilo que están limitados a grupos hidrocarbonados se denominan "homoalquilo".

Más particularmente, el término "alquenilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un grupo C₁-C₂₀ incluyendo radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al 45 menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. Los grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, pentenilo, hexenilo, octenilo y butadienilo.

El término "cicloalquenilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen 55 ciclopopenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadieno, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptenilo, cicloheptatrienilo y ciclooctenilo.

El término "alquinilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un grupo hidrocarbonado C₁-C₂₀ lineal o ramificado con un número determinado de átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "alquinilo" incluyen grupos etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y alenilo, y similares.

El término "alquileno", por sí mismo o una parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático bivalente lineal o ramificado derivado de un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. El grupo alquileno puede ser lineal, ramificado o cíclico. El grupo alquileno también puede estar opcionalmente insaturado y/o sustituido con uno o más "sustituyentes de grupo alquilo". A lo largo del grupo alquileno se

5 pueden insertar opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo"), en donde el sustituyente de nitrógeno es alquilo como se describió anteriormente. Los grupos alquíleno ilustrativos incluyen metileno (-CH₂-); etileno (-CH₂-CH₂-); propileno (-CH₂)₃-; ciclohexileno (-C₆H₁₀-); -CH=CH-CH=CH-; -CH=CH-CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-,-CH₂CH=CHCH₂-,-CH₂CsCCH₂-,-CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂-,-(CH₂)_q-N(R)-(CH₂)_r- en donde cada q y r es independientemente un número entero de 0 a aproximadamente 20, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, y R es hidrógeno o alquilo inferior; metilendioxilo (-O-CH₂-O-); y etilendioxilo (-O-(CH₂)₂-O-). Un grupo alquíleno puede tener de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono y puede tener adicionalmente 6-20 carbonos. Típicamente, un grupo alquilo (o alquíleno) 10 tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo esos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono algunas realizaciones de la presente divulgación. Un "alquilo inferior" o "alquíleno inferior" es un grupo alquilo o alquíleno de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono.

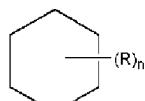
15 El término "heteroalquíleno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un grupo divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero sin limitarse a, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- . Para los grupos heteroalquíleno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (p. ej., alquienoxo, alquilendioxo, alquienamino, alquilendiamino y similares). También adicionalmente, para grupos conectores alquíleno y heteroalquíleno, no está implicada ninguna orientación del grupo conector en la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo conector. Por ejemplo, la fórmula 20 -C(O)OR'- representa tanto -C(O)OR'- como -R'OC(O)-.

25 El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado aromático que puede ser un anillo único o múltiples anillos (tal como de 1 a 3 anillos), que están condensados entre sí o conectados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arílicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos (en cada anillo separado en el caso de múltiples anillos) seleccionados entre N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar anclado al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arílicos y heteroarílicos indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación. Los términos "arileno" y "heteroarileno" se refieren a las formas divalentes de arilo y heteroarilo, respectivamente.

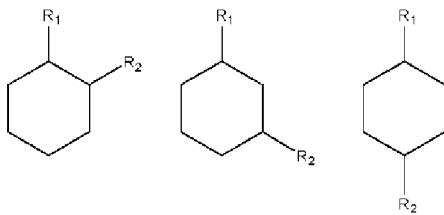
30 Por brevedad, el término "arilo", cuando se utiliza combinado con otros términos (p. ej., ariloxo, ariltioxo, arilalquilo), incluye tanto anillos arílicos como heteroarílicos como se ha definido anteriormente. Por tanto, los términos "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" están destinados a incluir aquellos grupos en los que un grupo arilo o heteroarilo está anclado a un grupo alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo, furilmetilo y similares) 35 incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (p. ej., un grupo metileno) se ha reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (p. ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares). Sin embargo, el término "haloarilo", como se emplea en el presente documento, está destinado a cubrir solo grupos arilo sustituidos con uno o más halógenos.

40 45 Cuando un heteroalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo incluye un número específico de miembros (p. ej., "3 a 7 miembros"), el término "miembro" se refiere a un carbono o heteroátomo.

50 Adicionalmente, una estructura representada generalmente por la fórmula:



55 como se emplea en el presente documento se refiere a una estructura anular, por ejemplo, pero sin limitación, un compuesto cíclico alifático y/o aromático de 3 carbonos, 4 carbonos, 5 carbonos, 6 carbonos, 7 carbonos y similares, que incluye una estructura anular saturada, una estructura anular parcialmente saturada y una estructura anular insaturada, que comprende un grupo R sustituyente, en donde el grupo R puede estar presente o ausente, y cuando está presente, uno o más grupos R pueden estar cada uno sustituidos en uno o más átomos de carbono disponibles de la estructura anular. La presencia o ausencia del grupo R y el número de grupos R se determina por el valor de la variable "n", que es un número entero que generalmente tiene un valor que varía de 0 al número de átomos de carbono en el anillo disponible para su sustitución. Cada grupo R, si es más de uno, está sustituido en un carbono disponible de la estructura anular en lugar de en otro grupo R. Por ejemplo, la estructura anterior en la que n es de 0 a 2 comprendería grupos de compuestos que incluyen, pero sin limitarse a:



y similares.

- 5 Una línea discontinua que representa un enlace en una estructura anular cíclica indica que el enlace puede estar presente o ausente en el anillo. Es decir, una línea discontinua que representa un enlace en una estructura anular cíclica indica que la estructura anular se selecciona del grupo que consiste en una estructura anular saturada, una estructura anular parcialmente saturada y una estructura anular insaturada.
- 10 El símbolo () indica el punto de anclaje de un radical al resto de la molécula.
- Cuando un átomo nombrado de un anillo aromático o un anillo aromático heterocíclico se define como "ausente", el átomo nombrado se reemplaza por un enlace directo.
- 15 Cada uno de los términos anteriores (p. ej., "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo y "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "fosfonato" y "sulfonato", así como sus derivados divalentes) está destinado a incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del grupo indicado. Los sustituyentes opcionales para cada tipo de grupo se proporcionan a continuación.
- 20 Los sustituyentes para grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo monovalentes y divalentes derivados (incluyendo aquellos grupos a menudo denominados alquienilo, alquenilo, heteroalquienilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero sin limitarse a: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R', -SR', -halógeno, -SiR'R''R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NR'C(O)NR'R'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂ en un número que va de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tales grupos. R', R'', R''' y R'''' se pueden referir cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (p. ej., arilo sustituido con 1-3 halógenos), grupos alquilo, alcoxi o tialcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Como se emplea en el presente documento, un grupo "alcoxi" es un alquilo anclado al resto de la molécula a través de un oxígeno divalente. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo son cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando están presentes más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' está destinado a incluir, pero sin limitarse a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" está destinado a incluir grupos incluyendo átomos de carbono unidos a grupos distintos de los grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (p. ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (p. ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).
- 40 De manera similar a los sustituyentes descritos para los grupos alquilo anteriores, los sustituyentes ilustrativos para los grupos arilo y heteroarilo (así como sus derivados divalentes) varían y se seleccionan entre, por ejemplo: halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NR-C(NR'R'')=NR'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y donde R', R'', R''' y R'''' se pueden seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo son cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando están presentes más de uno de estos grupos.
- 55 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en donde T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos

adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-,-S(O)NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4.

- 5 Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado se pueden reemplazar opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula -(CRR')_s-X-(C'R'')_d-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)NR'- . Los sustituyentes R, R', R'' y R''' se pueden seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 15 Como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un grupo ácido orgánico en el que el -OH del grupo carboxilo se ha reemplazado por otro sustituyente y tiene la fórmula general RC(=O)-, en donde R es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbocíclico, heterocíclico o heterocíclico aromático como se define en el presente documento). Como tal, el término "acilo" incluye específicamente grupos arilacilo, tales como un grupo acetilfurano y un grupo fenacilo. Los ejemplos específicos de grupos acilo incluyen acetilo y benzoilo.

20 25 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un grupo saturado (es decir, alquil-O-) o insaturado (es decir, alquenil-O- y alquinil-O-) anclado al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, en donde los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" se describen como antes y pueden incluir cadenas oxo-hidrocarbonadas saturadas o insaturadas, lineales, ramificadas o cíclicas C₁-C₂₀ inclusive, incluyendo, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo y n-pentoxilo, neopentoxilo, n-hexoxilo y similares.

30 35 El término "alcoxialquilo" como se emplea en el presente documento se refiere a un alquil-O-alquil éter, por ejemplo, un grupo metoxietilo o etoximetilo.

"Ariloxilo" se refiere a un grupo aril-O- en donde el grupo arilo se describe como antes, incluyendo un arilo sustituido. El término "ariloxilo", como se emplea en el presente documento, se puede referir a feniloxilo o hexiloxilo, y feniloxilo o hexiloxilo sustituido con alquilo, alquilo sustituido, halo o alcoxilo.

40 45 "Aralquilo" se refiere a un grupo aril-alquilo en donde arilo y alquilo se describen como antes, e incluyen arilo sustituido y alquilo sustituido. Los grupos aralquilo ilustrativos incluyen bencilo, feniletilo y naftilmetilo.

"Aralquilogoxilo" se refiere a un grupo aralquil-O- en donde el grupo aralquilo se describe como antes. Un grupo aralquilogoxilo ilustrativo es benciloxilo.

50 55 "Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alquil-O-CO-. Los grupos alcoxicarbonilo ilustrativos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butiloxicarbonilo y t-butiloxicarbonilo.

"Ariloxicarbonilo" se refiere a un grupo aril-O-CO-. Los grupos ariloxicarbonilo ilustrativos incluyen fenoxi- y naftoxi-carbonilo.

60 65 "Aralcoxicarbonilo" se refiere a un grupo aralquil-O-CO-. Un grupo aralcoxicarbonilo ilustrativo es benciloxicarbonilo.

"Carbamolio" se refiere a un grupo amida de la fórmula -CONH₂. "Alquilcarbamolio" se refiere a un grupo R'RNCO- en donde uno de R y R' es hidrógeno y el otro de R y R' es alquilo y/o alquilo sustituido como se ha descrito anteriormente. "Dialquilcarbamolio" se refiere a un grupo R'RNCO- en donde cada uno de R y R' es independientemente alquilo y/o alquilo sustituido como se ha descrito anteriormente.

El término carbonildioxilo, como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo carbonato de fórmula -O-CO-OR.

70 75 "Aciloxilo" se refiere a un grupo acil-O- en donde acilo se describe como antes.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂ y también se refiere a un grupo que contiene nitrógeno como se conoce en la técnica derivado de amoniaco mediante el reemplazo de uno o más radicales hidrógeno por radicales orgánicos. Por ejemplo, los términos "acilamino" y "alquilamino" se refieren a radicales orgánicos N-sustituidos específicos con grupos sustituyentes acilo y alquilo, respectivamente.

80 85 Un "aminoalquilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido covalentemente a un conector alquieno. Más particularmente, los términos alquilamino, dialquilamino y trialquilamino como se emplean en el presente documento se refieren a uno, dos o tres, respectivamente, grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, anclados al resto molecular parental a través de un átomo

- de nitrógeno. El término alquilamino se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR' en donde R' es un grupo alquilo, como se definió previamente; mientras que el término dialquilamino se refiere a un grupo que tiene la estructura -NR'R'', en donde R' y R'' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo. El término trialquilamino se refiere a un grupo que tiene la estructura -NR'R''R''' en donde R', R'', y R''' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo. Adicionalmente, R', R'', y/o R''' tomados juntos pueden ser opcionalmente -(CH₂)_k- donde k es un número entero de 2 a 6. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dietilaminocarbonilo, metiletilamino, iso-propilamino, piperidino, trimetilamino y propilamino.
- 10 El grupo amino es -NR'R'', en donde R' y R'' se seleccionan típicamente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 15 Los términos alquiltioéter y tioalcoxilo se refieren a un grupo saturado (es decir, alquil-S-) o insaturado (es decir, alquenil-S- y alquinil-S-) anclado al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Los ejemplos de radicales tioalcoxilo incluyen, pero sin limitarse a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.
- 20 "Acilamino" se refiere a un grupo acil-NH- en donde acilo se describe como antes. "Aoilamino" se refiere a un grupo aroi-NH- en donde aroilo se describe como antes.
- 25 El término "carbonilo" se refiere al grupo -(C=O)-.
- El término "carboxilo" se refiere al grupo -COOH. Tales grupos también se denominan en el presente documento radical "ácido carboxílico".
- 30 Los términos "halo", "haluro" o "halógeno", como se emplean en el presente documento, se refieren a grupos fluoro, cloro, bromo y yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo alquilo C₁-C₄" está destinado a incluir, pero sin limitarse a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.
- 35 El término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo -OH.
- 40 El término "mercapto" se refiere al grupo -SH.
- El término "oxo", como se emplea en el presente documento, significa un átomo de oxígeno que está unido mediante doble enlace a un átomo de carbono o a otro elemento.
- 45 El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.
- El término "tio" se refiere a un compuesto descrito previamente en el presente documento en donde un átomo de carbono u oxígeno está reemplazado por un átomo de azufre.
- 50 El término "sulfato" se refiere al grupo -SO₄.
- Los términos tiohidroxilo o tiol, como se emplean en el presente documento, se refieren a -SH.
- El término ureido se refiere a un grupo urea de fórmula -NH-CO-NH₂.
- 55 A menos que se defina explícitamente lo contrario, un "grupo sustituyente", como se emplea en el presente documento, incluye un grupo funcional seleccionado entre uno o más de los siguientes radicales, que se definen en el presente documento:
- (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:
- 60 (i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- 65 (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:

- (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- 5 (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.
- 10 Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se emplea en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.
- 15
- 20 Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se emplean en el presente documento, significan un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₄-C₈ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.
- 25 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, una fórmula o nombre químico dados abarcarán todos los tautómeros, congéneres e isómeros ópticos y estereoisómeros, así como mezclas racémicas donde existan tales isómeros y mezclas.
- 30 Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos, e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. Los compuestos de la presente divulgación no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para su síntesis y/o aislamiento. La presente divulgación está destinada a incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) o (D) y (L) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.
- 35
- 40 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también están destinadas a incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la divulgación.
- 45 Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta divulgación pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la divulgación. El término "tautómero", como se emplea en el presente documento, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.
- 50
- 55 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también están destinadas a incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta descripción.
- 60 Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcar con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, están englobadas dentro del alcance de la presente divulgación.
- 65 Como se emplea en el presente documento, el término "monómero" se refiere a una molécula que puede experimentar polimerización, contribuyendo de este modo las unidades constitutivas a la estructura esencial de una macromolécula o polímero.

Un "polímero" es una molécula de alta masa molecular relativa, cuya estructura comprende esencialmente la repetición múltiple de la unidad derivada de moléculas de baja masa molecular relativa, es decir, un monómero.

5 Como se emplea en el presente documento, un "oligómero" incluye unas pocas unidades monoméricas, por ejemplo, en contraste con un polímero que puede comprender potencialmente un número ilimitado de monómeros. Los dímeros, trímeros y tetrámeros son ejemplos no limitantes de oligómeros.

10 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales. La presente divulgación incluye tales sales. Los ejemplos de formas de sal aplicables incluyen hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. También se incluyen sales de adición de bases tales como sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente divulgación 15 contienen funcionalidades relativamente alcalinas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galactunórico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente descripción contienen funcionalidades tanto alcalinas 20 como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

25

30 Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

35 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están englobadas dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se pretende que estén dentro 40 del alcance de la presente divulgación.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" está destinada a incluir sales de compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los radicales sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente 50 alcalinas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de 55 aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge et. al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19.). Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades tanto alcalinas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

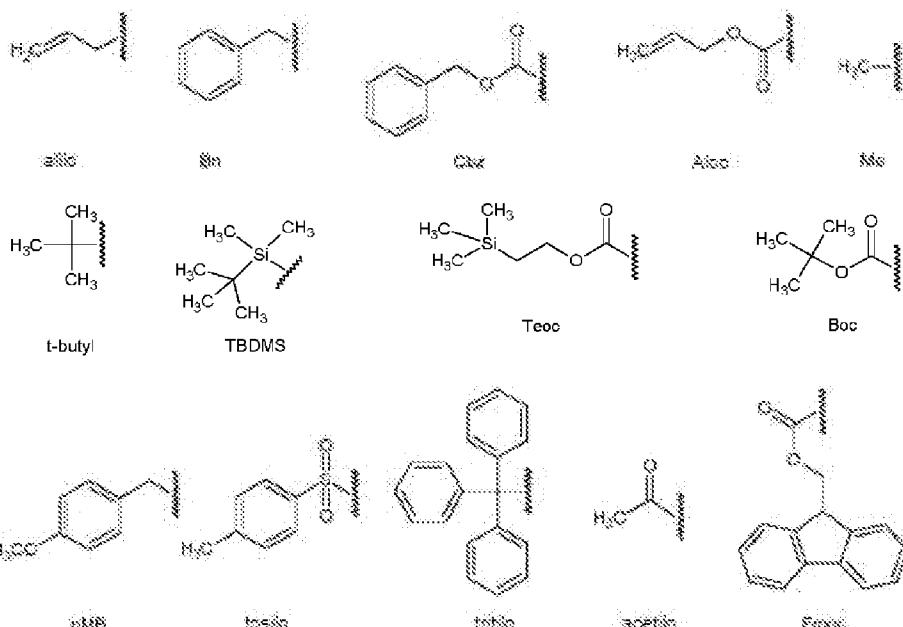
60 Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos, que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente divulgación. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente divulgación mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente divulgación cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

El término "grupo protector" se refiere a radicales químicos que bloquean algunos o todos los radicales reactivos de un compuesto y evitan que tales restos participen en reacciones químicas hasta que se elimina el grupo protector, por ejemplo, los radicales enumerados y descritos por T. W. Greene, P.G.M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed. John Wiley & Sons (1999). Puede ser ventajoso, cuando se emplean diferentes grupos protectores, que cada grupo protector (diferente) sea eliminable por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares permiten la eliminación diferencial de tales grupos protectores. Por ejemplo, los grupos protectores se pueden eliminar mediante ácido, base e hidrogenolisis. Los grupos tales como trítilo, dimetoxitritilo, acetal y terc-butildimethylsilo lo son lábiles frente a ácidos y se pueden utilizar para proteger radicales reactivos con carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden eliminar mediante hidrogenolisis, y grupos Fmoc, que son lábiles frente a bases. Los radicales reactivos con ácido carboxílico e hidroxi se pueden bloquear con grupos lábiles frente a bases tales como, sin limitación, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles frente a ácidos tales como carbamato de terc-butilo o con carbamatos que son tanto estables frente a ácidos como frente a bases pero que se pueden eliminar hidrolíticamente.

Los radicales reactivos ácido carboxílico e hidroxi también se pueden bloquear con grupos protectores hidrolíticamente eliminables tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amino capaces de formar enlaces de hidrógeno con ácidos se pueden bloquear con grupos lábiles frente a bases tales como Fmoc. Los radicales reactivos ácido carboxílico se pueden bloquear con grupos protectores que se pueden eliminar oxidativamente tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se pueden bloquear con carbamatos de sililo lábiles frente a fluoruro.

Los grupos de bloqueo alílicos son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables y se pueden eliminar posteriormente mediante catalizadores metálicos o pi-ácidos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se puede desprotegerse con una reacción catalizada por paladio(O) en presencia de grupos protectores de carbamato de t-butilo lábiles frente a ácidos o acetato-amina lábiles frente a bases. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que se puede unir un compuesto o intermedio. Siempre que el residuo esté anclado a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Los grupos de bloqueo/protectores típicos incluyen, pero sin limitarse a los siguientes radicales:



- 40 El sujeto tratado mediante los métodos divulgados en la presente en sus muchas realizaciones es deseablemente un sujeto humano, aunque debe entenderse que los métodos divulgados en la presente son eficaces con respecto a todas las especies de vertebrados, que se pretende que estén incluidas en el término "sujeto". Por consiguiente, un "sujeto" puede incluir un sujeto humano con fines médicos, tal como para el tratamiento de una afección o enfermedad existentes o el tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de una afección o enfermedad, o un sujeto animal con fines médicos, veterinarios o de desarrollo. Los sujetos animales adecuados incluyen mamíferos incluyendo, pero sin limitación, primates, p. ej., seres humanos, monos, simios y similares; bóvidos, por ejemplo, ganado vacuno, bueyes y similares; óvidos, p. ej., ovejas y similares; cápridos, p. ej., cabras y similares; suidos, por ejemplo, lechones, cerdos y similares; équidos, por

ejemplo, caballos, burros, cebras y similares; félidos, incluyendo gatos salvajes y domésticos; cánidos, incluyendo perros; lagomorfos, incluyendo conejos, liebres y similares; y roedores, incluyendo ratones, ratas y similares. El animal puede ser un animal transgénico. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano incluyendo, pero sin limitarse a, sujetos fetales, neonatales, infantiles, juveniles y adultos. Además, un "sujeto" 5 puede incluir un paciente afectado o sospechoso de estar afectado por una afección o enfermedad. Por lo tanto, los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en el presente documento.

En general, la "cantidad eficaz" de un agente activo o dispositivo de suministro de fármacos se refiere a la cantidad necesaria para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos con un 10 conocimiento práctico normal de la técnica, la cantidad eficaz de un agente o dispositivo puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, el agente que se vaya a administrar, la composición de la matriz de encapsulación, el tejido diana y similares.

Siguiendo la convención de la ley de patentes de larga duración, los términos "un", "uno", "una", "el" y "la" 15 se refieren a "uno o más" cuando se utilizan en esta solicitud, incluidas las reivindicaciones. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un sujeto" incluye una pluralidad de sujetos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario (p. ej., una pluralidad de sujetos), y así sucesivamente.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, los términos "comprenden", "comprende" y "que 20 comprende" se utilizan en un sentido no exclusivo, excepto cuando el contexto requiera lo contrario. Asimismo, se pretende que el término "incluyen" y sus variantes gramaticales no sean limitantes, de manera que la mención de elementos en una lista no sea excluyente de otros elementos similares que se pueden sustituir o añadir a los elementos enumerados.

A menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva 25 y las reivindicaciones adjuntas no son, ni se necesita que sean, exactos, sino que pueden ser aproximados y/o mayores o menores según se deseé, reflejando tolerancias, factores de conversión, redondeo, error de medición y similares, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica dependiendo de las propiedades deseadas que se busquen obtener por la materia objeto divulgada en la presente.

La mención de intervalos numéricos mediante puntos finales incluye todos los números, p. ej., números enteros, 30 incluyendo fracciones de los mismos, incluidos dentro de ese intervalo (por ejemplo, la mención de 1 a 5 incluye 1, 2, 3, 4 y 5, así como fracciones de los mismos, por ejemplo, 1,5, 2,25, 3,75, 4,1 y similares) y cualquier intervalo dentro de ese intervalo.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se han incluido para proporcionar orientación a un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica para poner en práctica realizaciones representativas de la materia objeto divulgada en la presente. A la luz de la presente divulgación y del nivel general de conocimiento práctico de la 40 técnica, los expertos pueden apreciar que se pretende que los siguientes Ejemplos sean únicamente ilustrativos. Se pretende que las descripciones sintéticas y los ejemplos específicos que siguen tengan únicamente fines ilustrativos, y no se deben interpretar como limitantes de ninguna manera para preparar compuestos de la divulgación mediante otros métodos.

Ejemplo 1

Métodos

50 Distribución tisular comparativa de profármacos de 2-PMPA frente a 2-PMPA equimolar en ratones atípicos desnudos o ratones NSG portadores de tumores de cáncer de próstata C4-2.

Se administró a ratones atípicos desnudos 2-PMPA o los profármacos LTP-144 o Tris-POC-2-PMPA (compuesto 10 de la Tabla 1) (5 mg/kg o equivalente molar, i.p.) antes de una breve anestesia con isoflurano, 55 perfusión salina, y se sacrificaron 30 minutos después. Se extrajeron los riñones y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Cada muestra de tejido se evaluó para determinar la concentración de 2-PMPA utilizando el bioanálisis basado en CL/EM-EM descrito anteriormente (Majer et al., 2016). Además, se probó un profármaco del ligando ZJ-43 de PSMA basado en urea (con modificaciones similares de pro-radical a Tris-POC-2-PMPA) utilizando métodos similares.

60 Para generar un modelo C4-2 *in vivo*, se injectaron por vía subcutánea 3×10^6 células LNCaP-C4-2 en los flancos de ratones NSG macho. Cuando los tumores crecieron hasta aproximadamente 600-800 mm³, los tumores se extirparon, se cortaron asepticamente en trozos de 2 mm x 2 mm y se congelaron de nuevo de manera viable (DMSO al 5%/FBS al 95%). Los tumores no se pasaron de ratón a ratón más de 4 veces. Para el experimento actual, se descongelaron dos viales de explantes congelados de manera viable a 37°C. Los explantes tumorales se lavaron en RPMI sin FCS y después se implantaron quirúrgicamente en una cavidad

subcutánea en ratones NSG macho. Cuando los tumores alcanzaron 600-800 mm³, los ratones se sacrificaron, los tumores se extirparon asépticamente y se cortaron en trozos de 2 mm × 2 mm antes de la reimplantación a 40 ratones. Cuando los tumores alcanzaron 500-700 mm³, se realizó el experimento farmacocinético. Se inyectaron 2-PMPA (3 mg/kg, i.v.) o un equivalente molar de Tris-POC-2-PMPA (7,62 mg/kg, i.v.) a través de la vena de la cola después de la disolución en vehículo (EtOH al 5%/Tween 80 al 10%/HEPES 50 mM al 85%). Los ratones se sacrificaron después bajo anestesia con isoflurano 0,25, 0,5, 1, 3 o 6 horas después (n=3/grupo). Se recogió sangre por punción cardiaca en tubos revestidos con EDTA y se almacenó en hielo hasta que se aisló el plasma por centrifugación. Se recogieron glándulas salivales, riñones y tumor y se congelaron instantáneamente en hielo seco. Todos los tejidos se almacenaron a -80°C antes del bioanálisis.

5

10

Estudio de desplazamiento en ratones NMRI que no portan tumor

15

20

25

Se sintetizó ⁶⁸Ga-PSMA-617 como se ha descrito anteriormente (Afshar-Oromieh et al., 2015). La actividad específica del radiofármaco utilizado en el estudio animal presentado (20 MBq de ⁶⁸Ga etiquetado con 0,2-0,8 µg de péptido precursor) corresponde al utilizado en la aplicación clínica (Afshar-Oromieh et al., 2015). A tres ratones NMRI que no portaban tumor se les inyectaron a través de la vena de la cola 20 MBq de ⁶⁸Ga-PSMA-617. Una hora después de la inyección, tiempo suficiente para la unión específica del trazador a PSMA renal y la eliminación del trazador no unido de los calículos renales, se tomaron imágenes de los ratones en un escáner de PET especializado en animales pequeños (Siemens, Inveon) para cuantificar la captación renal (escaneo de referencia). Inmediatamente después del barrido de referencia, se inyectaron 16 µg de Tris-POC-2-PMPA (0,5 mg/kg * 32,1 g de peso corporal (PC) de todos los ratones) en 100 µl de solución salina a través de la vena de la cola. Una hora más tarde, es decir, 2 h después de la inyección del trazador de PET, se volvió a evaluar la captación renal de ⁶⁸Ga-PSMA-617 por PET para animales (barrido mediante desplazamiento).

30

35

40

Estudio de desplazamiento en ratones atípicos desnudos que portan xenoinjerto tumoral LNCaP

Se implantaron 5 * 10⁶ células LNCaP (BD Biosciences) detrás del hombro izquierdo de n=3 ratones atípicos desnudos; los tumores alcanzaron un diámetro de aproximadamente 1 cm de diámetro 8-12 semanas después de la inoculación. La captación basal del radiofármaco en riñones y tumores se cuantificó mediante barrido de PET para animales (Siemens, Inveon) 1 h después de la inyección de ⁶⁸Ga-PSMA-617 (10-40 MBq ⁶⁸Ga etiquetado con 0,4 µg de precursor de PSMA-617). Inmediatamente después del barrido inicial, se inyectaron a los animales 0,5 mg/kgPC o 0,05 mg/kgPC de Tris-POC-2-PMPA en 100 µg de solución salina o solución salina pura como control. Una hora más tarde, es decir, 2 h después de la inyección del trazador de PET, se volvió a evaluar la captación de ⁶⁸Ga-PSMA-617 en riñones y tumores por segundo PET para animales (barrido mediante desplazamiento).

Ejemplo 2

Resultados

45

50

55

En primer lugar, se demostró que el profármaco Tris-POC-2-PMPA suministraba altos niveles de 2-PMPA al riñón en un estudio farmacocinético/de distribución tisular en ratones. En segundo lugar, en ratones portadores de tumores de cáncer de próstata, Tris-POC-2-PMPA mostró un suministro preferente de 3 y 57 veces de 2-PMPA a glándulas salivales y riñones de roedores, respectivamente, frente al xenoinjerto de cáncer de próstata. Se demostró que Tris-POC-2-PMPA reduce significativamente la captación renal del trazador de PET dirigido a PSMA ⁶⁸Ga-PSMA-617 en ratones normales. Cuando se probó en ratones que portaban un tumor de cáncer de próstata, Tris-POC-2-PMPA redujo selectivamente la captación renal de ⁶⁸Ga-PSMA-617, pero dejó exenta completamente la captación tumoral. Estos datos sugieren que Tris-POC-2-PMPA o profármacos similares podrían proteger selectivamente órganos sanos (p. ej., riñón, glándulas lagrimales y glándulas salivales) de la unión de radioligandos, a la vez que no interfieren en la captación tumoral de radioligandos durante la formación de imágenes o radioterapia dirigidas a PSMA.

Distribución tisular comparativa de profármacos de 2-PMPA frente a 2-PMPA equimolar en ratones atípicos desnudos

60

65

En comparación con una dosis equimolar de 2-PMPA, LTP144 y Tris-POC-2-PMPA dieron como resultado concentraciones significativamente mayores de 2-PMPA en el riñón. Tris-POC-2-PMPA mostró la distribución más favorable, dando como resultado un aumento del suministro mayor de 20 de 2-PMPA al riñón (FIG. 1). En contraste con los profármacos de 2-PMPA divulgados en la presente, un profármaco similar del ligando de PSMA basado en urea alternativo, ZJ-43, no mostró aumento de distribución a los riñones o glándulas salivales de ratón (FIG. 2B) con respecto a la administración de ZJ-43 como parental (FIG. 2A).

Tris-POC-2-PMPA (compuesto 10 de la Tabla 1) preferentemente suministra 2-PMPA a glándulas salivales y riñones de ratón frente a xenoinjerto de cáncer de próstata.

65

Se midieron las concentraciones de 2-PMPA en plasma, tumor, glándulas salivales y riñones en múltiples momentos después de la administración en la vena de la cola de 2-PMPA o Tris-POC-2-PMPA (3 mg/kg o equivalente molar, i.v.) a ratones NSG que albergaban xenoinjertos subcutáneos de células de cáncer de próstata C4-2 humano (FIG. 3A y FIG. 3B). La administración de TRIS-POC-2-PMPA dio como resultado exposiciones en glándula salival y riñón de 2-PMPA de 17,5 h^{*}nmol/g y 374 h^{*}nmol/g, 3 y 57 veces mayores que las observadas en el tumor (Fig. 3B). Cuando se administró 2-PMPA directamente (FIG. 3A), las exposiciones de glándula salival y riñón fueron 1,76 h^{*}nmol/g y 94,8 h^{*}nmol/g, 10 y 4 veces menores que las conseguidas con la administración de TRIS-POC-2-PMPA. Por tanto, TRIS-POC-2-PMPA proporcionó una mejora sustancial en las razones de concentración de 2-PMPA salival:tumoral:renal:tumoral.

Estudio de desplazamiento en ratones NMRI que no portaban tumor

La captación renal media en el barrido inicial fue mSUV de 3,4 (FIG. 4A). En el barrido mediante desplazamiento (FIG. 4B) la radiactividad estaba casi totalmente desplazada de los riñones con una captación residual mSUV de 0,3 (< 10% de la captación de referencia).

Estudio de desplazamiento en ratones atípicos desnudos que portan xenoinjerto tumoral LNCaP

En los barridos de referencia la captación tumoral media fue mSUV de 1,02, la captación renal media fue mSUV de 2,36 (FIG. 5A). En el barrido mediante desplazamiento (FIG. 5B) la captación tumoral casi no cambió con un mSUV medio de 1,00 para los dos animales premedicados, que era incluso ligeramente mayor en comparación con el animal que sólo recibió solución salina para estimular la diuresis (mSUV de 0,84). La captación renal después de la inyección de Tris-POC-2-PMPA se desplazó a mSUV de 0,24, es decir, 50% menor que la lograda con la diuresis forzada (control: mSUV de 0,47).

REFERENCIAS

Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a la que pertenece la materia objeto divulgada en la presente. Se entenderá que, aunque en la presente se hace referencia a varias solicitudes de patente, patentes y otras referencias, tal referencia no constituye una admisión de que ninguno de estos documentos forme parte del conocimiento general común en la técnica. En caso de conflicto entre la memoria descriptiva y cualquiera de las referencias, prevalecerá la memoria descriptiva. En el presente documento se utilizan los significados convencionales aceptados en la técnica de los términos a menos que se indique lo contrario. En el presente documento se utilizan abreviaturas convencionales para diversos términos.

Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. J Nucl Med. noviembre de 2015; 56(11): 1697-705.

Afshar-Oromieh A. et. al., The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 57, 79s-89s (2016).

Akhtar N. H., O. Pajul, A. Saran, L. Tirell, S. T. Tagawa, Prostate-specific membrane antigen-based therapeutics. Advances in urology 2012, 973820 (2012).

Baum R. P. et. al., 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligagen Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 57, 1006-1013 (2016).

Begum N. et. al., The effect of total tumor volume on the biologically effective dose of tumor and kidneys for (177)Lu-labeled PSMA peptides. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine (1 de febrero, 2018).

Beltran H. et. al., New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. European Urology 60, 279-290 (2011).

Benesova M. et. al., Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Fraction for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 56, 914-920 (2015).

Benesova M., C. A. Umbricht, R. Schibli, C. Müller, Albumin-Binding PSMA Ligands: Optimization of the Tissue Distribution Profile. Molecular pharmaceutics 15, 934-946 (2018).

Bodei L. et. al., Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 35, 1847-1856 (2008).

- Bouchelouche K., B. Turkbey, P. L. Choyke, PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. Seminars in nuclear medicine 46, 522-535 (2016).
- 5 Ceci F, Fiorentino M, Castellucci P, Fanti S. Molecular Imaging and Precision Medicine in Prostate Cancer. Clínicas de PET 2017; 12:83-92.
- Chang S. S., Overview of prostate-specific membrane antigen. Reviews in urology 6 Supl 10, S13-18 (2004).
- 10 Chatálico K. L. et. al., Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent. Theranóstics 6, 849-861 (2016).
- 15 de Bono J. S. et. al., Prednisona plus cabazitaxel or mitoxantrona for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet (Londres, Inglaterra) 376, 1147-1154 (2010).
- Delker A. et. al., Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 43, 42-51 (2016).
- 20 Donin N. M., R. E. Reiter, Why Targeting PSMA Is a Game Decambiator in the Management of Prostate Cancer. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 59, 177-182 (2018).
- Eiber M. et. al., Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 58, 67s-76s (2017).
- 25 Fakhrejahani F., R. A. Madan, W. L. Dahut, Management Options for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. Current treatment options in oncology 18, 26 (2017).
- Fendler W. P. et. al., Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. Oncotarget 8, 3581-3590 (2017).
- 30 Fendler W. P., K. Rahbar, K. Herrmann, C. Kratochwil, M. Eiber, (177)Lu-PSMA Radioligent Therapy for Prostate Cancer. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 58, 1196-1200 (2017).
- 35 Freiberger C. et. al., Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on general survival. Radio Oncology (Londres, Inglaterra) 12, 98 (2017).
- 40 Gaertner F. C. et. al., Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. Oncotarget 8, 55094-55103 (2017).
- Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy. Clin Cancer Res 2016; 22:9-15.
- 45 Haberkorn U., F. Giesel, A. Morgenstern, C. Kratochwil, The Future of Radioligando Therapy: alpha, beta, or Both? Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 58, 1017-1018 (2017).
- 50 Halabi S. et. al., Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of clinical oncology: diario oficial de la American Society of Clinical Oncology 32, 671-677 (2014).
- 55 Han M. et. al., Biochemical (prostate specific antigen) reaparition probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. The Journal of urology 169, 517-523 (2003).
- Hofman M. S. et. al., Lutetium-177 PSMA (LuPSC) ensayo de teranostics en fase II: efficacy, safety and QoL in patients with castrate-resistant prostate cancer treated with LuPSMA.. Annals of Oncology 28, 28, Supl 5 (2017).
- 60 Hohberg M. et. al., Lagrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [(177)Lu]CFFZ-PSMA-617. Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging 18, 437-445 (2016).
- 65 I. Endocyte. (2018).

- 1 Israeli R. S., C. T. Powell, J. G. Corr, W. R. Fair, W. D. Heston, Expression of the prostate-specific
membrane antigen. 54, 1807-1811 (1994, Cancer Research).
- 5 5 Kabasal L. et. al., Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients
with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. Molecular imaging and
radionuclide therapy 26, 62-68 (2017).
- 10 10 Kabasal L. et. al., Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-
specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. European
journal of nuclear medicine and molecular imaging 42, 1976-1983 (2015).
- 15 15 Kantoff P. W. et. al., Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. The New
England journal of medicine 363, 411-422 (2010).
- 20 20 Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, et. al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor
tissue and risk of lethal prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22:2354-63.
- 25 25 Kiess A. P. et. al., (2S)-2-(3-(1-Carboxy-5-(4-211At-Astatobenzamido)Pentyl)Ureido)-Pentanedioic Acid
for PSMA-Targeted alpha-Particle Radiopharmaceutical Therapy. Journal of nuclear medicine : official
publication, Society of Nuclear Medicine 57, 1569-1575 (2016).
- 30 30 Klein Nulent T. J. W. et. al., Physiological distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous
glands of the head and neck on PET/CT. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology,
(2018).
- 35 35 Kopka K., M. Benesova, C. Barinka, U. Haberkorn, J. Babich, Glu-Ureido-Based Inhibitors of Prostate-
Specific Membrane Antigen: Lessons Learned During the Development of a Novel Class of Low-Molecular-
Weight Therapeutic Radiotracers. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear
Medicine 58, 17s-26s (2017).
- 40 40 Kratochwil C. et. al., PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer.
Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 56, 293-298 (2015).
- 45 45 Kratochwil C. et. al., PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate
Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear
Medicine 57, 1170-1176 (2016).
- 50 50 Kratochwil C. et. al., Targeted Alpha Therapy of mCRPC with (225)Actinium-PSMA-617: Swimmer-Plot
analysis suggests efficacy regarding duration of tumor-control. Journal of nuclear medicine: publicación
oficial, Society of Nuclear Medicine, (2018).
- 55 55 Kratochwil C. et. al., Targeted Alpha Therapy of mCRPC with 225Actinium-PSMA-617: Dosimetry estimate
and empirical dose finding. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine,
(2017).
- 60 60 Kratochwil C. et. al., Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of (213)Bismuth-PSMA-617.
European journal of nuclear medicine and molecular imaging 45, 31-37 (2018).
- 50 Kratochwil C. et. al., Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with
(225)Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empirical Dose Finding. Journal of nuclear medicine:
publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 58, 1624-1631 (2017).
- 55 Kratochwil C., A. Afshar-Oromieh, K. Kopka, U. Haberkorn, F. L. Giesel, Current Status of Prostate-Specific
Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation of Chelator Containing Prostate-
Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer. Seminars in
nuclear medicine 46, 405-418 (2016).
- 60 Kwekkeboom D., Perspective on 177Lu-PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate
Cancer. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 57, 1002-1003
(2016).
- Liu H. et. al., Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. 58,
4055-4060 (1998, Cancer Research).
- 65 65 Lutje S. et. al., PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status.
Theranostics 5, 1388-1401 (2015).

5 Majer P. et. al., Discovery of Orally Available Prodrugs of the Glutamat Carboxipeptidasa II (GCPII) Inhibitor 2-Phosphonomethylpentanedioic Acid (2-PMPA). *Journal of medicinal chemistry* 59, 2810-2819 (2016).

10 Maurer T., M. Eiber, M. Schwaiger, J. E. Gschwend, Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nature reviews. Urology* 13, 226-235 (2016).

15 Moreira D.M. et. al., Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clinical genitourinary cancer* 15, 60-66.e62 (2017).

20 Morris M. J. et. al., Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *Journal of clinical oncology: diario oficial de la American Society of Clinical Oncology* 33, 1356-1363 (2015).

25 Nedelcovych M. et. al., Enhanced Brain Delivery of 2-(Phosphonomethyl)pentanedioic Acid Following Intranasal Administration of Its gamma-Substituted Ester Prodrugs. *Molecular pharmaceutics* 14, 3248-3257 (2017).

30 O'Keefe D. S., D. J. Bacich, W. D. Heston, Comparative analysis of prostate-specific membrane antigen (PSMA) versus a prostate-specific membrane antigen-like gene. *The Prostate* 58, 200-210 (2004).

35 Omlin A. et al., Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms. *European Urology* 64, 300-306 (2013).

40 Parker C. et. al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 369, 213-223 (2013).

45 Perner S, Hofer MD, Kim R, et. al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. 2007; 38:696-701.

50 Petrylak D. P. et al., Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine* 351, 1513-1520 (2004).

55 Pillai MR, Nanabala R, Joy A, Sasikumar A, Russ Knapp FF. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: Effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2016; 43:692-720.

60 Rahbar K. et. al., German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine* 58, 85-90 (2017).

65 Rahbar K., H. Ahmadzadehfar, M. Boegemann, (¹⁷⁷)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in mCRPC: ready for phase III trial? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45, 513-514 (2018).

70 Ramadan W. H., W. K. Kabbara, H. S. Al Basiouni Al Masri, Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *OncoTargets and Therapy* 8, 871-876 (2015).

75 Ristau B. T., D. S. O'Keefe, D. J. Bacich, The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Oncology Urologic* 32, 272-279 (2014).

80 Saad F. et al., The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 9, 90-96 (2015).

85 Scarpa L. et. al., The (⁶⁸) Ga/(¹⁷⁷)Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44, 788-800 (2017).

90 Schwarzenboeck S. M. et. al., PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine* 58, 1545-1552 (2017).

95 Silver D. A, I. Pellicer, W. R. Fair, W. D. Heston, C. Cordon-Cardo, Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 3, 81-85 (1997).

Taieb D. et. al., PSMA-Targeted Radionuclide Therapy and salival gland toxicity: why does it matter? Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine, (2018).

5 Torre L.A. et al., Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians 65, 87-108 (2015).

Valkema R. et. al., Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. Journal of nuclear medicine: publicación oficial, Society of Nuclear Medicine 46 Supl 1, 83s-91s (2005).

10 Virgolini I., C. Decristoforo, A. Haug, S. Fanti, C. Uprimny, Current status of theranostics in prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, (2017).

15 Virgolini I., C. Decristoforo, A. Haug, S. Fanti, C. Uprimny, Current status of theranostics in prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 45, 471-495 (2018).

von Eyben F. E. et. al., Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, (2017).

20 Yadav M. P. et. al., Post-therapeutic dosimetry of 177Lu-DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Nuclear medicine communications 38, 91-98 (2017).

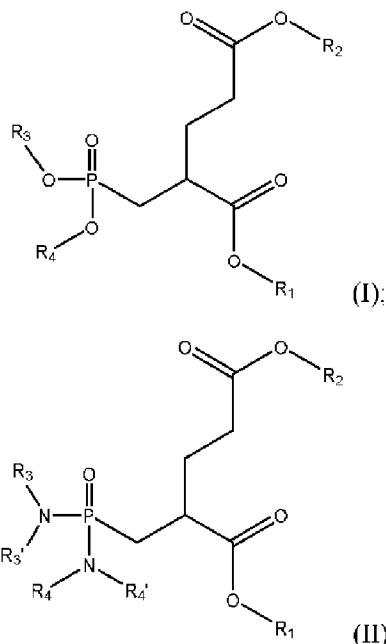
25 Yordanova A. et. al., The impact of repeated cycles of radioligando therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractor y metastatic prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 44, 1473-1479 (2017).

30 Zechmann C. M. et. al., Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/(131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 41, 1280-1292 (2014).

Zumsteg Z. S. et. al., The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. European urology 67, 1009-1016 (2015).

REIVINDICACIONES

1. Un profármaco de ácido 2-(fosfonometil)pentanodiico (2-PMPA) para su uso en la reducción del daño tisular a glándulas salivales, riñones o glándulas lagrimales en un paciente que recibe una radioterapia dirigida al antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) para el cáncer, en donde el profármaco de 2-PMPA comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



en donde:

cada uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, Ar, -(CR₅R₆)_n-Ar, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-R₇, -(CR₅R₆)_n-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-R₇,

-(CR₅R₆)_n-O-[(CR₅R₆)_m-O]R₇, -(CR₅R₆)_n-Ar-O-C(=O)-R₇, -Ar-C(=O)-O-(CR₅R₆)_n-R₇, -(CR₅R₆)_n-NR₈R₉, y

-(CR₅R₆)_n-C(=O)-NR₈R₉; siempre que al menos uno de R₁, R₂, R₃, y R₄ no sea H;

en donde:

n es un número entero de 1 a 20;

m es un número entero de 1 a 20;

cada uno de R₃' y R₄' es independientemente H o alquilo;

cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y alquilarilo;

cada uno de R₇ es independientemente alquilo de cadena lineal o ramificado;

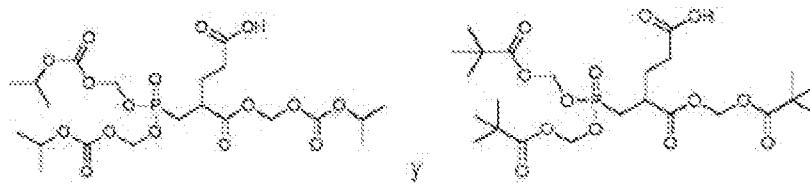
Ar es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

R₈ y R₉ son cada uno independientemente H o alquilo; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El profármaco de 2-PMPA para su uso de la reivindicación 1, en donde el daño de las glándulas salivales da lugar a un efecto secundario seleccionado del grupo que consiste en xerostomía, espesamiento de saliva, menos saliva, llagas bucales, ronquera, problemas de deglución, pérdida de sabor y combinaciones de los mismos.

3. El profármaco de 2-PMPA para su uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el profármaco de 2-PMPA se selecciona del grupo que consiste en:



4. El profármaco de 2-PMPA para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la radioterapia dirigida a PSMA se selecciona del grupo que consiste en 117Lu-PSMA-617, 1311-MIP-1095, 177Lu-PSMA-I&T, 177Lu-PSMA-R2, 225Ac-PSMA-617, 227Th-PSMA-ADC, CTT1403, CTT1700, 68Ga-PSMA-11, 18F-DCFPyL, CTT1057, 68Ga-PSMA-R2, y 68Ga-PSMA-617.

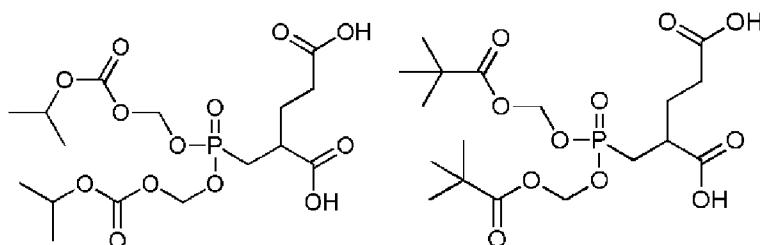
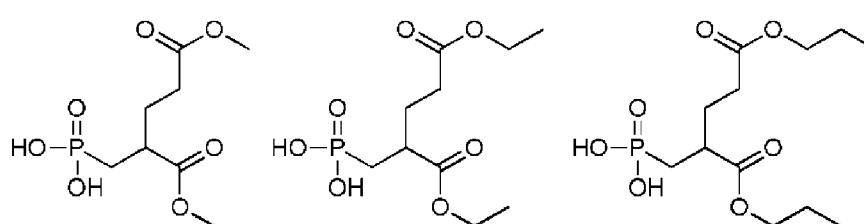
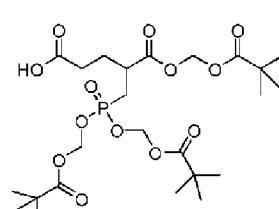
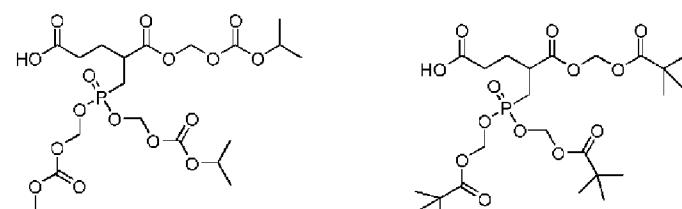
5. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la radioterapia dirigida a PSMA es un agente radioterapéutico administrado en una cantidad acumulativa de 3 GBq a 100 GBq o de 52 GBq a 100 GBq.

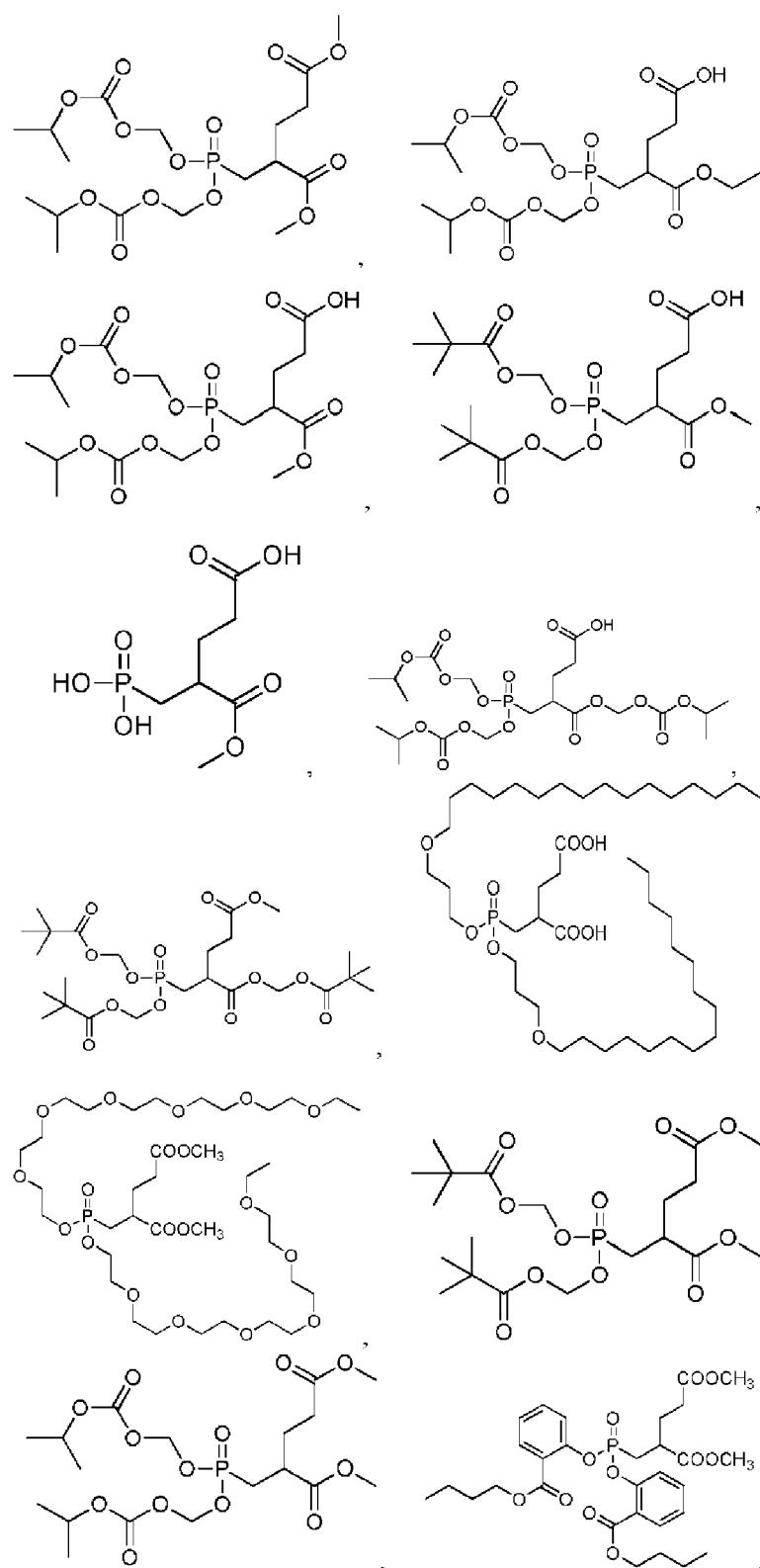
10 6. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la radioterapia dirigida a PSMA y el profármaco de 2-PMPA se administran durante 1 a 15 ciclos de tratamiento o durante 6 a 15 ciclos de tratamiento.

15 7. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer.

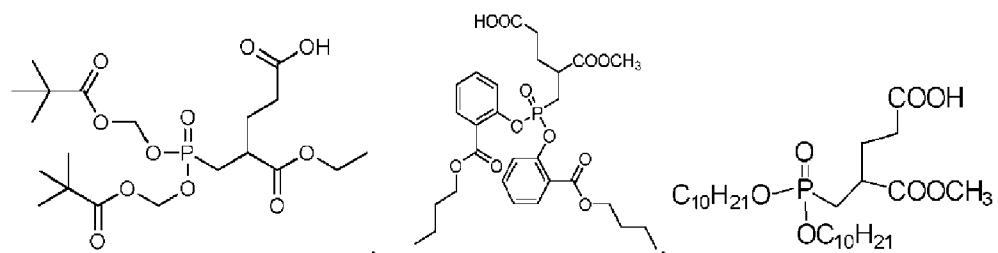
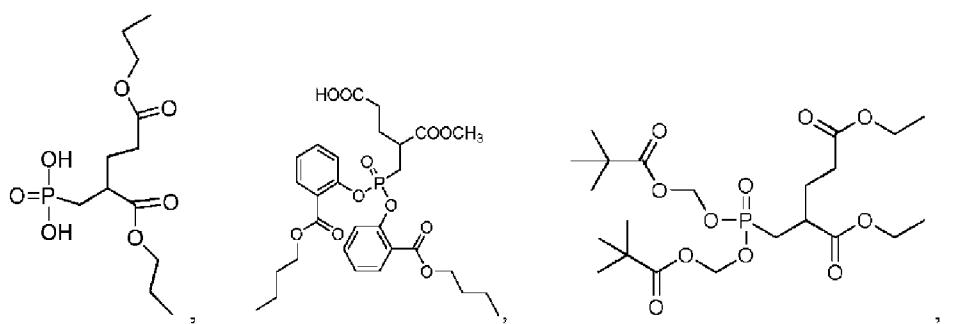
20 8. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el cáncer es cáncer de próstata.

9. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en:

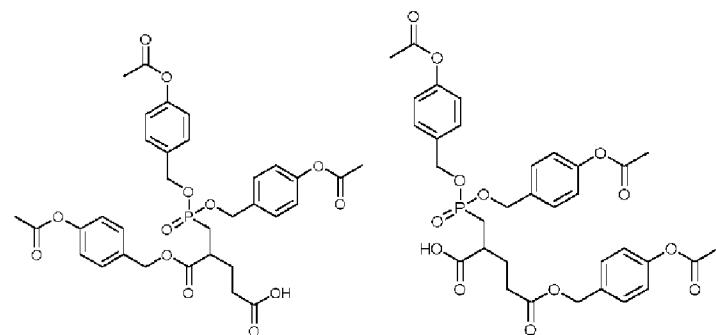
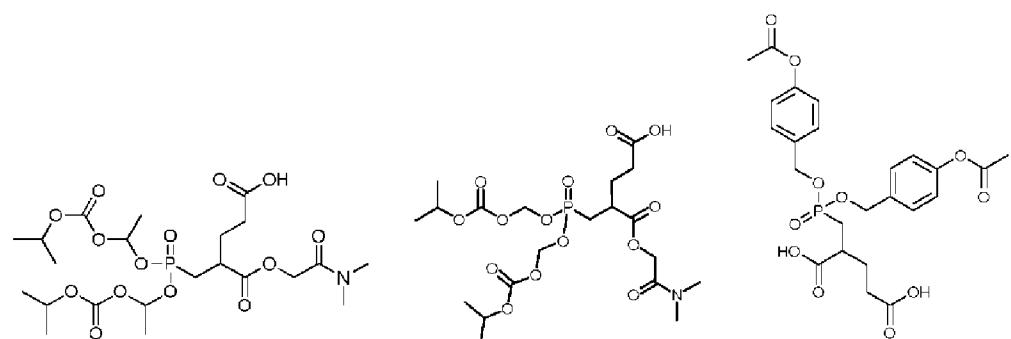




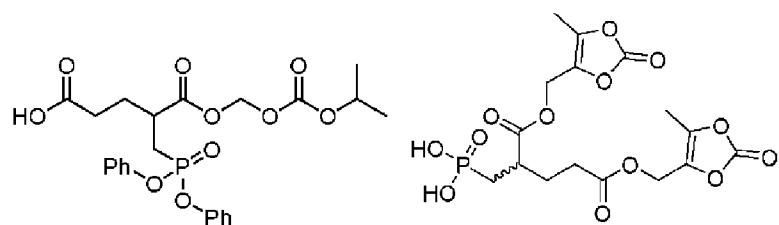
5

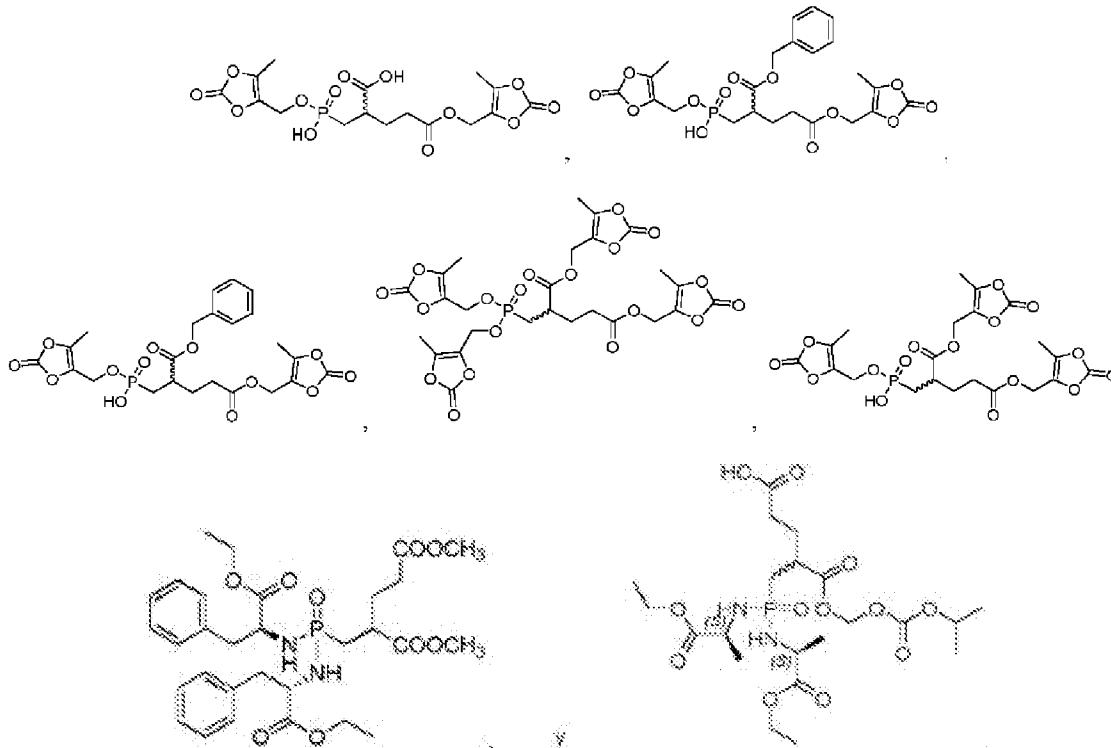


5



10



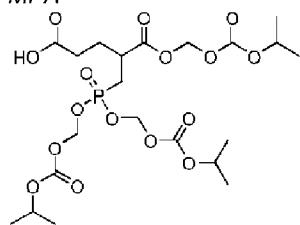


5

10. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el profármaco de 2-PMPA se administra al paciente combinado con una radioterapia dirigida a PSMA antes de, o simultáneamente con, la radioterapia dirigida a PSMA.

10

11. El profármaco de 2-PMPA para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el profármaco de 2-PMPA es *Tris-POC-2-PMPA*



15

DIBUJOS

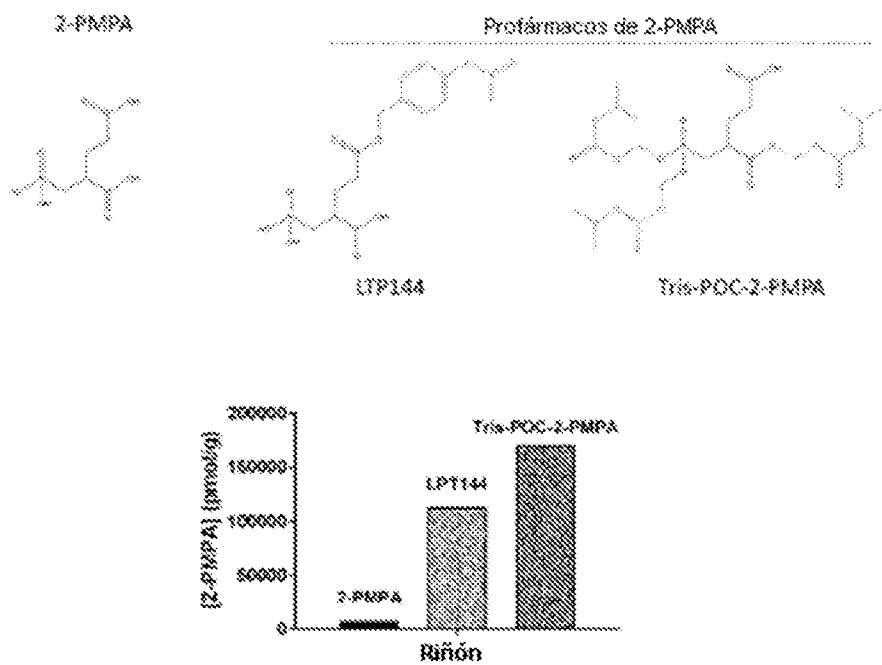


Fig. 1

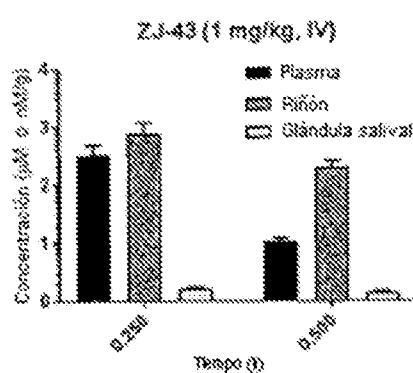
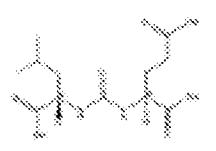
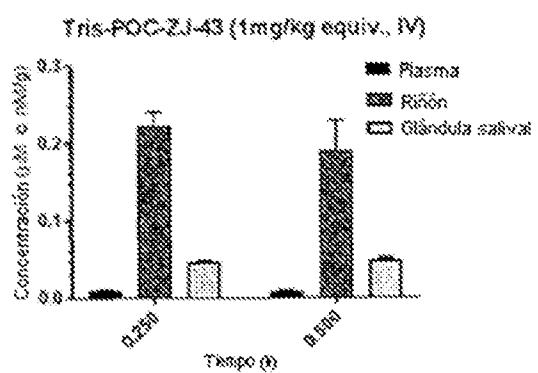
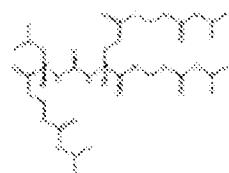
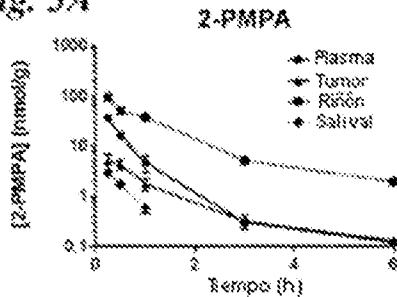
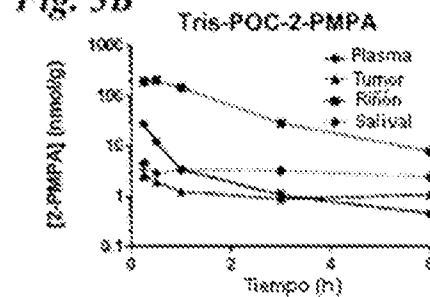
*Fig. 2A**Fig. 2B*

Fig. 3A**Fig. 3B**

Compuesto	Tejido	C_{max} nmole/g	AUC nmole.g/h	Tejido : Tumor Relación AUC
2-PMPA	Plasma	37.4	17.7	3.28
	Tumor	5.09	3.48	1.00
	Kidney	94.8	94.1	17.2
	Saliva	2.86	1.38	0.32
Tris-POC-2-PMPA	Plasma	37.7	55.7	0.41
	Tumor	3.72	6.31	1.00
	Kidney	398	378	57.5
	Saliva	4.52	17.3	2.18



Fig. 4A

Fig. 4B

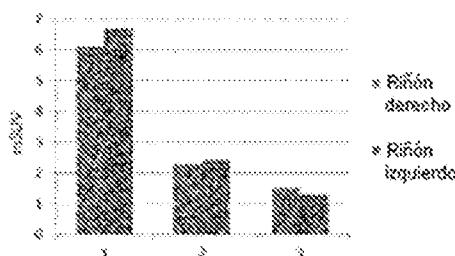


Fig. 4C



Fig. 4D

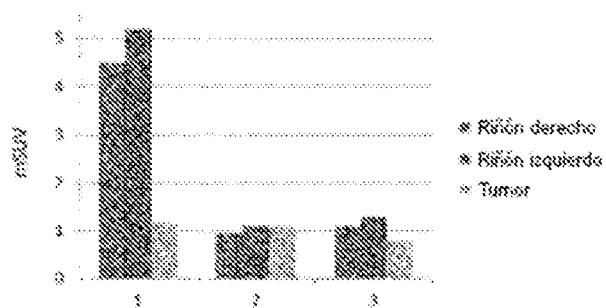
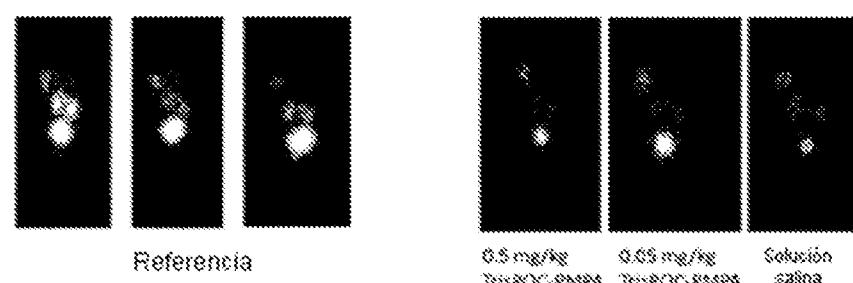


Fig. 5C

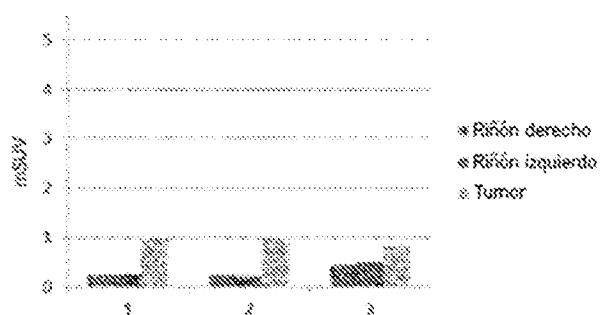


Fig. 5D