

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392769 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)  
*A61K 51/00* (2006.01)  
*A61K 51/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.04

---

(54) ГЕТЕРОБИВАЛЕНТНЫЕ И ГОМОБИВАЛЕНТНЫЕ СРЕДСТВА,  
НАЦЕЛЕННЫЕ НА БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ АЛЬФА И/ИЛИ  
ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЙ МЕМБРАННЫЙ АНТИГЕН

---

(31) 63/170,035

(32) 2021.04.02

(33) US

(86) PCT/US2022/023374

(87) WO 2022/212958 2022.10.06

(71) Заявитель:

ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС  
ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:

Рэй Сенджита Бенерджи, Боаналли  
Срикант, Помпер Мартин Гилберт,  
Хорти Эндрю, Дас Дипанкар, Минн  
Ил, Керролл Лоуренс, Ча Хиоцзинь  
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Описаны средства визуализации и лучевой терапии, нацеленные на белок активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифический мембранный антиген (PSMA), и их применение для визуализации и лечения заболеваний и нарушений, связанных с FAP- $\alpha$  и/или PSMA.

A1

202392769

202392769

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579498EA/042

### ГЕТЕРОБИВАЛЕНТНЫЕ И ГОМОБИВАЛЕНТНЫЕ СРЕДСТВА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ АЛЬФА И/ИЛИ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЙ МЕМБРАННЫЙ АНТИГЕН

#### ЗАЯВЛЕНИЕ О ГОСУДАРСТВЕННОМ ИНТЕРЕСЕ

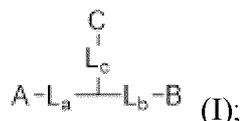
Настоящее изобретение было осуществлено при поддержке правительства по грантам СА134675 и EB024495, выданным Национальными институтами здравоохранения. Правительство имеет определенные права на изобретение.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) может выступать в качестве мишени при широком множестве опухолей, включая рак предстательной железы и светлоклеточную карциному почек. Помимо экспрессии в эпителии опухоли, PSMA также экспрессируется в новообразованных сосудах по существу всех солидных опухолей. Белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ ), с другой стороны, экспрессируется в ассоциированных со злокачественной опухолью фибробластах, которые в значительной степени способствуют злокачественному фенотипу и, аналогично, присутствуют практически во всех злокачественных опухолях. Таким образом, PSMA и FAP- $\alpha$  могут служить в качестве маркеров для разных аспектов злокачественной опухоли, т.е. эпителия и микроокружения опухоли. Платформа, нацеленная как на PSMA, так и на FAP- $\alpha$  одновременно, может быть способна не только визуализировать, но, в случае подходящей функционализации терапевтическими средствами, также может быть способна лечить злокачественные опухоли, ассоциированные с PSMA и FAP- $\alpha$ , лучше, чем любое из средств отдельно.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



где:

A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

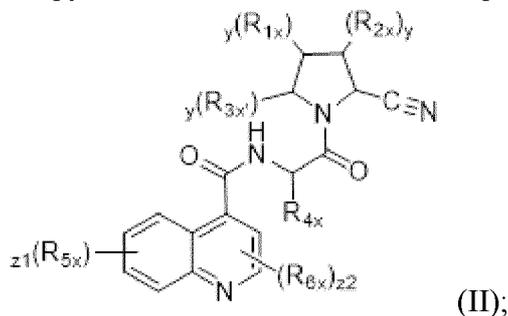
B представляет собой часть, нацеливающую на простатспецифический мембранный антиген (PSMA) или FAP- $\alpha$ , где, если каждый из A и B является частью, нацеливающей на FAP- $\alpha$ , они могут быть одинаковыми или разными;

C представляет собой любую оптическую или радиоактивно меченную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализации с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

(СПЕКТ) или лучевой терапии; и

каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с А, В и С, соответственно.

В других аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



где каждый  $y$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

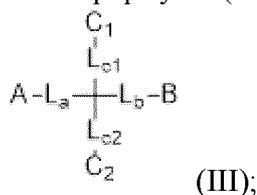
каждый из  $R_{1x}$ ,  $R_{2x}$  и  $R_{3x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$R_{4x}$  выбран из группы, состоящей из H, прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила,  $-(CH_2)_{q4}$ -арила и гидроксил-замещенного прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила, где  $q4$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

каждый из  $R_{5x}$  и  $R_{6x}$  независимо представляет собой H, галоген или  $-O-(CH_2)_{z3}-X_a$ , где  $z1$  представляет собой целое число от 0 до 4,  $z2$  представляет собой целое число от 0 до 2,  $z3$  представляет собой целое число от 1 до 6 и  $X_a$  представляет собой галоген при условии, что  $R_{5x}$  и  $R_{6x}$  не могут быть оба H одновременно; и его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям.

В других аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



где:

А представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

В отсутствует или представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , где А и В могут быть одинаковыми или разными;

$C_1$  может отсутствовать или присутствовать и, когда он присутствует, он представляет собой хелатирующую группу;

$C_2$  представляет собой простетическую группу;

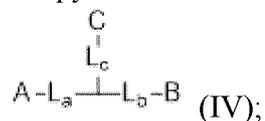
каждый из  $L_a$  и  $L_b$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с А, В,  $C_1$  и  $C_2$ ;

каждый из  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  независимо представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с  $A$ ,  $B$ ,  $L_a$  и  $L_b$ ;

где, если  $C_1$  отсутствует,  $L_{c1}$  также отсутствует, и где, если  $B$  отсутствует,  $L_b$  также отсутствует;

и его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям.

В других аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV):



где:

$A$  представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

$B$  представляет собой часть, нацеливающую на простатспецифический мембранный антиген (PSMA);

$C$  представляет собой любую оптическую или радиоактивно меченную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализации с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) или лучевой терапии; и

каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с  $A$ ,  $B$  и  $C$ , соответственно; и

его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям.

В других аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I-IV). В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или адьювантов.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания или нарушения, ассоциированного с белком активации фибробластов  $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), причем способ включает введение соединения формулы (I-IV) или его фармацевтической композиции, где соединение формулы (I-IV) содержит оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием ПЭТ или визуализации с использованием SPECT; и получение изображения.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способу ингибирования белка активации фибробластов  $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифического мембранного антигена (PSMA), причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I-IV) или его фармацевтической композиции.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с белком активации фибробластов  $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I-IV) или его фармацевтической композиции, где соединение формулы (I-IV) содержит радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для лучевой терапии.

В некоторых аспектах связанное с FAP- $\alpha$  заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания; заболеваний, характеризующихся ремоделированием тканей и/или хроническим воспалением; нарушений, вовлекающих эндокринную дисфункцию, и нарушений свертывания крови.

В некоторых аспектах пролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака яичника, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака почки, рака легкого, меланомы, фибросаркомы, саркомы костей и соединительной ткани, почечноклеточного рака, гигантоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы.

В некоторых аспектах заболевание или нарушение, связанное с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), выбрано группы, состоящей из рака предстательной железы, рака почки, рака головы, рака шеи, рака головы и шеи, рака легкого, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака пищевода, рака желудка, лейкоза/лимфомы, рака тела матки, рака кожи, эндокринного рака, рака мочевыводящих путей, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного рака, рака яичника, рака шейки матки, аденом и новообразованных сосудов опухоли. В конкретных аспектах заболевание или нарушение, связанное с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), включает рак предстательной железы.

Выше приводятся определенные аспекты описанного в настоящем описании изобретения, которые в целом или частично относятся к описанному в настоящем описании изобретению, другие аспекты станут понятными по ходу описания совместно с прилагаемыми примерами и чертежами, как наилучшим образом описано в настоящем описании ниже.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Патент или заявка содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии этого патента или публикации патентной заявки с цветными чертежами будут предоставлены Офисом по запросу и после оплаты требуемой пошлины.

После описания, таким образом, описанного в настоящем описании изобретения в общих терминах, приводится отсылка на прилагаемые чертежи, которые не обязательно изображены в масштабе, и где:

На Фиг.1 представлена химическая структура репрезентативного соединения формулы (I), например, [M]-SB-FAP-01, где M представляет собой  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  и

<sup>64</sup>Cu, имеющего двойную модальность в отношении PSMA и FAP;

На Фиг.2 представлена схема синтеза **FAP-Acetylene1**;

На Фиг.3 представлена схема синтеза **SB-FAP-01**;

На Фиг.4 представлен результат ВЭЖХ для **SB-FAP-01**;

На Фиг.5 представлен результат HRMS для **SB-FAP-01**;

На Фиг.6 представлены хроматограммы ВЭЖХ <sup>68</sup>Ga-**SB-FAP-01**; радиоактивный пик при 31,1 мин (снизу), УФ-пик при 29,9 мин ( $\lambda=254$  нм) связан с несвязанным лигандом **SB-FAP-01** (сверху);

На Фиг.7 продемонстрировано, что соединение **SB-FAP-01**, гетеробивалентное <sup>68</sup>Ga-меченное средство визуализации для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), способно визуализировать опухоли, происходящие из клеток фиброза человека FAP+ HT-1080, модифицированных для сверхэкспрессии FAP, но не опухоли, которые происходят из немодифицированных клеток, т.е. дикого типа. Визуализацию ПЭТ/КТ мелких животных проводили через 60 минут после внутривенного введения в этой отображающей экспериментальной модели; и

На Фиг.8 представлены данные о связывании SB-FAP-01 в клеток PSMA+PIP (синий) и клеток PSMA-flu (красный) (поглощение вычислено в качестве процента инкубированной дозы (ID%) на 1 миллион клеток);

На Фиг.9А и Фиг.9В представлены структуры клинически значимых нацеленных на FAP каркасов (Фиг.9А) и <sup>64</sup>Cu-FP-L1 и <sup>64</sup>Cu-FP-L2 (Фиг.9В);

На Фиг.10А и Фиг.10В представлена (Фиг.10А) специфичность связывания <sup>64</sup>Cu-FP-L1 с клетками (среднее значение  $\pm$  SD, n=3) для клеток U87, SK-MEL-24 и изогенных клеток PSMA+/PSMA- PC3 PIP/flu, PSMA+/PSMA- 786-О при 37°C. Данные были получены в двух независимых экспериментах, но представлены для одного из них. Исследования блокирования рецепторов проводили посредством совместной инкубации либо 10 мкМ FAPI-04 (для блокады FAP), либо 10 мкМ ZJ43 (для блокады PSMA), для оценки специфичности связывания; (Фиг.10В) экспрессия на клеточной поверхности FAP и PSMA, определенная посредством проточной цитометрии на основе антител, проиллюстрированная процентом положительных экспрессирующих FAP и/или PSMA клеток для следующих линий: глиома человека U87 (нет окрашивания для PSMA, высокое окрашивание для FAP); меланома человека SK-MEL-24 (умеренное окрашивание для PSMA, высокое окрашивание для FAP); PC3 PIP (высокое окрашивание для PSMA, отсутствие окрашивания для FAP); PC3 flu (отсутствие окрашивания для PSMA, отсутствие окрашивания для FAP); PSMA+ 786-О (высокое окрашивание для PSMA, низкое/отсутствие окрашивания для FAP) и 786-О с вектором (отсутствие окрашивания для PSMA, отсутствие окрашивания для FAP). Данные были получены в трех независимых экспериментах, но представлены для одного из них;

На Фиг.11А, Фиг.11В, Фиг.11С, Фиг.11D, Фиг.11Е и Фиг.11F представлено: Фиг. 11А. Эксперимент 1: схема; Фиг. 11В, Фиг. 11С. Количественная визуализация посредством ПЭТ/КТ и анализ области наблюдения (ROI) для <sup>64</sup>Cu-FP-L1 (7,4 МБк в 150

мкл солевого раствора) у мышей, имеющих опухоль U87 (n=3/момент времени). Фиг. 11D. Данные биораспределения представлены в качестве процента инъецированной дозы на грамм ткани (%ID/г), среднее значение  $\pm$ SD; Фиг. 11E. Специфичность *in vivo* с использованием совместной инъекции либо с 10 нмоль FAPI-04 (блокада FAP), либо с ZJ43 (блокада PSMA) на мышью, 0,74 МБк в 150 мкл солевого раствора (n=4); Фиг. 11F. Прямое сравнение H&E и ИНС (при увеличении 10 $\times$ ) срезов опухоли U87 из одной группы мышей, демонстрирующих высокую экспрессию FAP (коричневое окрашивание) и отсутствие экспрессии PSMA (нет окрашивания), и в опухоли PSMA+ PC3 PIP со средней экспрессией FAP и высокой экспрессией PSMA. Значимость определяли посредством непарного t-критерия;

На Фиг.12А, Фиг.12В, Фиг.12С, Фиг.12D, Фиг.12Е и Фиг.12F представлено: Фиг.12А. Эксперимент 2: схема; Фиг. 12В, Количественная визуализация посредством ПЭТ и анализ области наблюдения (ROI) для <sup>64</sup>Cu-FAP-L1 у мышей, имеющих опухоль SK-MEL-24 (n=4/группа). Поглощение опухолью указано черной стрелкой. Фиг.12С. Блокада рецепторов: выделенная точками область опухоли (красный), почки (желтый) [совместную инъекцию нацеленного на PSMA ZJ43 или нацеленного на FAP FAPI-04 или аутоблокаду посредством FP-L1 (10 нмоль на мышью) проводили через 30 мин]. Отсутствие захвата почками при введении ZJ43 или не радиоактивно меченного FP-L1 указывает на специфичность связывания PSMA; Фиг.12D. Количественное представление данных ПЭТ/КТ; Фиг.12Е. Мышей умерщвляли для изучения биораспределения через 2 ч после визуализации. Данные биораспределения представлены в качестве процента инъецированной дозы на грамм ткани (%ID/г), среднее значение  $\pm$ SD. Фиг.12F. H&E для исследования морфологии (при увеличении 10 $\times$ ) и коричневое окрашивание (ИНС) для исследования экспрессии FAP и PSMA в той же группе мышей, использованной в этом эксперименте, демонстрирующее высокую экспрессию FAP и отсутствие экспрессии PSMA;

На Фиг.13А, Фиг.13В, Фиг.13С, Фиг.13D и Фиг.13Е представлена визуализация посредством ПЭТ всего тела мыши КРС с использованием <sup>64</sup>Cu-FP-L1, демонстрирующая локализацию панкреатических очагов повреждения. Фиг.13А. Эксперимент 3: схема; Фиг.13В. Совпадающее по возрасту здоровое однопометное животное (слева) и мышью КРС (справа) через 2 ч. Интенсивное поглощение в области живота (красные стрелки), почках (желтая выделенная точками область) и слюнных железах (красный круг); Фиг.13С. (слева) Визуализация флуоресценции в ближней инфракрасной области *ex vivo* отдельных тканей через 2 ч после введения IRDye800-FP-L1, демонстрирующая поглощение в поджелудочной железе (желтая выделенная точками область), метастатических очагах (желтые стрелки), и (справа) фотография тканей при белом освещении; Фиг.13D. Слева направо: Проводили окрашивание H&E (ткань полностью и при увеличении 40 $\times$ ), которое продемонстрировало присутствие очагов PDAC и PanIN; FAP-положительная ИНС (увеличение 10 $\times$ ) в случае PDAC; и FAP-негативные здоровые ткани. Фиг.13Е. PSMA-специфическое окрашивание срезов здоровой поджелудочной

железы и почки, и опухолевой ткани;

Фиг.14А, Фиг.14В и Фиг.14С представлено: Фиг.14А. Визуализация с использованием ПЭТ/КТ  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 у мышей, имеющих опухоль PSMA+ 786-О (n=2), демонстрирует интенсивное поглощение в выделенных точками областях опухоли (красный) и почек (желтый); Фиг.14В. Данные биораспределения представлены в качестве процента инъецированной дозы на грамм ткани (%ID/г), среднее значение  $\pm$ SD (n=4); Фиг.14С. Слева направо: микроскопическое изображение Н&Е и ИНС для опухолевых тканей той же группы мышей, демонстрирующее светлоклеточную морфологию (увеличение 10 $\times$ ) и положительное (коричневое) окрашивание на экспрессию FAP и PSMA в той же группе мышей, увеличение 10 $\times$ ;

На Фиг.15 представлена схема синтеза FP-L1;

На Фиг.16 представлена схема синтеза FP-L2;

На Фиг.17 представлены дозозависимые ответы (сигмовидные кривые) FP-L1 и FPL2 против указанных субстратов PSMA (NAAG), FAP и PREP (Z-Gly-Pro-AMC) и DPPIV (H-Gly-Pro-AMC), соответственно, в присутствии либо соответствующих рекомбинантных ферментов для FAP, PREP и DPPIV, либо клеточного лизата LNCaP для PSMA;

На Фиг.18 представлена статическая визуализация посредством ПЭТ мышей, имеющих опухоль U87, в период 1-4 ч после инъекции после введения  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1. Также проводили исследование блокирования с использованием совместной инъекции 50 нмоль FAPI-04, демонстрирующее значительное уменьшение опухоли и неспецифического поглощения тканями. Это испытание проводили в партии мышей с небольшой опухолью, которых подвергали исследованию биораспределения через 2 ч;

На Фиг.19 представлена последовательная визуализация с использованием ПЭТ и исследование биораспределения  $^{64}\text{Cu}$ -FPL2 через 24 ч;

На Фиг.20 представлен синтез IR800Dye-FP-L1; и

На Фиг.21 представлено окрашивание Н&Е легких, печени и желчного пузыря мыши КРС.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Описанное в настоящем описании изобретение описано более подробно ниже с ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых показаны некоторые, но не все, варианты осуществления описанного в настоящем описании изобретения. Везде подобные цифры относятся к подобным элементам. Описанное в настоящем описании изобретение может быть осуществлено в множестве различных форм и его не следует считать ограниченным вариантами осуществления, описанными в настоящем описании; скорее, эти варианты осуществления предоставлены для того, чтобы настоящее описание удовлетворяло требованиям законодательства. Действительно, специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение, станут очевидными многие модификации и другие варианты осуществления описанного в настоящем описании изобретения с использованием идей, представленных в описании ниже и на прилагаемых чертежах.

Таким образом, следует понимать, что описанное в настоящем описании изобретение не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления и что подразумевается, что в объем прилагаемой формулы изобретения включены модификации и другие варианты осуществления.

## I. ГЕТЕРОБИВАЛЕНТНЫЕ И ГОМОБИВАЛЕНТНЫЕ СРЕДСТВА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ АЛЬФА И/ИЛИ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЙ МЕМБРАННЫЙ АНТИГЕН

Белок активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) представляет собой интегральную мембранную сериновую протеазу типа II семейства пролилолигопептидаз, которое характеризуется их способностью расщеплять пептидную связь Pro-а.к. (где а.к. обозначает любую аминокислоту). FAP- $\alpha$  выполняет свою ферментативную функцию в качестве гомодимера. Было показано, что он играет роль в злокачественной опухоли посредством модификации биоактивных сигнальных пептидов через эту ферментативную активность (Kelly, et al., 2005; Edosada, et al., 2006). Экспрессия FAP- $\alpha$  была выявлена на поверхности фибробластов в строме, окружающей более 90% эпителиальных злокачественных опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, злокачественные опухоли молочной железы, ободочной и прямой кишки, кожи, предстательной железы, поджелудочной железы и т.п., и воспалительные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, артрит, фиброз и т.п., практически с отсутствием экспрессии в здоровых тканях. Были описаны ингибиторы, селективно нацеленные на FAP- $\alpha$  (Lo, et al., 2009; Tsai, et al., 2010; Ryabtsova, et al., 2012; Poplawski, et al., 2013; Jansen, et al., 2013; Jansen, et al., 2014).

Более конкретно, экспрессия FAP- $\alpha$  была выявлена на поверхности фибробластов в строме, окружающей >90% исследованных злокачественных опухолей, включая злокачественные опухоли молочной железы, ободочной и прямой кишки, кожи, предстательной железы и поджелудочной железы (Garin-Chesa, et al., 1990; Rettig, et al., 1993; Tuxhorn, et al., 2002; Scanlan, et al., 1994). Он является характерным маркером ассоциированных с карциномой фибробластов (CAF), которые играют ключевую роль в способствовании ангиогенезу, пролиферации, инвазии и ингибированию смерти опухолевых клеток (Allinen, et al., 2004; Franco, et al., 2010). В здоровых взрослых тканях экспрессия FAP- $\alpha$  ограничивается только областями ремоделирования тканей и заживления ран (Scanlan, et al., 1994; Yu, et al., 2010; Bae, et al., 2008; Kraman, et al., 2010). Кроме того, FAP- $\alpha$ -положительные клетки наблюдаются в ходе эмбриогенеза в областях хронического воспаления, артрита и фиброза, а также в саркомах мягких тканей и костей (Scanlan, et al., 1994; Yu, et al., 2010). Эти характеристики делают FAP- $\alpha$  потенциальной мишенью для визуализации и лучевой терапии при онкологических и воспалительных заболеваниях.

Поскольку FAP- $\alpha$  экспрессируется в строме опухоли, проводилось исследование антител против FAP для радиоиммунного таргетирования злокачественных опухолей, включая F19 мыши, сибротузумаб (гуманизированная версия антитела F19), ESC11,

ESC14 и другие (Welt, et al., 1994; Scott, et al., 2003; Fischer, et al., 2012). Антитела также продемонстрировали осуществимость визуализации воспаления, такого как ревматоидный артрит (Laverman, et al., 2015). Однако использование антител в качестве средств молекулярной визуализации имеет фармакокинетические ограничения, включая низкий клиренс из крови и нецелевых тканей (обычно 2-5 суток или более) и неспецифическое поглощение органами. Низкомолекулярные (LMW) средства демонстрируют более быструю фармакокинетику и более высокий специфический сигнал в клинически удобное время после введения. Также они могут быть без труда синтезированы в радиоактивно меченной форме и могут иметь более короткий путь до одобрения органами регулирования (Coenen, et al., 2010; Coenen, et al., 2012; Reilly, et al., 2015). Однако на сегодняшний день не описан LMW-лиганд с идеальными свойствами для радионуклидной визуализации FAP- $\alpha$ .

Аналогично, простатспецифический мембранный антиген (PSMA) представляет собой интегральный мембранный белок типа II, экспрессируемый на поверхности опухолей предстательной железы, в частности, при кастрационно-резистентном развернутом и метастазирующем заболевании (Huang, 2004; Schuelke, 2003). PSMA также экспрессируется в эндотелии новообразованных сосудов большинства солидных опухолей, таких как карцинома легкого, толстого кишечника, поджелудочной железы, почки и меланомы кожи, но не в нормальных сосудах (Liu, 1997; Chang, 1999), что делает его превосходной мишенью для визуализации и таргетной терапии этих злокачественных опухолей.

Настоящее изобретение относится, частично, к соединению, содержащему селективную часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , и селективную часть, нацеливающую на PSMA, которое может быть модифицировано оптическим красителем, хелатирующим радиометаллическим комплексом и другими радиоактивно мечеными простетическими группами, таким образом, обеспечивая платформу для визуализации и лучевой терапии, нацеленной на FAP- $\alpha$  и PSMA.

Радионуклидная молекулярная визуализация, включая позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ), является наиболее современным способом молекулярной визуализации без ограничений, связанных с проникновением в ткани. Вследствие его преимуществ высокой чувствительности и возможности количественного определения, радионуклидная молекулярная визуализация играет важную роль в клинических и доклинических исследованиях (Youn, et al., 2012; Chen, et al., 2014). Многие радионуклиды, в основном,  $\beta$ - и альфа-эмиттеры, исследованы для таргетной радиоиммунотерапии и включают как радиогалогены, так и радиометаллы (см. таблицу 1 для репрезентативных терапевтических радионуклидов).

Таблица 1. Репрезентативные терапевтические радионуклиды	
Эмиттеры $\beta$ -частиц	$^{90}\text{Y}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{177}\text{Lu}$ , $^{153}\text{Sm}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{188}\text{Re}$ , $^{67}\text{Cu}$ , $^{212}\text{Pb}$
Эмиттеры $\alpha$ -частиц	$^{225}\text{Ac}$ , $^{213}\text{Bi}$ , $^{212}\text{Bi}$ , $^{211}\text{At}$ , $^{212}\text{Pb}$

Эмиттеры Оже-электронов	$^{125}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$
-------------------------	--

Радиоизотопы, подходящие для применения в рамках описанного в настоящем описании изобретения, также включают, но не ограничиваются ими,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{130}\text{La}$ ,  $^{140}\text{La}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{88}\text{Y}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{72}\text{Se}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{101\text{m}}\text{Rh}$ ,  $^{119}\text{Sb}$ ,  $^{128}\text{Ba}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{197}\text{Hg}$ ,  $^{151}\text{Eu}$ ,  $^{153}\text{Eu}$ ,  $^{169}\text{Eu}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{199}\text{Ag}$ .

Флуоресцентные красители, пригодные для применения в рамках настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, ксантены, акридины, оксазины, цианины, стироловые красители, кумарины, порфины, флуоресцентные белки, перилены, бор-дипиррометены и фталоцианины.

В высокой степени эффективная и специфическая связывающая часть, нацеливающая на FAP- $\alpha$  и PSMA, позволяет использовать ее в радионуклидной визуализации и лучевой терапии. Настоящее изобретение относится к первому синтезу средств радионуклидной визуализации и лучевой терапии на основе этой части с двойным нацеливанием на FAP- $\alpha$  и PSMA.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к эффективным и селективным низкомолекулярным (LMW) лигандам FAP- $\alpha$ , т.е. селективному ингибитору FAP- $\alpha$  и селективному ингибитору PSMA, конъюгированным с оптическими красителями и группами радиоактивного мечения, включая хелаторы металлов и комплексы металлов, которые позволяют оптическую визуализацию *in vivo*, радионуклидную визуализацию (оптическая, ПЭТ и СПЕКТ) и лучевую терапию, нацеленную на FAP- $\alpha$  и PSMA.

Важно, что описанные в настоящем описании соединения могут быть модифицированы, например, конъюгированы, с группами мечения без значительной утраты их эффективности. Описанный в настоящем описании подход позволяет удобное мечение лиганда FAP- $\alpha$  и лиганда PSMA оптическими красителями и изотопами ПЭТ или СПЕКТ, включая, но не ограничиваясь ими,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ , для применения в связанной с FAP- $\alpha$  и/или PSMA визуализации. Кроме того, описанный в настоящем описании подход позволяет радиоактивное мечение нацеливающего на FAP- $\alpha$  и PSMA соединения радиотерапевтическими изотопами, включая, но не ограничиваясь ими,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  и  $^{67}\text{Ga}$ , для связанной с FAP- $\alpha$  и/или PSMA лучевой терапии.

#### A. Соединения

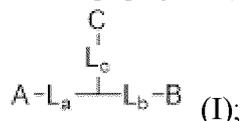
Настоящее изобретение относится к гетеробивалентному соединению, нацеливающему на простатспецифический мембранный антиген (PSMA) и белок активации фибробластов (FAP), которое может служить в качестве платформы для визуализации и лечения злокачественной опухоли. Были разработаны средства визуализации и терапевтические средства, независимо нацеленные на каждый из этих ассоциированных со злокачественной опухолью белков. Без связи с какой-либо конкретной теорией, полагают, что было необходимо объединить средства, нацеливающие

на PSMA и FAP, в одну платформу, поскольку они отражают разные аспекты опухоли и ее микроокружения.

Аспект визуализации может вовлекать различные способы, включая, например, оптическую визуализацию в ближней инфракрасной области, позитронно-эмиссионную томографию (PET), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT) и магнитно-резонансную томографию (MRI).

Терапевтический аспект может вовлекать различные терапевтические нуклиды, включая, но не ограничиваясь ими,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ , среди прочих. Также с платформой может использоваться химический токсин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



где:

A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

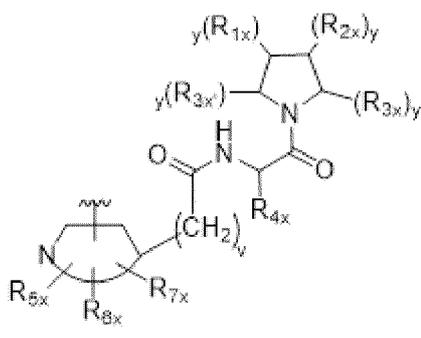
B представляет собой часть, нацеливающую на простатспецифический мембранный антиген (PSMA), или часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , где, если каждый из A и B является частью, нацеливающей на FAP- $\alpha$ , они могут быть одинаковыми или разными;

C представляет собой любую оптическую или радиоактивно меченную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализации с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) или лучевой терапии; и

каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с A, B и C, соответственно.

Подходящие специфичные к FAP- $\alpha$  нацеливающие части приведены в публикации международной патентной заявки PCT № WO2019/083990 A2, Yang et al., Imaging and Radiotherapeutic Agents Targeting Fibroblast-Activation Protein- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ), опубликованной 2 мая 2019 года, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В определенных вариантах осуществления часть, нацеливающая на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ ), имеет следующую структуру:



(A');

где каждый  $y$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

каждый из  $R_{1x}$ ,  $R_{2x}$  и  $R_{3x'}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$R_{3x}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-C(O)$ алкила,  $-C(O)$ арила-,  $C=C-C(O)$ арила,  $-C=C-S(O)_2$ арила,  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-PO_3H_2$  и 5-тетразолила;

$R_{4x}$  выбран из группы, состоящей из H, прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила,  $-(CH_2)_{q4}$ -арила и гидроксил-замещенного прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила, где  $q4$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

каждый из  $R_{5x}$ ,  $R_{6x}$  и  $R_{7x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-OH$ , оксо, галогена,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила,  $-NR_{8x}R_{9x}$ ,  $-OR_{12x}$ ,  $-Het_2$  и  $-Ar_2$ ; причем каждый  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена;

каждый из  $R_{8x}$ ,  $R_{9x}$  и  $R_{12x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-OH$ , галогена,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила и  $-Ar_3$ ;

каждый из  $R_{10x}$ ,  $R_{11x}$ ,  $R_{13x}$  и  $R_{14x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-OH$ , галогена,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила; каждый из  $Ar_1$ ,  $Ar_2$  и  $Ar_3$  независимо представляет собой 5- или 6-членный ароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый из  $Ar_1$ ,  $Ar_2$  и  $Ar_3$  необязательно и независимо замещен 1-3 заместителями, выбранными из  $-NR_{10x}R_{11x}$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$Het_2$  представляет собой 5- или 6-членный неароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;  $Het_2$  необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из  $-NR_{13x}R_{14x}$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$v$  равен 0, 1, 2 или 3; и



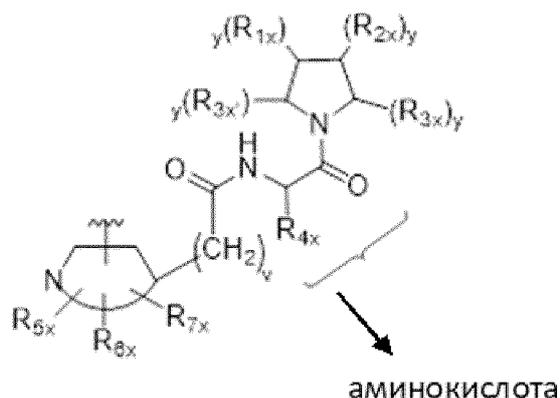
обозначает 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, причем указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S;

где  обозначает точку присоединения FAP- $\alpha$ -связывающего лиганда к линкеру  $L_3$ , где точка присоединения может быть на любом из атомов углерода его 5-10-

членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла;

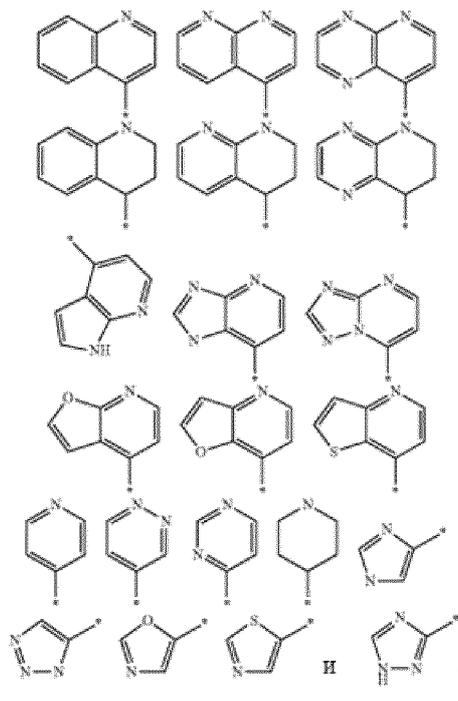
и ее стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления линкер между 5-10-членным N-содержащим ароматическим или неароматическим моно- или бициклическим гетероциклом и кольцом пирролидина происходит из аминокислоты, например, глицина, аланина, фенилаланина, валина, серина и треонина:



В конкретных вариантах осуществления  $R_{4x}$  выбран из группы, состоящей из H (глицин),  $-CH_3$  (аланин),  $-CH_2$ -фенила (фенил аланин),  $-CH(CH_3)_2$  (валин),  $-CH_2-OH$  (серин) и  $-CH(OH)CH_3$  (треонин).

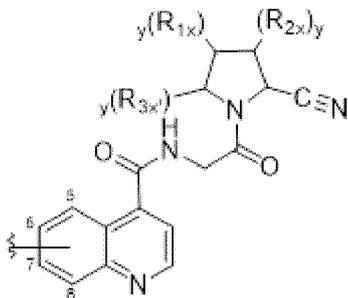
В определенных вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из:



где \* обозначает точку присоединения 5-10-членного N-содержащего

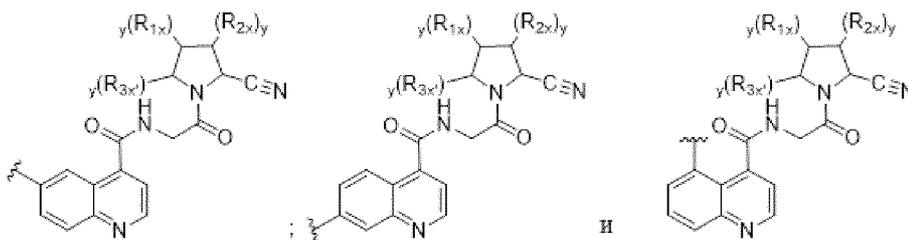
ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла к  $-(\text{CH}_2)_v-$ .

В более конкретных вариантах осуществления А представляет собой или А и В представляют собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:

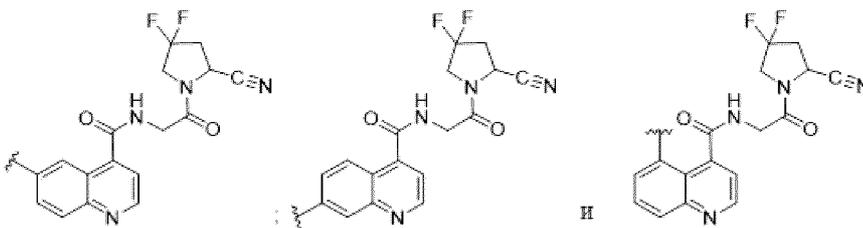


где  обозначает точку присоединения FAP- $\alpha$ -связывающего лиганда к линкеру L<sub>3</sub>, где точка присоединения может находиться на любом из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и ее стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В еще более конкретных вариантах осуществления А или А и В в каждом случае выбраны из группы, состоящей из:

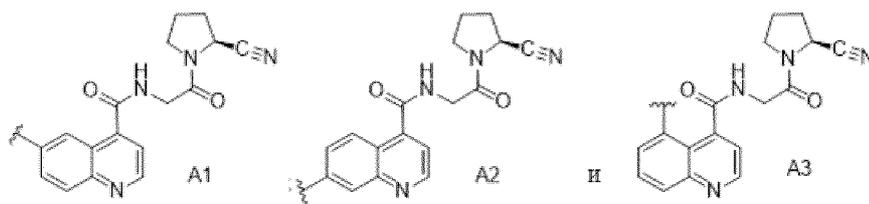


В еще более конкретных вариантах осуществления А или А и В в каждом случае выбраны из группы, состоящей из:

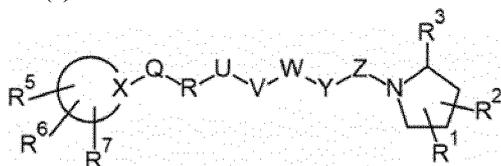


и их стереоизомеров.

В еще более конкретных вариантах осуществления А или А и В в каждом случае выбраны из группы, состоящей из:



Подходящие ингибиторы FAP описаны в международной патентной заявке РСТ № WO2019/154886, FAP Inhibitor, Haberkorn et al., опубликованной 15 августа 2019 года, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Репрезентативные лиганды FAP, линкеры и репортерные части включают соединения формулы (I):



где:

Q, R, U, V, W, Y, Z индивидуально присутствуют или отсутствуют при условии, что по меньшей мере три из Q, R, U, V, W, Y, Z присутствуют;

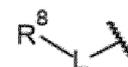
Q, R, U, V, W, Y, Z независимо выбраны из группы, состоящей из O, CH<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>, C=O, C=S, C=NR<sup>4</sup>, HCR<sup>4</sup> и R<sup>4</sup>CR<sup>4</sup>, при условии, что два кислородных атома не являются непосредственно соседними друг с другом;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из -H, -OH, галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-C<sub>1-6</sub>-алкила, -S-C<sub>1-6</sub>-алкила;

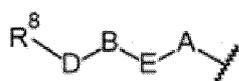
R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из -H, -CN, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(O)-алкила, -C(O)-арила-, -C=C-C(O)-арила, -C=C-S(O)<sub>2</sub>-арила, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> и 5-тетразолила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из -H, -C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-C<sub>1-6</sub>-алкила, -S-C<sub>1-6</sub>-алкила, алкенила, гетероалкенила, циклоалкенила, циклогетероалкенила, алкинила, арила и -C<sub>1-6</sub>-аралкила, причем каждый указанный -C<sub>1-6</sub>-алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из -OH, оксо, галогена, и необязательно соединен с Q, R, U, V, W, Y или Z;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из -H, галогена и C<sub>1-6</sub>-алкила;



R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из -H, и



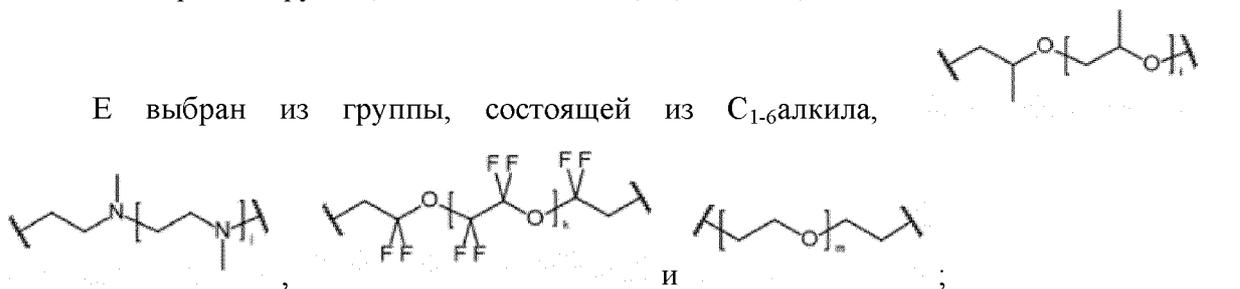
при условии, что R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не являются одновременно H, где L представляет собой линкер, где D, A, E и B индивидуально присутствуют или отсутствуют, предпочтительно где по меньшей мере A, E и B присутствуют, где, когда

они присутствуют:

D представляет собой линкер;

A выбран из группы, состоящей из NR<sup>4</sup>, O, S и CH<sub>2</sub>;

E выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила,



и

где i равен 1, 2 или 3;

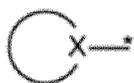
где j равен 1, 2 или 3;

где k равен 1, 2 или 3;

где m равен 1, 2 или 3;

B выбран из группы, состоящей из S, NR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>-O, NR<sup>4</sup>-C<sub>1-6</sub>-алкила, NR<sup>4</sup>-C<sub>1-6</sub>-алкил-NR<sup>4</sup> и 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла, предпочтительно дополнительно содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N, и S, предпочтительно дополнительно содержащего 1 или 2 атома азота, предпочтительно где NR<sup>4</sup>-C<sub>1-6</sub>-алкил-NR<sup>4</sup> и N-содержащий гетероцикл замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила, арила, C<sub>1-6</sub>-аралкила, и

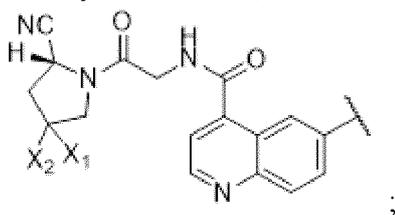
R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из радиоактивной части, хелатирующего агента, флуоресцентного красителя, контрастного средства и их комбинаций;



представляет собой 1-нафтильную часть или 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, где между атомом N и X присутствует 2 атома кольца; причем указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S; и X представляет собой атом C;

или их фармацевтически приемлемый таутомер, рацемат, гидрат, сольват или соль.

В определенных вариантах осуществления A представляет собой часть, нацеливающую на FAP-α, или лиганд, имеющий структуру:

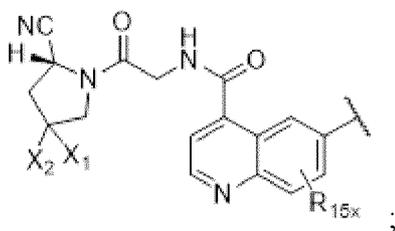


где каждый из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо представляет собой H или F.

В конкретных вариантах осуществления ингибитор FAP, описанный в

WO2019/154886, представляет собой соединение, включающее лиганд FAP, линкер и репортерную часть, описанные в одной или нескольких из Таблицы 1, Таблицы 2, Таблицы 3, Таблицы 4 и Таблицы 5, или любое соединение, описанное со стр.44, строка 1, по стр.75, строка 6, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки, включая, но не ограничиваясь ими, FAPI-1, FAPI-2, FAPI-3, FAPI-4, FAPI-5, FAPI-6, FAPI-7, FAPI-8, FAPI-9, FAPI-10, FAPI-11, FAPI-12, FAPI-13, FAPI-14, FAPI-15, FAPI-16, FAPI-17, FAPI-18, FAPI-19, FAPI-20, FAPI-21, FAPI-22, FAPI-23, FAPI-24, FAPI-25, FAPI-26, FAPI-27, FAPI-28, FAPI-29, FAPI-30, FAPI-31, FAPI-32, FAPI-33, FAPI-34, FAPI-35, FAPI-36, FAPI-37, FAPI-38, FAPI-39, FAPI-40, FAPI-41, FAPI-42, FAPI-43, FAPI-44, FAPI-45, FAPI-46, FAPI-47, FAPI-48, FAPI-49, FAPI-50, FAPI-51, FAPI-52, FAPI-53, FAPI-54, FAPI-55, FAPI-56, FAPI-57, FAPI-58, FAPI-60, FAPI-61, FAPI-62, FAPI-63, FAPI-64, FAPI- FAPI-65, FAPI-66, FAPI-67, FAPI-68, FAPI-69, FAPI-70, FAPI-71, FAPI-72, FAPI-73, FAPI-74, FAPI-75, FAPI-76, FAPI-77, FAPI-78 и FAPI-79, каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления лиганд FAP- $\alpha$  включает каркас в виде замещенного (4-хинолиноил)-глицил-2-цианопирролидина, описанный в Jansen et al., Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidin Scaffold. ACS Med Chem Lett. 2013 Mar 18;4(5):491-6; Jansen et al., Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidin inhibitory of fibroblast activation protein (FAP). J Med Chem. 2014 Apr 10;57(7):3053-74, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Такие лиганды FAP- $\alpha$  включают следующую структуру:

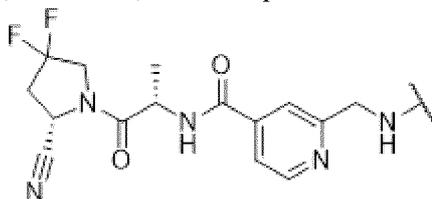


где:

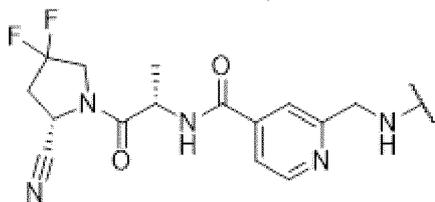
каждый из  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой H или F; и

$R_{15x}$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила, галогена, тригалометоксила,  $C_{1-6}$  алкоксила и 4-метоксифенила.

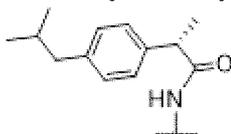
Также включены лиганды FAP, описанные в Roy et al., Design and validation of fibroblast activation protein alpha targeted imaging and therapeutic agents, Theranostics 2020, 10 (13), 5778-5789, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, включая, но не ограничиваясь ими:



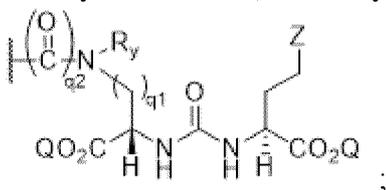
В определенных вариантах осуществления А или А и В в каждом случае представляют собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:



В других вариантах осуществления В представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:



где:

Z представляет собой тетразол или CO<sub>2</sub>Q;

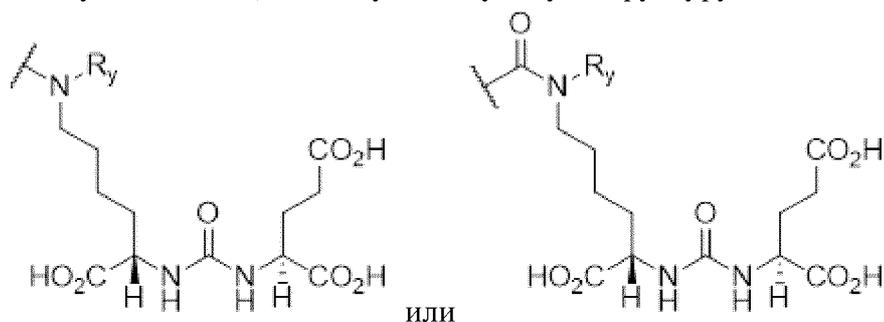
Q представляет собой H или защитную группу;

q<sub>1</sub> представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5;

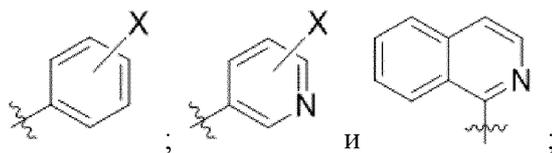
q<sub>2</sub> представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1; и

R<sub>y</sub> независимо представляет собой H или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q<sub>3</sub></sub>-R<sub>y1</sub>, где q<sub>3</sub> представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и R<sub>y1</sub> выбран из группы, состоящей из замещенного арила, замещенного пиридина и незамещенного изохинолина;

В более конкретных вариантах осуществления В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:



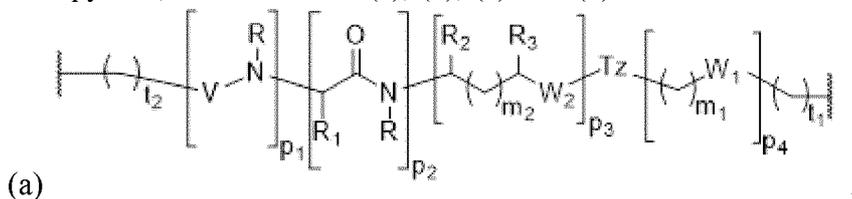
В определенных вариантах осуществления R<sub>y1</sub> выбран из группы, состоящей из:



где X независимо выбран из группы, состоящей из Br,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{80\text{m}}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , I,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , At и  $^{211}\text{At}$ .

Подходящие линкеры описаны в публикации патентной заявки США № US2011/0064657 A1, "Labeled Inhibitors of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA), Biological Evaluation, and Use as Imaging Agents", опубликованной 17 марта 2011 года, Pomper et al., и публикации патентной заявки США № US2012/0009121 A1, "PSMA-Targeting Compounds and Uses Thereof", опубликованной 12 января 2012 года, Pomper et al, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

В определенных вариантах осуществления каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  индивидуально выбран из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



где:

$p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  могут иметь любой порядок;

каждый из  $t_1$  и  $t_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый из  $p_1$ ,  $p_3$  и  $p_4$  независимо равен 0 или 1;

$p_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и, когда  $p_2$  равен 2 или 3, все  $R_1$  являются одинаковыми или отличающимися;

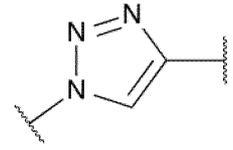
каждый из  $m_1$  и  $m_2$  представляет собой целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

$W_1$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -C(=O)-, -C(=O)-NR- и -NR-C(=O)-;

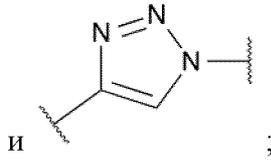
$W_2$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR-, -C(=O)-, -NRC(=O)-, -NR'C(=O)NR-, -NRC(=S)NR'<sub>2</sub>-, -NRC(=O)O-, -OC(=O)NR-, -OC(=O)-, -C(=O)NR-, -NR-C(=O)-, -C(=O)O-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- и -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>q</sub>, где q выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый R или R' независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил и -OR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где q является таким, как определено непосредственно выше;

Tz представляет собой триазольную группу, которая может присутствовать или

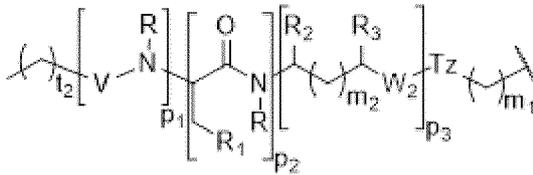


отсутствовать и, если она присутствует, выбрана из группы, состоящей из



каждый  $R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_{12}$  арил,  $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$  арил,  $-C_4-C_{16}$  алкиларил или  $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$  алкиларил; каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H и  $-CO_2R_5$ , где  $R_5$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_{12}$  арила и  $C_4-C_{16}$  алкиларила, где, когда один из  $R_2$  или  $R_3$  представляет собой  $CO_2R_5$ , тогда другой представляет собой H;

$V$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-NRC(S)-$  и  $-OC(O)-$ ;



(b)

где  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $Tz$ ,  $W_2$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $V$  являются такими, как определено в настоящем описании выше;

(c)  $-L_1-$ ,  $-L_2-L_3-$  или  $-L_1-L_2-L_3-$ , где:

$L_1$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

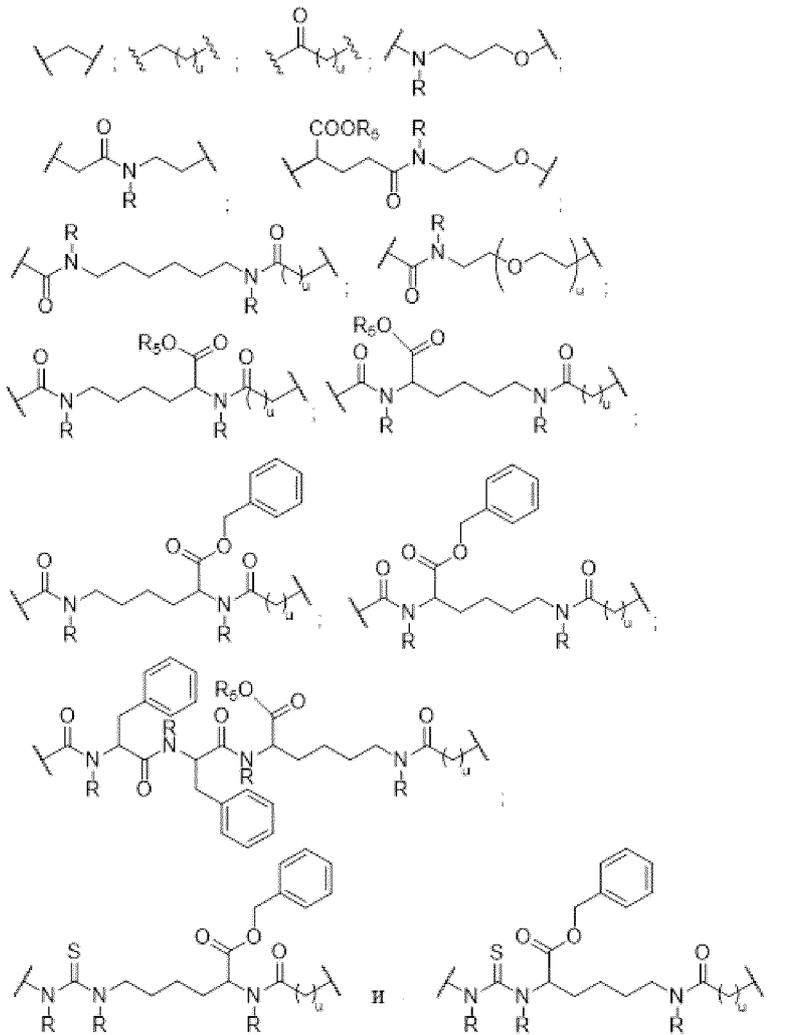
$L_2$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$  и

$L_3$  представляет собой  $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

где каждый  $q$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше; и

(d)  $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$  или  $-NR-(CH_2)_q-O-$ ; где каждый из  $q$  и  $R$  является таким, как определено в настоящем описании выше; и  $R_6$  представляет собой H или  $-COOR_5$ .

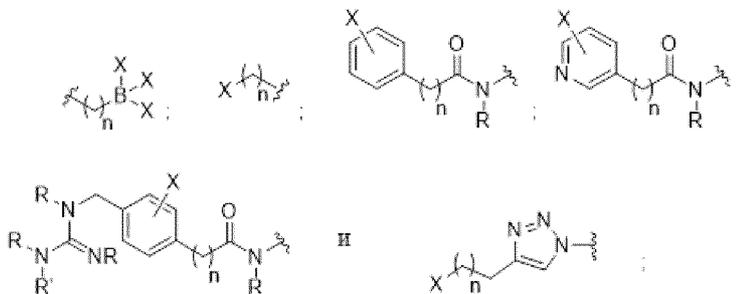
В более конкретных вариантах осуществления один или несколько из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  выбраны из группы, состоящей из:



где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше.

В определенных вариантах осуществления  $C$  представляет собой радиоактивно меченную простетическую группу, содержащую радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ .

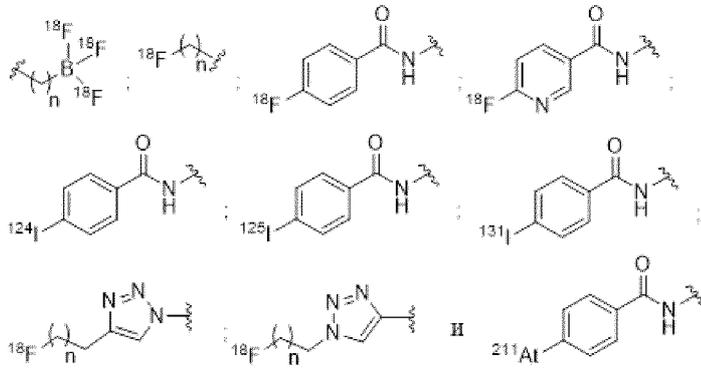
В более конкретных вариантах осуществления радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:



где каждый  $X$  независимо представляет собой радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ ; каждый из  $R$  и  $R'$  является таким, как определено в настоящем описании выше; и каждый  $n$  независимо представляет собой целое число,

выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

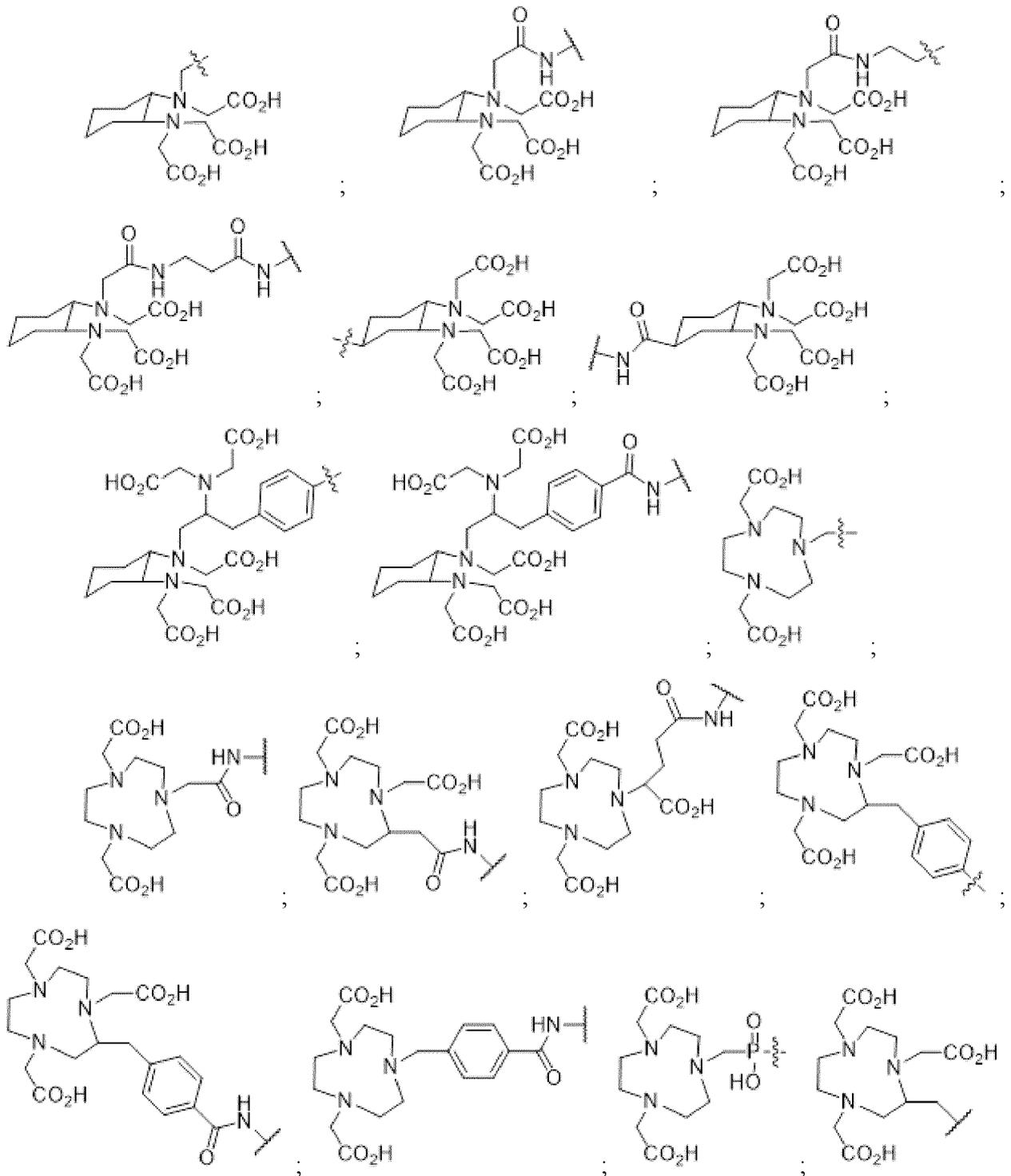
В других более конкретных вариантах осуществления радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

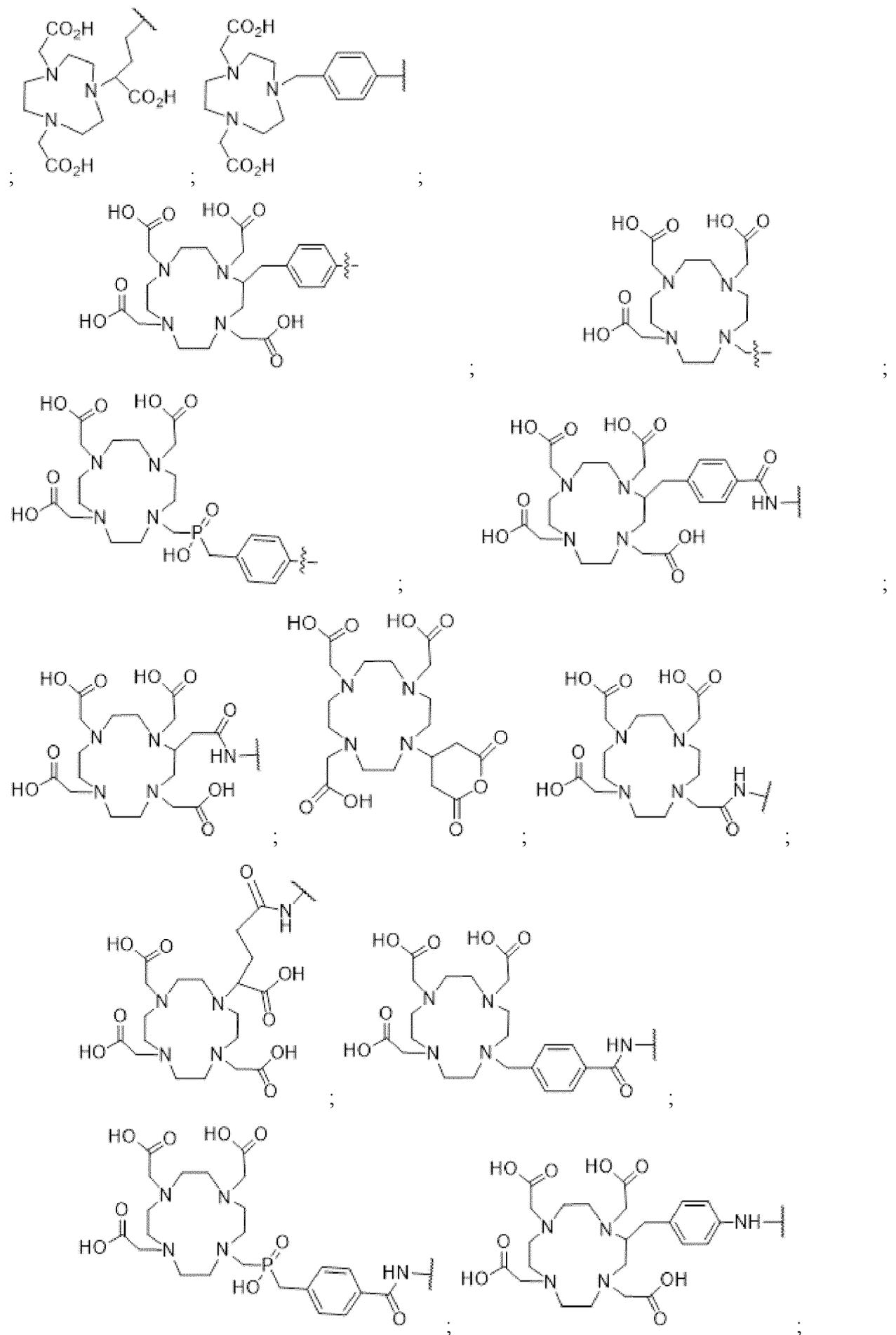


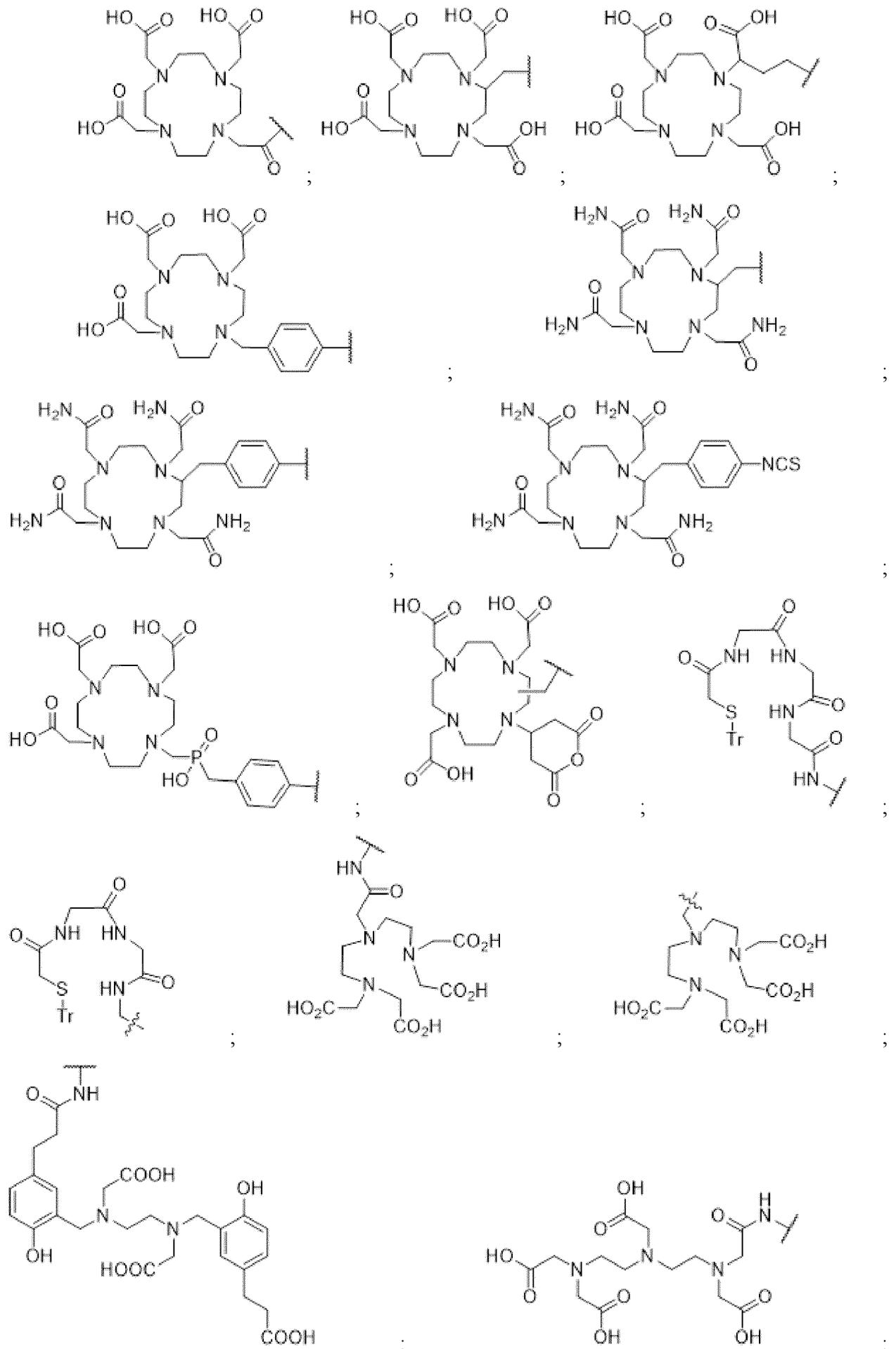
В определенных вариантах осуществления С включает хелатирующий агент. В более конкретных вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из DOTAGA (1,4,7,10-тетраазаацетилдодекан-1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), DOTA (1,4,7,10-тетраазаацетилдодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTASA (1,4,7,10-тетраазаацетилдодекан-1-(2-янтарная кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), CB-DO2A (10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаацетилдодекан), DEPA (7-[2-(бис-карбоксиметиламино)этил]-4,10-бис-карбоксиметил-1,4,7,10-тетрааза-ацетилдодекан-1-ил-уксусная кислота), 3p-C-DEPA (2-[(карбоксиметил)][5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаацетилдодекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота), TCMC (2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетра-(2-карбамоилметил)ацетилдодекан), оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-триазаацетилдодекан-5-S-(4-изотиоцианатобензил)-4,7,10-триуксусная кислота), p-NH<sub>2</sub>-Bn-Охо-DO3A (1-окса-4,7,10-тетраазаацетилдодекан-5-S-(4-аминобензил)-4,7,10-триуксусная кислота), TE2A ((1,8-N,N'-бис-(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазаацетилдодекан), MM-TE2A, DM-TE2A, CB-TE2A (4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазаацетилдодекан), CB-TE1A1P (4,8,11-тетраазаацетилдодекан-1-(метанфосфоновая кислота)-8-(метанкарбонозная кислота), CB-TE2P (1,4,8,11-тетраазаацетилдодекан-1,8-бис(метанфосфоновая кислота), TETA (1,4,8,11-тетраазаацетилдодекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазаацетилдодекан-N,N',N''-триуксусная кислота), NODAGA (1,4,7-триазаацетилдодекан,1-глутаровая кислота-4,7-уксусная кислота), NOTAGA (1,4,7-триазаацетилдодекан-1,4-диил)диуксусная кислота), DFO (Десфероксамин), NETA ([4-[2-(бис-карбоксиметиламино)этил]-7-карбоксиметил-[1.4.7]триазолон-1-ил]уксусная кислота), TACN-ТМ (N,N',N'', трис(2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазаацетилдодекан), Diamсар (1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазаацетилдодекан(6,6,6)эйкозан, 3,6,10,13,16,19-гексаазаацетилдодекан(6,6,6)эйкозан-1,8-диамин), Сарар (1-N-(4-аминобензил)-3,6,10,13,16,19-гексаазаацетилдодекан(6,6,6)эйкозан-1,8-диамин), AmBaSar (4-((8-амино-

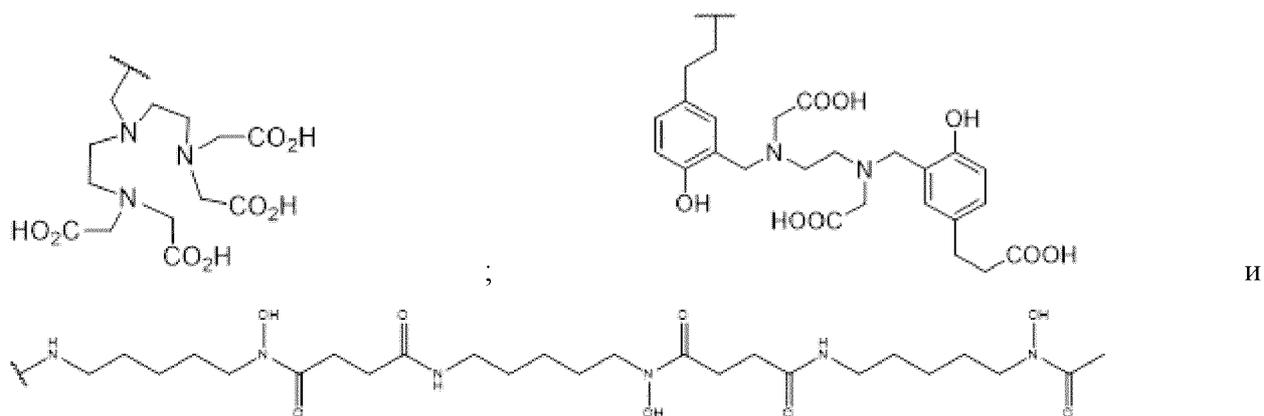
3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1-иламино)метил)бензойная кислота) и ВаВаSar.

В более конкретных вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:









Специалисту в данной области будет понятно, что коммерчески доступные хелатирующие агенты могут включать активирующие агенты, например, агенты, которые могут реагировать с первичным амином. Такие агенты включают, но не ограничиваются ими, N-гидроксисукцинимид (NHS), N-гидроксисульфосукцинимид (сульфо-NHS), ангидрид, малеинимид, N-бензил, 4-изотиоцианатбензил (p-NCS-Bz), NH<sub>2</sub>-MPAA, пропаргил, ТА, N-(2-аминоэтил)этанамид, NH<sub>2</sub>-PEG4 и гидрофильный спейсер dPEG, соединенный с тетрафторфениловым (TFP) эфиром. Эти агенты могут быть связаны с или являться частью линкера, который соединен с хелатирующим агентом.

В определенных вариантах осуществления хелатирующий агент дополнительно содержит радиоактивный металл. В конкретных вариантах осуществления радиоактивный металл выбран из группы, состоящей из <sup>60</sup>Cu, <sup>62</sup>Cu, <sup>64</sup>Cu, <sup>67</sup>Cu, <sup>203</sup>Pb, <sup>212</sup>Pb, <sup>225</sup>Ac, <sup>177</sup>Lu, <sup>99m</sup>Tc, <sup>68</sup>Ga, <sup>149</sup>Tb, <sup>86</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>111</sup>In, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>153</sup>Sm, <sup>89</sup>Zr, <sup>213</sup>Bi, <sup>212</sup>Bi, <sup>212</sup>Pb, <sup>67</sup>Ga, <sup>47</sup>Sc и <sup>166</sup>Ho.

В определенных вариантах осуществления C включает оптический краситель. В более конкретных вариантах осуществления оптический краситель включает флуоресцентный краситель. В более конкретных вариантах осуществления флуоресцентный краситель включает флуоресцентный краситель, который имеет испускание в ближней инфракрасной области спектра. В конкретных вариантах осуществления флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из полиметинового красителя, кумаринового красителя, ксантенового красителя и бордипиррометенового (BODIPY) красителя.

В определенных вариантах осуществления полиметиновый краситель выбран из группы, состоящей из карбоцианинового красителя, индокарбоцианинового красителя, оксакарбоцианинового красителя, тиакарбоцианинового красителя и мероцианинового красителя. В определенных вариантах осуществления ксантеновый краситель выбран из группы, состоящей из флуоресцеинового красителя и кумаринового красителя. В конкретных вариантах осуществления флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из:

BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TR, BODIPY TMR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650 и BODIPY 650/665;

Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7 и Cy7.5;

VivoTag-645, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, VivoTag-800;

Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680, Alexa Fluor 700, Alexa Fluor 750 и AlexaFluor790;

Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780;

DyLight 350, DyLight 405, DyLight 488, DyLight 547, DyLight 550, DyLight 594, DyLight 633, DyLight 647, DyLight 650, DyLight 680, DyLight 755 и DyLight 800;

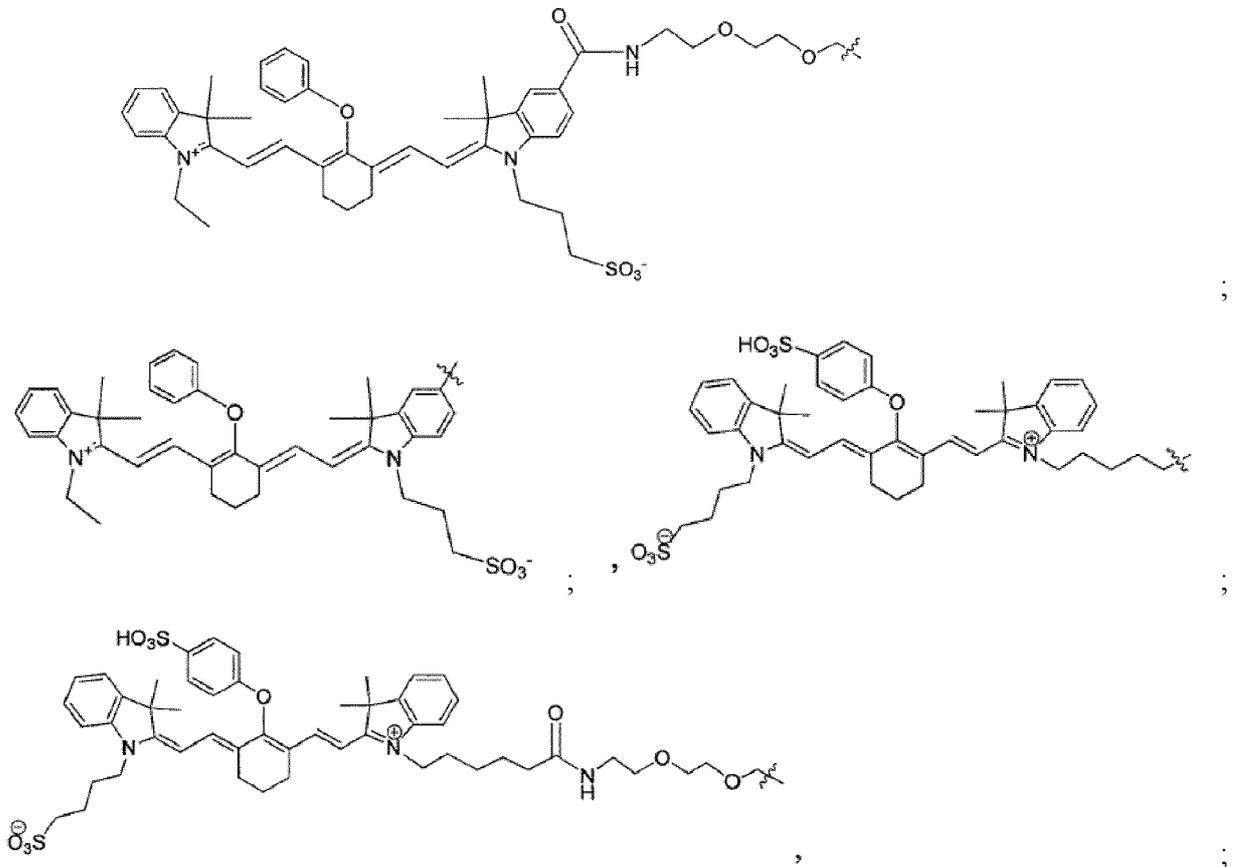
HiLyte Fluor 405, HiLyte Fluor 488, HiLyte Fluor 532, HiLyte Fluor 555, HiLyte™ Fluor 594, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750;

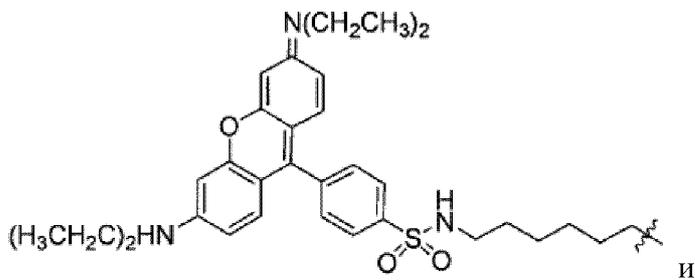
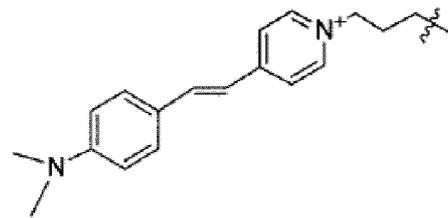
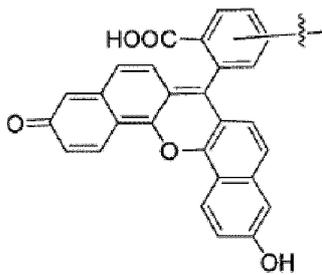
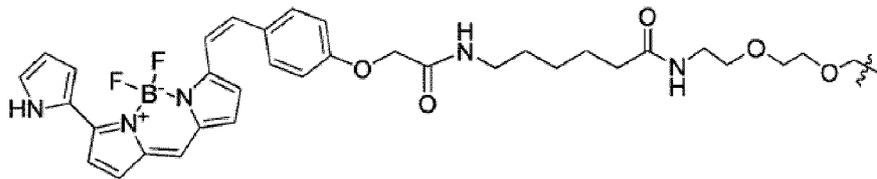
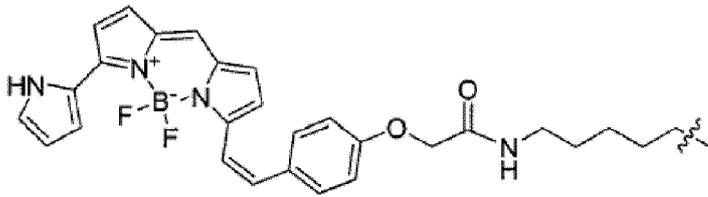
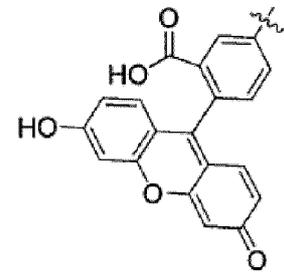
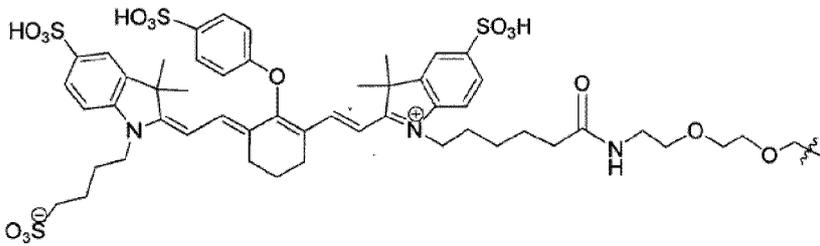
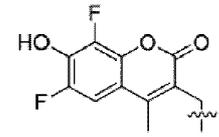
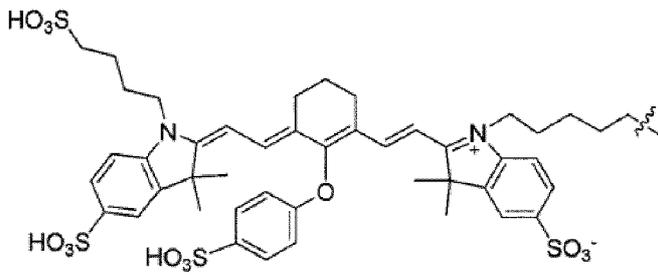
IR800 (диметил{4-[1,5,5-трис(4-диметиламинофенил)-2,4-пентадиенилиден]-2,5-циклогексадиен-1-илиден}аммония перхлорат),

IRDye 650, IRDye 680RD, IRDye 680LT, IRDye 700, IRDye 700DX, IRDye 750, IRDye 800, IRDye 800CW, IRDye 800RS; и

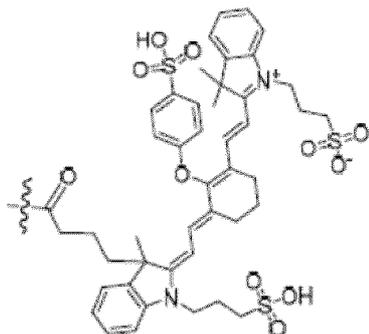
ADS1065A, ADS1075A, ADS775MI, ADS775MP, ADS775PI, ADS775PP, ADS780HO, ADS780WS, ADS785WS, ADS790WS, ADS795WS, ADS798SM, ADS800AT, ADS815EI, ADS830AT, ADS830WS, ADS832WS, ADS845MC и ADS920MC.

В более конкретных вариантах осуществления оптический краситель выбран из группы, состоящей из:





И



Подходящие флуоресцентные агенты и линкеры описаны в международной патентной заявке PCT № WO2018232280, PSMA Targeted Fluorescent Agents for Image Guided Surgery, Pomper et al., опубликованной 20 декабря 2018 года, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем описании соединения могут быть получены путем присоединения сульфоцианиновых красителей ближней ИК-области с замкнутой цепью к лигандам простатспецифического мембранного антигена через связь. Например, лиганды простатспецифического мембранного антигена, используемые в описанных в настоящем описании соединениях, могут быть синтезированы, как описано в публикации международной патентной заявки PCT № WO 2010/108125, Pomper et al., опубликованной 23 сентября 2010 года, которая включена в настоящее описание в полном объеме.

Соединения могут быть получены путем реакций между разными компонентами с образованием соединений, таких как соединения мочевины (-NRC(O)NR-), соединения тиомочевины (-NRC(S)NR-), амиды (-C(O)NR- или -NRC(O)-) или сложные эфиры (-C(O)O- или -OC(O)-). Соединения мочевины могут быть без труда получены посредством реакции между амином и изоцианатом, или между амином и активированным карбонамидом (-NRC(O)-). Соединения тиомочевины могут быть без труда получены путем реакции амина с изотиоцианатом. Амиды (-C(O)NR- или -NRC(O)-) могут быть без труда получены посредством реакций между аминами и активированными карбоновыми кислотами или сложными эфирами, такими как ацилгалогенидный или N-гидроксисукцинимидный сложный эфир. Карбоновые кислоты также могут быть активированы *in situ*, например, посредством реагента реакции сочетания, такого как карбодиимид или карбонилдиимидазол (CDI). Сложные эфиры могут быть получены путем реакции между спиртами и 20 активированными карбоновыми кислотами. Триазолы без труда получают путем реакции между азидом и алкином, необязательно в присутствии медного (Cu) катализатора.

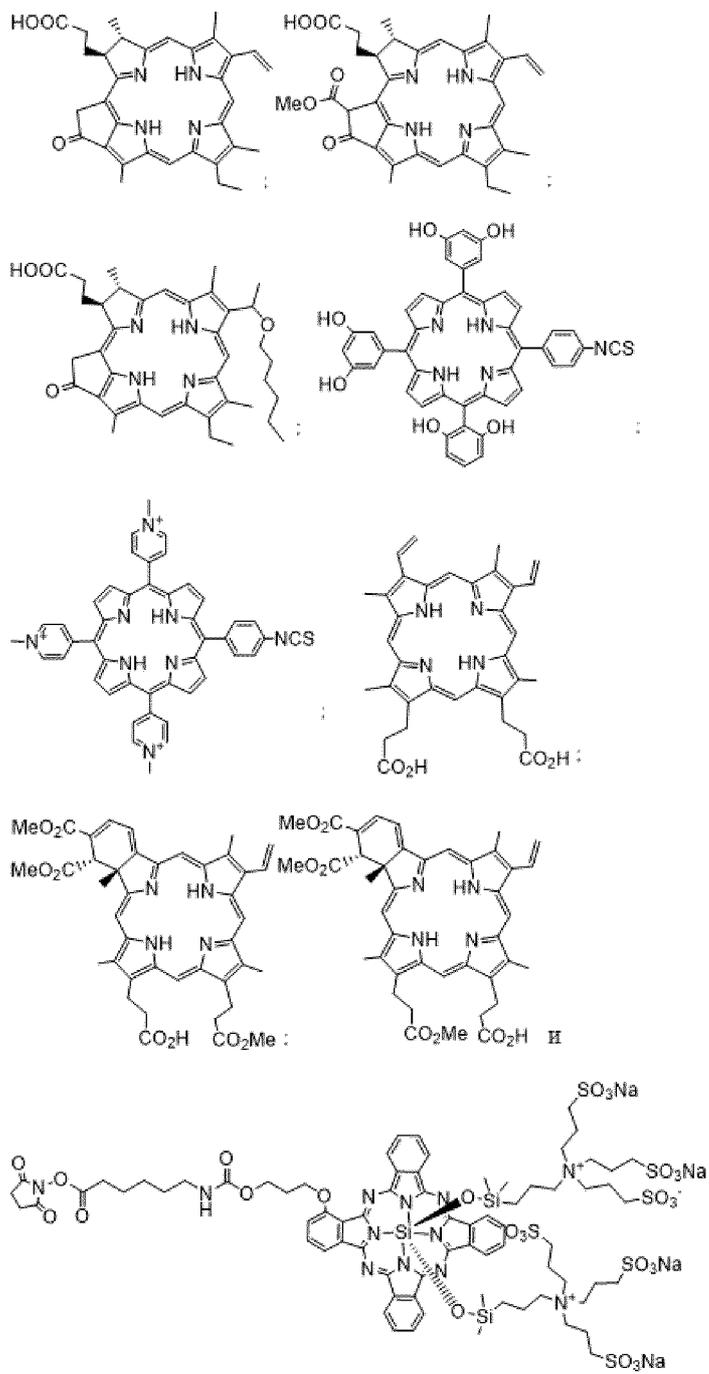
Лиганды простат-специфического мембранного антигена также могут быть получены путем последовательного добавления компонентов к предварительно полученным соединениям мочевины, таким как соединения лизин-мочевина-глутамат,

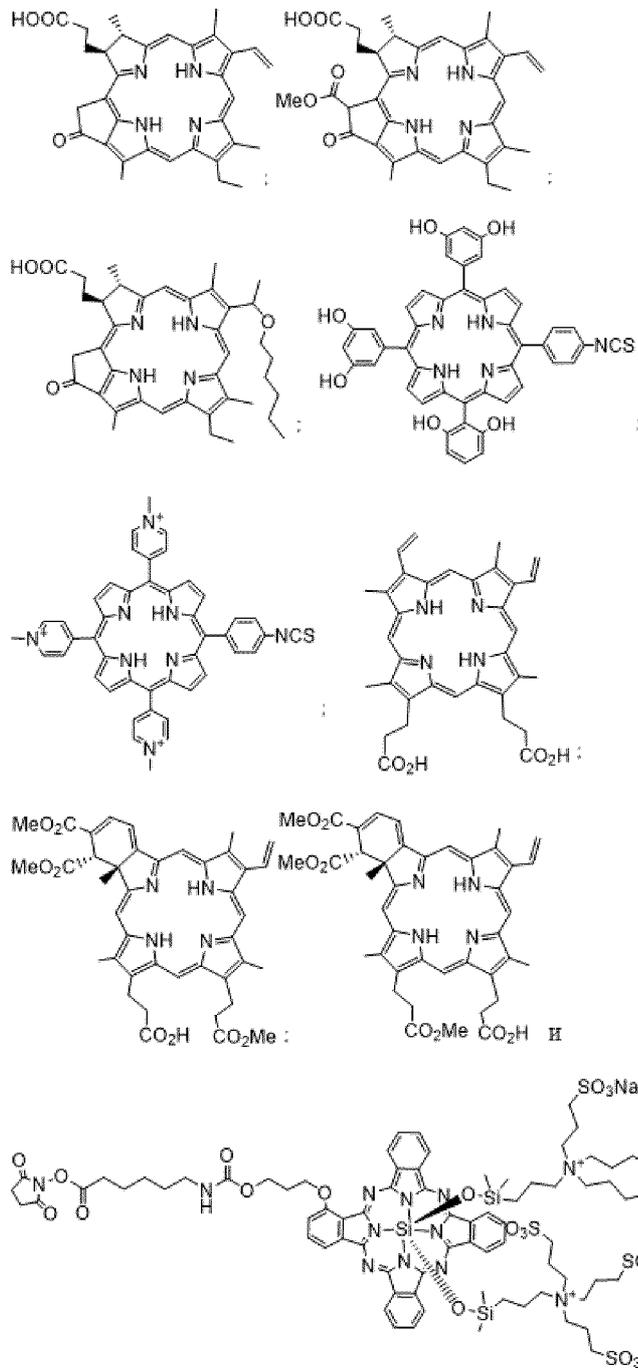
описанные в Banerjee et al. (J. Med. Chem. vol. 51, pp. 4504-4517, 2008). Также в качестве структурных элементов могут использоваться другие соединения на основе мочевины. Иллюстративный синтез сульфоцианиновых красителей ближней ИК-области с замкнутой цепью, используемых в описанных в настоящем описании композициях, описан в патенте США № 6887854 и патенте США № 6159657, включенных в настоящее описание в полном объеме. Кроме того, некоторые сульфоцианиновые красителя ИК с замкнутой цепью для настоящего изобретения являются коммерчески доступными, включая DyLight™ 800 (ThermoFisher).

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем описании соединения содержат флуоресцентный краситель и используются для фотоакустической визуализации опухолей. См., например, Zhang et al., Prostate-specific membrane antigen-targeted photoacoustic imaging of prostate cancer in vivo, J. of Biophotonics, 2018; 11:e201800021. Таким образом, в определенных вариантах осуществления С включает краситель, пригодный для применения в фотоакустической визуализации.

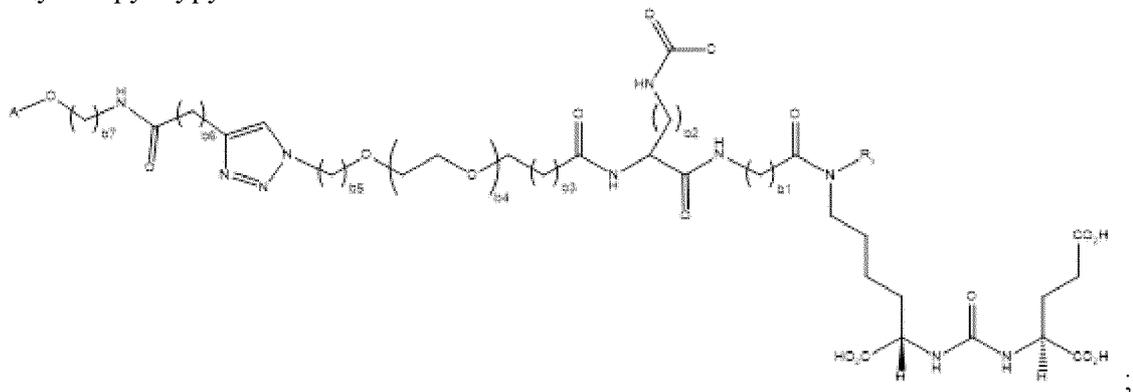
В определенных вариантах осуществления С включает фотосенсибилизатор. Фотодинамическая терапия (PDT) является минимально инвазивным способом лечения злокачественной опухоли и используется в клинике для повышения качества жизни пациентов со злокачественной опухолью и выживаемости. Однако отсутствие специфической доставки фотосенсибилизаторов является значительным ограничением PDT. Нетаргетная общепринятая фотодинамическая терапия не может доставлять фотосенсибилизаторы специфически в опухоль, и фотосенсибилизаторы часто циркулируют в организме долго после лечения и вызывают чувствительность к свету в течение нескольких месяцев.

Фотосенсибилизаторы на основе мочевины, которые нацелены на простатспецифический мембранный антиген (PSMA), для визуализации и таргетной терапии экспрессирующих PSMA опухолей и злокачественных опухолей описаны в международной патентной заявке PCT № WO2015057692, Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Photosensitizers for Photodynamic Therapy, Pomper et al., опубликованной 23 апреля 2015 года, и в патенте США № 10232058, Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Photosensitizers for Photodynamic Therapy, Pomper et al., выданном 19 марта 2019 года, каждый из которых включен в качестве ссылки в полном объеме.





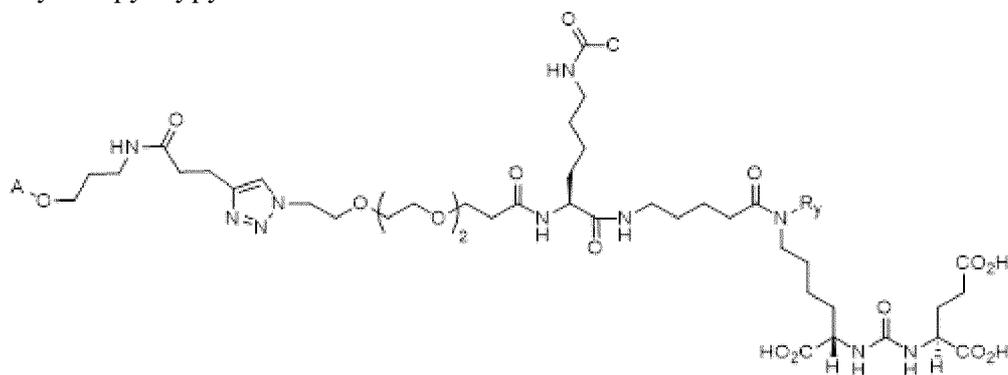
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



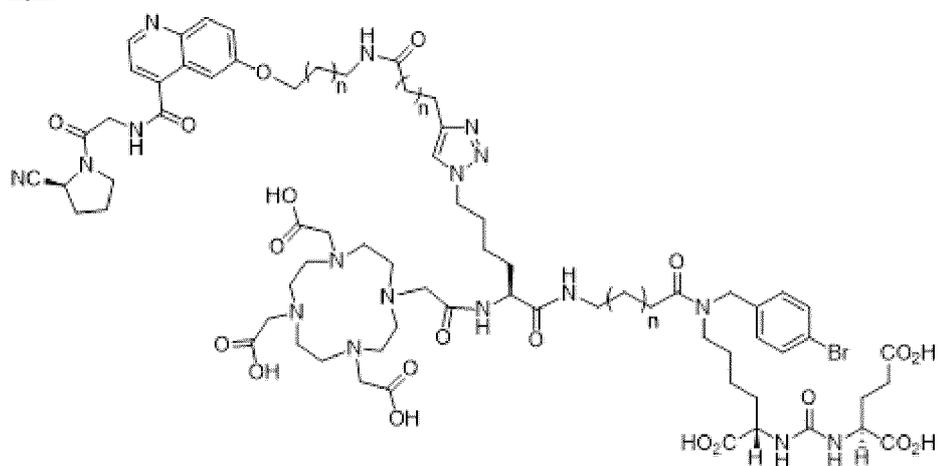
где каждый из  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $b_4$ ,  $b_5$ ,  $b_6$  и  $b_7$  независимо представляет собой целое

число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

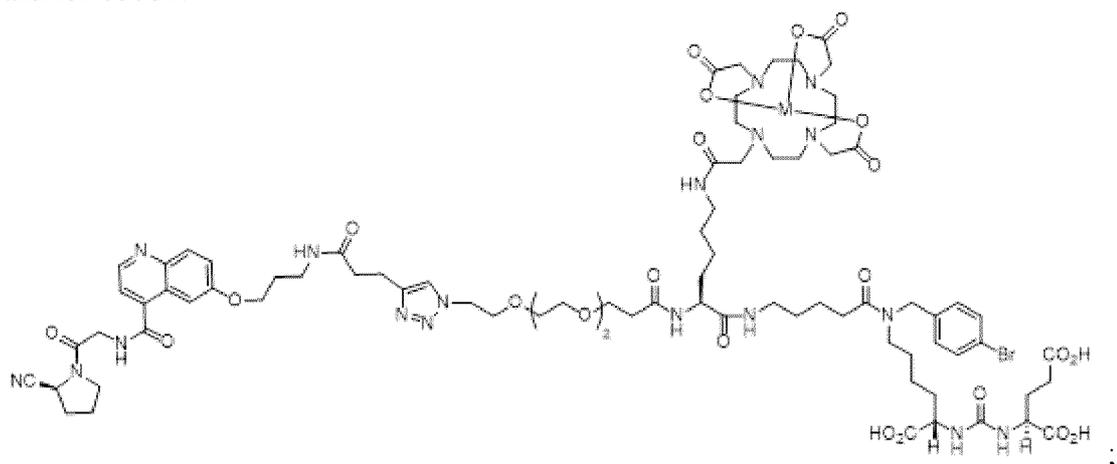
В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



или

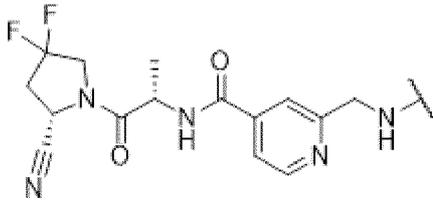


В более конкретных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:

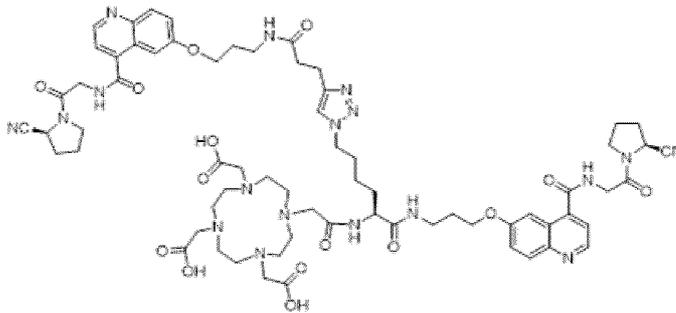
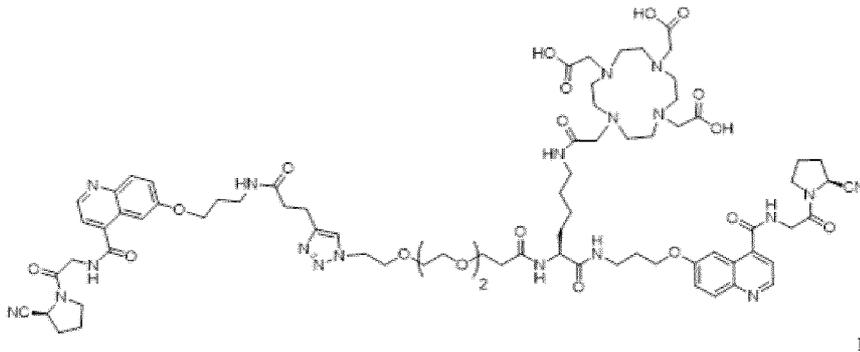


где M выбран из группы, состоящей из  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{64}\text{Cu}$ .

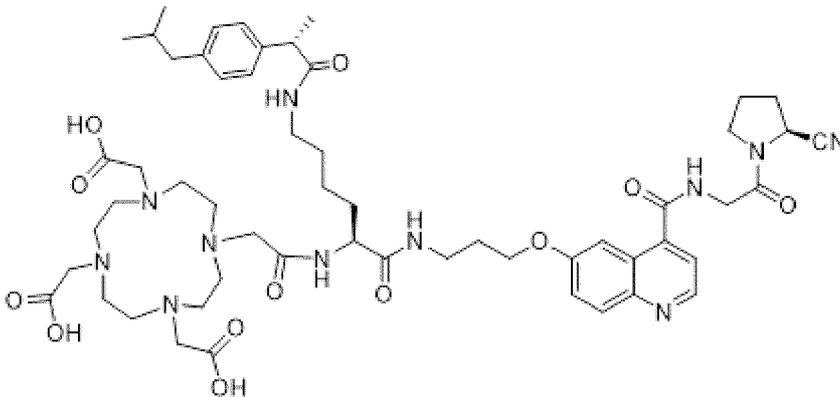
В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:



В конкретных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

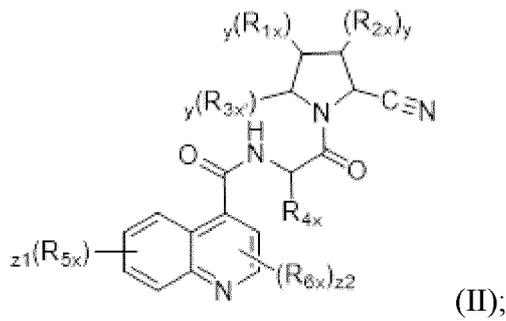


В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой:



В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или адъювантов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



где каждый  $y$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

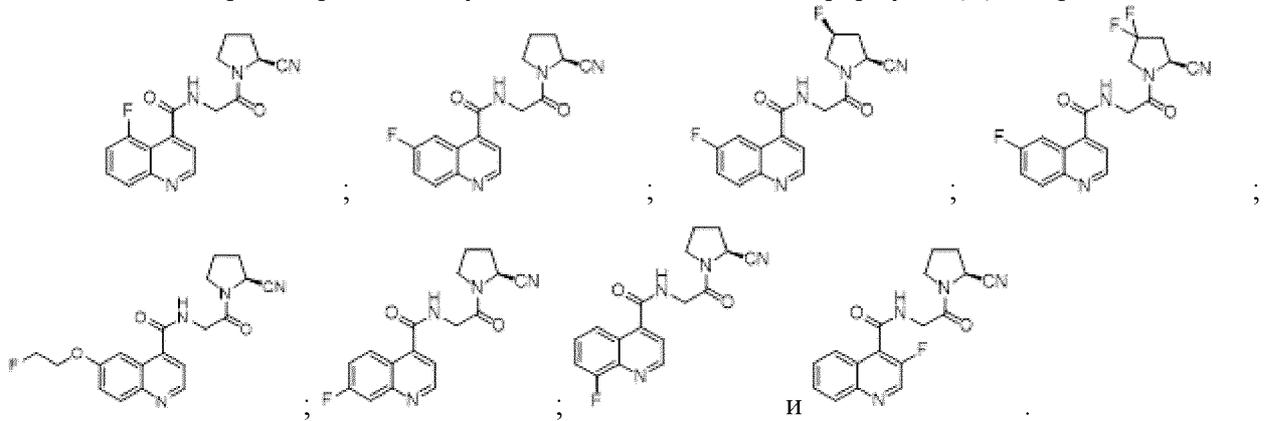
каждый из  $R_{1x}$ ,  $R_{2x}$  и  $R_{3x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$R_{4x}$  выбран из группы, состоящей из H, прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила,  $-(CH_2)_{q4}$ -арила и гидроксил-замещенного прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила, где  $q4$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

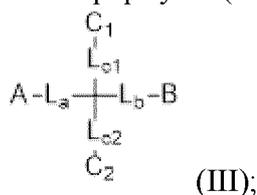
каждый из  $R_{5x}$  и  $R_{6x}$  независимо представляет собой H, галоген или  $-O-(CH_2)_{z3}-X_a$ , где  $z1$  представляет собой целое число от 0 до 4,  $z2$  представляет собой целое число от 0 до 2,  $z3$  представляет собой целое число от 1 до 6, и  $X_a$  представляет собой галоген, при условии, что  $R_{5x}$  и  $R_{6x}$  не могут быть оба H одновременно;

и его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из:



В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



где:

A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

B отсутствует или представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , где A и B могут быть одинаковыми или разными;

$C_1$  может отсутствовать или присутствовать и, когда он присутствует, представляет собой хелатирующую группу;

$C_2$  представляет собой простетическую группу;

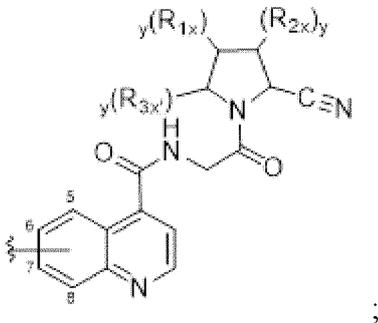
каждый из  $L_a$  и  $L_b$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с  $A$ ,  $B$ ,  $C_1$  и  $C_2$ ;

каждый из  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  независимо представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с  $A$ ,  $B$ ,  $L_a$  и  $L_b$ ;

где, если  $C_1$  отсутствует,  $L_{c1}$  также отсутствует и, где, если  $B$  отсутствует,  $L_b$  также отсутствует;

и его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям.

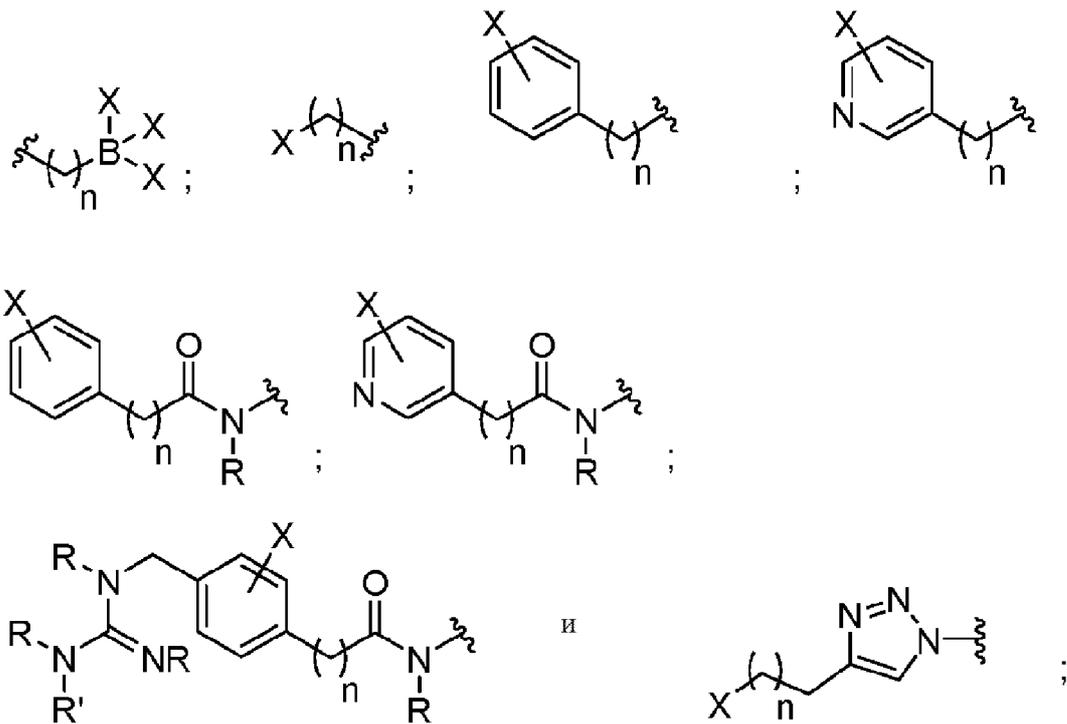
В некоторых вариантах осуществления  $A$  представляет собой или, если  $B$  присутствует, каждый из  $A$  и  $B$  представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:



где  обозначает точку присоединения FAP- $\alpha$ -связывающего лиганда к линкеру  $L_a$  и/или  $L_b$ , где точка присоединения может быть на любом из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и ее стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления  $C_2$  представляет собой простетическую группу, содержащую радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ .

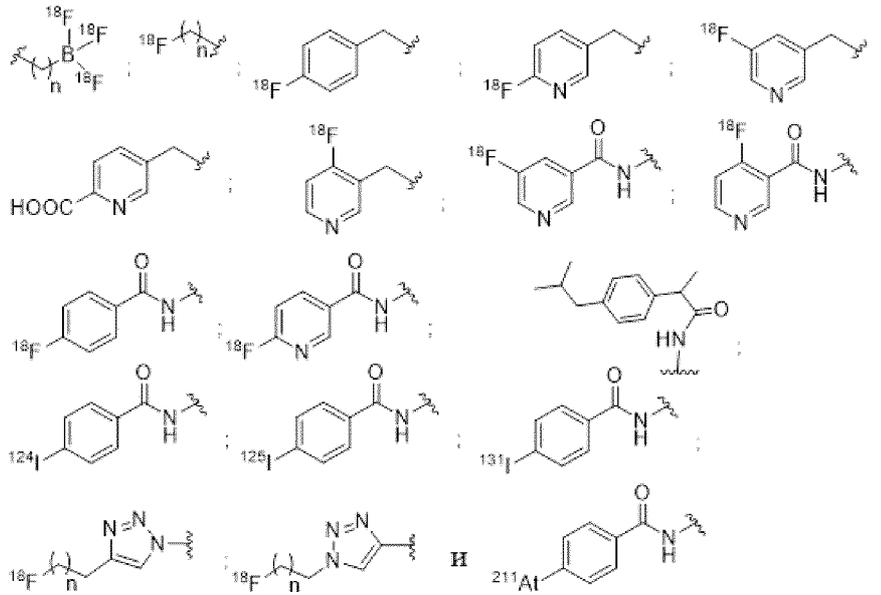
В некоторых вариантах осуществления простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:



где каждый X независимо выбран из прямого или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, -SO<sub>2</sub>, -C(=O)-, -C(=O)OR<sub>20</sub>, где R<sub>20</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из <sup>18</sup>F, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I и <sup>211</sup>At; каждый R и R' является таким, как определено в настоящем описании выше; и каждый n независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20, где каждый атом углерода алкиленовой цепи  может быть замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом.

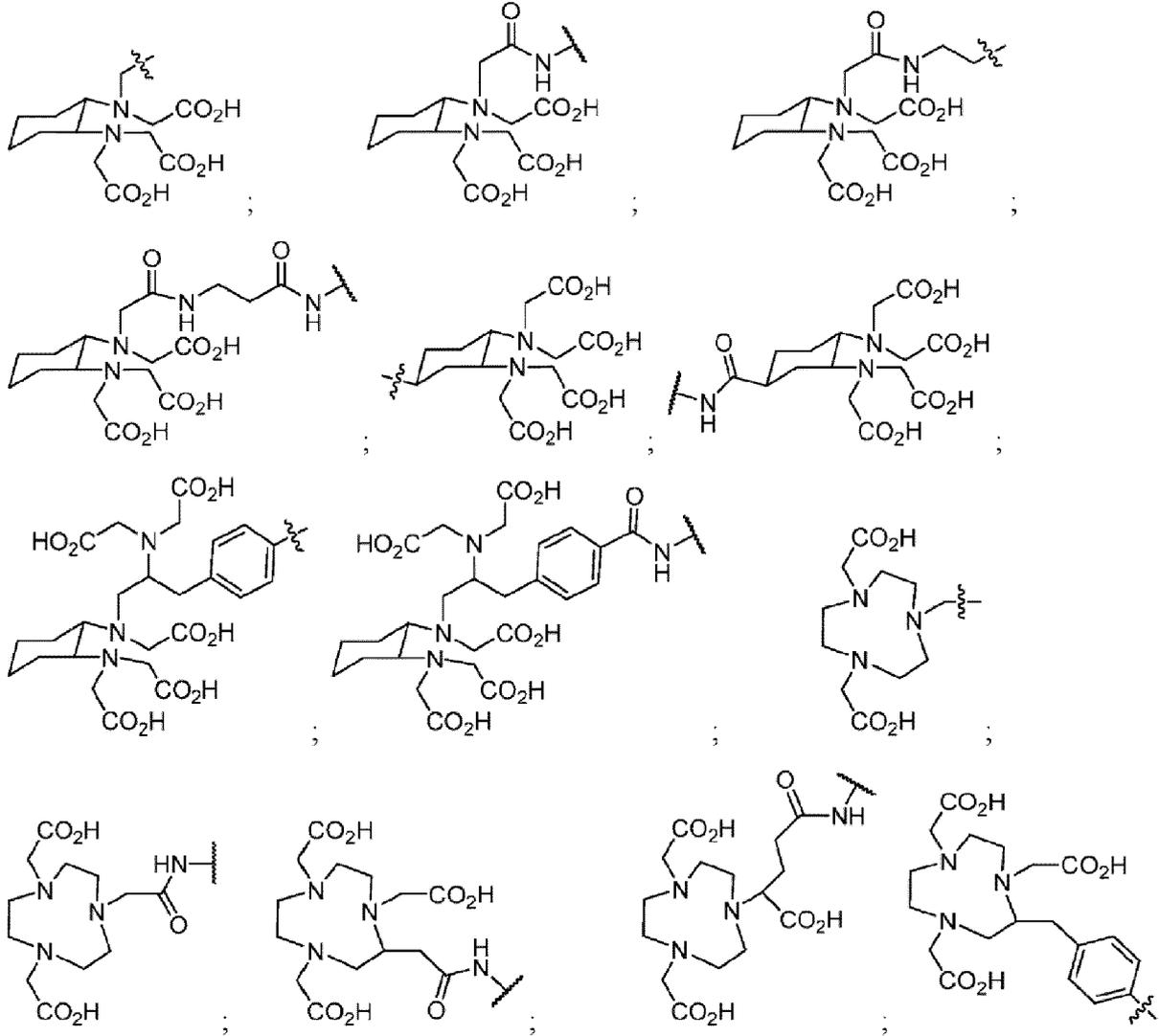
В некоторых вариантах осуществления протетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

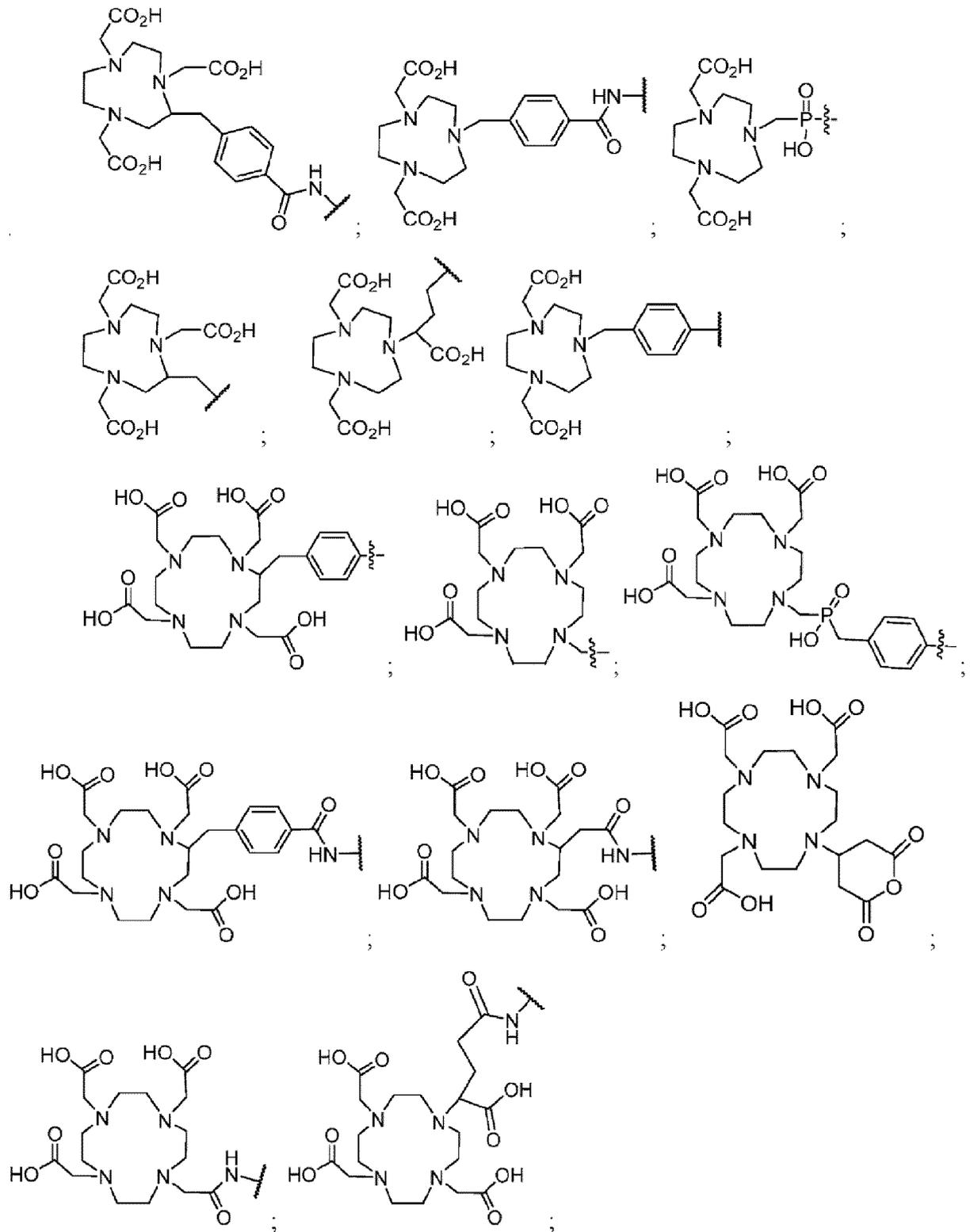


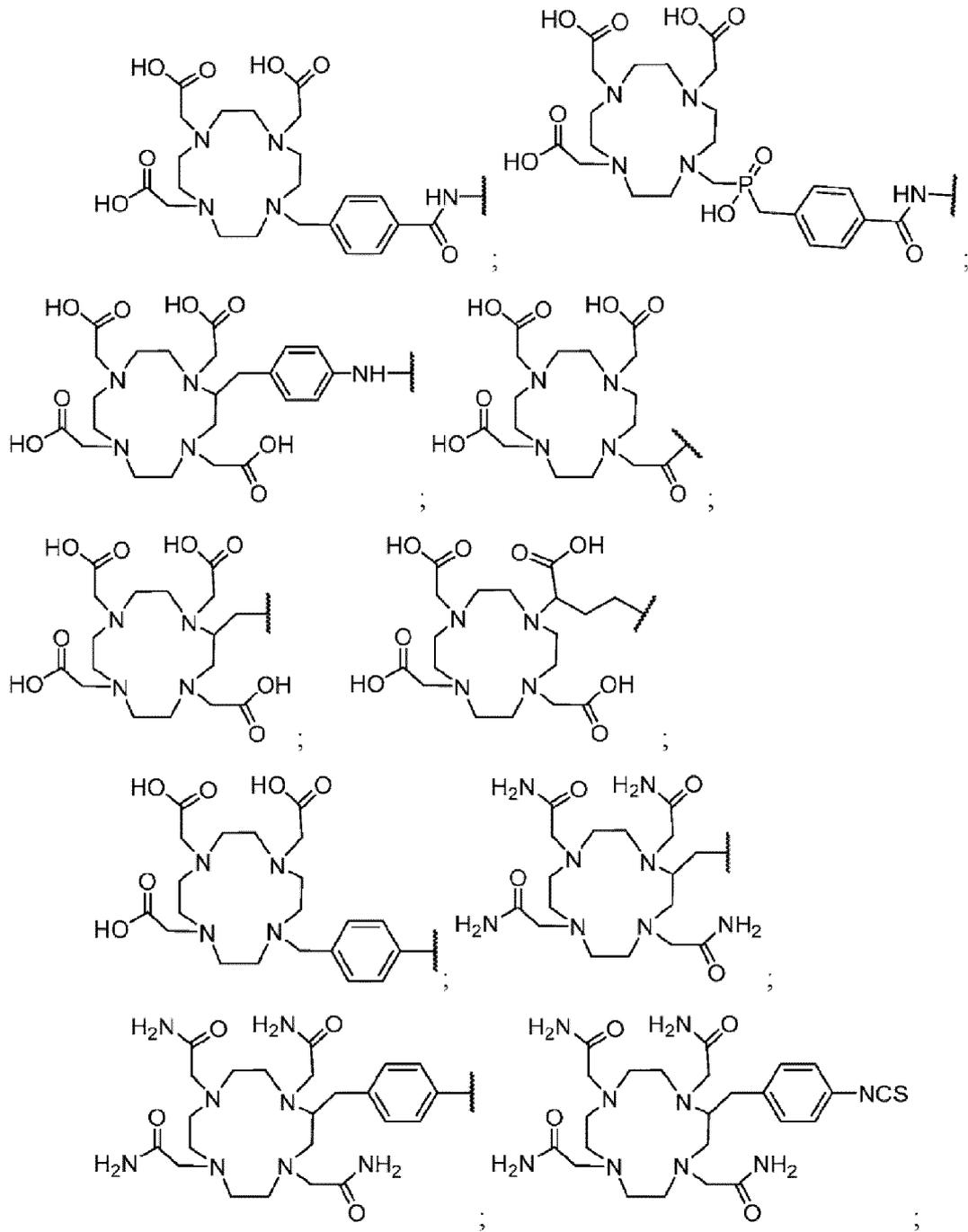
В некоторых вариантах осуществления  $C_1$  включает хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTAGA (1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), DOTA (1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTASA (1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1-(2-янтарная кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), CB-DO2A (10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазабицикло[5.5.2]тетрадекан), DEPA (7-[2-(бис-карбоксиметиламино)этил]-4,10-бис-карбоксиметил-1,4,7,10-тетраазаациклододец-1-ил-уксусная кислота)), 3p-C-DEPA (2-[(карбоксиметил)][5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота)), TCMC (2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетра-(2-карбамонилметил)циклододекан), оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-триазаациклододекан-5-S-(4-изотиоцианатбензил)-4,7,10-триуксусная кислота), p-NH<sub>2</sub>-Bn-оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-тетраазаациклододекан-5-S-(4-аминобензил)-4,7,10-триуксусная кислота), TE2A ((1,8-N,N'-бис-(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекан), MM-TE2A, DM-TE2A, CB-TE2A (4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан), CB-TE1A1P (4,8,11-тетраазаациклотетрадекан-1-(метанфосфоновая кислота)-8-(метанкарбоновая кислота), CB-TE2P (1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекан-1,8-бис(метанфосфоновая кислота), TETA (1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазаациклононан-N,N',N''-триуксусная кислота), NODA (1,4,7-триазаациклононан-1,4-диацетат); NODAGA (1,4,7-триазаациклононан-1-глутаровая кислота-4,7-уксусная кислота), NOTAGA (1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота, DFO (Десфероксамин), NETA ([4-[2-(бис-карбоксиметиламино)-этил]-7-карбоксиметил-[1.4.7]триазонан-1-ил]-уксусная кислота), TACN-TM (N,N',N'', трис(2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазаациклононан), Diamсар (1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло(6,6,6)эйкозан, 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), Sarar (1-N-(4-аминобензил)-3, 6,10,13,16,19-

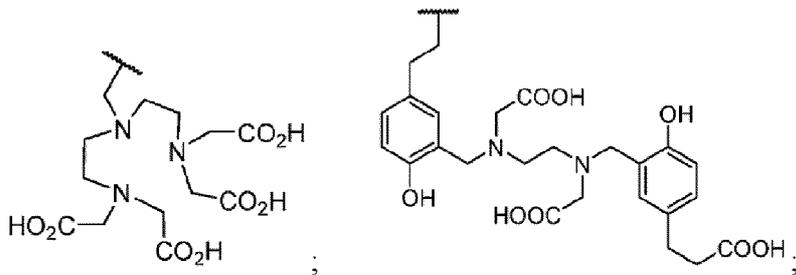
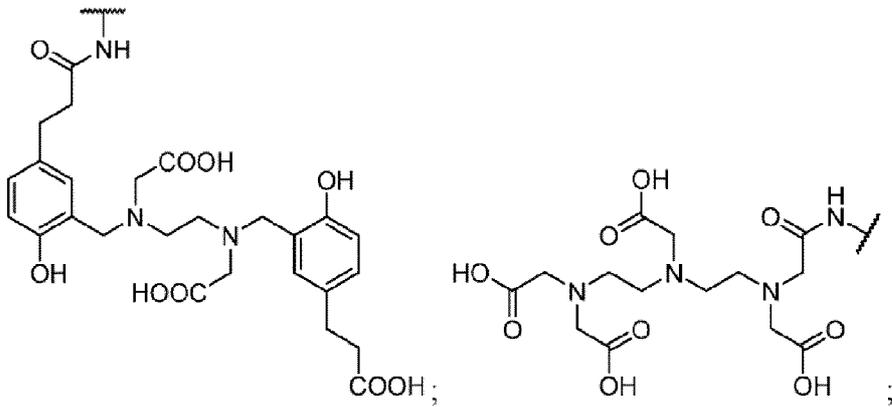
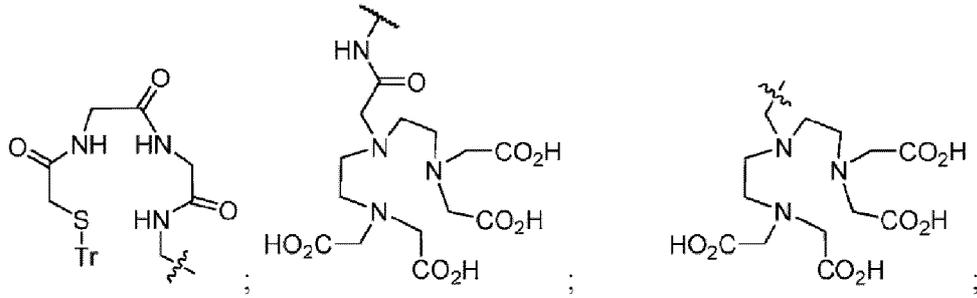
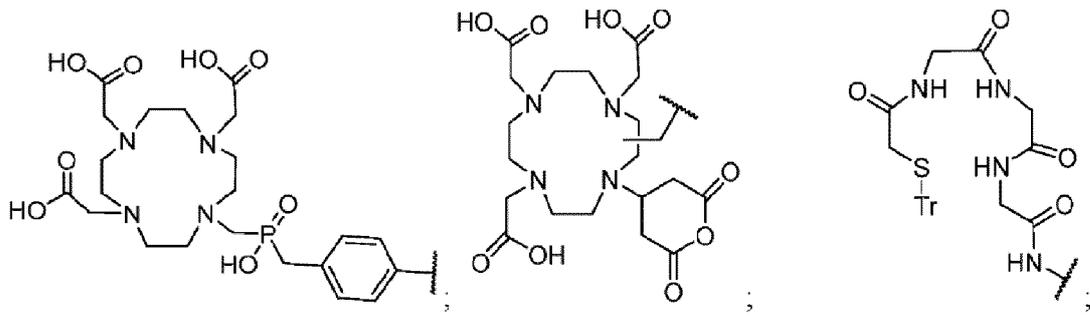
гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), AmBaSar (4-((8-амино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1-иламино)метил)бензойная кислота) и BaBaSar.

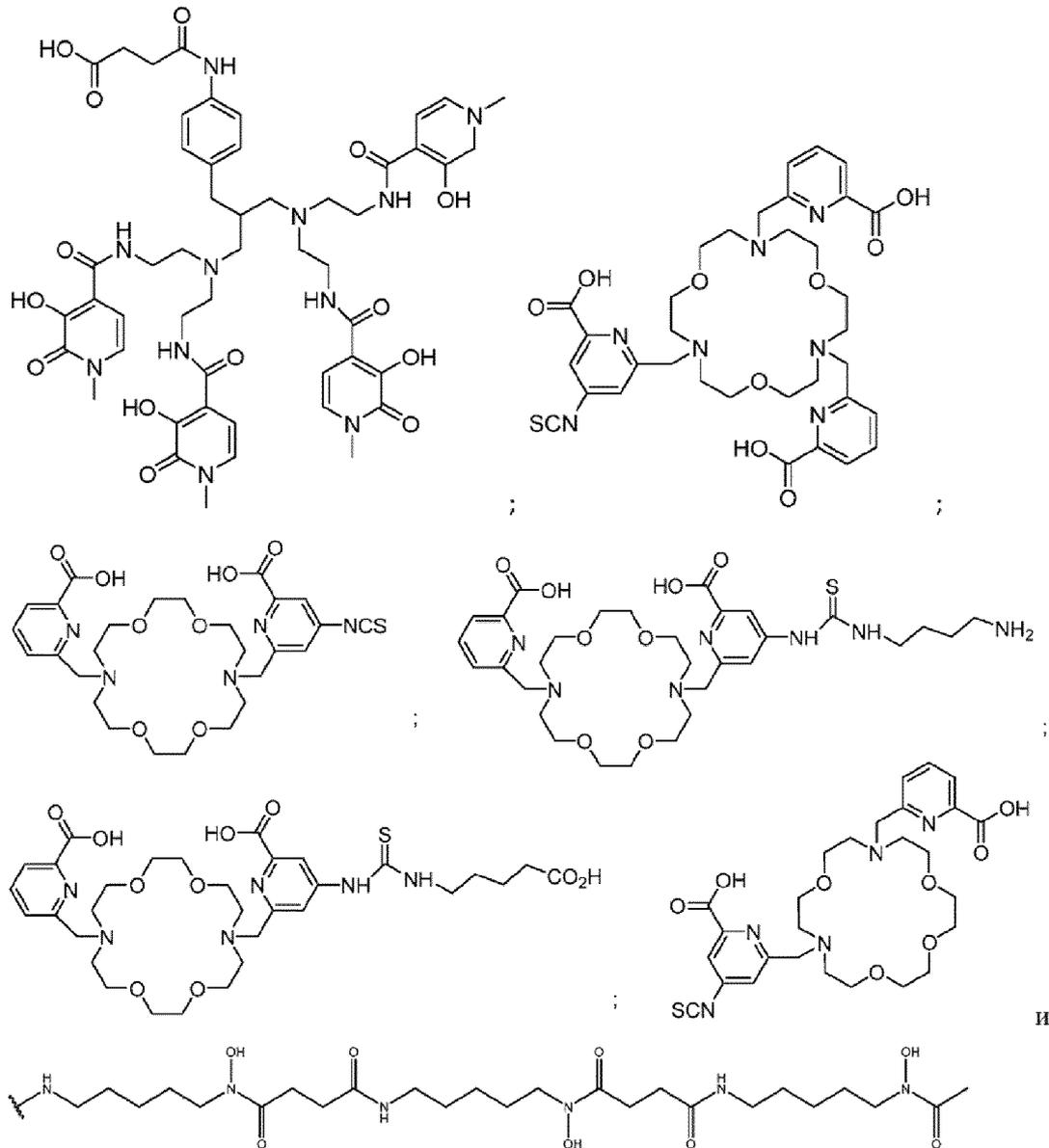
В некоторых вариантах осуществления С<sub>1</sub> представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из:







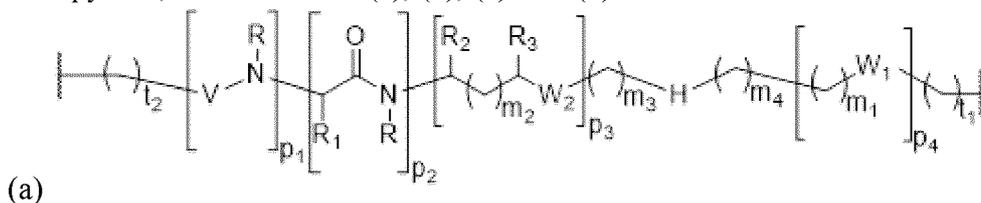




В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент дополнительно содержит радиоактивный металл.

В некоторых вариантах осуществления радиоактивный металл выбран из группы, состоящей из  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{115}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{226/227}\text{Th}$ ,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  и  $\text{Sc-}^{18}\text{F}$ .

В некоторых вариантах осуществления каждый из  $L_a$ ,  $L_b$ ,  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  индивидуально выбран из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



где:

$p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  могут иметь любой порядок;

каждый из  $t_1$  и  $t_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый из  $p_1$ ,  $p_3$  и  $p_4$  независимо равен 0 или 1;

$p_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и, когда  $p_2$  равен 2 или 3, все  $R_1$  являются одинаковыми или разными;

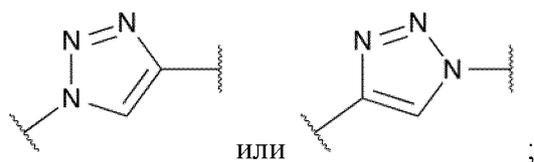
$m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  и  $m_4$  в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

$W_1$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -C(=O)-, -C(=O)-NR- и -NR-C(=O)-;

$W_2$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR-, -C(=O)-, -NRC(=O)-, -NR'C(=O)NR-, -NRC(=S)NR'<sub>2</sub>-, -NRC(=O)O-, -OC(=O)NR-, -OC(=O)-, -C(=O)NR-, -NR-C(=O)-, -C(=O)O-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- и -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>q</sub>, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

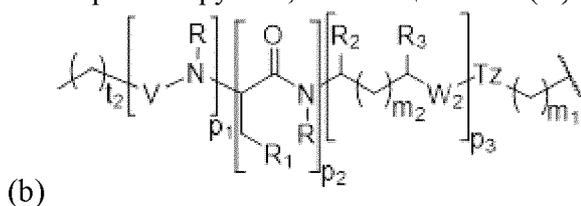
каждый R или R' независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил и -OR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где  $q$  является таким, как определено непосредственно выше;

N может присутствовать или отсутствовать и, когда он присутствует, он выбран из азотсодержащей гетероалкиленовой цепи, циклического или бициклического гетероалкильного радикала и триазольного радикала, имеющего структуру



каждый  $R_1$  независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил; каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил и -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, где R<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арила и C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларила, где  $R_2$  и  $R_3$  могут быть одинаковыми или разными, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

V выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(S)-, -NRC(O)-, -NRC(S)- и -OC(O)-;



где  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ , Tz,  $W_2$ , R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и V являются такими, как определено в настоящем описании выше;

(с)  $-L_1-$ ,  $-L_2-L_3-$  или  $-L_1-L_2-L_3-$ , где:

$L_1$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

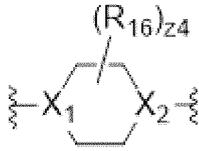
$L_2$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$  и

$L_3$  представляет собой  $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

где каждый  $q$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше; и

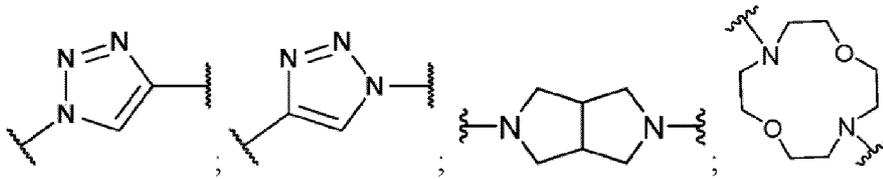
(d)  $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$  или  $-NR-(CH_2)_q-O-$ ; где каждый из  $q$  и  $R$  является таким, как определено в настоящем описании выше; и  $R_6$  представляет собой  $H$  или  $-COOR_5$ .

В некоторых вариантах осуществления  $H$  выбран из:

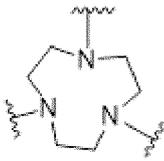


; где каждый из  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой  $-CH-$  или  $N$ ; каждый  $R_{16}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C(=O)-OR_{17}$ , где  $R_{17}$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил;

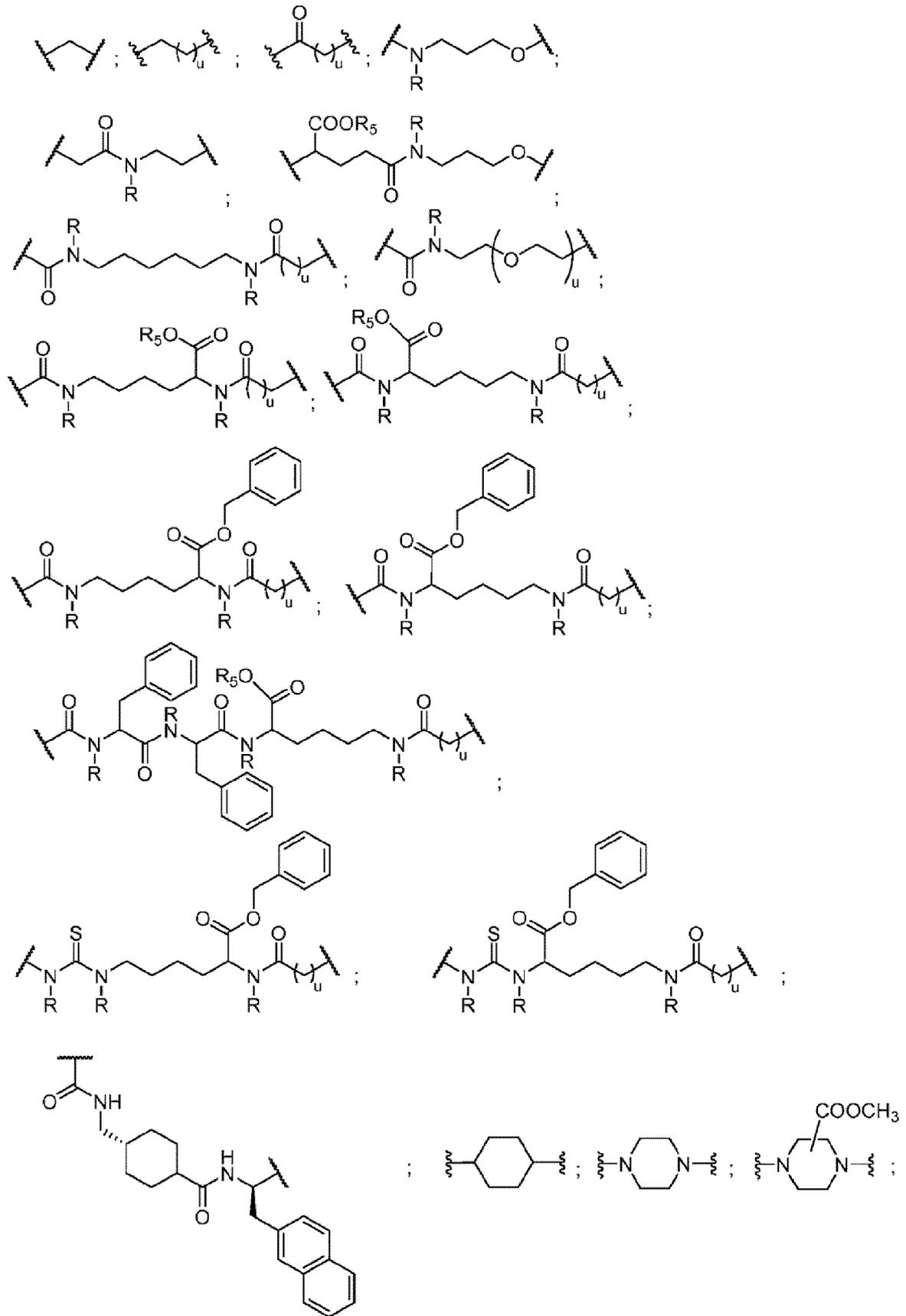
$-N(R_{18})-(CH_2)_{z5}-N(R_{19})-$ ; где каждый из  $R_{18}$  и  $R_{19}$  независимо представляет собой  $H$  или  $C_1-C_4$  алкил и  $Z5$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

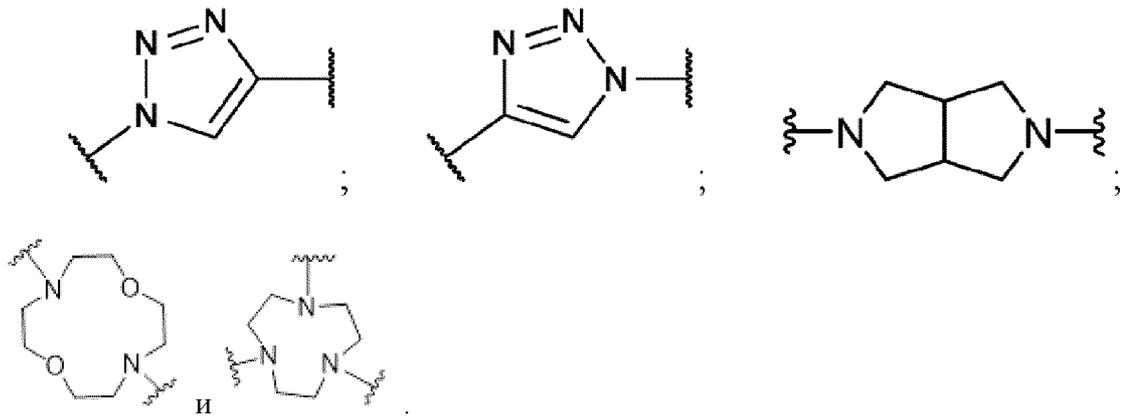


и



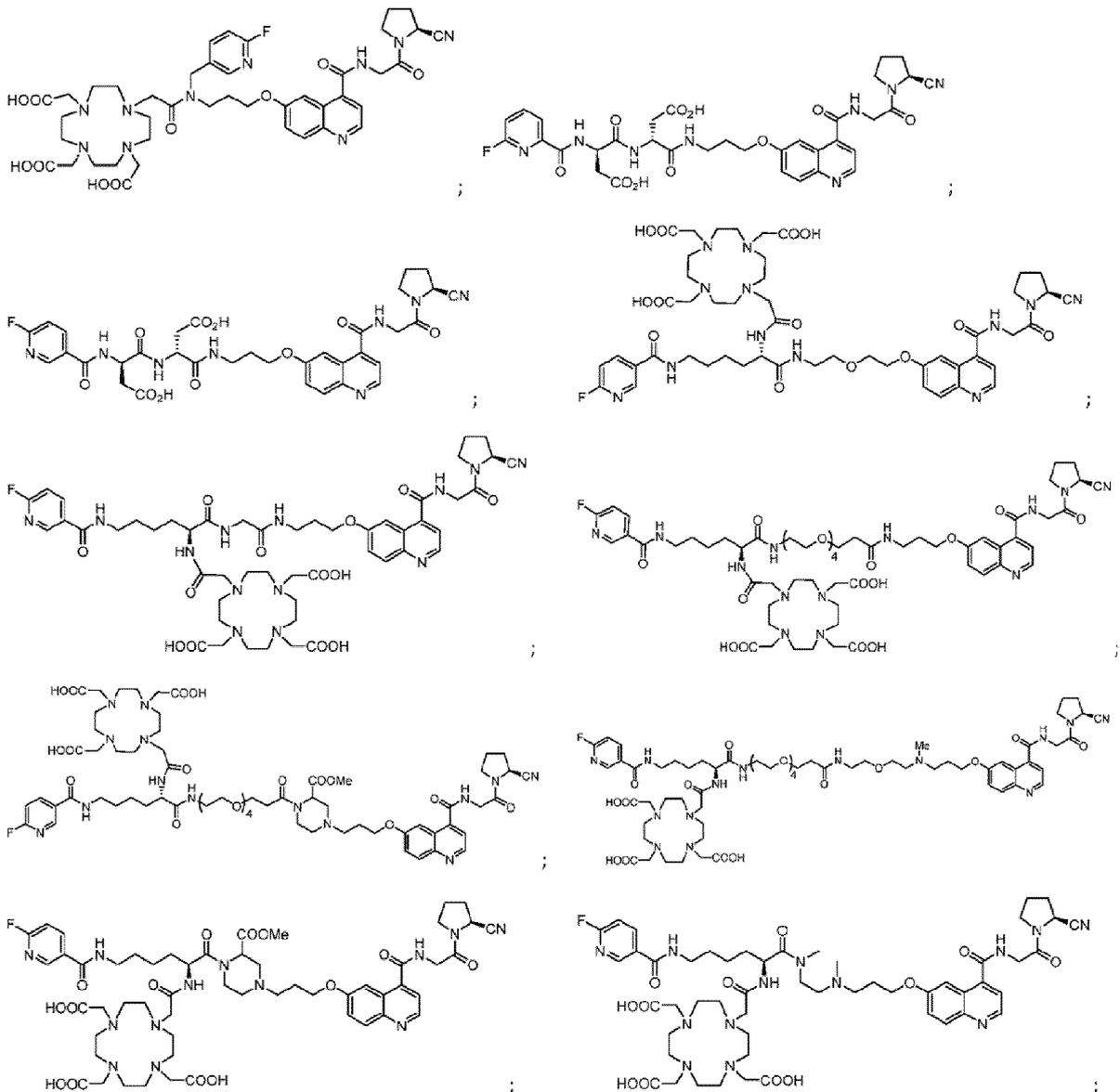
В некоторых вариантах осуществления один или несколько из  $L_a$ ,  $L_b$ ,  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  включают один или несколько элементов, выбранных из:

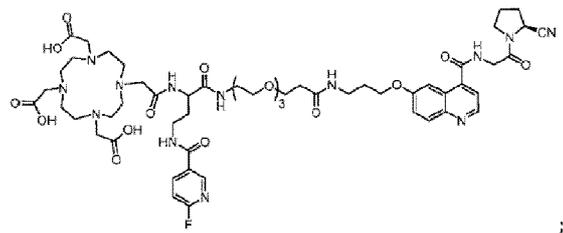
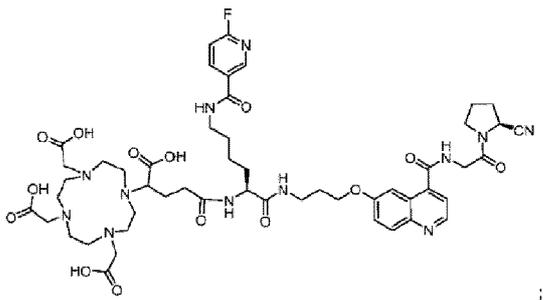
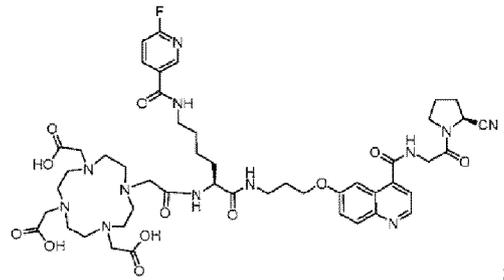
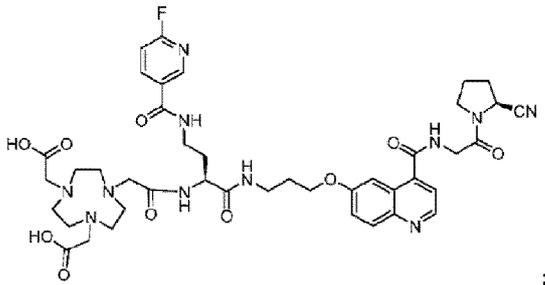
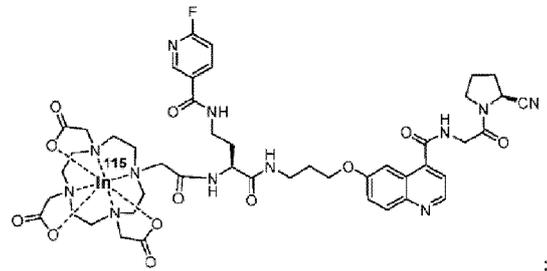
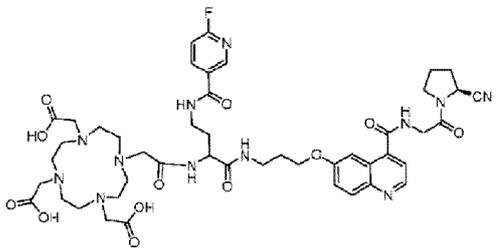
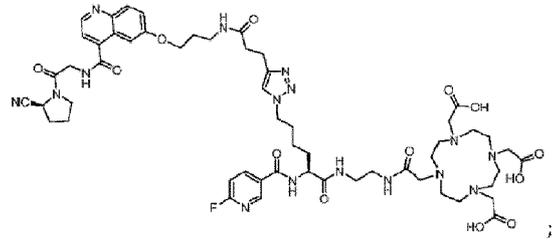
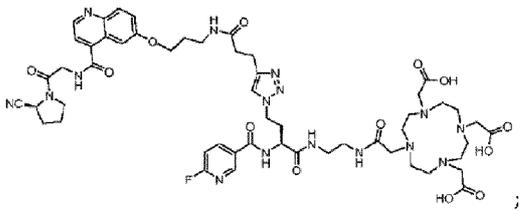
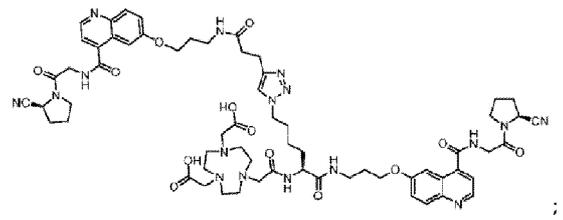
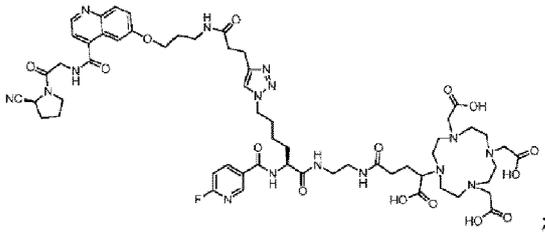


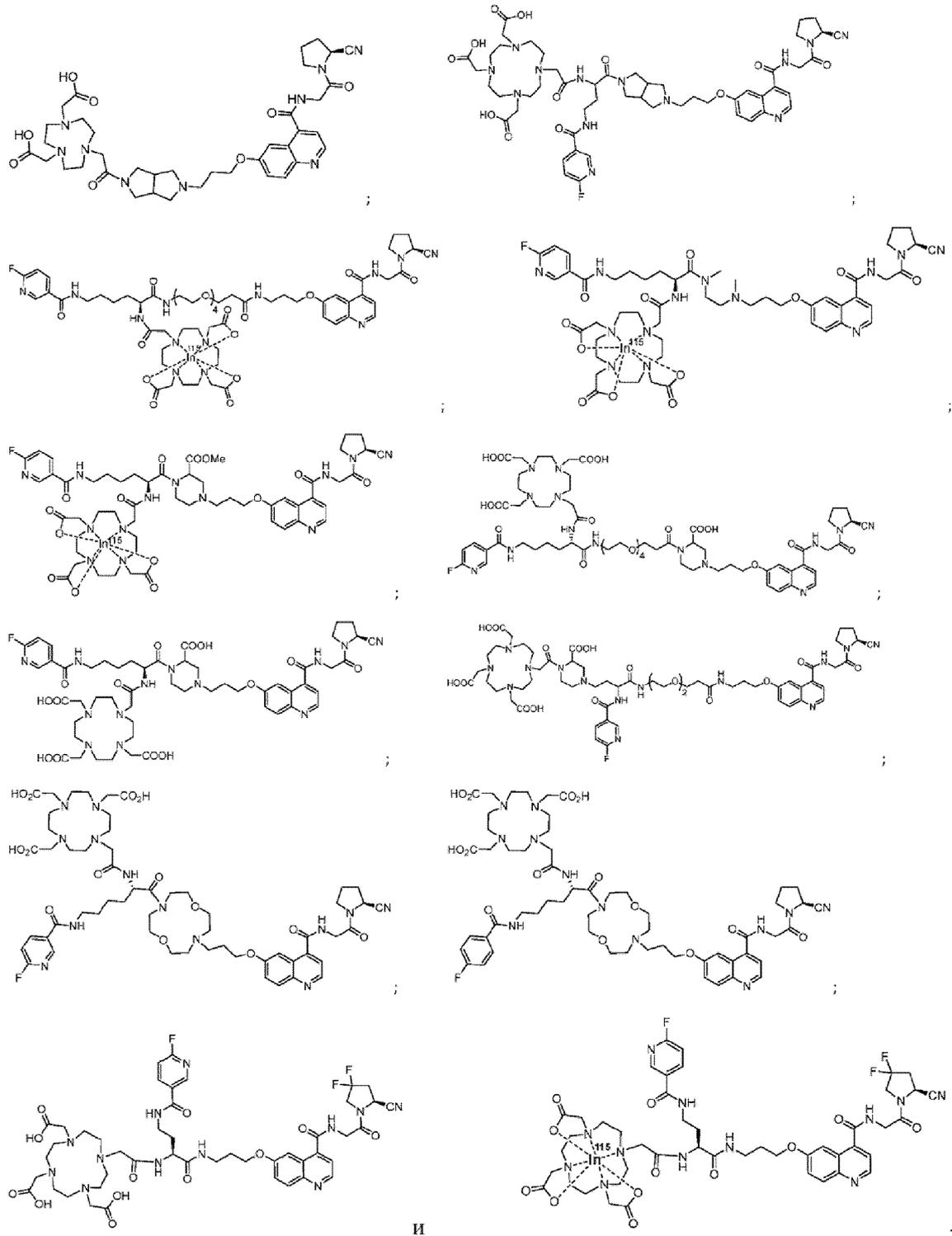


где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из:

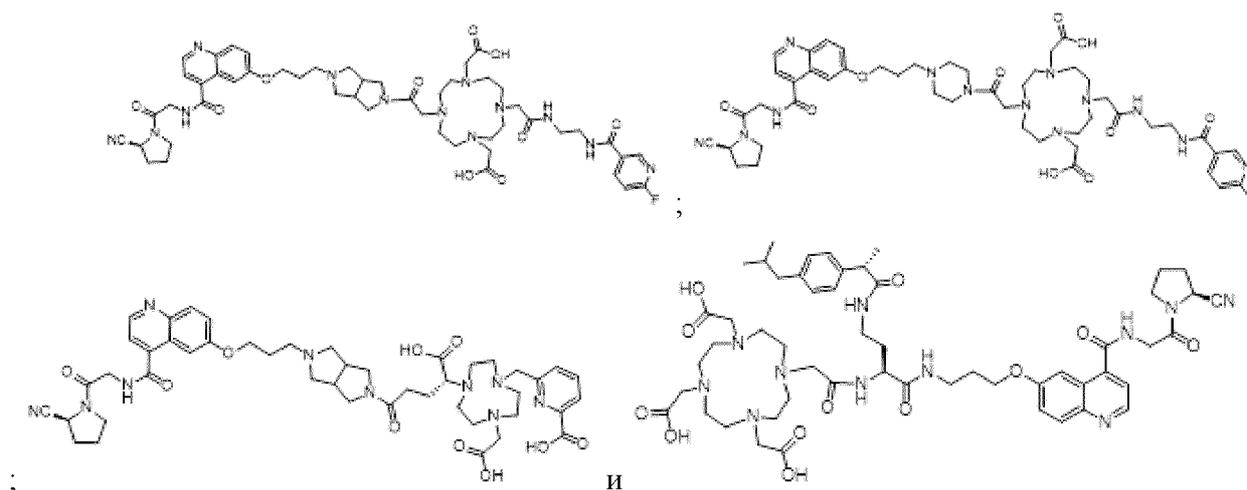




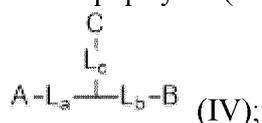


В некоторых вариантах осуществления протетическая группа  $C_2$  ковалентно связана с хелатирующей группой  $C_1$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV):



где:

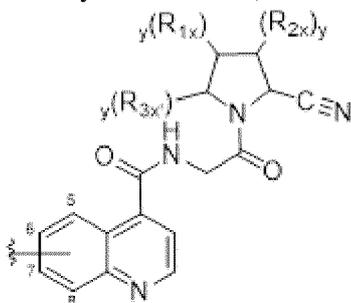
A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

B представляет собой часть, нацеливающую на простатспецифический мембранный антиген (PSMA);

C представляет собой любую оптическую или радиоактивно меченную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализации с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) или лучевой терапии; и

каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с A, B и C, соответственно; и его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям.

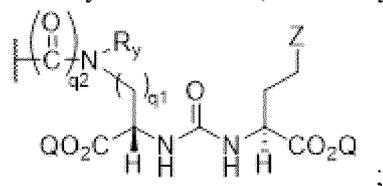
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:



где  указывает на точку присоединения связывающего FAP- $\alpha$  лиганда к линкеру  $L_a$  и/или  $L_b$ , где точка присоединения может находиться на любом из атомов

углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и ее стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:



где:

Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ;

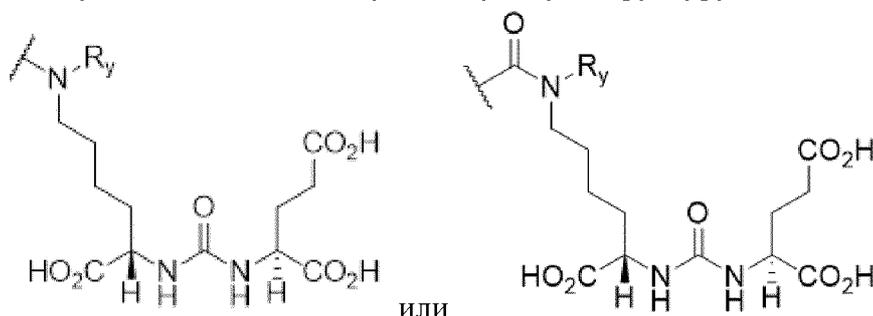
Q представляет собой H или защитную группу;

$q_1$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5;

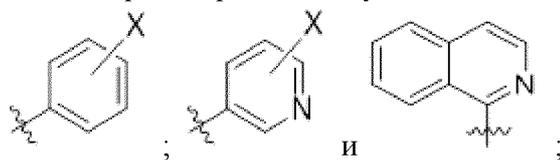
$q_2$  представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1; и

$R_y$  независимо представляет собой H или  $-(\text{CH}_2)_{q_3}-R_{y1}$ , где  $q_3$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и  $R_{y1}$  выбран из группы, состоящей из замещенного арила, замещенного пиридина и незамещенного изохинолина.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:



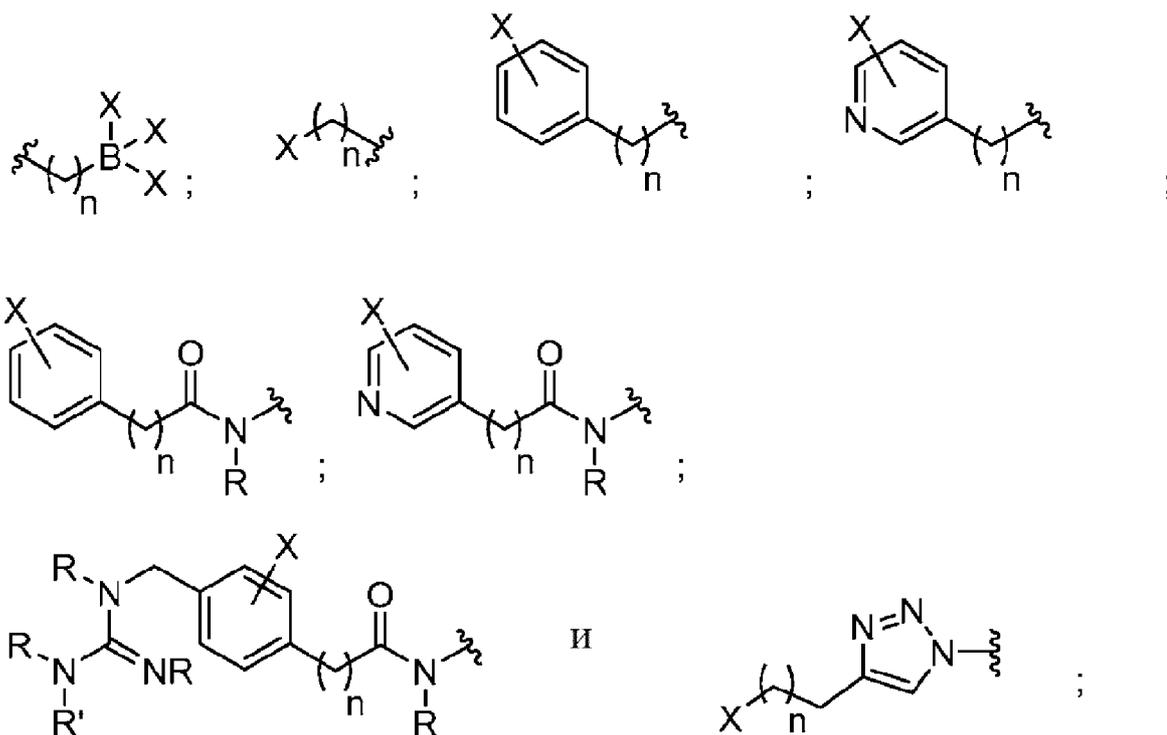
В некоторых вариантах осуществления  $R_{y1}$  выбран из группы, состоящей из:



где X независимо выбран из группы, состоящей из Br,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{80m}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , I,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , At и  $^{211}\text{At}$ .

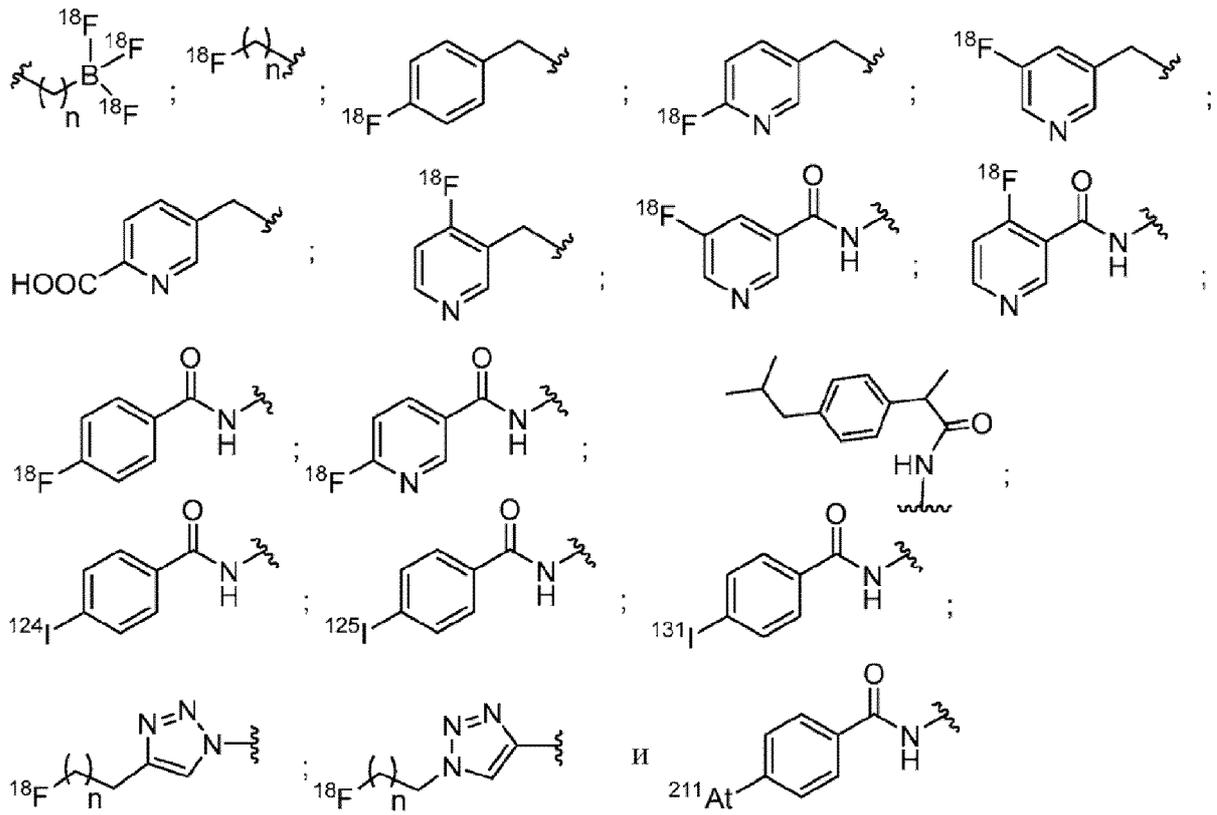
В некоторых вариантах осуществления С представляет собой радиоактивно меченную простетическую группу, содержащую радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ .

В некоторых вариантах осуществления радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

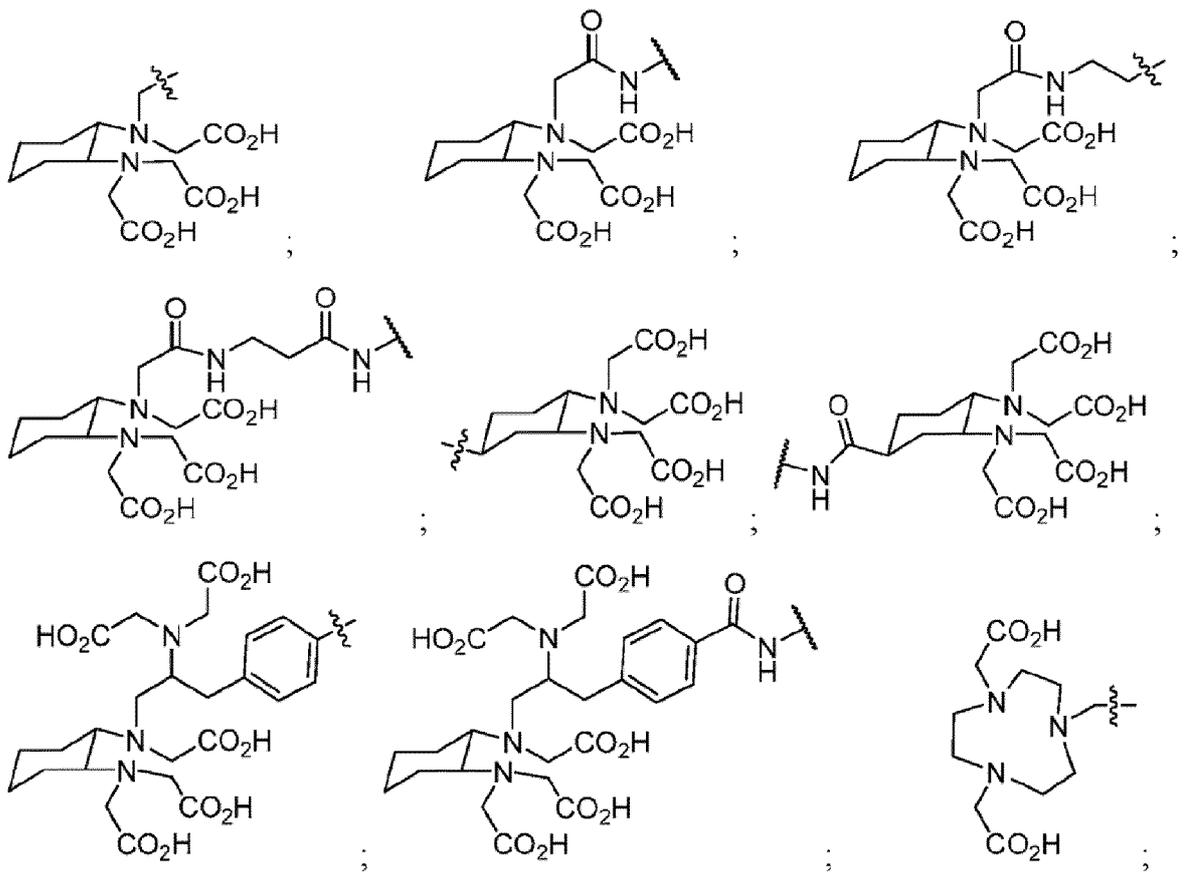


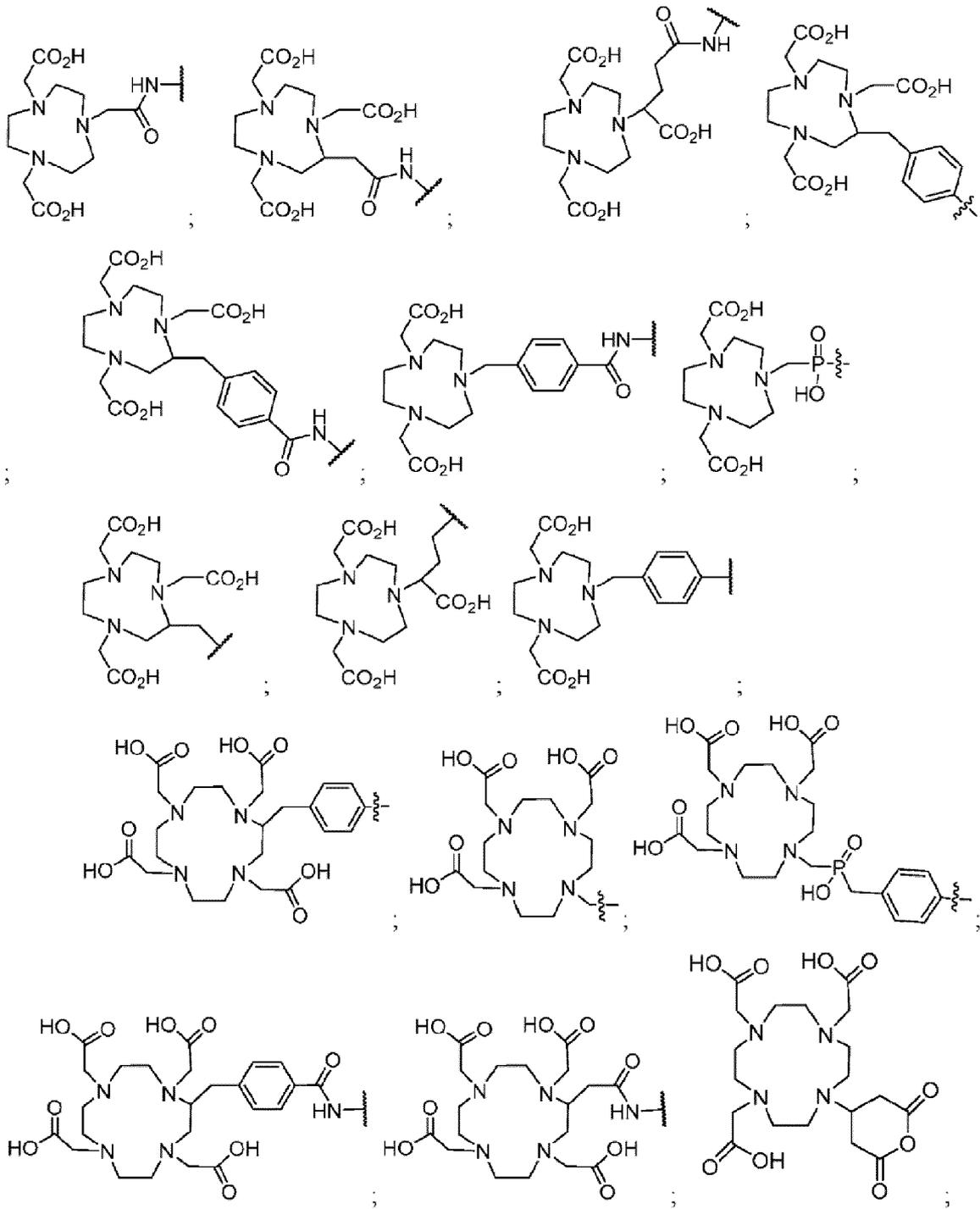
где каждый X независимо представляет собой радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ ; каждый R и R' является таким, как определено в настоящем описании выше; и каждый n независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

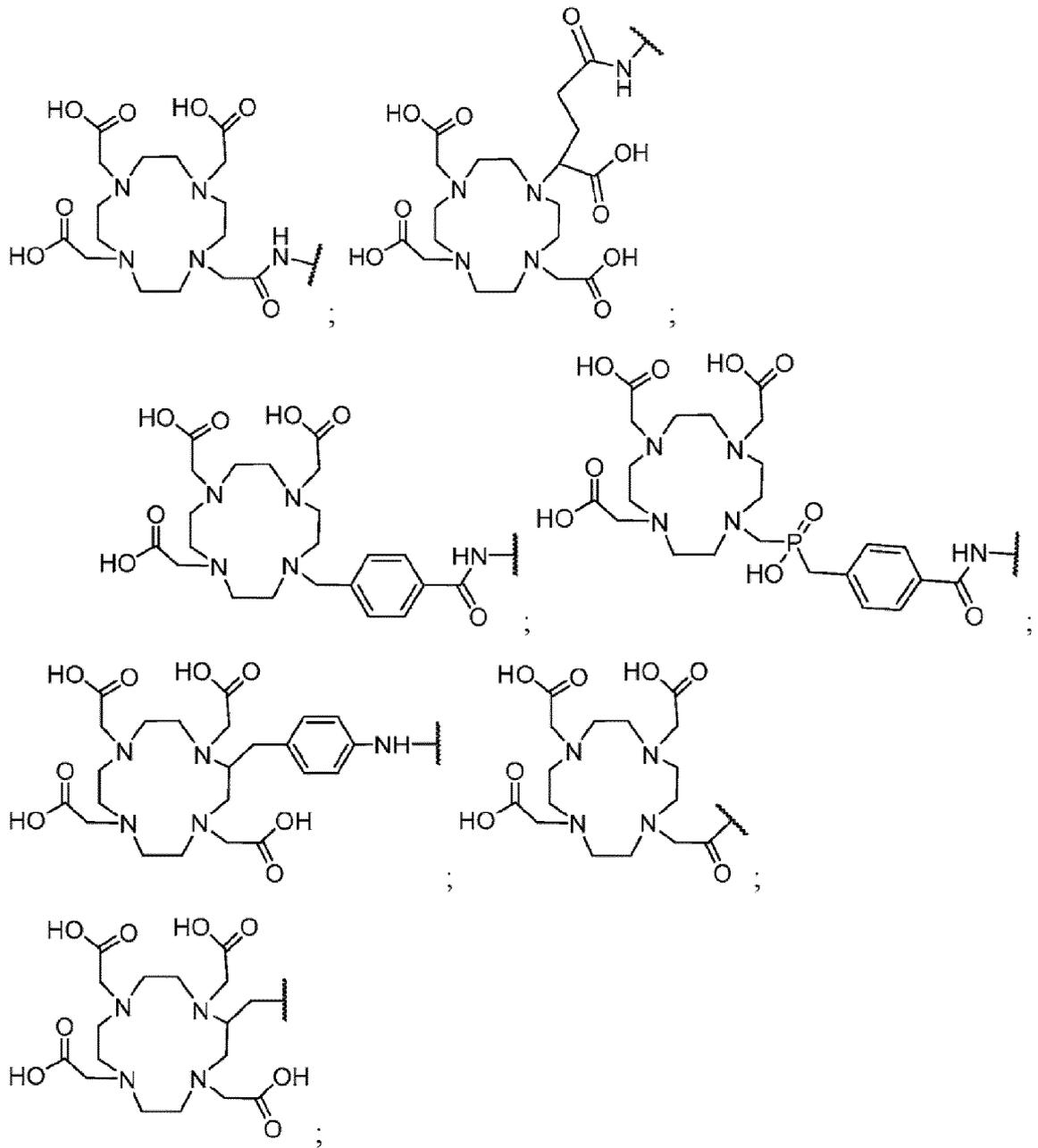
В некоторых вариантах осуществления радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

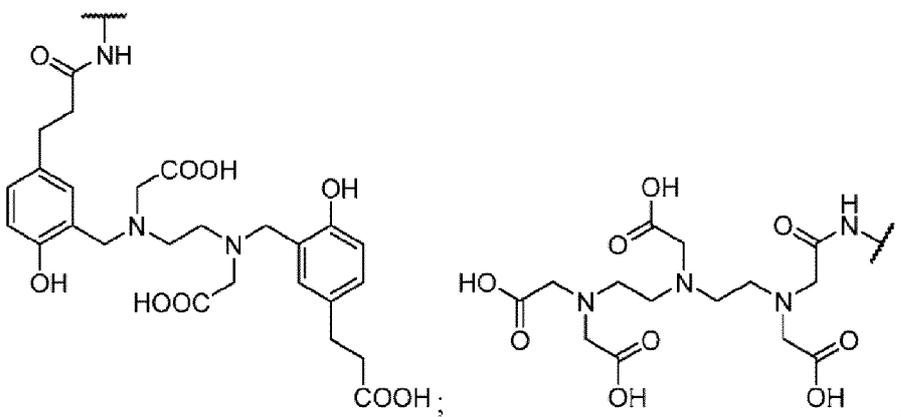
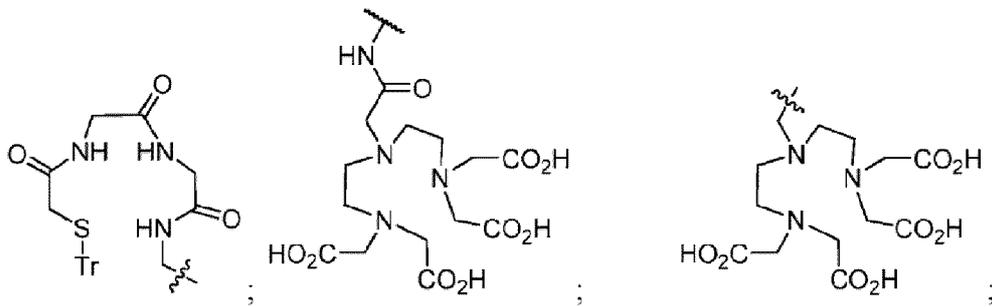
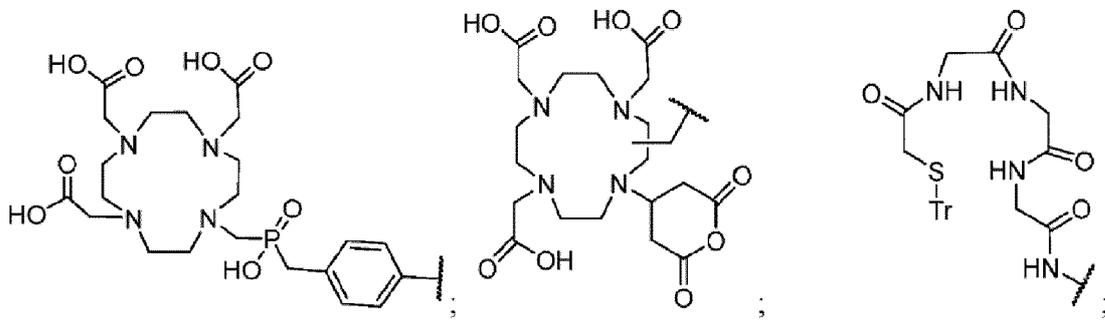
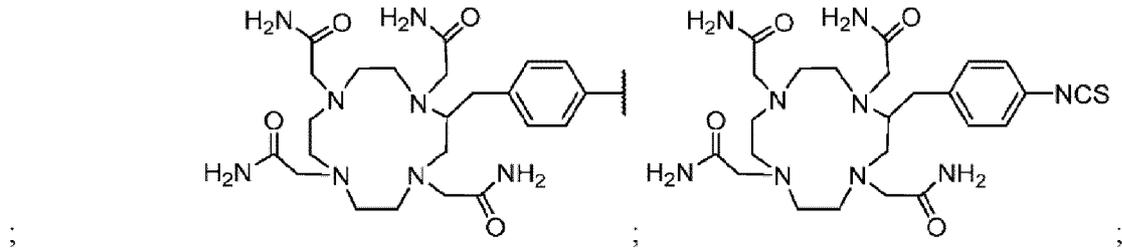
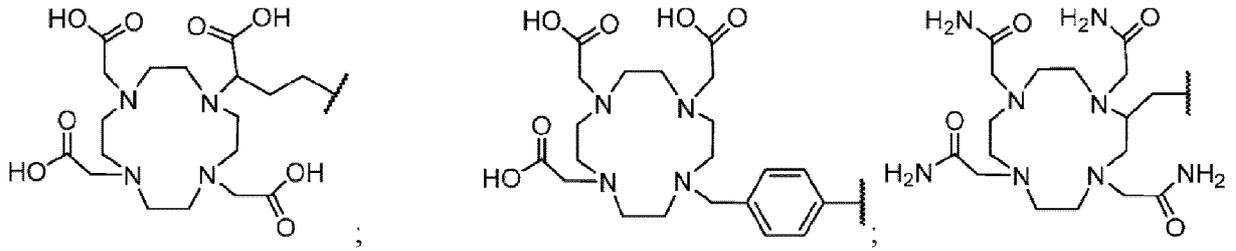


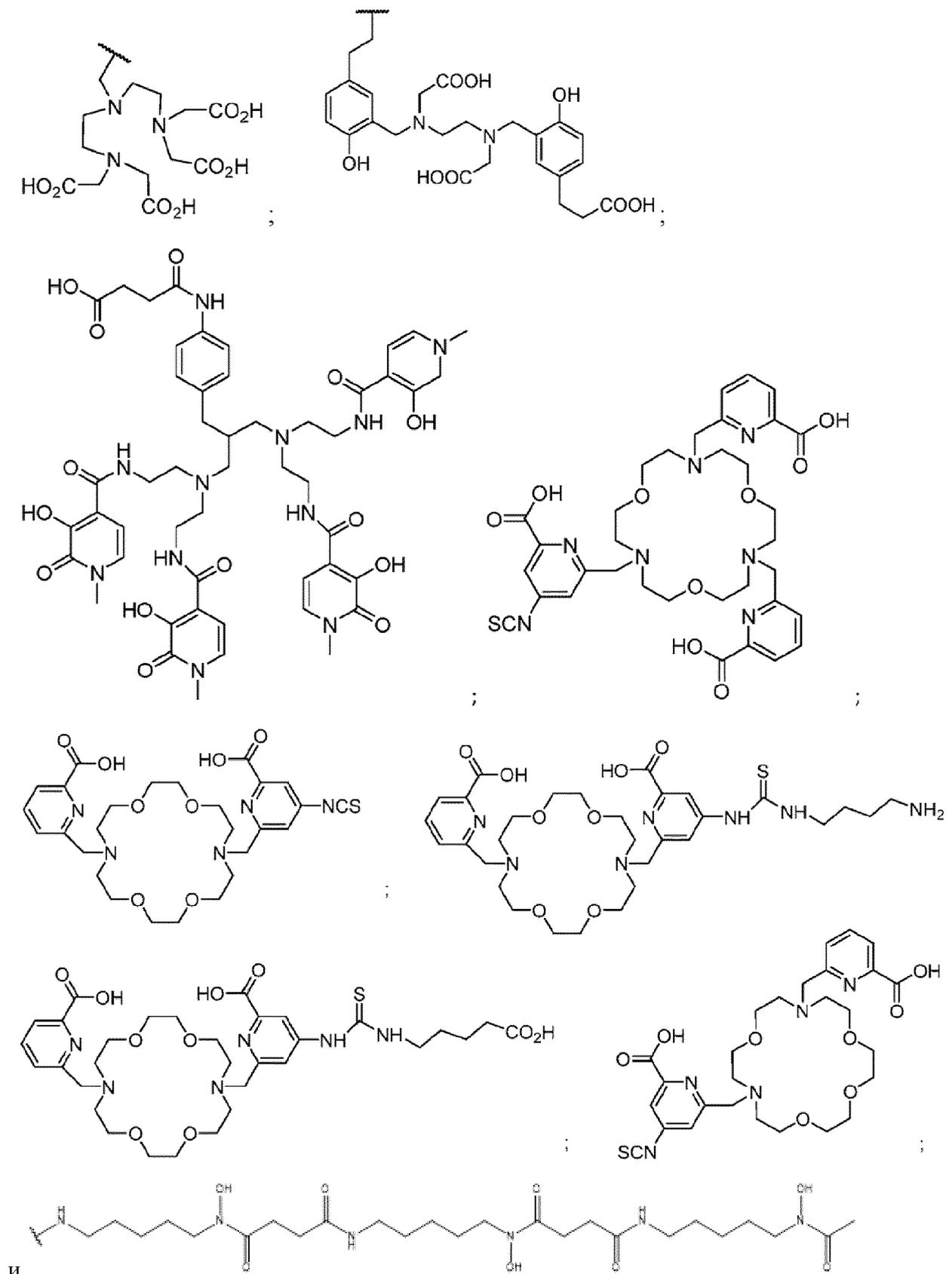
В некоторых вариантах осуществления С представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из:











В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент дополнительно содержит радиоактивный металл.

В некоторых вариантах осуществления радиоактивный металл выбран из группы, состоящей из  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{115}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{226/227}\text{Th}$ ,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  и  $\text{Sc-}^{18}\text{F}$ .

В некоторых вариантах осуществления С включает оптический краситель.

В некоторых вариантах осуществления оптический краситель включает флуоресцентный краситель.

В некоторых вариантах осуществления флуоресцентный краситель включает флуоресцентный краситель, который имеет испускание в ближней инфракрасной области спектра.

В некоторых вариантах осуществления флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из полиметинового красителя, кумаринового красителя, ксантенового красителя и бор-дипиррометенового (BODIPY) красителя.

В некоторых вариантах осуществления полиметиновый краситель выбран из группы, состоящей из карбоцианинового красителя, индокарбоцианинового красителя, оксикарбоцианинового красителя, тиакарбоцианинового красителя и мероцианинового красителя.

В некоторых вариантах осуществления ксантеновый краситель выбран из группы, состоящей из флуоресцеинового красителя и кумаринового красителя.

В некоторых вариантах осуществления флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из:

BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TR, BODIPY TMR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650 и BODIPY 650/665;

Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, и Cy7.5;

VivoTag-645, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, VivoTag-800;

Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680, Alexa Fluor 700, Alexa Fluor 750 и AlexaFluor790;

Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780;

DyLight 350, DyLight 405, DyLight 488, DyLight 547, DyLight 550, DyLight 594, DyLight 633, DyLight 647, DyLight 650, DyLight 680, DyLight 755 и DyLight 800;

HiLyte Fluor 405, HiLyte Fluor 488, HiLyte Fluor 532, HiLyte Fluor 555, HiLyte™ Fluor 594, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750;

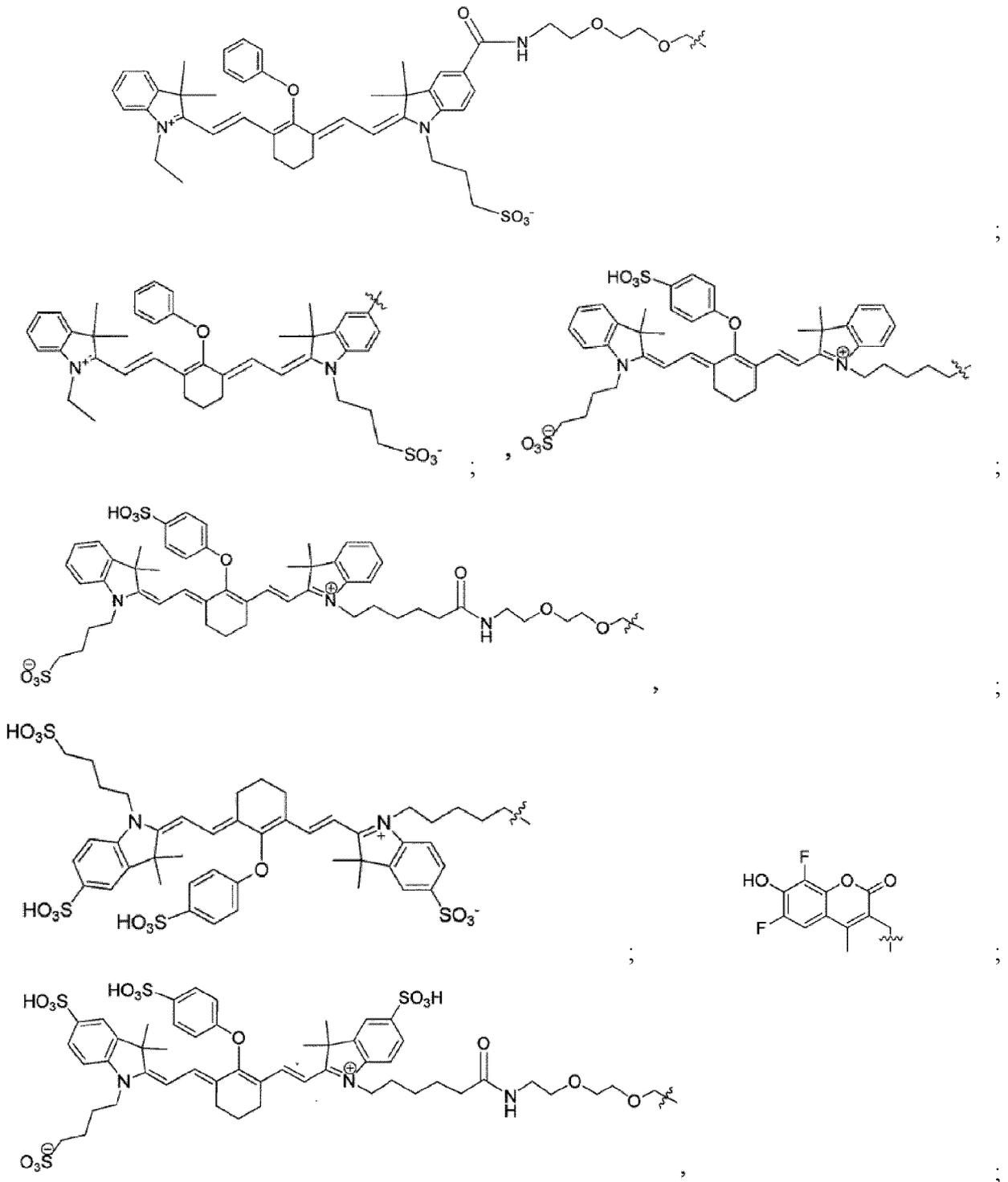
IR800 (диметил{4-[1,5,5-трис(4-диметиламинофенил)-2,4-пентадиенилиден]-2,5-циклогексадиен-1-илиден}аммония перхлорат),

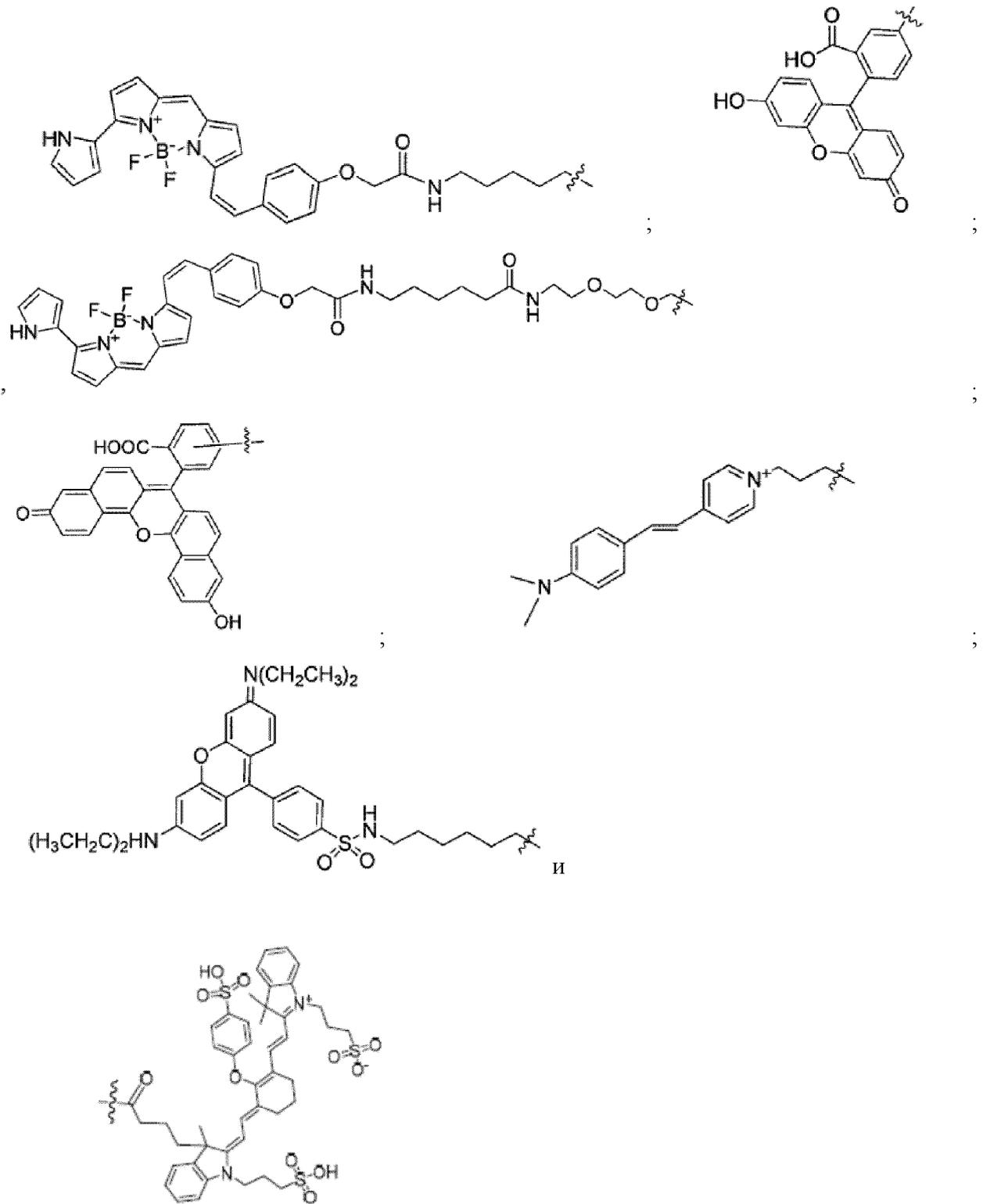
IRDye 650, IRDye 680RD, IRDye 680LT, IRDye 700, IRDye 700DX, IRDye 750, IRDye 800, IRDye 800CW, IRDye 800RS; и

ADS1065A, ADS1075A, ADS775MI, ADS775MP, ADS775PI, ADS775PP, ADS780HO, ADS780WS, ADS785WS, ADS790WS, ADS795WS, ADS798SM, ADS800AT,

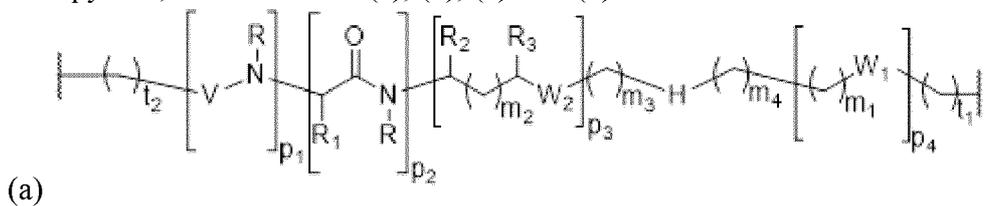
ADS815EI, ADS830AT, ADS830WS, ADS832WS, ADS845MC и ADS920MC.

В некоторых вариантах осуществления оптический краситель выбран из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах осуществления каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  индивидуально выбран из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



где:

$p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  могут иметь любой порядок;

каждый из  $t_1$  и  $t_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый из  $p_1$ ,  $p_3$  и  $p_4$  независимо равен 0 или 1;

$p_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и, когда  $p_2$  равен 2 или 3, все  $R_1$  являются одинаковыми или разными;

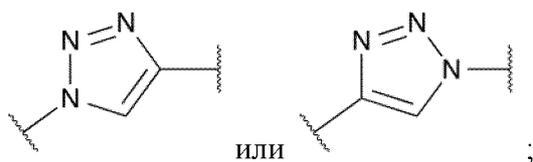
каждый из  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  и  $m_4$  представляет собой целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

$W_1$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -C(=O)-, -C(=O)-NR- и -NR-C(=O)-;

$W_2$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR-, -C(=O)-, -NRC(=O)-, -NR'C(=O)NR-, -NRC(=S)NR'<sub>2</sub>-, -NRC(=O)O-, -OC(=O)NR-, -OC(=O)-, -C(=O)NR-, -NR-C(=O)-, -C(=O)O-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- и -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>q</sub>, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

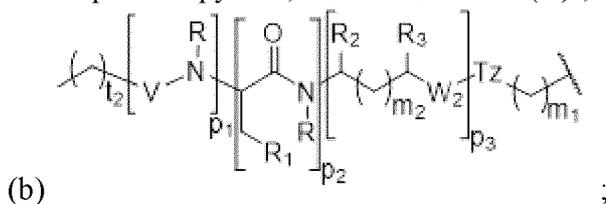
каждый  $R$  или  $R'$  независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, и -OR<sub>4</sub>, где  $R_4$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где  $q$  является таким, как определено непосредственно выше;

$N$  может присутствовать или отсутствовать и, когда он присутствует, он выбран из азотсодержащей гетероалкиленовой цепи, циклического или бициклического гетероалкильного радикала и триазольного радикала, имеющего структуру



каждый  $R_1$  независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил; каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил и -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, где  $R_5$  выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арила и C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларила, где  $R_2$  и  $R_3$  могут быть одинаковыми или разными, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

$V$  выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(S)-, -NRC(O)-, -NRC(S)- и -OC(O)-;



где  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $Tz$ ,  $W_2$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $V$  являются такими, как определено в настоящем описании выше;

(с)  $-L_1-$ ,  $-L_2-L_3-$  или  $-L_1-L_2-L_3-$ , где:

$L_1$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

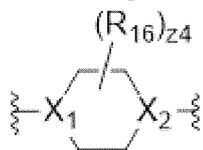
$L_2$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$  и

$L_3$  представляет собой  $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

где каждый  $q$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше; и

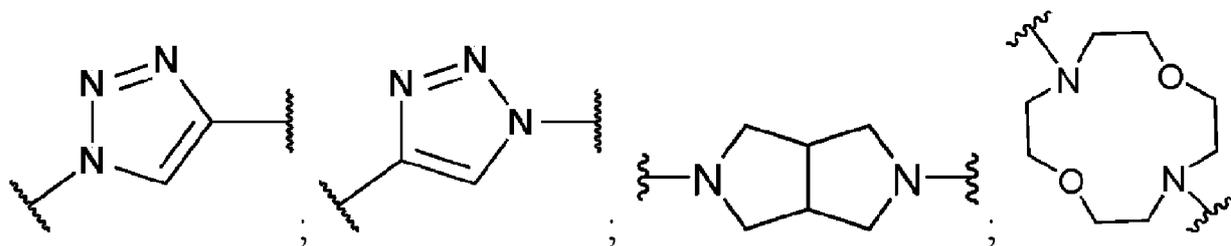
(d)  $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$  или  $-NR-(CH_2)_q-O-$ ; где каждый из  $q$  и  $R$  является таким, как определено в настоящем описании выше; и  $R_6$  представляет собой  $H$  или  $-COOR_5$ .

В некоторых вариантах осуществления  $H$  выбран из:

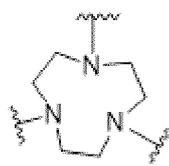


; где каждый из  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой  $-CH-$  или  $N$ ; каждый  $R_{16}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C(=O)-OR_{17}$ , где  $R_{17}$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил;

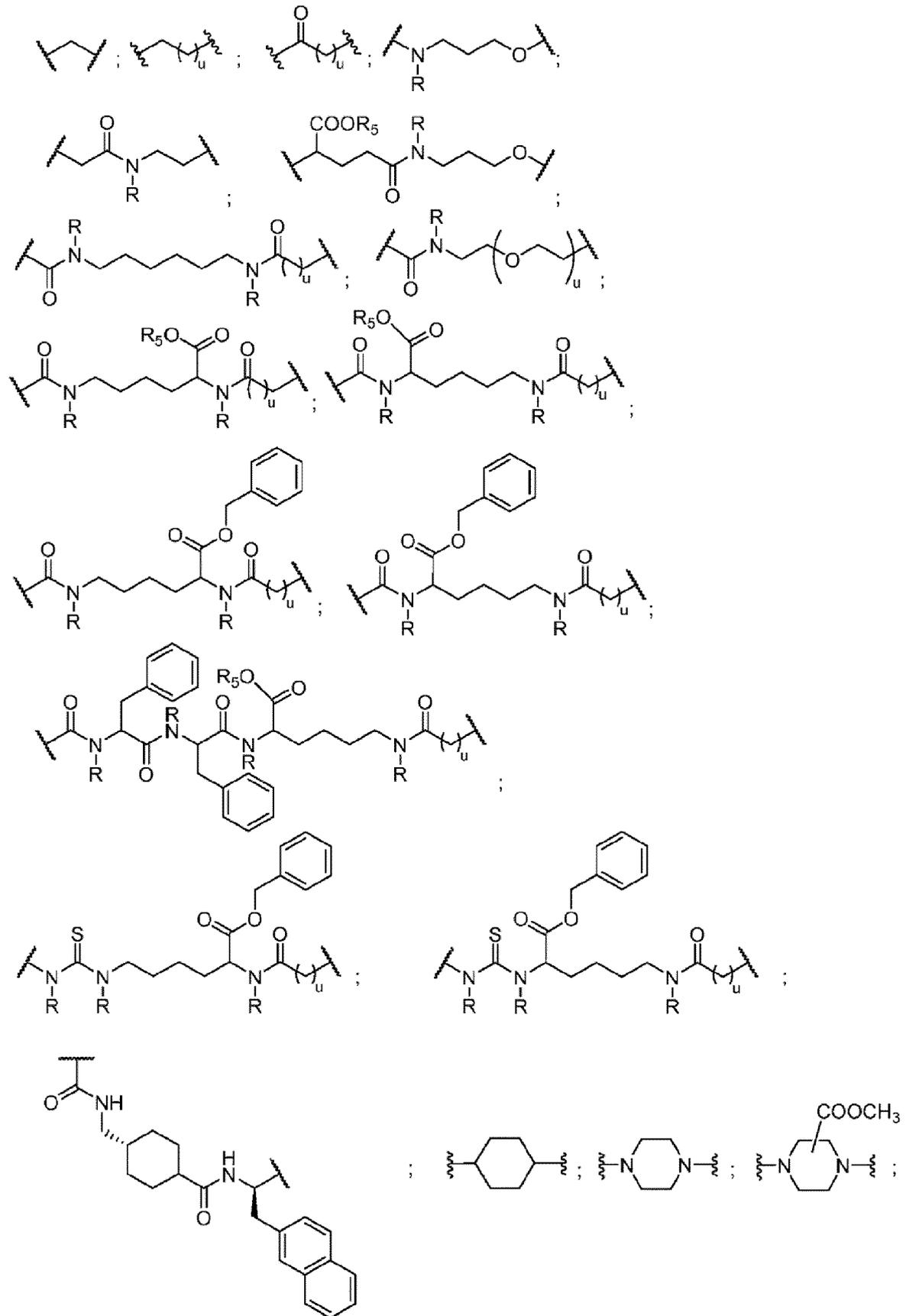
$-N(R_{18})-(CH_2)_{z5}-N(R_{19})-$ ; где каждый из  $R_{18}$  и  $R_{19}$  независимо представляет собой  $H$  или  $C_1-C_4$  алкил и  $Z5$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

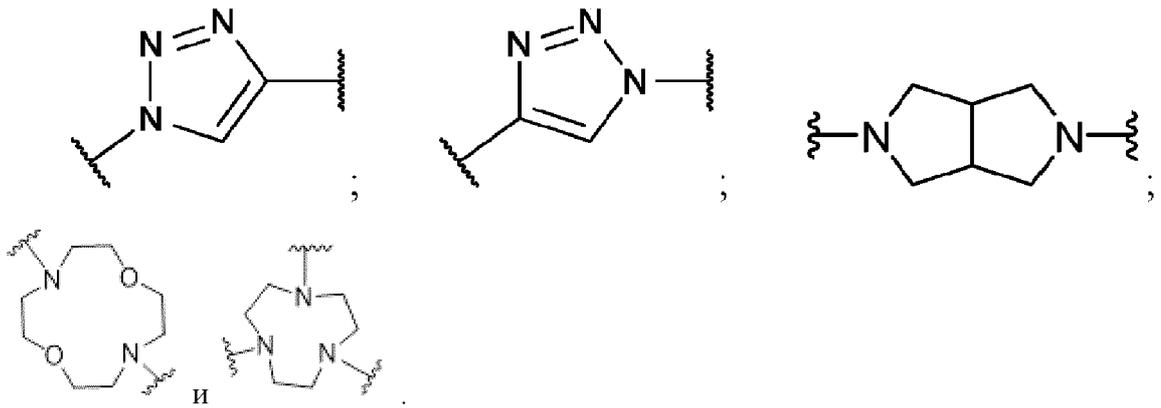


и



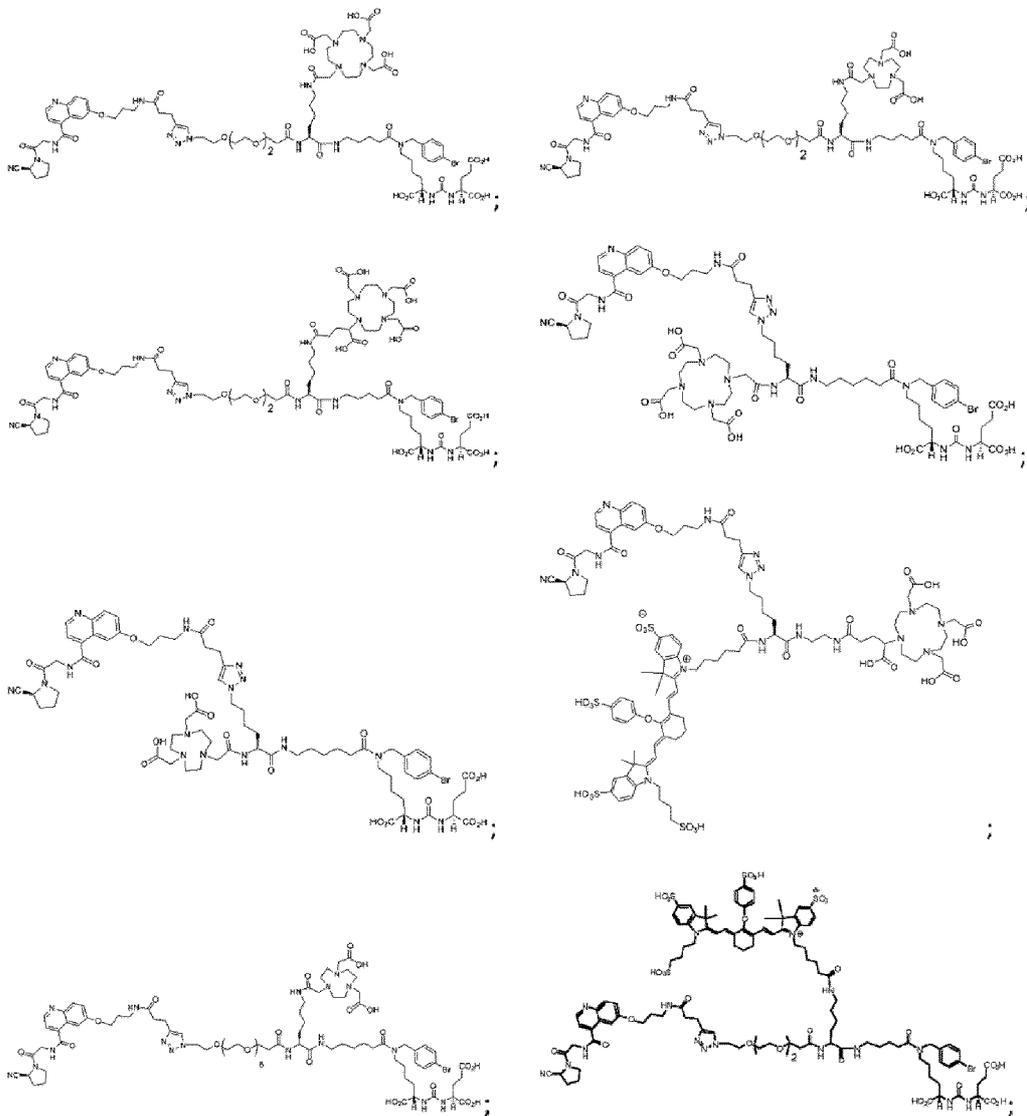
В некоторых вариантах осуществления один или несколько из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  включают один или несколько элементов, выбранных из:

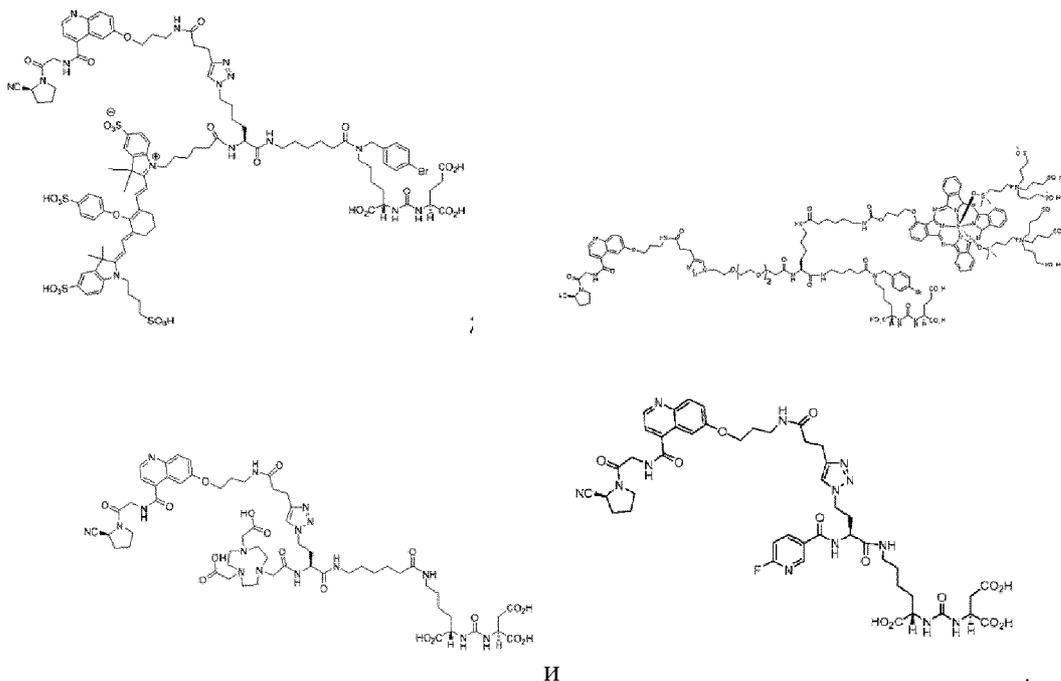




где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из:





## *V. Способы применения*

### *V.1. Способы визуализации*

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания или нарушения, ассоциированного с белком активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), причем способ включает введение соединения формулы (I-IV) или его фармацевтической композиции, где соединение формулы (I-IV) содержит оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием ПЭТ или визуализации с использованием SPECT; и получение изображения.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу визуализации одной или нескольких клеток, органов или тканей, причем способ включает воздействие на клетки или введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I-IV) с оптической или радиоизотопной меткой, подходящей для визуализации. В некоторых вариантах осуществления один или несколько органов или тканей включают ткань предстательной железы, ткань почки, ткань головного мозга, сосудистую ткань или опухолевую ткань.

Способы визуализации по изобретению являются пригодными для визуализации любого физиологического процесса или признака, в которые вовлечен FAP- $\alpha$  и/или PSMA, например, для идентификации областей тканей или мишеней, которые демонстрируют или экспрессируют высокие концентрации FAP- $\alpha$  и/или PSMA.

Физиологические процессы, в которые вовлечен FAP- $\alpha$ , включают, но не ограничиваются ими: (a) пролиферативные заболевания (включая, но не ограничиваясь ими, злокачественную опухоль); (b) ремоделирование тканей и/или хроническое

воспаление (включая, но не ограничиваясь ими, фиброзное заболевание, заживление ран, образование келоидного рубца, остеоартрит, ревматоидный артрит и сходные нарушения, вовлекающие деградацию хряща); и (с) эндокринологические нарушения (включая, но не ограничиваясь ими нарушения метаболизма глюкозы).

В определенных вариантах осуществления радиоактивно меченное соединение является стабильным *in vivo*.

В определенных вариантах осуществления детекцию радиоактивно меченного соединения проводят посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT).

В определенных вариантах осуществления детекцию оптической репортерной части проводят посредством флуоресценции, например, посредством флуоресцентной микроскопии.

В определенных вариантах осуществления описанные в настоящем описании соединения быстро экскретируются из тканей организма для предотвращения длительного воздействия радиации радиоактивно меченного соединения, вводимого индивидууму. Как правило, описанные в настоящем описании соединения выводятся из организма в течение менее чем приблизительно 24 часов. Более конкретно, описанные в настоящем описании соединения выводятся из организма в течение менее чем приблизительно 16 часов, 12 часов, 8 часов, 6 часов, 4 часов, 2 часов, 90 минут или 60 минут. Иллюстративные соединения выводятся в течение от приблизительно 60 минут до приблизительно 120 минут. В определенных вариантах осуществления описанные в настоящем описании соединения являются стабильными *in vivo*, так что по существу все, например, более чем приблизительно 50%, 60%, 70%, 80% или 90% инъецируемого соединения не метаболизируется в организме перед экскрецией.

Кроме того, для применений *in vitro*, таких как диагностические и научные применения *in vitro*, пригодными являются жидкости организма и образцы клеток описанных выше индивидуумов, такие как образцы крови, мочи или тканей млекопитающего, в частности, примата, такого как человек, или образцы крови, мочи или тканей животных, упоминаемых для ветеринарных применений.

Другие варианты осуществления относятся к наборам, содержащим соединение формулы (I-IV). В определенных вариантах осуществления в наборе предоставлены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I-IV). В определенных вариантах осуществления упакованная фармацевтическая композиция содержит предшественники реакции, необходимые для получения соединения формулы (I-IV), в комбинации с радиоактивно меченным предшественником. Другие упакованные фармацевтические композиции дополнительно включают указания, включающие по меньшей мере одно из: инструкций по получению соединений формулы (I-IV) из предоставленных предшественников, инструкции по применению композиции для визуализации клеток или тканей, экспрессирующих FAP- $\alpha$  или PSMA.

В определенных вариантах осуществления предусматривается набор, содержащий от приблизительно 1 до приблизительно 30 мКи меченого радионуклидом средства визуализации, описанного выше, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Средство визуализации и носитель могут быть предоставлены в форме раствора или в лиофилизированной форме. Когда средство визуализации и носитель раствора присутствуют в лиофилизированной форме, набор может необязательно содержать стерильную и физиологически приемлемую среду для разбавления, такую как вода, солевой раствор, забуференный солевой раствор и т.п. В наборе соединение формулы (I-IV) может быть предоставлено в форме раствора или в лиофилизированной форме, и эти компоненты набора необязательно могут содержать стабилизаторы, такие как NaCl, силикат, фосфатные буферы, аскорбиновая кислота, гентизиновая кислота и т.п. В этом варианте осуществления может быть обеспечена дополнительная стабилизация компонентов набора, например, посредством предоставления восстановителя в резистентной к окислению форме. Определение и оптимизация таких стабилизаторов и способов стабилизации входят в пределы квалификации специалиста в данной области.

В определенных вариантах осуществления в наборе предоставлен не радиоактивно меченный предшественник для комбинирования с радиоактивно меченым реагентом в месте применения.

Средства визуализации могут использоваться в соответствии с описанными в настоящем описании способами специалистом в данной области. Изображения могут быть получены вследствие отличий в пространственном распределении средств визуализации, которые накапливаются в областях при контакте с FAP- $\alpha$  и/или PSMA. Пространственное распределение можно определять с использованием любых средств, подходящих для конкретной метки, например, гамма-камер, устройств ПЭТ, устройств SPECT и т.п. Степень накопления средства визуализации может быть количественно определена с использованием известных способов количественного определения радиоактивной эмиссии или флуоресценции. В особенно подходящем подходе визуализации используется более одного средства визуализации для проведения одновременных исследований.

Как правило, индивидууму вводят поддающееся детекции эффективное количество средства визуализации. "Поддающееся детекции эффективное количество" средства визуализации определяют как количество, достаточное для получения приемлемого изображения с использованием оборудования, которое доступно для клинического применения. Поддающееся детекции эффективное количество средства визуализации можно вводить более чем за одну инъекцию. Поддающееся детекции эффективное количество средства визуализации по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как степень чувствительности индивидуума, возраст, пол и масса тела индивидуума, уникальные ответы индивидуума и дозиметрия. Поддающиеся детекции эффективные количества агента визуализации могут варьироваться в зависимости от устройства и связанных с регистрацией факторов. Оптимизация таких факторов входит в

пределы квалификации специалиста в данной области. Количество средства визуализации, используемое для диагностических целей, и длительность визуализирующего исследования зависят от радионуклида, используемого для мечения средства, массы тела пациента, природы и тяжести состояния, подвергаемого лечению, природы терапевтических способов лечения, которые проводятся у индивидуума, и от уникальных ответов пациента. В конечном итоге, лечащий врач определяет количество средства визуализации для введения каждому индивидуальному пациенту и длительность визуализирующего исследования.

*D. Способы лечения связанного с FAP-α и/или PSMA заболевания или нарушения с использованием соединений формулы (I-IV) или их фармацевтических композиций*

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования белка активации фибробластов-α (FAP-α) и/или простатспецифического мембранного антигена (PSMA), причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I-IV) или его фармацевтической композиции.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения связанного с белком активации фибробластов-α (FAP-α) и/или простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA) заболевания или нарушения, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I-IV) или его фармацевтической композиции, где соединение формулы (I-IV) содержит радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для лучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем описании соединения формулы (I-IV) могут использоваться для лечения индивидуума, страдающего от одного или нескольких связанных с FAP-α заболеваний или нарушений, включая, но не ограничиваясь ими: (a) пролиферативные нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, злокачественную опухоль); (b) ремоделирование тканей и/или хроническое воспаление (включая, но не ограничиваясь ими, фиброзное заболевание, заживление ран, образование келоидного рубца, остеоартрит, ревматоидный артрит и родственные нарушения, вовлекающие деградацию хряща); и (c) эндокринные нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, нарушения метаболизма глюкозы).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько связанных с FAP-α заболеваний или нарушений выбраны из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишки, рак яичника, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак почки, рак легкого, меланому, фибросаркому, саркому костей или соединительных тканей, почечноклеточный рак, гигантоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному и аденокарциному; заболевания, характеризующиеся ремоделированием тканей и/или хроническим воспалением; нарушения, вовлекающие эндокринную дисфункцию; и нарушения свертывания крови.

В определенных вариантах осуществления связанное с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA) заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака почки, рака головы, рака шеи, рака головы и шеи, рака легкого, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака пищевода, рака желудка, лейкоза/лимфомы, рака тела матки, рака кожи, эндокринного рака, рака мочевыводящих путей, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного рака, рака яичника, рака шейки матки, аденом и новообразованных сосудов опухоли. В конкретных вариантах осуществления связанное с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA) заболевание или нарушение включает рак предстательной железы.

Как правило, "эффективное количество" активного вещества или устройства для доставки лекарственного средства относится к количеству, необходимому для индукции желаемого биологического ответа. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество средства или устройства может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемый биологический результат, подлежащее доставке средство, состав фармацевтической композиции, ткань-мишень и т.п.

Термин "комбинация" используется в его наиболее широком значении и означает, что индивидууму вводят по меньшей мере два средства, более конкретно, соединение, описанное в настоящем описании, и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство. Более конкретно, термин "в комбинации" относится к одновременному введению двух (или более) активных веществ для лечения, например, одного заболевания. Как используют в рамках изобретения, активные вещества можно комбинировать и вводить в одной дозированной форме, или их можно вводить в качестве отдельных дозированных форм одновременно, или их можно вводить в качестве отдельных дозированных форм, которые вводят поочередно или последовательно в один и тот же или в разные дни. В одном варианте осуществления описанного в настоящем описании изобретения активные вещества комбинируют и вводят в одной дозированной форме. В другом варианте осуществления активные вещества вводят в отдельных дозированных формах (например, где является желательным варьирование количества одного, но не другого). Единая дозированная форма может включать дополнительные активные вещества для лечения заболевания.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем описании, можно вводить отдельно или в комбинации с адьювантами, которые повышают стабильность соединений, отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, облегчают введение фармацевтических композиций, содержащих их, в определенных вариантах осуществления обеспечивают повышение растворения или диспергирования, повышают ингибиторную активность, обеспечивают вспомогательную терапию и т.п., включая другие активные ингредиенты. Преимущественно, в таких комбинированных способах терапии используются более низкие дозировки общепринятых терапевтических средств, таким образом, избегая возможной токсичности и неблагоприятных побочных

эффектов, возникающих, когда эти средства используют в качестве монотерапии.

Время введения соединения, описанного в настоящем описании, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства может варьироваться при условии, что достигаются благоприятные эффекты комбинации этих средств. Таким образом, выражение "в комбинации с" относится к введению соединения, описанного в настоящем описании, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства либо одновременно, либо последовательно, или посредством их комбинации. Таким образом, индивидууму, которому вводят комбинацию соединения формулы, описанного в настоящем описании, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, можно вводить соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство одновременно (т.е. одновременно) или в разные моменты времени (т.е. последовательно в любом порядке, в один и тот же день или в разные дни) при условии, что у индивидуума достигается эффект комбинации обоих средств.

При последовательном введении средства можно вводить в пределах 1, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240 минут или более друг от друга. В других вариантах осуществления средства, вводимые последовательно, можно вводить в пределах 1, 5, 10, 15, 20 или более суток друг от друга. Когда соединение, описанное в настоящем описании, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно, их можно вводить индивидууму в качестве отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит либо соединение, либо по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, или их можно вводить индивидууму в качестве единой фармацевтической композиции, содержащей оба средства.

При введении в комбинации эффективная концентрация каждого из средств для обеспечения конкретного биологического ответа может быть меньшей, чем эффективная концентрация каждого средства при введении по отдельности, тем самым обеспечивая снижение дозы одного или нескольких средств относительно дозы, которая потребовалась при введении данного средства в качестве единственного средства. Эффекты множества средств могут быть, но не должны быть, аддитивными или синергическими. Средства можно вводить многократно.

В некоторых вариантах осуществления при введении в комбинации два или более средства могут иметь синергический эффект. Как используют в рамках изобретения, термины "синергия", "синергический", "синергично" и их производные, такие как "синергический эффект", или "синергическая комбинация", или "синергическая композиция", относятся к ситуации, когда биологическая активность комбинации соединения, описанного в настоящем описании, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства превышает суммарную биологическую активность соответствующих средств при индивидуальном введении.

Синергия может быть выражена в значениях "индекса синергии (SI)", который, как правило, может быть определен способом, описанным F. C. Kull et al., Applied

Microbiology 9, 538 (1961), на основе следующих соотношений:

$$Q_a/Q_A + Q_b/Q_B = \text{индекс синергии (SI)}$$

где:

$Q_A$  представляет собой концентрацию компонента А, действующего отдельно, которая обеспечивает конечный результат компонента А;

$Q_a$  представляет собой концентрацию компонента А в смеси, которая обеспечивает конечный результат;

$Q_B$  представляет собой концентрацию компонента В, действующего отдельно, которая обеспечивает конечный результат компонента В; и

$Q_b$  представляет собой концентрацию компонента В в смеси, которая обеспечивает конечный результат.

Как правило, когда сумма  $Q_a/Q_A$  и  $Q_b/Q_B$  превышает единицу, это указывает на антагонизм. Когда сумма равна единице, это указывает на аддитивность. Когда сумма меньше единицы, это указывает на синергию. Чем более низким является SI, тем большую синергию демонстрирует эта конкретная смесь. Таким образом, "синергическая комбинация" обладает активностью, превышающей активность, которая могла бы ожидаться на основе наблюдаемой активности индивидуальных компонентов, когда их используют по отдельности. Кроме того, "синергически эффективное количество" компонента относится к количеству компонента, необходимому для индукции синергического эффекта, например, другого терапевтического средства, присутствующего в композиции.

В других вариантах осуществления способ может применяться *in vitro* или *ex vivo* путем добавления, и предпочтительно смешения, соединения и клетки(ок) или опухоли(ей) в контролируемой среде, такой как культуральная чашка или пробирка. Способ может применяться *in vivo*, и в этом случае приведение в контакт означает воздействие на мишень у индивидуума по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, такое как введение соединения индивидууму любым подходящим путем. В соответствии настоящим изобретением приведение в контакт может включать введение, воздействие и т.п. соединения в области, отличной от клеток, подлежащих приведению в контакт, и позволение функциям организма индивидуума или естественным (например, диффузия) или индуцированным человеком (например, вращательное движение) движениям жидкостей обеспечивать контакт соединения и мишени.

"Индивидуум", которого лечат описанными в настоящем описании способами, во многих их вариантах осуществления желательно является человеком, хотя следует понимать, что способы, описанные в настоящем описании, являются эффективными в отношении всех видов позвоночных, которые, как подразумевают, включены в термин "индивидуум". Таким образом, "индивидуум" может включать человека для медицинских целей, например, для лечения существующего состояния или заболевания или для профилактического лечения для предупреждения возникновения состояния или заболевания, или животное (не являющегося человеком) для медицинских, ветеринарных

целей, или для целей разработки. Подходящие животные включают млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, приматов, например, людей, мартышек, человекообразных обезьян и т.п.; животных подсемейства бычьих, например, крупный рогатый скот, волы и т.п.; животных семейства овечьих, например, овцу и т.п.; животных семейства козьих, например, коз и т.п.; животных семейства свиных, например, свиней, кабанов и т.п.; животных семейства лошадиных, например, лошадей, ослов, зебр и т.п.; животных семейства кошачьих, включая диких и домашних кошек; животных семейства собачьих, включая собак; зайцеобразных, включая кроликов, зайцев и т.п.; и грызунов, включая мышей, крыс и т.п. Животное может представлять собой трансгенное животное. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек, включая, но не ограничиваясь ими, плоды, новорожденных, младенцев, подростков и взрослых индивидуумов. Кроме того, "индивидуум" может включать пациента, страдающего или предположительно страдающего от состояния или заболевания. Таким образом, термины "индивидуум" и "пациент" используются в настоящем описании взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек. В других вариантах осуществления индивидуумом является не человек.

Как используют в рамках изобретения, термин "лечение" может включать обращение вспять, облегчение, ингибирование прогрессирования, предупреждение или уменьшение вероятности заболевания или состояния, к которому такой термин применим, или одного или нескольких симптомов или проявлений такого заболевания или состояния.

"Предупреждение" относится к обеспечению того, что заболевание, состояние или их симптом или проявление, или ухудшение их тяжести, не произойдет. Таким образом, описанные в настоящем описании соединения можно вводить профилактически для предупреждения или уменьшения встречаемости или рецидива заболевания или состояния.

### *С. Фармацевтические композиции и введение*

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей одно соединение формулы (I-IV) отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтические композиции включают фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных выше. Фармацевтически приемлемые соли, как правило хорошо известны средним специалистам в данной области и включают соли активных соединений, которые получены с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных частей заместителей, находящихся на соединениях, описанных в настоящем описании. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные части, основно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена, где один основной противоион (основание) в ионном

комплексе заменяется другим. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния, или сходную соль.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена, когда один кислотный противоион (кислота) в ионном комплексе заменяется другим. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфорная кислоты и т.п., а также соли, образованные с относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновый, лимонная, виннокаменная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуроновая кислоты и т.п. (см., например, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Определенные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные, функциональные группы, которые позволяют конвертировать соединения либо в основно-аддитивные, либо в кислотно-аддитивные соли.

Таким образом, фармацевтически приемлемые соли, пригодные для применения с описанным в настоящем описании изобретением, включают в качестве неограничивающего примера ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, кальций эдетат, камсилат, карбонат, цитрат, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глутептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, миндалят, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактоуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат или теоклат. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть найдены, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). В терапевтических и/или диагностических применениях соединения по настоящему изобретению могут быть составлены для разных путей введения, включая системное и местное или локализованное введение. Способы и составы, главным образом, могут быть найдены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В зависимости от конкретных состояний, подвергаемых лечению, такие средства могут быть составлены в виде жидких или твердых дозированных форм и введены

системно или местным путем. Средства могут быть доставлены, например, в форме с высвобождением в установленное время или замедленным высвобождением, как известно специалистам в данной области. Способы составления и введения могут быть найдены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Подходящие пути могут включать пероральное, буккальное, посредством ингаляционного спрея, сублингвальное, ректальное, трансдермальное, вагинальное, назальное или внутрикишечное введение; парентеральную доставку, включая внутримышечную подкожную, интрамедуллярную инъекции, а также интратекальную, прямую внутрижелудочковую, внутривенную, внутрисуставную, внутригрудинную, интрасиновиальную, внутripеченочную, осуществляемую внутрь очага повреждения, интракраниальную, внутрибрюшинную, интраназальную или внутриглазную инъекции или другие способы доставки.

Для инъекции средства по изобретению могут быть составлены и разбавлены в водных растворах, таких как физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический раствор. Для такого трансмукозального введения в составе используются средства, повышающие проникновение, подходящие для барьера, подлежащего проникновению. Такие средства, повышающие проникновение, в основном известны в данной области.

Изобретение охватывает применение фармацевтически приемлемых инертных носителей для составления соединений, описанных в настоящем описании, для применения настоящего изобретения на практике в дозировках, подходящих для системного введения. Посредством надлежащего выбора носителя и подходящей производственной практики, композиции по настоящему изобретению, в частности, композиции, составленные в качестве растворов, можно вводить парентерально, например, посредством внутривенной инъекции. Соединения могут быть без труда составлены с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области, в дозировках, подходящих для перорального введения. Такие носители позволяют составление соединений по изобретению в качестве таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п., для перорального приема индивидуумом (например, пациентом), подлежащим лечению.

Для назальной или ингаляционной доставки средства по изобретению также могут быть составлены способами, известными специалистам в данной области, и они могут включать, например, но не ограничиваясь ими, солюбилизующие, разбавляющие или диспергирующие вещества, такие как солевой раствор; консерванты, такие как бензиловый спирт; средства, способствующие всасыванию; и фторуглероды.

Фармацевтические композиции, пригодные для применения в рамках настоящего изобретения, включают композиции, где активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения их предполагаемой цели. Определение эффективного количества способны осуществить специалисты в данной области, особенно с учетом приведенного настоящего подробного описания. Как правило,

соединения согласно изобретению являются эффективными на протяжении широкого диапазона дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые можно использовать, являются дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Неограничивающий пример дозировки представляет собой от 10 до 30 мг в сутки. Точная дозировка зависит от пути введения, формы, в которой соединение вводят, индивидуума, подвергаемого лечению, массы тела индивидуума, подвергаемого лечению, биодоступности соединения(й), всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) соединения(й), токсичности соединения(й) и предпочтений и опыта лечащего врача.

В дополнение к активным ингредиентам, эти фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, содержащие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут использоваться в фармацевтике. Препараты, составленные для перорального введения, могут иметь форму таблеток, драже, капсул или растворов.

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем комбинирования активных соединений с твердыми эксципиентами, необязательно растирания полученной смеси и переработки смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, с получением таблеток или сердцевин драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и/или поливинилпирролидон (PVP: повидон). Если желательно, могут быть добавлены разрыхлители, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Сердцевины драже покрывают подходящими покрытиями. Для этого можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия драже можно добавлять красители или пигменты для идентификации или охарактеризации различных комбинаций доз активного соединения.

Фармацевтические препараты, которые могут использоваться перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В

мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, вазелиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ). Кроме того, можно добавлять стабилизаторы.

#### *D. Определения*

Хотя в настоящем описании используются конкретные термины, их используют только в обобщающем и описательном значении, а не для целей ограничения. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение.

В то время как полагают, что приведенные ниже термины, касающиеся соединений формулы (I-IV), хорошо понятны специалисту в данной области, приведенные ниже термины приведены для облегчения пояснения описанного в настоящем описании изобретения. Эти определения предназначены для дополнения и иллюстрации, а не исключения, определений, которые станут понятными специалисту в данной области при изучении настоящего изобретения.

Термины "замещенный", которому как предшествует, так и не предшествует, термин "необязательно", и "заместитель", как используют в рамках изобретения, относятся к способности, понятной специалисту в данной области, заменять одну функциональную группу другой функциональной группой на молекуле при условии, что валентность всех атомов сохраняется. Когда более одного положения в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанных групп, заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными в разных положениях. Заместители также могут быть дополнительно замещенными (например, заместитель в виде арильной группы может иметь другой заместитель на ней, такой как другая арильная группа, которая дополнительно замещена в одном или нескольких положениях).

Когда группы заместитель или соединительные группы указаны посредством их общепринятых химических формул, указанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые являются результатом написания структуры справа налево, например,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  эквивалентен  $-\text{OCH}_2-$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  эквивалентен  $-\text{OC}(=\text{O})-$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$  эквивалентен  $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ , и т.п.

Когда используется термин "независимо выбранный", заместители, которые упоминаются (например, группы R, такие как группы  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  и т.п., или переменные, такие как "m" и "n"), могут быть идентичными или могут различаться. Например, как  $\text{R}_1$ , так и  $\text{R}_2$ , могут представлять собой замещенные алкилы, или  $\text{R}_1$  может представлять собой водород и  $\text{R}_2$  может представлять собой замещенный алкил, и т.п.

Форма единственного числа, используемая применительно к группе заместителей в настоящем описании, означает по меньшей мере один. Например, когда соединение замещено "алкилом или арилом", соединение необязательно замещено по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом. Более того, когда часть замещена заместителем R, группа может быть обозначена как "R-замещенная". Когда часть является

R-замещенной, часть замещена по меньшей мере одним заместителем R, и разные заместители R необязательно различаются.

Приведенный "R" или группа, как правило имеют структуру, которая известна в данной области как соответствующая группе, имеющей это название, если в настоящем описании не указано иное. Для целей иллюстрации, определенные репрезентативные группы "R", как указано выше, определены ниже.

Описания соединений по настоящему изобретению ограничиваются принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области. Таким образом, когда группа может быть замещена одним или несколькими из ряда заместителей, такие замены выбирают так, чтобы они удовлетворяли принципам образования химических связей и обеспечивали соединения, которые не являются нестабильными по своей природе и/или известны специалисту в данной области как вероятно нестабильные в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные и некоторые известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил связан с остальной частью молекулы через гетероатом кольца в соответствии с принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области, тем самым избегая нестабильных по своей природе соединений.

Если прямо не определено иначе, "группа заместителя", как используют в рамках изобретения, включает функциональную группу, выбранную из одной или нескольких из следующих частей, которые определены в настоящем описании.

Термин углеводород, как используют в рамках изобретения, относится к любой химической группе, содержащей водород и углерод. Углеводород может быть замещенным или незамещенным. Как будет известно специалисту в данной области, при проведении такого замещения должны соблюдаться все валентности. Углеводород может быть ненасыщенным, насыщенным, разветвленным, неразветвленным, циклическим, полициклическим или гетероциклическим. Иллюстративные углеводороды дополнительно определены в настоящем описании ниже и включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, аллил, винил, н-бутил, трет-бутил, этинил, циклогексил и т.п.

Термин "алкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя означает, если нет иных указаний, прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную ациклическую или циклическую углеводородную группу или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной, и может включать дивалентные и поливалентные группы, имеющие указанное количество атомов углерода (т.е. C<sub>1-10</sub> означает от одного до десяти атомов углерода, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода). В конкретных вариантах осуществления термин "алкил" относится к C<sub>1-20</sub> включительно, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 атомов углерода, линейным (т.е. "прямым"), разветвленным или циклическим насыщенным или по меньшей мере частично и в некоторых случаях полностью ненасыщенным (т.е. алкенил и алкинил) углеводородным радикалам, образованным из

углеводородной части, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, путем удаления единичных атомов водорода.

Репрезентативные насыщенные углеводородные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, н-гептил, н-октил, н-децил, н-ундецил, додецил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и их гомологи и изомеры.

"Разветвленный" относится к алкильной группе, в которой низшая алкильная группа, такая как метил, этил или пропил, связана с линейной алкильной цепью. "Низший алкил" относится к алкильной группе, имеющей от 1 до приблизительно 8 атомов углерода (т.е.  $C_{1-8}$  алкил), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. "Высший алкил" относится к алкильной группе, имеющей от приблизительно 10 до приблизительно 20 атомов углерода, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления "алкил" относится, в частности, к  $C_{1-8}$  прямым алкилам. В других вариантах осуществления "алкил" относится, в частности, к  $C_{1-8}$  разветвленным алкилам.

Алкильные группы необязательно могут быть замещены ("замещенный алкил") одним или несколькими заместителями алкильной группы, которые могут быть одинаковыми или могут различаться. Термин "заместитель алкильной группы" включает, но не ограничивается ими, алкил, замещенный алкил, галоген, ариламино, ацил, гидроксил, арилоксил, алкоксил, алкилтио, арилтио, аралкилоксил, аралкилтио, карбоксил, алкоксикарбонил, оксо и циклоалкил. В алкильную цепь необязательно может встроен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместитель азота представляет собой водород, низший алкил (также обозначается в настоящем описании как "алкиламиноалкил") или арил.

Таким образом, как используют в рамках изобретения, термин "замещенный алкил" включает алкильные группы, как определено в настоящем описании, в которых один или несколько атомов или функциональных групп в алкильной группе заменены другим атомом или функциональной группой, включая, например, алкил, замещенный алкил, галоген, арил, замещенный арил, алкоксил, гидроксил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, сульфат, циано и меркапто.

Термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином означает, если нет иных указаний, стабильную прямую или разветвленную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода или гетероатомов, и циклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 10 атомов углерода или гетероатомов, или их комбинации, состоящие из по меньшей мере одного атома углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, и где атомы азота, фосфора и серы необязательно могут быть окислены и гетероатом азота необязательно может быть кватернизированным. Гетероатом(ы) O, N, P и S и Si могут находиться в любом внутреннем положении группы гетероалкила или в положении, в котором алкильная группа связана с остальной частью

молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  и  $-\text{CN}$ . Вплоть до двух или трех гетероатомов могут присутствовать подряд, как например, в  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

Как описано выше, гетероалкильные группы, как используют в рамках изобретения, включают группы, которые связаны с остальной частью молекулы через гетероатом, такой как  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$  и/или  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}'$ . Когда упоминается "гетероалкил" с последующим указанием конкретных гетероалкильных групп, таких как  $-\text{NR}'\text{R}$  и т.п., будет понятно, что термины "гетероалкил" и  $-\text{NR}'\text{R}$  не являются дублирующими или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы приведены для внесения ясности. Таким образом, термин "гетероалкил" не следует интерпретировать в настоящем описании как исключая конкретные гетероалкильные группы, такие как  $-\text{NR}'\text{R}$  и т.п.

"Циклический" и "циклоалкил" относятся к неароматической моноциклической или полициклической кольцевой системе из от приблизительно 3 до приблизительно 10 атомов углерода, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Циклоалкильная группа необязательно может быть частично ненасыщенной. Циклоалкильная группа также может быть необязательно замещена заместителем алкильной группы, как определено в настоящем описании, оксо и/или алкиленом. В циклическую алкильную цепь необязательно может быть встроен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместитель азота представляет собой водород, незамещенный алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, таким образом, обеспечивая гетероциклическую группу. Репрезентативные моноциклические циклоалкильные кольца включают циклопентил, циклогексил и циклогептил. Полициклические циклоалкильные кольца включают адамантил, октагидронафтил, декалин, камфору, камфан и норадамантил, и конденсированные кольцевые системы, такие как дигидро- и тетрагидронафталин, и т.п.

Термин "циклоалкилалкил", как используют в рамках изобретения, относится к циклоалкильной группе, как определено в настоящем описании выше, которая присоединена к родительской молекулярной части через алкиленовую часть, также как определено выше, например,  $\text{C}_{1-20}$  алкиленовую часть. Примеры циклоалкилалкильные группы включают циклопропилметил и циклопентилэтил.

Термины "циклогетероалкил" или "гетероциклоалкил" относятся к неароматической кольцевой системе, ненасыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, такой как 3-10-членная замещенная или незамещенная циклоалкильная кольцевая система, включающей один или несколько гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из азота (N), кислорода (O), серы (S), фосфора (P) и кремния (Si) и необязательно могут включать одну или несколько двойных связей.

Циклогетероалкильное кольцо может быть необязательно конденсировано или иным образом соединено с другими циклогетероалкильными кольцами и/или неароматическими углеводородными кольцами. Гетероциклические кольца включают кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, в которых гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены и гетероатом азота необязательно может быть кватернизированным. В определенных вариантах осуществления термин "гетероциклический" относится к неароматическому 5-, 6- или 7-членному кольцу или полициклической группе, где по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из O, S и N (где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными), включая, но не ограничиваясь ими, би- или трициклическую группу, содержащую конденсированные шестичленные кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, где (i) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, каждое 6-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей и каждое 7-членное кольцо имеет от 0 до 3 двойных связей, (ii) гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными, (iii) гетероатом азота необязательно может быть кватернизированным, и (iv) любое из описанных выше гетероциклических колец может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом. Репрезентативные циклогетероалкильные кольцевые системы включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, хинуклидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиadiaзинанил, тетрагидрофуранил и т.п.

Термины "циклоалкил" и "гетероциклоалкил", сами по себе или в комбинации с другими терминами, соответствуют, если нет иных указаний, циклическим версиям "алкила" и "гетероалкила", соответственно. Кроме того, для гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротриен-2-ил, тетрагидротриен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т.п. Термины "циклоалкилен" и "гетероциклоалкилен" относятся к двухвалентным производным циклоалкила и гетероциклоалкила, соответственно.

Ненасыщенный углеводород имеет одну или несколько двойных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры. Алкильные группы, которые ограничены углеводородными группами, называют "гомоалкилом".

Более конкретно, термин "алкенил", как используют в рамках изобретения,

относится к одновалентной группе, образованной из  $C_{2-20}$ , включительно, прямой или разветвленной углеводородной части, имеющей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь посредством удаления одной молекулы водорода. Алкенильные группы включают, например, этенил (т.е. винил), пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, пентенил, гексенил, октенил, алленил и бутадиенил.

Термин "циклоалкенил", как используют в рамках изобретения, относится к циклическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиен, циклогексенил, 1,3-циклогексадиен, циклогептенил, циклогептатриенил и циклооктенил.

Термин "алкинил", как используют в рамках изобретения, относится к одновалентной группе, образованной из прямого или разветвленного  $C_{2-20}$  углеводорода с указанным количеством атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры "алкинила" включают этинильную, 2-пропинильную (пропаргильную), 1-пропинильную, пентинильную, гексинильную и гептинильную группы, и т.п.

Термин "алкилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к прямой или разветвленной двухвалентной алифатической углеводородной группе, образованной из алкильной группы, имеющей от 1 до приблизительно 20 атомов углерода, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Группа алкилена может быть прямой, разветвленной или циклической. Группа алкилена также необязательно может быть ненасыщенной и/или замещенной одним или несколькими "заместителями алкильной группы". В группу алкилена может быть необязательно встроен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота (также обозначается в настоящем описании как "алкиламиноалкил"), где заместитель азота представляет собой алкил, как описано выше. Иллюстративные алкиленовые группы включают метилен ( $-CH_2-$ ); этилен ( $-CH_2-CH_2-$ ); пропилен ( $-(CH_2)_3-$ ); циклогексилен ( $-C_6H_{10}-$ );  $-CH=CH-CH=CH-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;  $-CH_2CH=CHCH_2-$ ;  $-CH_2C_sCCH_2-$ ;  $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ ;  $-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$ , где каждый из  $q$  и  $r$  независимо представляет собой целое число от 0 до приблизительно 20, например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, и  $R$  представляет собой водород или низший алкил; метилendiоксил ( $-O-CH_2-O-$ ); и этилендиоксил ( $-O-(CH_2)_2-O-$ ). Алкиленовая группа может иметь от приблизительно 2 до приблизительно 3 атомов углерода и может дополнительно иметь 6-20 атомов углерода. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа имеет от 1 до 24 атомов углерода, причем группы, имеющие 10 или менее атомов углерода, являются некоторыми из вариантов осуществления настоящего изобретения. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляет собой группу алкила или алкилена с более короткой цепью, обычно имеющую восемь или менее атомов углерода.

Термин "гетероалкилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя

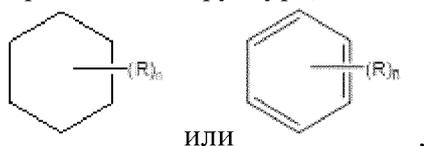
означает двухвалентную группу, происходящую из гетероалкила, которая иллюстрируется, но не ограничиваясь ими,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . Для групп гетероалкилена гетероатомы также могут занимать любой или оба из концов цепи (например, алкиленоксо, алкилендиоксо, алкиленамино, алкилендиамино и т.п.). Кроме того, для соединительных групп алкилена и гетероалкилена направление, в котором приведена соединительная группа, не подразумевает ориентацию соединительной группы. Например, формула  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$  означает как  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ , так и  $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$ .

Термин "арил" означает, если нет иных указаний, ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой единичное кольцо или несколько колец (как например, от 1 до 3 колец), которые являются конденсированными или ковалентно связанными. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до четырех гетероатомов (в каждом отдельном кольце в случае нескольких колец), выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно являются окисленными, и атом(ы) азота необязательно является кватернизированным. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. Термины "арилен" и "гетероарилен" относятся к двухвалентным формам арила и гетероарила, соответственно.

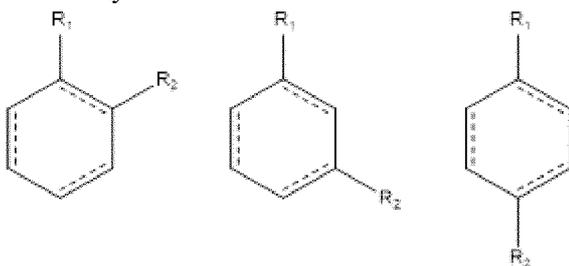
Для краткости, термин "арил", когда он используется в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил), включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, подразумевается, что термины "арилалкил" и "гетероарилалкил" включают эти группы, в которых арильная или гетероарильная группа соединена с алкильной группой (например, бензил, фенэтил, пиридилметил, фурилметил и т.п.), включая аклильные группы, в которых атом углерода (например, группа метилена) заменен, например, атомом кислорода (например, феноксиметил, 2-пиридиллоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.). Однако подразумевается, что термин "галоарил", как используют в рамках изобретения, охватывает только арилы, замещенные одним или несколькими атомами галогена.

Когда гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил включает конкретное количество членов (например "3-7-членный"), термин "член" относится к углероду или гетероатому.

Кроме того, структура, в общем соответствующая формуле:



как используют в рамках изобретения, относится к кольцевой структуре, например, но не ограничиваясь ими, 3-углеродному, 4-углеродному, 5-углеродному, 6-углеродному, 7-углеродному и т.п., алифатическому и/или ароматическому циклическому соединению, включая насыщенную кольцевую структуру, частично насыщенную кольцевую структуру и ненасыщенную кольцевую структуру, содержащую группу-заместитель R, где группа R может присутствовать или отсутствовать и, когда она присутствует, одна или несколько групп R в каждом случае может быть замещенной на одном или нескольких доступных атомах углерода кольцевой структуры. Наличие или отсутствие группы R и ряда групп R определяется переменной величиной "n", которая представляет собой целое число, обычно имеющее значение в диапазоне от 0 до количества атомов углерода на кольце, доступных для замещения. Каждая группа R, если их более одной, является замещенной на доступном атоме углерода кольцевой структуры, а не на другой группе R. Например, структура выше, где n равен от 0 до 2, включает группу соединений, включающую, но не ограничивающуюся ими:



и т.п.

Пунктирная линия, обозначающая связь в циклической кольцевой структуре, указывает на то, что связь в кольце может либо присутствовать, либо отсутствовать. Следовательно, пунктирная линия, изображающая связь в циклической кольцевой структуре, указывает на то, что кольцевая структура выбрана из группы, состоящей из насыщенной кольцевой структуры, частично насыщенной кольцевой структуры и ненасыщенной кольцевой структуры.

Символ (  ) отображает точку присоединения части к остальной части молекулы.

Когда указанный атом ароматического кольца или гетероциклического ароматического кольца определен как "отсутствующий", указанный атом заменяется прямой связью.

Подразумевается, что каждый из приведенных выше терминов (например, "алкил", "гетероалкил", "циклоалкил" и "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил", "фосфонат" и "сульфонат", а также их двухвалентные производные) включает как замещенные, так и

незамещенные формы указанной группы. Ниже приведены необязательные заместители для каждого типа группы.

Заместители для алкильных, гетероалкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных одновалентных и двухвалентных производных групп (включая группы, часто упоминаемые как алкилен, алкенил, гетероалкилен, гетероалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил и гетероциклоалкенил) могут представлять собой одну или несколько из множества групп, выбранных из, но не ограничиваясь ими:  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , -галогена,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$ ,  $CF_3$ , фторированного  $C_{1-4}$  алкила и  $-NO_2$ , в количестве в диапазоне от нуля до  $(2m'+1)$ , где  $m'$  представляет собой общее количество атомов углерода в таких группах. Каждый из  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  и  $R''''$  может независимо относиться к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арил, замещенный 1-3 атомами галогена), замещенной или незамещенной алкильной, алкокси или тиоалкоксигруппе, или арилалкильным группам. Как используют в рамках изобретения, группа "алкокси" представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы через двухвалентный кислород. Когда соединение по изобретению включает более одной группы  $R$ , например, каждая из групп  $R$  выбрана независимо, также как и каждая из групп  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  и  $R''''$ , когда присутствует более одной из этих групп. Когда  $R'$  и  $R''$  присоединены к одному атому азота, они вместе с этим атомом азота могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. Например, подразумевается, что  $-NR'R''$  включает, но не ограничивается ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Исходя из приведенного выше обсуждения заместителей, специалисту в данной области будет понятно, что термин "алкил" включает группы, включающие атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такие как галогеналкил (например,  $-CF_3$  и  $-CH_2CF_3$ ) и ацил (например,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)CH_2OCH_3$  и т.п.).

Аналогично заместителям, описанным для алкильных групп выше, иллюстративные заместители для арильной и гетероарильной групп (а также их двухвалентных производных) варьируются и выбраны из, например: галогена,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  и  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , фтор( $C_{1-4}$ )алкокси и фтор( $C_{1-4}$ )алкила в количестве в диапазоне от нуля до общего количества открытых валентностей ароматической кольцевой системы; и где  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  и  $R''''$  независимо могут быть выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение

по изобретению включает более одной группы R, например, каждая из групп R выбрана независимо, также как и каждая из групп R', R'', R''' и R''', когда присутствует более одной из этих групп.

Два из заместителей на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут образовывать кольцо формулы  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ , где T и U независимо представляют собой  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'$  или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно два из заместителей на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы  $-A-(CH_2)_r-B-$ , где A и B независимо представляют собой  $-CRR'$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'$  или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 4.

Одна из одинарных связей нового кольца, образованного таким образом, необязательно может быть заменена двойной связью. Альтернативно два из заместителей на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы  $-(CRR')_s-X'(C''R''')_d-$ , где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X' представляет собой  $-O-$ ,  $-NR'$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-S(O)_2NR'$ . Заместители R, R', R'' и R''' независимо могут быть выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, и замещенного или незамещенного гетероарила.

Как используют в рамках изобретения, термин "ацил" относится к группе органической кислоты, где  $-OH$  карбоксильной группы заменен другим заместителем и имеет общую формулу  $RC(=O)-$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоциклическую, гетероциклическую или ароматическую гетероциклическую группу, как определено в настоящем описании). По сути, термин "ацил", в частности, включает арильные группы, такие как 2-(фуран-2-ил)ацетил- и 2-фенилацетильная группа. Конкретные примеры ацильных групп включают ацетил и бензоил. Также подразумевается, что ацильные группы включают амиды,  $-RC(=O)NR'$ , сложные эфиры,  $-RC(=O)OR'$ , кетоны,  $-RC(=O)R'$  и альдегиды,  $-RC(=O)H$ .

Термины "алкоксил" или "алкокси" используются в настоящем описании взаимозаменяемо, и они относятся к насыщенной (т.е. алкил-О-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-О- и алкинил-О-) группе, связанной с родительской молекулярной частью через атом кислорода, где термины "алкил", "алкенил" и "алкинил" являются такими, как описано выше, и могут включать  $C_{1-20}$ , включительно, линейные, разветвленные или циклические насыщенные или ненасыщенные оксоуглеводородные цепи, включая, например, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и н-пентоксил, неопентоксил, н-гексоксил и т.п.

Термин "алкоксиалкил", как используют в рамках изобретения, относится к алкил-О-алкиловому эфиру, например, метоксиэтильной или этоксиметильной группе.

"Арилоксил" относится к группе арил-О-, где арильная группа является такой, как

описано ранее, включая замещенный арил. Термин "арилоксил", как используют в рамках изобретения, может относиться к фенилоксилилу или гексилоксилилу, и замещенному алкилом, галогеном или алкоксилом фенилоксилилу или гексилоксилилу.

"Аралкил" относится к арил-алкильной группе, где арил и алкил являются такими, как описано ранее, и он включает замещенный арил и замещенный алкил. Иллюстративные аралкильные группы включают бензил, фенилэтил и нафтилметил.

"Аралкилоксил" относится к группе аралкил-О-, где группа аралкила является такой, как описано выше. Иллюстративной группой аралкилоксила является бензилоксил, т.е.  $C_6H_5-CH_2-O-$ . Аралкилоксильная группа необязательно может быть замещенной.

"Алкоксикарбонил" относится к группе алкил-О-С(=О)-. Иллюстративные алкоксикарбонильные группы включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

"Арилоксикарбонил" относится к группе арил-О-С(=О)-. Иллюстративные арилоксикарбонильные группы включают фенокси- и нафтоксикарбонил.

"Аралкоксикарбонил" относится к группе аралкил-О-С(=О)-. Иллюстративной группой аралкоксикарбонила является бензилоксикарбонил.

"Карбамоил" относится к амидной группе формулы  $-C(=O)NH_2$ . "Алкилкарбамоил" относится к группе  $R'RN-C(=O)-$ , где один из R и R' представляет собой водород, а другой из R и R' представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано ранее. "Диалкилкарбамоил" относится к группе  $R'RN-C(=O)-$ , где каждый из R и R' независимо представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано выше.

Термин карбонилдиоксил, как используют в рамках изобретения, относится к карбонатной группе формулы  $-O-C(=O)-OR$ .

"Ацилоксил" относится к группе ацил-О-, где ацил является таким, как описано выше.

Термин "амино" относится к группе  $-NH_2$ , а также относится к азотсодержащей группе, как известно в данной области, образованной путем замены одного или нескольких водородных радикалов органическими радикалами. Например, термины "ациламино" и "алкиламино" относятся к конкретным N-замещенным органическим радикалам с ацильными и алкильными группами заместителей, соответственно.

"Аминоалкил", как используют в рамках изобретения, относится к аминогруппе, ковалентно связанной с алкиленовым линкером. Более конкретно, термины "алкиламино", "диалкиламино" и "триалкиламино", как используют в рамках изобретения, относятся к одной, двум или трем, соответственно, алкильным группам, как определено выше, связанным с родительской молекулярной частью через атом азота. Термин "алкиламино" относится к группе, имеющей структуру  $-NHR'$ , где R' представляет собой алкильную группу, как определено выше; в то время как термин "диалкиламино" относится к группе, имеющей структуру  $-NR'R''$ , где каждый из R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Термин "триалкиламино" относится к группе, имеющей структуру  $-NR'R''R'''$ , где каждый из R', R'' и R''' независимо выбран из группы,

состоящей из алкильных групп. Кроме того, R', R" и/или R''' , взятые вместе, необязательно могут представлять собой  $-(\text{CH}_2)_k-$ , где k представляет собой целое число от 2 до 6. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил, метилэтиламино, изопропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламино.

Аминогруппа представляет собой  $-\text{NR}'\text{R}''$ , где R' и R" обычно выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, или замещенного или незамещенного гетероарила.

Термины "простой алкилтиоэфир" и "тиоалкоксил" относятся к насыщенной (т.е. алкил-S-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-S- и алкинил-S-) группе, соединенной с родительской молекулярной частью через атом серы. Примеры тиоалкоксильных частей включают, но не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио и т.п.

"Ациламино" относится к группе ацил-NH-, где ацил является таким, как описано выше. "Ароиламино" относится к группе ароил-NH-, где ароил является таким, как описано выше.

Термин "карбонил" относится к группе  $-\text{C}(=\text{O})-$  и может включать альдегидную группу, соответствующую общей формуле  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ .

Термин "карбоксил" относится к группе  $-\text{COOH}$ . Такие группы называют в настоящем описании частью "карбоновой кислоты".

Термин "циано" относится к группе  $-\text{C}\equiv\text{N}$ .

Термины "гало", "галогенид" или "галоген", как используют в рамках изобретения, относятся к группам фтора, хлора, брома и йода. Кроме того, подразумевается, что термины, такие как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин "галоген(C<sub>1-4</sub>)алкил" включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "гидроксил" относится к группе  $-\text{OH}$ .

Термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной группой-OH.

Термин "меркапто" относится к группе  $-\text{SH}$ .

Термин "оксо", как используют в рамках изобретения, означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода или с другим элементом.

Термин "нитро" относится к группе  $-\text{NO}_2$ .

Термин "тио" относится к соединению, описанному в настоящем описании выше, где атом углерода или кислорода заменен атомом серы.

Термин "сульфат" относится к группе  $-\text{SO}_4$ .

Термин тиогидроксил или тиол, как используют в рамках изобретения, относится к группе формулы  $-\text{SH}$ .

Более конкретно, термин "сульфид" относится к соединению, имеющему группу

формулы -SR.

Термин "сульфон" относится к соединению, имеющему сульфонильную группу -S(O<sub>2</sub>)R.

Термин "сульфоксид" относится к соединению, имеющему сульфинильную группу-S(O)R.

Термин "уреидо" относится к группе мочевины формулы -NH-CO-NH<sub>2</sub>.

На протяжении описания и формулы изобретения данная химическая формула или название охватывают все таутомеры, конгенеры и оптические и стереоизомеры, а также рацемические смеси, когда такие изомеры и смеси существуют.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантимеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S) или, как D или L для аминокислот, и объем настоящего изобретения охватывает индивидуальные изомеры. Соединения по настоящему изобретению не включают соединения, которые известны в данной области в качестве слишком нестабильных при синтезе и/или выделении. Подразумевается, что настоящее изобретение включает соединения в рацемической, скалемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)- и (S)-, или D- и L-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием общепринятых способов. Когда соединения, описанные в настоящем описании, содержат олефиновые связи или другие центры геометрической симметрии, и если нет иных указаний, подразумевается, что соединения включают геометрические как E-, так и Z-изомеры.

Если нет иных указаний, также подразумевается, что структуры, приведенные в настоящем описании, включают все стереохимические формы структуры; т.е. конфигурации R и S для каждого асимметричного центра. Таким образом, в объем изобретения входят единичные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси соединений по настоящему изобретению.

Специалисту в данной области будет понятно, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах; все такие таутомерные формы соединений входят в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер", как используют в рамках изобретения, относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые без труда конвертируются из одной изомерной формы в другую.

Если нет иных указаний, также подразумевается, что структуры, представленные в настоящем описании, включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения входят соединения, имеющие структуры, представленные в настоящем описании, с заменой водорода дейтерием или тритием или с заменой углерода <sup>13</sup>C- или

$^{14}\text{C}$ -обогащенным углеродом.

Соединения по настоящему изобретению также могут содержать неприродные доли атомных изотопов в одном или нескольких из атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, например, такими как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). В объем настоящего изобретения входят все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в качестве солей. Настоящее изобретение включает такие соли. Примеры подходящих солевых форм включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси, сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Также включены основно-аддитивные соли, такие как соль натрия, калия, кальция, аммония, органическая соль амина, или соль магния, или аналогичная соль. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена. Примеры приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, гидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоная, п-толилсульфоная, лимонная, виннокаменная, метансульфоная и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют конвертирование соединений либо в основно-аддитивные, либо в кислотно-аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений могут быть обратно получены путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения общепринятым способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, в том числе в гидратированных формах. Как правило, сольватированные формы являются

эквивалентными несольватированным формам и охватываются объемом настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в множестве кристаллических или аморфных форм. Как правило, все физические формы являются эквивалентными для применений, предусматриваемых настоящим изобретением, и предусматривается, что они входят в объем настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам, настоящее изобретение относится к соединениям, которые имеют форму пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в настоящем описании, представляют собой соединения, которые без труда претерпевают химические изменения в физиологических условиях с образованием соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть конвертированы в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно конвертироваться в соединения по настоящему изобретению, когда их помещают в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

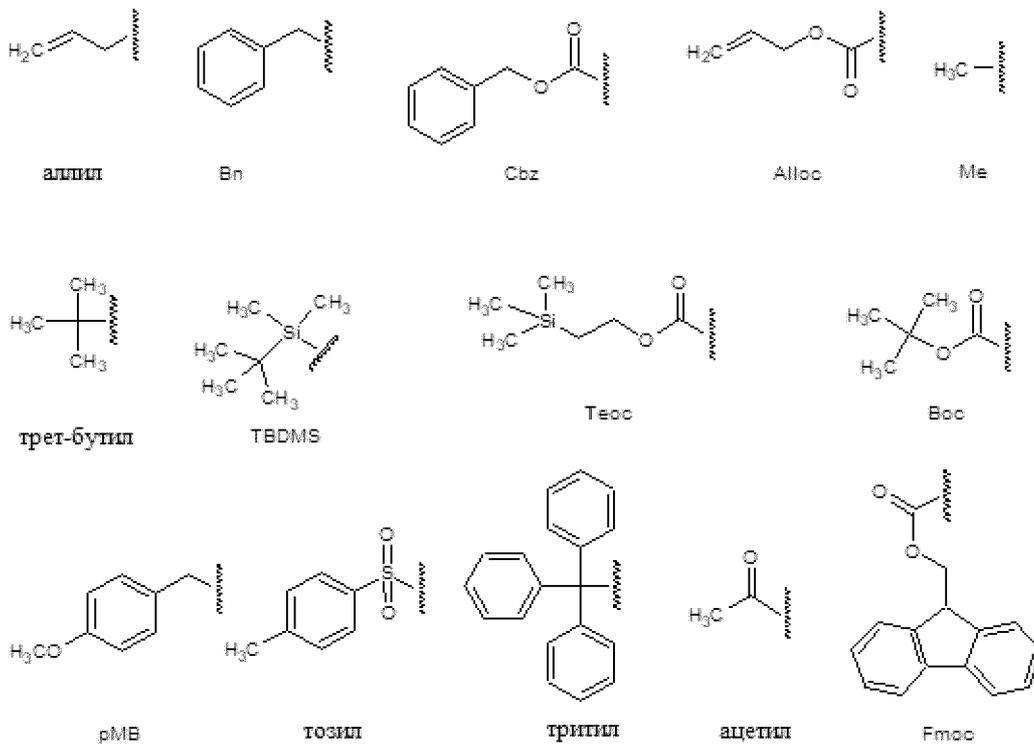
Термин "защитная группа" относится к химическим частям, которые блокируют некоторые или все реактивные части соединения и препятствует участию таких частей в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена, например, к частям, приведенным и описанным в T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). Может быть преимущественным использование разных защитных групп, чтобы разные (отличающиеся) защитные группы удалялись разными способами. Защитные группы, которые отщепляются в полностью различающихся условиях реакции, позволяют дифференциальное удаление таких защитных групп. Например, защитные группы могут быть удалены посредством кислотного, основного гидролиза и гидрогенолиза. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются неустойчивыми к действию кислот и могут использоваться для защиты карбокси- и гидроксид-реактивных частей в присутствии аминогрупп, защищенных посредством групп Cbz, которые могут быть удалены посредством гидрогенолиза, и групп Fmoc, которые являются неустойчивыми к действию оснований. Реактивные части карбоновых кислот и гидроксид могут быть блокированы неустойчивыми к действию оснований группами, такими как, но не ограничиваясь ими, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных неустойчивыми к действию кислот группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые являются устойчивыми как к действию кислот, так и к действию оснований, но поддающимся гидролитическому удалению.

Реактивные части карбоновых кислот и гидроксид также могут быть блокированы поддающимися гидролитическому удалению защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные к образованию водородных связей с кислотами, могут быть блокированы неустойчивыми к действию оснований группами, такими как Fmoc. Реактивные части карбоновых кислот могут быть блокированы поддающимися окислительному удалению защитными группами, такими

как 2,4-диметоксибензил, в то время как совместно присутствующие аминогруппы могут быть блокированы посредством неустойчивых к действию фторидов силилкарбаматов.

Аллильные блокирующие группы являются пригодными в присутствии неустойчивых к действию кислот и оснований защитных групп, поскольку они являются стабильными, а затем могут быть удалены с использованием металлических или рi-кислотных катализаторов. Например, защитная группа аллил-блокированной карбоновой кислоты может быть удалена посредством катализируемой палладием(O) реакции в присутствии неустойчивых к действию кислот трет-бутилкарбаматных защитных групп или неустойчивых к действию оснований ацетатных защитных групп для аминогрупп. Другой формой защитной группы является смола, с которой может быть связано соединение или промежуточное соединение. До тех пор, пока остаток связан со смолой, эта функциональная группа блокирована и не может реагировать. После освобождения от смолы функциональная группа является доступной для реакции.

Типичные блокирующие/защитные группы включают, но не ограничиваются ими, следующие части:



Согласно устоявшейся традиции патентного права форма единственного числа относится к "одному или нескольким", когда они используются в настоящем описании и в том числе в формуле изобретения. Таким образом, например, указание на "индивидуума" включает множество индивидуумов, если контекст явно не указывает на обратное (например, множество индивидуумов), и т.д.

На протяжении настоящего описания и формулы изобретения термины "содержать", "содержит" и "содержащий" используются в неисключающем значении, за исключением случаев, когда контекстом требуется иное. Аналогично, термин "включать" и его грамматические варианты является неограничивающим, так что перечисление

положений в перечне не исключает других подобных положений, которые могут быть заменены или добавлены к перечисленным положениям.

Для целей настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения, если нет иных указаний, все числа, выражающие величины, размеры, измерения, соотношения, формы, составы, параметры, проценты, параметры, количества, характеристики и другие числовые величины, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "приблизительно", даже несмотря на то, что термин "приблизительно" может не присутствовать явно с величиной, количеством или диапазоном. Таким образом, если нет иных указаний, числовые параметры, указанные в приведенном ниже описании и прилагаемой формуле изобретения, не являются и не должны быть точными, а могут быть приближительными и/или при желании большими или меньшими, отражая допуски, факторы преобразования, округление, погрешности измерения и т.п., и другие факторы, известные специалистам в данной области в зависимости от желаемых свойств, которых намереваются достигнуть для настоящего изобретения. Например, термин "приблизительно" при указании на величину может охватывать колебания в некоторых вариантах осуществления  $\pm 100\%$  в некоторых вариантах осуществления  $\pm 50\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 20\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 10\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 5\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 1\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 0,5\%$ , и в некоторых вариантах осуществления  $\pm 0,1\%$  от указанного количества, поскольку такие колебания являются пригодными для проведения описанных способов или использования описанных композиций.

Кроме того, следует понимать, что термин "приблизительно", когда его используют применительно к одному или нескольким числам и числовым диапазонам, относится ко всем таким числам в диапазоне и модифицирует этот диапазон расширением границ выше и ниже указанных числовых величин. Перечисление числовых величин посредством конечных точек включает все числа, например, целые числа, включая их части, относящиеся к этому диапазону (например, перечисление от 1 до 5 включает 1, 2, 3, 4 и 5, а также их дробные части, например, 1,5, 2,25, 3,75, 4,1 и т.п.) и любой диапазон в этом диапазоне.

#### ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры включены для обеспечения руководства для специалиста в данной области по применению на практике репрезентативных вариантов осуществления описанного в настоящем описании изобретения. Ввиду настоящего изобретения и общего уровня знаний в данной области, специалистам в данной области будет понятно, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации, и что можно использовать многочисленные замены, модификации и изменения без отклонения от объема описанного в настоящем описании изобретения. Описание синтеза и конкретные примеры, которые приведены ниже, предназначены только для целей иллюстрации, и их не следует истолковывать как ограничивающие каким-либо образом

получение соединений по изобретению другими способами.

#### ПРИМЕР 1

##### Гетеровалентные лиганды FAP и PSMA

##### *1.1 Экспериментальные методики и спектральная охарактеризация*

**Метил-(6-гидроксихинолин-4-карбонил)глицинат (2):** 6-гидроксихинолин-4-карбоновую кислоту (**1**) (200 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), метилглицинат, соль HCl (200 мг, 1,58 ммоль, 1,5 экв.) и NATU (603 мг, 1,58 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в 5 мл безводного DMF. К этому раствору добавляли DIPEA (0,46 мл, 2,64 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а затем смесь загружали на кассету 25g C18 и продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **2** в виде желтого порошка с выходом 76% (209 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=7,92 Гц, 1H), 7,57–7,51 (м, 3H), 7,42–7,37 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 172,4, 160,9, 145,1, 143,7, 129,7, 129,4, 128,3, 121,8, 119,6, 112,4, 109,1, 56,8, 44,8. ESI-MS: *m/z* вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 261,3; найдено: 261,0.

**Метил-(6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-4-карбонил)глицинат (3):** метил-(6-гидроксихинолин-4-карбонил)глицинат (**2**) (100 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), 3-(Вос-амино)пропилбромид (230 мг, 0,96 ммоль, 2,5 экв.) растворяли в 4 мл безводного DMF. К раствору добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (376 мг, 1,15 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрации растворитель удаляли в вакууме и оставшуюся смесь загружали на кассету 25g C18. Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **3** в виде желтого порошка с выходом 54% (86 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68–8,37 (м, 2H), 8,02 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72–7,64 (м, 1H), 7,40 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,94 (ушир. с, 1H), 4,41–4,31 (м, 2H), 4,27–4,18 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,44–3,30 (м, 2H), 2,13–2,00 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 170,1, 167,2, 158,4, 144,7, 142,3, 128,4, 126,1, 124,7, 119,1, 103,7, 79,5, 60,4, 52,5, 41,4, 37,7, 29,3, 28,4. ESI-MS: *m/z* вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 418,5; найдено 418,1.

**Трет-бутил-(S)-(3-((4-((2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)карбамат (5):** Соединение **3** (145 мг, 0,347 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH (58,4 мг, 1,39 ммоль, 4,0 экв.) перемешивали в 5 мл H<sub>2</sub>O/THF (1/1) в течение 6 часов. Основную часть THF удаляли в вакууме, а затем смесь загружали на кассету 25g C18 и элюировали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1) для удаления солей. После удаления растворителя и сушки получали продукт **4** с количественным выходом. К перемешиваемому раствору **4** (144 мг, 0,357 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF (4 мл) добавляли (S)-пирролидин-2-карбонитрил (56,8 мг, 0,428 ммоль, 1,2 экв.), NATU (163 мг, 0,428 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (125 мкл, 0,714 ммоль, 2,0 экв.). Через 6 часов растворитель удаляли в вакууме и неочищенную

смесь загружали на кассету 25g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **5** с выходом 80% (135 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,73 (с, 1H), 7,95 (д,  $J=10,2$  Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,63–7,56 (м, 1H), 7,56–7,48 (м, 1H), 7,38–7,29 (м, 1H), 5,27 (ушир. с, 1H), 4,84–4,72 (м, 1H), 4,46–4,35 (м, 1H), 4,33–4,20 (м, 1H), 4,17–4,09 (м, 2H), 3,78–3,64 (м, 1H), 3,59–3,46 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,38–2,17 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,35–1,27 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,6, 167,5, 157,9, 156,2, 146,3, 130,2, 125,7, 123,7, 119,3, 118,0, 103,3, 79,0, 65,9, 46,8, 45,7, 42,2, 37,6, 29,8, 29,3, 28,4, 25,1. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  482,6; найдено 482,2.

**(S)-N-(2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(пент-4-инамидо)пропокси)хинолин-4-карбоксамид (FAP-Acetylene1):** Соединение **5** (100 мг, 0,207 ммоль.) обрабатывали 1 мл раствора TFA/метиленхлорид (1/1) в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенную смесь загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **6** с количественным выходом. К перемешиваемому раствору **6** (10 мг, 0,026 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-илпент-4-иноат (**7**) (5,12 мг, 0,026 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (13,5 мкл, 0,078 ммоль, 3,0 экв.). Через 2 часа растворитель удаляли в вакууме и неочищенную смесь загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали 8,6 мг **FAP-Acetylene1** с выходом 71%. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462,2; найдено: 462,1.

**(((S)-5-(5-амино-N-(4-бромбензил)пентанамидо)-1-карбокситетил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота (9):** к перемешиваемому раствору **8** (214 мг, 0,326 ммоль, 1,0 экв.) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентаноата (102,5 мг, 0,326 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (170 мкл, 0,978 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К описанному выше неочищенному продукту добавляли 2 мл TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **9** (143 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,55 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,12 (дд,  $J=2,5, 8,0$  Гц, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,29–4,22 (м, 1H), 4,19–4,11 (м, 1H), 3,39–3,29 (м, 2H), 3,05–2,88 (м, 2H), 2,59–2,38 (м, 4H), 2,22–2,10 (м, 1H), 2,02–1,90 (м, 1H), 1,82–1,46 (м, 8H), 1,39–1,24 (м, 2H).

**(10S,23S,27S)-10-амино-18-(4-бромбензил)-2,2-диметил-4,11,17,25-тетраоксо-3-окса-5,12,18,24,26-пентаазанокозан-23,27,29-трикарбоновая кислота (10):** к перемешиваемому раствору **9** (139 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) и Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu

(133,9 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (250 мкл, 1,42 ммоль, 6,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К описанному выше неочищенному продукту добавляли 2 мл 20% пиперидина в DMF (3 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **10** (125 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,43-8,32 (м, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,93 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,74 (т,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,40-6,26 (м, 2H), 4,52 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,14-3,98 (м, 2H), 3,23-2,97 (м, 5H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,37 (т,  $J=7,0$  Гц, 1H), 2,31-2,15 (м, 3H), 1,96-1,43 (м, 14H), 1,35 (с, 9H), 1,29-1,15 (м, 4H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{BrN}_6\text{O}_{11}$ : 815,3192; найдено: 815,3184.

**(11S,24S,28S)-1-азидо-19-(4-бромбензил)-11-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-9,12,18,26-тетраоксо-3,6-диокса-10,13,19,25,27-пентаазатриаконтан-24,28,30-трикарбоновая кислота (11):** к перемешиваемому раствору **10** (47,3 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) и азидо-PEG3-сложного эфира NHS (20 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (100 мкл) добавляли DIPEA (80 мкл, 0,464 ммоль, 8,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **11** (42 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{BrN}_9\text{O}_{15}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1044,4; найдено: 1044,3.

**(14S,27S,31S)-22-(4-бромбензил)-14-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-1-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-3-оксопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-12,15,21,29-тетраоксо-3,6,9-триокса-13,16,22,28,30-пентаазатриаконтан-27,31,33-трикарбоновая кислота (12):** к перемешиваемому раствору FAP-Acetylene1 (6 мг, 0,0129 ммоль, 1,0 экв.) в *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:2, 300 мкл) добавляли CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,486 мг, 0,0019 ммоль, 0,15 экв.) и аскорбат натрия (1,15 мг, 0,0058 ммоль, 0,45 экв.). К описанной выше реакционной смеси добавляли раствор продукта **11** (13,5 мг, 0,0129 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (100 мкл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **12** (16,7 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{69}\text{H}_{98}\text{BrN}_{14}\text{O}_{19}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1505,6; найдено 1505,4.

**(14S,27S,31S)-22-(4-бромбензил)-1-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-3-оксопропил)-1H-**

**1,2,3-триазол-1-ил)-12,15,21,29-тетраоксо-14-(4-(2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетамидо)бутил)-3,6,9-триокса-13,16,22,28,30-пентаазатритриаконтан-27,31,33-трикарбоновая кислота (SB-FAP-01):** к соединению **12** (9 мг, 0,0059 ммоль) добавляли 1 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали свободный амин с количественным выходом. К перемешиваемому раствору амина (3,8 мг, 0,0027 ммоль, 1,0 экв.) и DOTA-сложного эфира NHS (3,08 мг, 0,004 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (50 мкл) добавляли DIPEA (4,7 мкл, 0,027 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов с последующей лиофилизацией полученного соединения SB-FAP-01 (3,3 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. [Очистку посредством ОФ-ВЭЖХ проводили с использованием Agilent System, λ 254 нм, колонка 250 мм × 10 мм Phenomenex Luna C18, градиент растворителей: 90% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) и 10% ACN (0,1% TFA), достигающий 90% ACN в течение 25 мин при скорости потока 5 мл/мин, элюирование продукта происходило через 13,8 мин]. HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>80</sub>H<sub>114</sub>BrN<sub>18</sub>O<sub>24</sub>: 1789,7456; найдено: 1789,7442.

### 1.2 Аффинность связывания (K<sub>i</sub>) SB-FAP-01

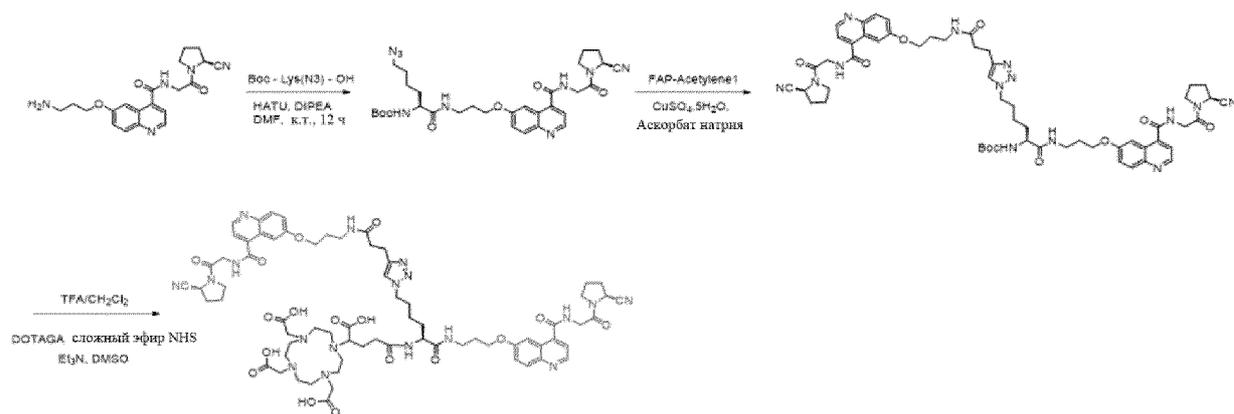
Аффинность связывания (K<sub>i</sub>) SB-FAP-01 представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Аффинность связывания (K <sub>i</sub> ) в отношении SB-FAP-01		
	Аффинность связывания FAP	Аффинность связывания PSMA
K <sub>i</sub> (нМ)	0,36	16,63
K <sub>i</sub> (95% CI, нМ)	0,25-0,51	7,30-37,90

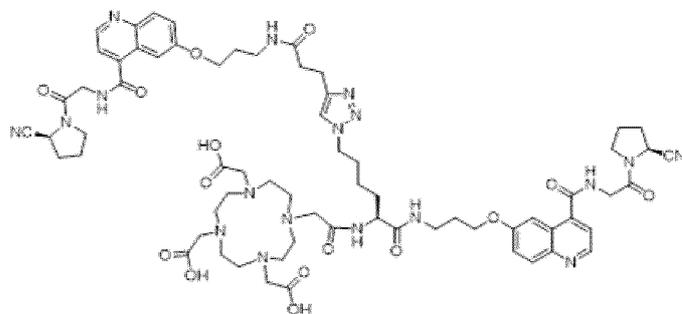
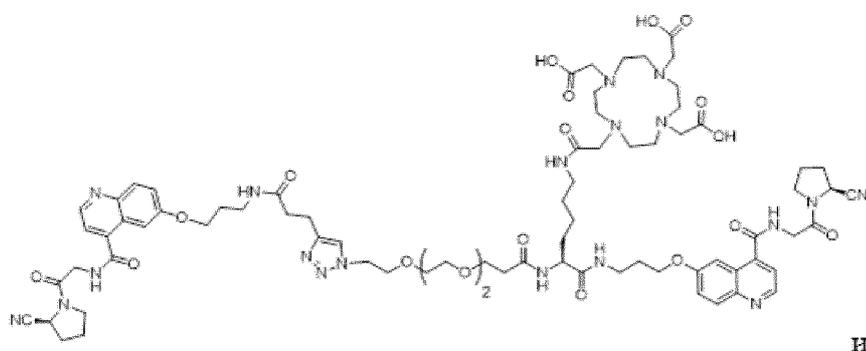
### ПРИМЕР 2

#### Гомобивалентные лиганды FAP

В некоторых вариантах осуществления гомобивалентные лиганды FAP могут быть получены по следующей схеме:



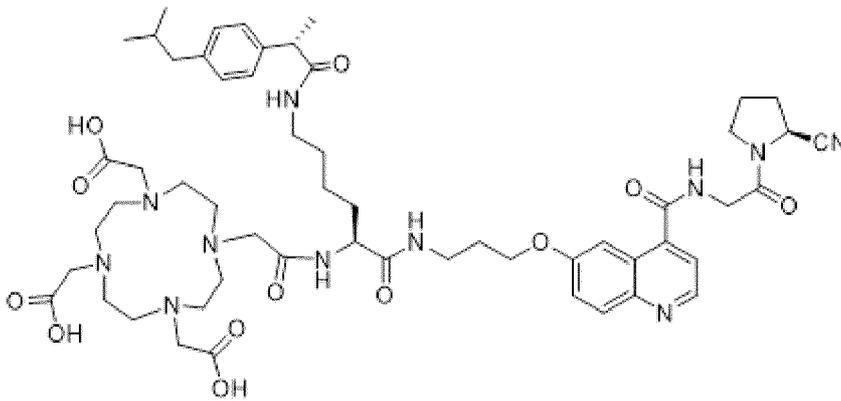
В некоторых вариантах осуществления гомобивалентное соединение FAP выбрано из группы, состоящей из:



### ПРИМЕР 3

#### Гетеробивалентные лиганды FAP

В других вариантах осуществления гетеробивалентный лиганд FAP содержит гетеробивалентное соединение FAP-альбумин, имеющее следующую структуру:



#### ПРИМЕР 4

#### Гетеробивалентные средства тераностики, нацеленные на FAP и PSMA

##### 4.1 Обзор

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к тераностическому радиофармацевтическому средству, которое связывает две ключевых протеазы клеточной поверхности: белок активации фибробластов альфа (FAP) и простатспецифический мембранный антиген (PSMA), каждая из которых часто сверхэкспрессируется в микроокружении опухоли (TME). Последняя из них также экспрессируется по большей части в эпителии опухоли предстательной железы. Для охвата более широкого спектра злокачественных опухолей для визуализации и терапии проводили конъюгацию низкомолекулярных частей, нацеливающих на FAP и PSMA, с использованием оптимизированного линкера с получением  $^{64}\text{Cu}$ -меченных соединений.

Репрезентативные соединения FP-L1 и FP-L2 синтезировали с использованием двух линкерных конструкций, соединяющих связывающие FAP и PSMA фармакофоры. Определяли константы ингибирования *in vitro* ( $K_i$ ) для FAP и PSMA. Анализ поглощения клетками и проточную цитометрию проводили в линиях глиомы человека (U87), меланомы (SK-MEL-24) и рака предстательной железы (PSMA+ PC3 PIP и PSMA- PC3 flu) и светлоклеточного почечноклеточного рака (PSMA+/PSMA- 786-O). Количественную позитронную эмиссионную томографию/компьютерную томографию (PET/CT) и исследования биораспределения в тканях проводили с использованием экспериментальных моделей с ксенотрансплантатами U87, SK-MEL-24, PSMA+ PC3 PIP и PSMA+ 786-O и модели рака поджелудочной железы на генно-модифицированной мыши КРС.

$^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 и -L2 получали с высоким радиохимическим выходом и молярной активностью. Величины  $K_i$  для FAP и PSMA находились в наномолярном диапазоне. Визуализация с использованием ПЭТ и исследования биораспределения выявили высокое и специфическое нацеливание  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 и  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L2 на FAP и PSMA.  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 продемонстрировал более благоприятную фармакокинетику, чем  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L2.  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 продемонстрировал сходное поглощение опухолью с  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-04 в модели U87 через 2 ч.  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 продемонстрировал высокое поглощение опухолью и удержание на уровне >10% инъекционной дозы на грамм ткани через от 1 до 24 ч после инъекции в опухоли

PSMA+ PS3 PIP.

В целом,  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 продемонстрировал высокое и специфическое нацеливание FAP и PSMA на опухоль. Это соединение должно позволить визуализацию очагов повреждения, экспрессирующих FAP, PSMA, или как на поверхности опухолевых клеток, так и в TME. FP-L1 может без труда конвертирован в тераностическое средство для контроля гетерогенных опухолей.

#### 4.2 Уровень техники

Тераностические радиофармацевтические средства применяют для лечения пациентов с метастазирующей злокачественной опухолью с высокой эффективностью и низкой токсичностью. Herrmann et al., 2020; Siva et al., 2020; Imlimthan et al., 2021; Uijen et al., 2021. За последнее десятилетие разработка радиофармацевтических средств была сфокусирована на нацеливании на рецепторы клеточной поверхности, которое является селективным для конкретных биологических мишеней, по одной мишени за раз. Эта стратегия "одна молекула, один рецептор" обеспечила значительный прогресс. Одно успешное низкомолекулярное радиотераностическое средство,  $^{68}\text{Ga}$ -/ $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, было одобрено органом регулирования для лечения положительных по рецептору соматостатина гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. Кроме того, на очереди несколько перспективных средств, включая радиофармацевтические средства на основе простатспецифического мембранного антигена (PSMA). Herrmann et al., 2020.

Вследствие гетерогенности и способности многих злокачественных опухолей к быстрому развитию резистентности, такие высокоселективные средства, однако, могут обеспечить только временное облегчение. Нацеливание на соответствующие мишени в микроокружении опухоли (TME) с дифференциальной экспрессией на опухолевых клетках, сосудах и строме опухоли может дополнять прямое нацеливание на опухоль, повышая эффективность, в частности, при одновременном проведении. Vejarano et al., 2021. Без связи с какой-либо конкретной теорией, было предположено, что гетеробивалентное средство, нацеленное на белок активации фибробластов альфа (FAP) и PSMA, поскольку оба из них широко экспрессируются в TME, а последний из них на клетках опухоли предстательной железы, может улучшать детекцию и терапию злокачественной опухоли. FAP экспрессируется на ассоциированных со злокачественной опухолью фибробластах (CAF), Garin-Chesa et al., 1990, в то время как PSMA экспрессируется в большинстве злокачественных опухолей предстательной железы и в большинстве новообразованных сосудов солидных опухолей. Chang et al., 1999; Wernicke et al., 2017; Spatz et al., 2018. Известно, что как FAP, так и PSMA, присутствуют при прогрессировании заболевания во многих агрессивных злокачественных опухолях и демонстрируют повышенную экспрессию при агрессивном и метастазирующем заболевании. Cohen et al., 2008; Busek et al., 2016; López et al., 2016; Solano-Iturri et al., 2020a; Solano-Iturri et al., 2020b; Hofman et al., 2021.

Радиотераностические средства на основе PSMA продемонстрировали преимущество над стандартным лечением метастазирующего кастрационно-

резистентного рака предстательной железы (mCRPC). Hofman et al., 2021; Hofman et al., 2020. Пациенты с mCRPC имеют очаги повреждения с гетерогенной экспрессией PSMA и в некоторых случаях с ее отсутствием. Paschalis et al., 2019. Очаги повреждения, которые являются PSMA-негативными, например, нейроэндокринный рак предстательной железы (NEPC), могут соответствовать особенно агрессивному, часто метаболически активному, заболеванию. Этот факт используется для отбора пациентов для PSMA-направленной терапии, избегая ее применения у пациентов с высоким поглощением  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы (FDG) в их опухолях. Paschalis et al., 2019.

Недавние иммуногистохимические (ИHC) исследования далее выявили, что экспрессия FAP является характерной для mCRPC независимо от генетического подтипа, режима лечения или расположения метастазов. Hintz et al., 2020; Kesch et al., 2021. Недавние исследования также показали, что визуализация с использованием ПЭТ на основе FAP является более чувствительной для детекции PSMA-негативных метастатических очагов, чем ПЭТ/КТ с FDG. Isik et al., 2021; Kessel et al., 2021. Визуализация с использованием ПЭТ на основе FAP стала новым диагностическим инструментом для различных злокачественных опухолей. Kratochwil et al., 2019; Mona et al., 2021. FAP является интегральной мембранной протеазой, сверхэкспрессируемой на CAF в >90% эпителиальных опухолей человека. Kalluri, 2016. Также он является независимым негативным прогностическим фактором для некоторых злокачественных опухолей, Fitzgerald and Weiner, 2020, и существует на клеточной поверхности и в растворимой циркулирующей форме в крови мышей и людей. Keane et al., 2014. CAF играют важную роль в продуцировании цитокинов, хемокинов, метаболитов, ферментов и молекул внеклеточного матрикса, которые способствуют росту злокачественных клеток. Kalluri, 2016. Подобно PSMA, FAP позволяет селективное нацеливание на множество опухолей с использованием высокоаффинных ингибиторов, Brennen et al., 2012, включая перспективные клинические средства  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-04 и  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-46 (Фиг.9). Loktev et al., 2019. Подобно FAP, PSMA также является протеазой, известной как глутаматкарбоксипептидаза II (GCP II) и увеличивает инвазию эндотелиальных клеток и ангиогенез в большинстве агрессивных солидных опухолей. Conway et al., 2013.

Медь-64 [время полураспада ( $t_{1/2}$ )=12,7 часов;  $\beta^+$ : 17,4%,  $E\beta^+$  (среднее значение)=278 кэВ] имеет уникальный профиль распада и в основном используется для визуализации с использованием ПЭТ, в то время как  $^{67}\text{Cu}$  [ $t_{1/2}$ =61,9 ч,  $\beta^-$ =100%,  $E\beta^-$  (среднее значение)=141 кэВ] является перспективным радиоизотопом для терапии. Медь-64 является привлекательной альтернативой короткоживущих радиоизотопов для визуализации с использованием ПЭТ антител, пептидов и низкомолекулярных соединений. Ling et al., 2019. Недавнее одобрение органом регулирования  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE (LUTATHERA<sup>®</sup>) запустило разработку  $^{64}\text{Cu}$ -меченных соединений для нескольких радиотераностических применений с молекулярным нацеливанием. Ling et al., 2019.

Без связи с какой-либо конкретной теорией, было предположено, что

гетеробивалентные соединения с использованием двух клинически протестированных высокоаффинных нацеливающих частей на основе FAP и PSMA будут связывать и позволят визуализацию и терапию различных злокачественных опухолей и подтипов злокачественных опухолей в пределах данной характера злокачественности, как например, PSMA+ mCRPC и PSMANERC. Такие соединения также могут усилить удержание радиотераностических средств на основе PSMA в солидных злокачественных опухолях с PSMA+ новообразованными сосудами и FAP+ опухолевыми клетками или CAF, например, в глиобластоме. Uijen et al., 2021; Busek et al., 2016; Röhrich et al., 2019. На первой стадии для тестирования этой гипотезы было разработано оптимизированное гетеробивалентное соединение с двумя фармакофорами с разными связыванием, нацеленными на FAP и PSMA.

Ранее оптимизированную низкомолекулярную часть, нацеливающую на FAP, Jansen et al., 2014; Slania et al., 2021, и платформу нацеливания на PSMA использовали для получения высокоаффинных гетеробивалентных соединений. Shallal et al., 2014. Соединения метили  $^{64}\text{Cu}$  и оценивали в доклинических испытаниях с визуализацией в соответствующих ксенотрансплантатах человека и в генно-модифицированной модели на мышцах KPC (GEMM) протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC).

#### 4.3 Материалы и способы

##### 4.3.1 Реагенты, клеточные линии и модели на животных

Использовали шесть клеточных линий для оценки *in vitro* и *in vivo*: U87 (глиобластома), SK-MEL-24 (меланома), PSMA+ PC3 PIP и PSMAPC3 flu (карцинома предстательной железы), PSMA+ 786-O, PSMA-786-O (почечноклеточный рак). Самцам диабетических мышей без ожирения/shi-scid/IL-2 $\gamma$ (null) (NSG) в возрасте от шести до 8 недель (Johns Hopkins Animal Resources Core) имплантировали подкожно указанные клеточные линии.

##### 4.3.2 Анализ *in vitro*

###### 4.3.2.1 Конкурентный анализ ингибирования

Аффинность связывания соединений с PSMA определяли с использованием конкурентного анализа ингибирования, как описано ранее. Banerjee et al., 2011. Анализы ингибирования FAP, пролилэндопептидазы (PREP) и дипептидилдипептидазы 4 (DPPIV): рекомбинантные ферменты (FAP, PREP, DPPIV) приобретали в R&D Systems (Minneapolis, MN). В качестве положительного контроля использовали FAPI-04. Z-Gly-Pro-AMC использовали в качестве субстрата для FAP и PREP. H-Gly-Pro-AMC использовали в качестве субстрата для DPPIV. Рекомбинантный фермент (0,4 мкг/мл) инкубировали с различными количествами тестируемых образцов в присутствии специализированного субстрата (80 мкМ) в течение 10 мин при комнатной температуре. Интенсивность флуоресценции измеряли с возбуждением при 380 нм и испусканием при 460 нм с использованием мультимодального устройства считывания для визуализации клеток Cytation 5 (BioTek, Winooski, VT). Величины IC<sub>50</sub> и K<sub>i</sub> получали с использованием сигмовидной функции доза-ответ. Cheng and Prusoff, 1973.

#### 4.3.2.2 Клеточное поглощение, проточная цитометрия и ИНС

Анализ клеточного поглощения, проточную цитометрию и ИНС проводили, как описано ранее. Banerjee et al., 2019; Nimmagadda et al., 2018. Последовательные визуализации с использованием ПЭТ и исследования биораспределения проводили для количественного определения и валидации данных визуализации с использованием ПЭТ. В кратком изложении, имеющим опухоль мышам вводили приблизительно 7,4 МБк радиоактивного индикатора в 150 мкл солевого раствора посредством инъекции в хвостовую вену. Их случайным образом распределяли на указанные группы из 3-4 мышей перед инъекцией радиоактивного индикатора.

В эксперименте 1 билатеральные ксенотрансплантаты опухолей U87 (правый бок) и PSMA+ PC3 PIP (левый бок) формировали у самцов мышей NSG (n=3), а затем их подвергали визуализации с последующим исследованием биораспределения в течение 24 ч. Для демонстрации специфичности связывания FAP или PSMA проводили исследования блокирования путем совместной инъекции FAPI-04 (for FAP), Loktev et al., 2019, или ZJ43 (for PSMA), Olszewski et al., 2004, с использованием отдельной группы билатеральных ксенотрансплантатов U87 и PSMA+ PC3 PIP (n=3-4). Затем проводили исследование биораспределения с опухолями U87 через 2 ч после инъекции (n=3) для сравнения свойств распределения в тканях  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 и  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-04.

В эксперименте 2 исследовали мышей, имеющих опухоль SK-MEL-24 (n=3-4).

В эксперименте 3 проводили исследования с использованием PET для GEMM [самцы в возрасте 6 месяцев, тройной мутант LSL-KrasG12D; LSL-Trp53R173H; Pdx1-Cre (KPC)], He et al., 2020, через 1 и 2 ч после инъекции. Исследования PET одновременно проводили с использованием совпадающих по возрасту однопаметных животных (самки). Через 48 ч мышам инъецировали соединение для исследования в ближней инфракрасной области (NIRF) IRDye800-FP-L1, содержавшее ту же конструкцию, что и в FP-L1, для нацеливания на FAP и PSMA, с заменой хелатирующего агента 1,4,7-триазапентаметилен-1,4,7-триуксусной кислоты (NOTA) на IRDye800CW (LICOR, Lincoln, NE). Затем мышей умерщвляли через 2 ч и проводили исследование с оптической визуализацией *ex vivo*. Гистологическую оценку проводил ветеринарный патолог (Dr. Brayton).

Эксперимент 4 состоял из предварительной визуализации (7,4 МБк) (n=2) и исследований биораспределения (0,74 МБк) через 2 ч у самцов здоровых мышей NSG (n=3) и мышей, имевших опухоль светлоклеточного почечноклеточного рака человека (ccRCC) PSMA+ 786-O (n=4).

#### 4.3.3 Статистический анализ

Статистическую значимость вычисляли с использованием непарного двухстороннего t-критерия с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0. Данные выражали в качестве среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $\pm$ SD). Статистическую значимость определяли при  $P \leq 0,05$ .

### 4.4 Результаты

#### 4.4.1 Химический и радиохимический синтез

Структуры соединений FP-L1 и FP-L2 представлены на Фиг.9. Клик-химию использовали для конъюгации частей, нацеливающих на FAP и PSMA, с выбранным линкером. Для радиоактивного мечения использовали быстрый способ с помощью микроволнового излучения с получением  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 с близком к количественному выходом. Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) использовали для удаления не вступившего в реакцию лиганда для обеспечения высокоспецифической радиоактивности ( $>19$  МБк/нмоль).  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 был стабильным в течение по меньшей мере 4 ч в PBS и бычьим сывороточном альбумине при  $37^\circ\text{C}$ .

#### 4.4.2 Охарактеризация *in vitro*

##### 4.4.2.1 Ингибиторная способность

FP-L1 и FP-L2 продемонстрировали высокую аффинность связывания в отношении FAP (Таблица 2, Фиг.17), сравнимую с FAPI-04, исследованным в том же анализе в качестве эталонного соединения. Аффинность связывания FP-L1, имеющего линкер на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), с PSMA была в 2 раза более низкой, чем у FP-L2, который имеет пентаметиленовый линкер. Эти величины являются более низкими, чем у ZJ43, Olszewski et al., 2004, известного PSMA-связывающего соединения, использованного в качестве стандарта в анализе.

Таблица 2. Константа ингибирования ( $K_i$ ) средств в отношении FAP, DPPIV, PREP и PSMA.					
Наименование соединения	MW (г/моль)	DPPIV $K_i$ (мкМ)	PREP $K_i$ (мкМ)	FAP $K_i$ (нМ)	PSMA $K_i$ (нМ)
FP-L1	1690,71	1,76	115,7	0,31	18,10
FP-L2	1502,49	3,04	0,21	0,13	7,92
IRDye800-FP-L1	2391,56	0,99	0,25	0,75	5,33
ZJ-43 (стандарт для PSMA)	304,3	ND	ND	ND	1,28
FAPI-04 (стандарт для FAP)	872,93	0,8	8,8	0,8	ND

##### 4.4.2.2 Клеточное поглощение

$^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 продемонстрировал наиболее высокое поглощение в клетках FAP+ U87 и SK-MEL-24 по сравнению с клетками PSMA+ PIP и PSMA- PC3 flu и 786 PSMA+/PSMA- (Фиг.10А). Исследования блокирования продемонстрировали значимое ( $P < 0,001$ ) снижение поглощения при совместной инкубации с FAPI-04 (блокада FAP) или ZJ43 (блокада PSMA), указывая на специфичность связывания соединений. Клеточное поглощение было пропорционально поверхностной экспрессии белков-мишеней в исследованных клеточных линиях, как было продемонстрировано посредством проточной цитометрии (Фиг.10В).

#### 4.4.3 Охарактеризация *in vivo*

##### 4.4.3.1 Биораспределение и визуализация с использованием ПЭТ (Эксперимент 1)

$^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 оценивали в модели с ксенотрансплантатами на мышах, имевших как PSMA+ рак предстательной железы человека PC3 PIP, так и опухоль FAP+ U87 на левом и правом боку, соответственно (Фиг.11А, Фиг.11В). Данные биораспределения (Фиг.11С) продемонстрировали, что поглощение опухолью было высоким ( $16,96 \pm 5,01\%$  ID/г через 2 ч,  $19,05 \pm 5,89\%$  ID/г через 4 ч и  $4,31 \pm 0,75\%$  ID/г через 24 ч) в опухоли FAP+ U87. Также поглощение в опухоли PSMA+ PC3 PIP оставалось высоким,  $12,06 \pm 0,78\%$  ID/г через 2 ч,  $18,89 \pm 3,95\%$  ID/г через 4 ч и  $10,51 \pm 1,82\%$  ID/г через 24 ч. По сравнению с ранее описанным соединением на основе FAP,  $^{111}\text{In}$ -QCP02, Slania et al., 2021, поглощение опухолью и удержание  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 было более высоким через 2 ч после инъекции, в то время как неспецифический клиренс из здоровых тканей был сходным. Исследование блокирования для определения специфичности связывания (Фиг.11Е) с использованием FAPI-04 (500 нмоль/кг) продемонстрировало значимое снижение поглощения в опухоли U87 ( $2,47 \pm 0,82\%$  ID/г) и увеличенное поглощение в опухолях PSMA+ PC3 PIP ( $18,56 \pm 2,02\%$  ID/г) через 2 ч. Значимое снижение активности наблюдали в здоровых тканях, в частности, в крови, слюнных и слезных железах. Относительно высокое поглощение костями ( $>1\%$  ID/г) может быть связано с первоначальным высоким поглощением  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 кровью и костным мозгом. Напротив, блокирование PSMA с использованием ZJ43 (500 нмоль/кг) вызвало значимо более низкое поглощение в опухоли PSMA+ PIP ( $7,48 \pm 0,5\%$  ID/г), указывая на специфичность средства в отношении PSMA. Специфичность далее подтверждалась  $>$  в 2 раза более низким поглощением почками ( $2,97 \pm 0,23\%$  ID/г) по сравнению со средством без блокирования ( $8,03 \pm 0,89\%$  ID/г), которые являются известной эндогенной областью экспрессии PSMA. Silver et al., 1997.

Эту модель (FAP+ U87 и PSMA+ PC3 PIP) оценивали с использованием средства  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L2, однако, оно продемонстрировало значимо более высокое поглощение почками, чем  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 (фиг.19) и относительно более низкое поглощение опухолью, и далее не исследовалось. Также проводили исследование биораспределения  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 с использованием небольших опухолей (приблизительно  $51,9 \pm 16,5$  мм<sup>3</sup>) через 2 ч после инъекции и сравнивали с  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-04. Поглощение опухолью было сравнимым,  $10,84 \pm 1,02\%$  ID/г для  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 и  $9,53 \pm 2,55\%$  ID/г для  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-04 (Фиг.11F). Неспецифическое поглощение в почке было высоким для  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1, в то время как для  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-04 наблюдалось высокое поглощение в слюнной железе. Исследования ИНС подтвердили высокую экспрессию FAP и отсутствие/низкую экспрессию PSMA в опухоли U87 и относительно более низкую экспрессию FAP и высокую экспрессию PSMA в опухолях PSMA+ PC3 PIP (Фиг.11G). Проводили визуализацию и изучение биораспределения в модели с меланомой человека SK-MEL-24 (Эксперимент 2).  $^{64}\text{Cu}$ -FPL1 оценивали в ксенотрансплантатах опухоли FAP+ SK-MEL-24 (n=4, Фиг.4А-4Е). Интенсивное накопление в опухоли было выявлено через 15 мин после инъекции, в то время как активность прекращалась в течение следующих 2 ч. Через 2 ч поглощение опухолью составляло  $9,66 \pm 1,14\%$  ID/г. Среди здоровых тканей почки ( $9,71 \pm 2,48\%$  ID/г), печень ( $3,54 \pm 0,46\%$  ID/г), слюнные железы ( $3,77 \pm 0,35\%$  ID/г) и кость ( $2,91 \pm 0,59\%$  ID/г)

продемонстрировали относительно высокое поглощение. Не было выявлено поддающегося детекции накопления в опухоли через 24 ч после инъекции. Поглощение другими здоровыми тканями находилось в диапазоне поглощения кровью ( $1,51 \pm 0,15\%$  ID/g). Исследования блокирования рецепторов проводили с использованием FAPI-04 и ZJ43, и двойной блокады посредством FP-L1 (аутоблокада) (Фиг.12С). Мониторинг исследований блокирования проводили посредством ПЭТ, и было продемонстрировано значимо более низкое поглощение опухолью в случае блокады FAP и двойной блокады FAP и PSMA по сравнению с блокадой PSMA. Блокада PSMA была выявлена по снижению интенсивности сигнала в почках, известной PSMA-экспрессирующей ткани. Хотя SK-MEL-24 экспрессирует умеренно низкие уровни PSMA, ранее было показано, что уровни PSMA в этих клетках были приблизительно в 10 раз более низкими, чем в опухоли PSMA+ PC3 PIP, Nimmagadda et al., 2018, однако исследованная группа опухолей продемонстрировали низкую экспрессию PSMA, выявленную в исследованиях ИНС (Фиг.12F).

#### 4.4.3.2 Визуализация в GEMM рака поджелудочной железы (Эксперимент 3)

Визуализацию  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 проводили у иммунокомпетентных мышей КРС (Фиг.13). Прогрессирование протоковой карциномы поджелудочной железы (PDAC) у мышей КРС воспроизводит PDAC человека. He et al., 2020. ПЭТ продемонстрировала более высокое поглощение в абдоминальной области мышей КРС, чем у здоровой мыши, через 2 ч после инъекции (Фиг.13В). Для подтверждения распределения радиоактивного индикатора мышам инъецировали соответствующее средство визуализации NIRF IRDye800-FP-L1 (5 нмоль) (Фиг.20), имеющее ту же гетеробивалентную конструкцию, что и у FP-L1, а затем проводили NIRF-визуализацию срезов органов через 2 ч. Как показано на Фиг.13С, IRDye800-FP-L1 накапливался специфически в поджелудочной железе мыши КРС, демонстрируя отчетливый край между ней и здоровой селезенкой. Напротив, поджелудочная железа контрольной мыши продемонстрировала минимальное поглощение. Обе мыши продемонстрировали высокое поглощение в почках вследствие почечного выведения. Гистопатологическая оценка далее подтвердила присутствие очагов PDAC. Очаги PDAC были <2 мм и ассоциировались с высокой экспрессией FAP, как было подтверждено посредством ИНС (Фиг.13D). Данные ИНС также продемонстрировали умеренную экспрессию PSMA в TME (Фиг.13D). Также были выявлены метастазы в легких (<1 мм), указывая на высокую чувствительность радиоактивного индикатора (гистология, Фиг.21).  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 и IRDye800-FP-L1 могут выявлять опухоль в поджелудочной железе и метастазы в модели PDAC на КРС при визуализации с использованием ПЭТ и NIRF, соответственно.

#### 4.4.3.3 Визуализация в PSMA+ 786-О при ccRCC (Эксперимент 4)

Экспрессия FAP ассоциирована с агрессивностью опухоли и низкой выживаемостью при ccRCC. López et al., 2016. Более низкие уровни растворимого FAP в плазме пациентов с ccRCC по сравнению со здоровыми контролями прогнозируют прогрессирование опухоли. Solano-Iturri et al., 2020. Для тестирования этих клинических

явлений недавно была разработана модель опухоли PSMA+ 786-O, которая сохраняет фенотип ccRCC. Эта модель продемонстрировала более низкую экспрессию FAP по сравнению с U87 и SK-MEL-24, и более низкую экспрессию PSMA, чем опухоли PSMA+ PC3 PIP, как продемонстрировано посредством проточной цитометрии (Фиг.10B). Прямое сравнение биораспределения у мышей NSG, имевших ксенотрансплантат PSMA+ 786-O, и здоровых мышей NSG с использованием  $^{64}\text{Cu}$ -FP-L1 продемонстрировало высокое поглощение почками по сравнению со здоровыми мышами (Фиг.14B). Высокое поглощение опухолью также было отмечено при визуализации с использованием ПЭТ и в исследовании биораспределения ( $11,97 \pm 1,63\%$  ID/г) через 2 ч. ИНС выявила высокую экспрессию PSMA и FAP в срезах опухолей (Фиг.14C).

#### 4.5 Обсуждение

Одной из целей описанного в настоящем описании изобретения была разработка радиолиганда с двойным нацеливанием, способного к детекции более широкого диапазона злокачественных опухолей, чем возможно с использованием современных средств. Вследствие медицинского значения FAP и PSMA в качестве биомаркеров злокачественной опухоли и их экспрессии во многих злокачественных опухолях, эти два белка клеточной поверхности были выбраны для нацеливания с использованием одного соединения. Также интерес представляло наличие одного универсального средства, которое может позволить детекцию и лечение широкого диапазона злокачественных опухолей предстательной железы, от кастрационно-чувствительного до mCRPC, включая NEPC, последняя из которых не экспрессирует PSMA, но оказалась поддающейся детекции посредством  $^{68}\text{Ga}$ -FAP1-04. Kesch et al., 2021. Одно средство, вероятно, будет иметь более единообразную дозиметрию и фармакокинетику по сравнению с введением коктейля, включающего радиоактивные нацеленные на FAP и PSMA соединения, и, следовательно, может быть легче переведено в клинику. Следует отметить, что не обязательно ожидается или предусматривается для этих гетеробивалентных соединений связывание как FAP, так и PSMA, одновременно. FAP и PSMA находятся на разных клетках и тканях в TME или, в случае PSMA и рака предстательной железы, в эпителии опухоли.

Перепрограммирование TME посредством нацеливания на специфические способствующие клетки, например, CAF, макрофаги или подтипы Т-клеток, является новым и перспективным подходом для лечения злокачественной опухоли и преодоления резистентности. Подход двойного нацеливания имеет преимущество контроля двух биологически разных мишеней и может обеспечивать синергию. В определенных злокачественных опухолях может быть благоприятным воздействие как на ассоциированные CAF, так и на новообразованные сосуды, с использованием терапевтического радиофармацевтического средства. Одним таким примером является светлоклеточный почечноклеточный рак (ccRCC), где экспрессия FAP коррелирует с более агрессивным и метастазирующим заболеванием, поскольку злокачественные клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход. Errarte et al., 2016. Было показано,

что ccRCC может быть визуализирован со значительным преимуществом с использованием нацеленного на PSMA средства ПЭТ, Meyer et al., 2019, вследствие химерных новообразованных сосудов ccRCC, Delgado-Bellido et al., 2017; Zhou et al., 2016, которые содержат как эндотелиальные, так и злокачественные клетки. Для лечения ccRCC используют антивазкулярные средства, а в последнее время в комбинации с ингибиторами иммунной точки контроля, Rini et al., 2019, что указывает на то, что нацеливание на новообразованные сосуды с использованием радиотераностического средства может позволить контроль роста опухоли. Другие такие злокачественные клетки, которые имеют высокую экспрессию FAP и PSMA, Slania et al., 2021; Nimmagadda et al., 2018; Puré and Blomberg, 2018, и для которых подход двойного нацеливания может оказаться полезным, включают меланому, рак молочной железы, глиому, рак легкого, яичника, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, и поджелудочной железы, как в случае последней продемонстрировано на мышцах КРС (Фиг.13). Мыши КРС были выбраны, поскольку известно, что рак поджелудочной железы экспрессирует как FAP, так и PSMA, Stock et al., 2017; 2017; Pereira et al., 2019; Poels et al., 2021; Krishnaraju et al., 2021, и известно, что его трудно визуализировать. Подход с двойным нацеливанием также обеспечивает запасной механизм, если одна из мишеней фармакокинетически недоступна в конкретной области или экспрессируется на отличающихся стадиях заболевания от другой. Примеры этой стратегии включают гетеробивалентные биспецифические антитела, которые получили одобрение органом регулирования для лечения определенных злокачественных опухолей, Sheridan, 2015; гетеробивалентные иммунолиганды также продемонстрировали усиленное поглощение опухолью и удержание для ПЭТ. Luo et al., 2015. В описанном в настоящем описании изобретении также использовался гетеробивалентный подход, однако, оно было сфокусировано на низкомолекулярных нацеливающих частях. Ранее было показано, что такая стратегия была возможной посредством нацеливания на PSMA и интегрин  $\alpha\beta 3$  для обеспечения синергии при нацеливании на новообразованные сосуды опухоли. Shallal et al., 2014. Также аналогично были предприняты попытки двойного нацеливания на PSMA и другие белки клеточной поверхности, в частности, на рецептор гастрин-рилизинг пептида (GRPR). Vandari et al., 2021; Eder et al., 2014.

В некоторых вариантах осуществления описанное в настоящем описании изобретение касается двух независимых мишеней, одной на CAF (FAP), а другой на новообразованных сосудах (PSMA), для обеспечения синергии, а, кроме того, для обеспечения воздействия на мишень тераностического средства в случае, когда одна из мишеней отсутствует в очаге повреждения. Для тестирования способности  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  воздействовать на FAP и PSMA при едином введении проводили поиск опухолевых клеточных линий, для которых известно, что в них обе мишени экспрессируются по меньшей мере умеренно, таких как SK-MEL-24. Nimmagadda et al., 2018.

Однако синергическое поглощение не наблюдалось, а именно, при воздействии как на FAP, так и на PSMA,  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  в этой клеточной линии (Фиг.10) или при нацеливании

*in vivo* (Фиг.12), и оно согласовывалось с данными ИНС, демонстрирующие низкий PSMA в исследованной группе опухолей. Примечательно, что нацеливание  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  на опухоль PC3 PIP *in vivo* было значимо более высоким, чем было описано для гетеробивалентных соединений на основе PSMA. Bandari et al., 2021. Данные биораспределения  $^{64}\text{Cu-FAPI-04}$  для описанного в настоящем описании способа продемонстрировали сходные свойства *in vivo* с описанными данными. Watabe et al., 2020. Также следует отметить, что более высокое поглощение опухолью (% ID/г) было ассоциировано с объемами опухолей  $>200 \text{ мм}^3$  относительно опухолей с объемами  $<100 \text{ мм}^3$ , в модели U87. Без связи с какой-либо конкретной теорией полагают, что большие опухоли вероятно обеспечивали дополнительное стромальное или десмопластическое поглощение тканями в TME.

Эти исследования указывают на то, что  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  может осуществлять детекцию как FAP+, так и PSMA+ опухолей *in vivo* с минимальным неспецифическим накоплением в тканях. В дополнение к детекции FAP и PSMA в TME в различных солидных опухолях,  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  или подходящие аналоги могут позволить визуализацию спектра подтипов рака предстательной железы, включая подтипы, которые более не экспрессируют PSMA. Isik et al., 2021. Хотя может быть обнаружено больше очагов, ограничение этого подхода состоит в том, что неизвестно, обнаруживается ли очаг повреждения вследствие экспрессии FAP или вследствие экспрессии PSMA (или обеих из них), что потребует взятия образцов ткани для окончательной охарактеризации. Полагают, что это ограничение может быть компенсировано увеличенной чувствительностью. Средство, сходное с  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$ , может быть использовано для получения более полной картины очагов повреждения, присутствующих у пациента, у которого определяют стадию рака предстательной железы, или для наблюдения пациента, которому проводят PSMA-специфическую радиофармацевтическую терапию, для понимания, почему он может не отвечать, например, путем локализации появляющихся очагов с нейроэндокринной дифференцировкой. Соответствующее радиотерапевтическое средство  $^{67}\text{Cu-FP-L1}$  может позволить лечение злокачественной опухоли как PSMA+, так и NEPC, одновременно.

#### 4.6 Обобщение

Описанные в настоящем описании данные показывают, что  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  может быть нацелен на экспрессию как PSMA, так и FAP, в одном эксперименте *in vivo*. Путем нацеливания на две распространенных мишени, одна из которых (FAP) рассматривается как общий маркер злокачественной опухоли,  $^{64}\text{Cu-FP-L1}$  имеет потенциал к детекции более чем одного типа клеток на поверхности опухолевых клеток или в TME, и соответствующее терапевтическое средство может преодолеть проблему резистентности вследствие гетерогенности опухоли.

#### ПРИМЕР 5

Средства визуализации и лучевой терапии, нацеленные на белок активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ )

##### 5.1 Обзор

Экспрессия белка активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) была выявлена на поверхности фибробластов в строме, окружающей >90% эпителиальных злокачественных опухолей (злокачественные опухоли молочной железы, ободочной и прямой кишки, кожи, предстательной железы, поджелудочной железы и т.п.), и при воспалительных заболеваниях (артрит, фиброз и т.п.) с практически отсутствием экспрессии в здоровых тканях. Средство визуализации и лучевой терапии, специфически нацеленное на FAP- $\alpha$ , имеет клиническое значение. Поскольку FAP обладает высоким сходством последовательности и каталитической области с дипептидилпептидазой IV (DPPIV) и пропилэндопептидазой (PREP), большинство ингибиторов FAP также связываются с DPPIV и PREP. В рамках настоящего изобретения были разработаны сильнодействующие и селективные низкомолекулярные (LMW) ингибиторы FAP- $\alpha$  с нацеливающей частью, подходящей для модификации группами радиоактивного мечения и оптическими группами. Эти соединения позволяют радионуклидную визуализацию *in vivo* (такую как ПЭТ и СПЕКТ), оптическую визуализацию и лучевую терапию, нацеленную на FAP- $\alpha$ . Описанная в настоящем описании нацеливающая часть может быть адаптирована для других оптических красителей и радиоизотопов для визуализации и терапевтических применений, нацеленных на FAP- $\alpha$ .

Отчасти, описанное в настоящем описании изобретение демонстрирует, что: (1) радиоактивно меченные изотопы с достаточным временем полураспада, конъюгированные с низкомолекулярным (LMW) селективным ингибитором FAP- $\alpha$ , позволяют успешную визуализацию *in vivo* и *ex vivo*; (2) описанные в настоящем описании соединения могут быть модифицированы группами для мечения без значительной потери эффективности, позволяя мечение оптическими красителями, изотопами ПЭТ и СПЕКТ, включая, но не ограничиваясь ими  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{76}\text{Br}$  для связанных с FAP- $\alpha$  применений для визуализации; (3) описанные в настоящем описании соединения, кроме того, позволяют радиоактивное мечение радиотерапевтическими изотопами, включая, но не ограничиваясь ими  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{161}\text{Tb}$  для связанной с FAP- $\alpha$  лучевой терапии; и (4) описанные в настоящем описании соединения продемонстрировали специфическое связывание с FAP-положительными клеточными линиями относительно близкородственных пептидаз DPPIV и PREP.

## 5.2 Уровень техники

### 5.2.1 Белок активации фибробластов- $\alpha$ (FAP- $\alpha$ )

Экспрессия FAP- $\alpha$  связана с микроокружением опухоли и была выявлена на поверхности стромальных фибробластов, окружающих более 90% злокачественных опухолей эпителиального происхождения и их метастазов. Garin-Chesa et al., 1990; Rettig et al., 1993; Tuxhorn et al., 2002; Scanlan et al., 1994. FAP- $\alpha$  играет ключевую роль в способствовании ангиогенезу, пролиферации, инвазии и ингибированию гибели опухолевых клеток. Allinen et al., 2004; Franco et al., 2010. В здоровых взрослых тканях экспрессия FAP- $\alpha$  ограничивается только областями ремоделирования тканей или

заживления ран. Scanlan et al., 1994; Yu et al., 2010; Bae et al., 2008; Kraman et al., 2010.

Экспрессию FAP чрезвычайно трудно выявить в не пораженных заболеванием взрослых органах, однако она значительно повышается в областях ремоделирования тканей, которые включают фиброз легких или печени, артрит и опухоли. Scanlan et al., 1994; Yu et al., 2010. Эти характеристики делают FAP- $\alpha$  хорошим средством визуализации и лучевой терапии против злокачественной опухоли и воспалительных заболеваний.

#### *5.2.2 Значение визуализации FAP- $\alpha$ с использованием низкомолекулярных (LMW) средств.*

Поскольку FAP- $\alpha$  экспрессируется в строме опухоли, проводилось исследование антител против FAP для радиоиммунного нацеливания на злокачественные опухоли, включая F19 мыши, сибротузумаб (гуманизированная версия антитела F19), ESC11, ESC14, среди прочих. Welt et al., 1994; Scott et al., 2003; Fischer et al., 2012. Антитела также продемонстрировали осуществимость визуализации воспаления, такого как ревматоидный артрит. Laverman et al., 2015. Однако антитела в качестве средств молекулярной визуализации имеют фармакокинетические ограничения, включая низкое выведение из крови и не являющихся мишенями тканей (обычно 2-5 суток или более) и неспецифический захват органами. Средства LMW демонстрируют более быструю фармакокинетику и более высокий специфический сигнал в пределах клинически удобных периодов времени после введения. Также они могут быть без труда синтезированы в радиоактивно меченой форме и могут иметь более короткий путь до одобрения органами регулирования. Coenen et al., 2010; Cho et al., 2012; Reilly et al., 2015.

FAP- $\alpha$  представляет собой трансмембранную сериновую протеазу типа II семейства пролилолигопептидаз, которое характеризуется их способностью расщеплять пептидную связь после пролина. Было показано, что он играет роль в злокачественной опухоли посредством модификации биоактивных сигнальных пептидов посредством этой ферментативной активности. Kelly, 2005; Edosada et al., 2006. FAP- $\alpha$  существует в качестве гомодимера для выполнения его ферментативной функции. Описаны ингибиторы, селективно нацеленные на FAP- $\alpha$ . Lo et al., 2009; Tsai et al., 2010; Ryabtsova et al., 2012; Poplawski et al., 2013; Jansen et al., 2013; Jansen et al., 2014. DPPIV является наиболее близким гомологом FAP с более чем 50% сходством последовательности и более чем 70% сходством в каталитической области. Juillerat-Jeanneret et al., 2017. Пролилэндопептидаза (PREP) является филогенетически родственной FAP и, аналогично FAP, расщепляет связь после пролина в ее субстратах. Jambunathan et al., 2012. Таким образом, является необходимым обеспечить специфичность соединений для визуализации FAP относительно DPPIV и PREP. Селективные ингибиторы FAP- $\alpha$  потенциально могут обеспечить решение для прямых оптических агентов или радиоизотопов для нацеленной на FAP- $\alpha$  визуализации и терапии.

Настоящее изобретение относится к селективной части, нацеливающей на FAP- $\alpha$ , которая может быть модифицирована оптическим красителем, радиометаллическим хелатирующим комплексом и другими радиоизотопными простетическими группами. Оно

обеспечивает платформу для визуализации и лучевой терапии, нацеленной на FAP- $\alpha$ . В некоторых случаях линкеры выбирают таким образом, чтобы фармакофор FAP и меченая простетическая группа, например, простетическая группа, меченная  $^{18}\text{F}$ , были разделены гидрофильными линкерами на основе аминокислот. Гидрофильные линкеры снижают неспецифическое связывание и улучшают фармакокинетику радиоактивных индикаторов.

### 5.2.3 Значение для радионуклидной визуализации и лучевой терапии

Радионуклидная молекулярная визуализация, включающая ПЭТ, является наиболее современным способом молекулярной визуализации без ограничений, связанных с проникновением в ткани. Вследствие его преимуществ высокой чувствительности и возможности количественного определения, радионуклидная молекулярная визуализация играет важную роль в клинических и доклинических исследованиях. Youn and Hong, 2012; Chen et al., 2014.

Многие радионуклиды, в основном,  $\beta$ - и альфа-эмиттеры, исследованы для таргетной радиоиммунотерапии и включают как радиогалогены, так и радиометаллы (Таблица 1). В высокой степени эффективная и специфическая связывающая часть, нацеливающая на FAP- $\alpha$ , позволяет ее радионуклидную визуализацию и лучевую терапию. Здесь впервые описан синтез средств радионуклидной визуализации и лучевой терапии на основе этой части с двойным нацеливанием на FAP- $\alpha$  для применения в радионуклидной визуализации.

## 5.3 Экспериментальный раздел

### 5.3.1 Синтез лигандов:

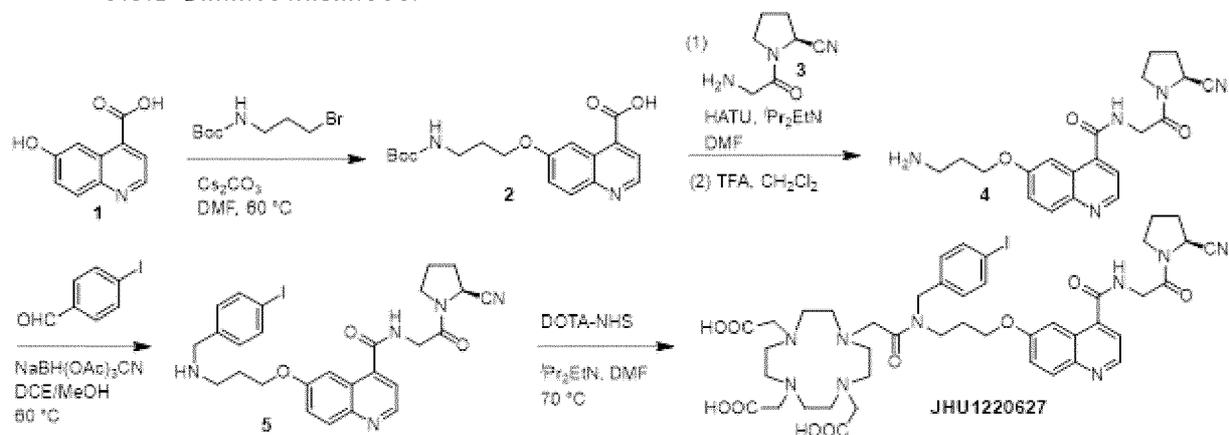


Схема 1. Синтез JHU1220627.

**6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-4-карбоновая кислота (2):** к перемешиваемому раствору 6-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты (1) (300 мг, 1,586 ммоль, 1 экв.) и карбоната цезия (1,55 г, 4,758 ммоль, 3 экв.) в 5 мл DMF добавляли трет-бутил (3-бромпропил)карбамат (944 мг, 3,965 ммоль, 2,5 экв.) и смеси позволяли перемешаться в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 2 мл ацетонитрила и 5 мл воды, а затем добавляли 600 мкл 12 М NaOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь загружали на кассету 30g C18 (Biotage Sfar). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 5/100/0,1 до 60/10/0,1). Было получено 312

мг продукта **2** с выходом 90%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,80 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04-7,98 (comp, 2H), 7,51 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 3,29-3,26 (комп, 2H), 2,04 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,42 (с, 9H). ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 347,4; найдено 347,1.

**(S)-6-(3-аминопропокси)-N-(2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (4)**: к перемешиваемому раствору **2** (184 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), **3** (122 мг, 0,795 ммоль, 1,5 экв.) и HATU (302 мг, 0,795 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (231 мкл, 1,325 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме добавляли 2 мл TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и загружали на кассету 30g C18 (Biotage Sfar). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 5/100/0,1 до 60/10/0,1). После лиофилизации получали 120 мг продукта **4** с выходом 74%. ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,93 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,67 (дд,  $J=7,6, 2,0$  Гц, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 4,47-4,38 (комп, 2H), 4,38-4,28 (комп, 2H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,24-3,18 (комп, 2H), 2,39-2,18 (комп, 6H). ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 382,4; найдено: 382,2.

**(S)-N-(2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-((4-йодбензил)амино)пропокси)хинолин-4-карбоксамид (5)**: К раствору **4** (40 мг, 0,105 ммоль, 1,0 экв.) и 4-йодбензальдегида (27 мг, 0,115 ммоль, 1,1 экв.) в 2 мл смеси 1,2-дихлорэтан/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (76 мг, 0,314 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 1%-15%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Было получено 23 мг продукта **4** с выходом 50%. ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,80-8,75 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,80 (д,  $J=6,00$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=3,60$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J=7,20, 1,6$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=6,40$  Гц, 2H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,40-4,34 (комп, 2H), 4,34-4,28 (комп, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,28-3,21 (комп, 2H), 2,38-2,17 (комп, 6H). ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{IN}_5\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 598,5; найдено: 598,1.

**Соединение JHU1220627**: к перемешиваемому раствору **5** (7,5 мг, 11,41 мкмоль, 1,0 экв.) и DOTA-сложного эфира NHS (10,4 мг, 13,69 мкмоль, 1,2 экв.) в DMF (250 мкл) добавляли DIPEA (20 мкл, 228,13 мкмоль, 20 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч и добавляли еще 1,2 экв. DOTA-сложного эфира NHS и перемешивали в течение ночи. Затем растворитель выпаривали и проводили перерастворение в смеси ацетонитрил/вода (1:1) и pH доводили приблизительно до 3 добавлением TFA. Продукт очищали препаративной хроматографией ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex 21,2 мм  $\times$  250 мм Luna,  $\lambda$  254 нм, 10 мкм PREP C18(2) и изократического элюента 30% ацетонитрил/70% вода/0,1% TFA, при скорости потока 10 мл/мин. После лиофилизации получали 6,2 мг **JHU1220627** в виде белого твердого вещества с выходом 55%. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{IN}_9\text{O}_{10}$

$[M+H]^+$ : 984,9; найдено: 984,3.

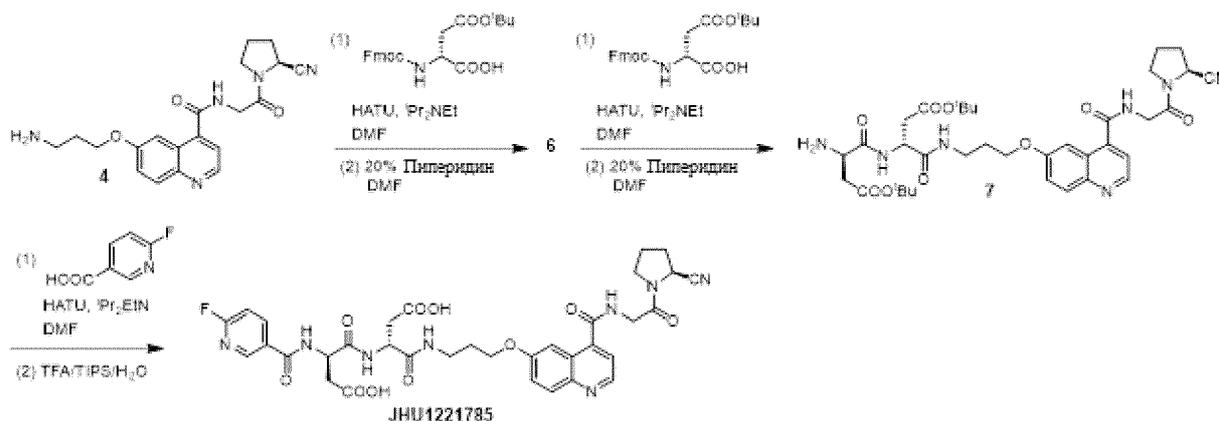


Схема 2. Синтез JHU1221785.

**Соединение 7:** к перемешиваемому раствору **4** (120 мг, 0,3146 ммоль, 1,0 экв.), Fmoc-D-Asp(*t*-Bu)-OH (388 мг, 0,9438 ммоль, 3 экв.) и HATU (359 мг, 0,9438 ммоль, 3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (219 мкл, 1,2584 ммоль, 4 экв.) и смеси позволяли перемешаться в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, а затем смесь перемешивали в 20% пиперидине в DMF в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3x) и рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме. Затем неочищенное промежуточное соединение растворяли в 4 мл DMF и добавляли Fmoc-D-Asp(*t*-Bu)-OH (388 мг, 0,9438 ммоль, 3 экв.), HATU (359 мг, 0,9438 ммоль, 3 экв.), DIPEA (219 мкл, 1,2584 ммоль, 4 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем растворитель выпаривали и смесь перемешивали в 20% пиперидине в DMF в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3x) и рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 1% до 10% CH<sub>3</sub>OH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Получали 138 мг продукта **7** с выходом 61%. ESI-MS: *m/z* вычислено для C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>  $[M+H]^+$ : 724,8; найдено: 724,4.

**Соединение JHU1221785:** к перемешиваемому раствору **7** (25 мг, 34,54 мкмоль, 1,0 экв.), 6-фторнициотиновой кислоты (14,6 мг, 103,62 мкмоль, 3 экв.) и HATU (39,4 мг, 103,62 мкмоль, 3 экв.) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (24 мкл, 135,15 мкмоль, 4 экв.) и смеси позволяли перемешаться в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3x) и рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Добавляли 2 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали и загружали на кассету 12g C18 (Biotage Sfar). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 5/100/0,1 до 50/10/0,1). После лиофилизации получали 10 мг **JHU1221785** в виде белого твердого вещества с выходом 40%. ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00-8,95 (м, 1H), 8,62 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 8,39-8,26 (м,

1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,77-4,83 (м, 1H), 4,72-4,68 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,37-4,26 (комп, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,50-3,41 (комп, 2H), 2,98-2,66 (комп, 5H), 2,37-2,26 (комп, 2H), 2,26-2,17 (комп, 2H), 2,15-2,05 (комп, 2H). ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $C_{34}H_{36}FN_8O_{10}$   $[M+H]^+$ : 735,7; найдено: 735,3.

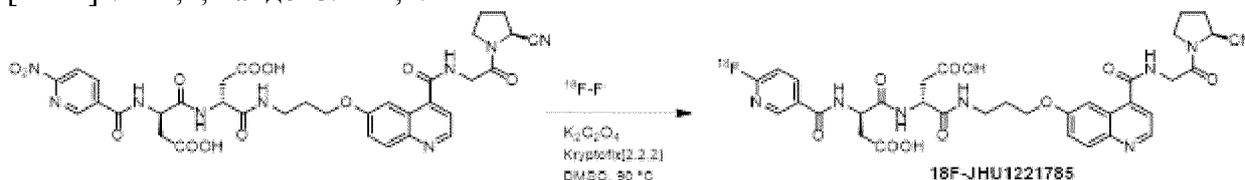


Схема 3. Синтез  $^{18}F$ -JHU1221785.

**Метил (6-гидроксихинолин-4-карбонил)глицинат (8):** 6-гидроксихинолин-4-карбоновую кислоту (**1**) (200 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), метилглицинат, соль HCl (200 мг, 1,58 ммоль, 1,5 экв.) и NATU (603 мг, 1,58 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в 5 мл безводного DMF. К этому раствору добавляли DIPEA (0,46 мл, 2,64 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а затем смесь загружали на кассету 25g C18 и продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **2** в виде желтого порошка с выходом 76% (209 мг).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,69 (с, 1H), 7,94 (д,  $J=7,92$  Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 3H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).  $^{13}C$ -ЯМР (100 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  172,4, 160,9, 145,1, 143,7, 129,7, 129,4, 128,3, 121,8, 119,6, 112,4, 109,1, 56,8, 44,8. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $C_{13}H_{13}N_2O_4$   $[M+H]^+$ : 261,3; найдено: 261,0.

**Метил-(6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-4-карбонил)глицинат (9):** метил-(6-гидроксихинолин-4-карбонил)глицинат (**8**) (100 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), 3-(Вос-амино)пропилбромид (230 мг, 0,96 ммоль, 2,5 экв.) растворяли в 4 мл безводного DMF. К раствору добавляли  $Cs_2CO_3$  (376 мг, 1,15 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрации растворитель удаляли в вакууме и оставшуюся смесь загружали на кассету 25g C18. Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **3** в виде желтого порошка с выходом 54% (86 мг).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,68-8,37 (м, 2H), 8,02 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,94 (ушир. с, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 4,27-4,18 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,44-3,30 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).  $^{13}C$ -ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170,1, 167,2, 158,4, 144,7, 142,3, 128,4, 126,1, 124,7, 119,1, 103,7, 79,5, 60,4, 52,5, 41,4, 37,7, 29,3, 28,4. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $C_{21}H_{28}N_3O_6$   $[M+H]^+$ : 418,5; найдено: 418,1.

**Трет-бутил(S)-(3-((4-((2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)карбамат (11):** Соединение **9** (145 мг, 0,347 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH (58,4 мг, 1,39 ммоль, 4,0 экв.) перемешивали в 5 мл  $H_2O/THF$  (1/1) в течение 6 часов. Основную часть THF удаляли в вакууме, а затем смесь загружали

на кассету 25g C18 и элюировали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1) для удаления солей. После удаления растворителя и сушки получали продукт **10** с количественным выходом. К перемешиваемому раствору **10** (144 мг, 0,357 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF (4 мл) добавляли (*S*)-пирролидин-2-карбонитрил (56,8 мг, 0,428 ммоль, 1,2 экв.), HATU (163 мг, 0,428 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (125 мкл, 0,714 ммоль, 2,0 экв.). Через 6 часов растворитель удаляли в вакууме и неочищенную смесь загружали на кассету 25g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **11** с выходом 80% (135 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,73 (с, 1H), 7,95 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 5,27 (ушир. с, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,78-3,64 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,38-2,17 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,35-1,27 (м, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,6, 167,5, 157,9, 156,2, 146,3, 130,2, 125,7, 123,7, 119,3, 118,0, 103,3, 79,0, 65,9, 46,8, 45,7, 42,2, 37,6, 29,8, 29,3, 28,4, 25,1. ESI-MS: *m/z* вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 482,6; найдено: 482,2.

**(S)-6-(3-аминопропокси)-N-(2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (4)**: Соединение **11** (100 мг, 0,207 ммоль.) обрабатывали 1 мл раствора TFA/метиленхлорид (1/1) в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенную смесь загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали продукт **6** с количественным выходом. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 9,05 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 7,93-7,80 (м, 2H), 4,84 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,58-4,32 (м, 4H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,67 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,29 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,45-2,12 (м, 6H), 1,34 (д, J=6,0 Гц, 1H). ESI-MS: *m/z* вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 382,4; найдено: 382,2.

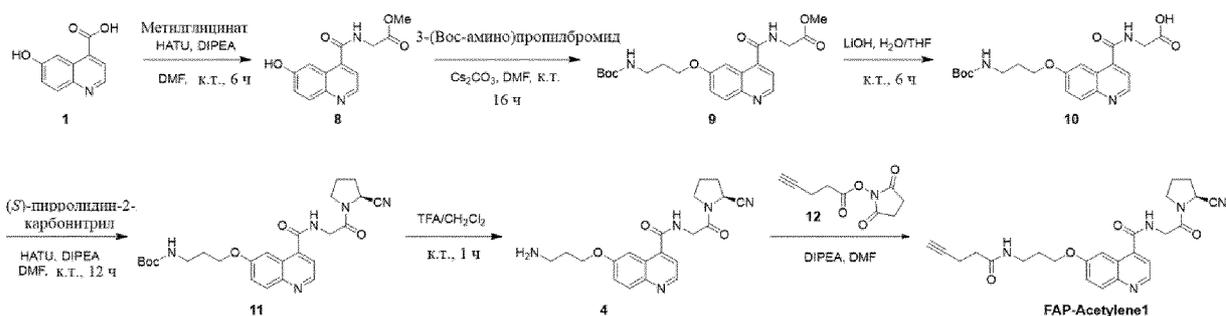
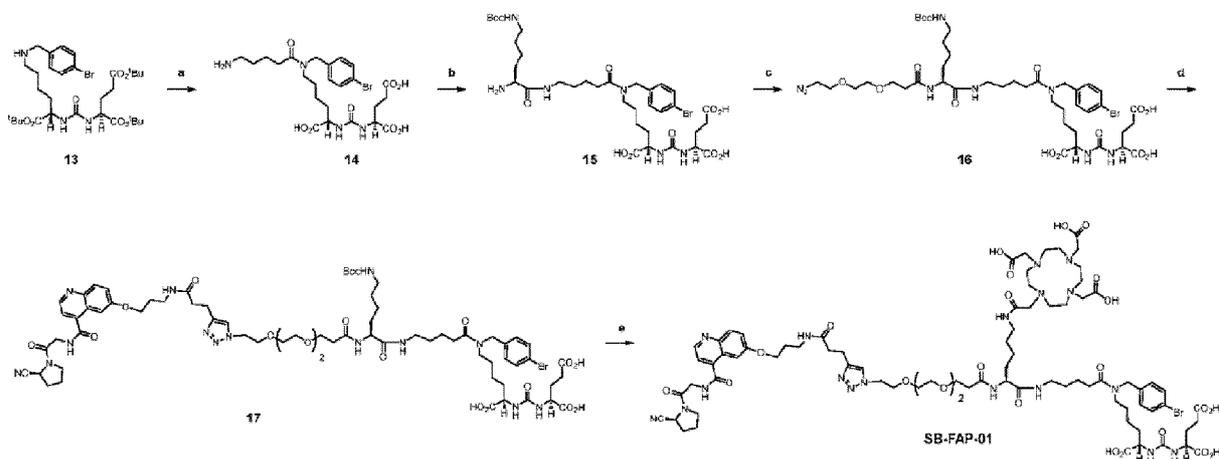


Схема 4. Синтез FAP-Acetylene 1.

**(S)-N-(2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(пент-4-инамидо)пропокси)хинолин-4-карбоксамид (FAP-Acetylene1)**: к перемешиваемому раствору **4** (10 мг, 0,026 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-илпент-4-иноат (**12**) (5,12 мг, 0,026 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (13,5 мкл, 0,078 ммоль, 3,0 экв.). Через 2 часа растворитель удаляли в вакууме и неочищенную смесь загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента

MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали 8,6 мг **FAP-Acetylene1** с выходом 71%.  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,05 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,03-7,95 (м, 2H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 4,85-4,78 (м, 1H), 4,17 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,92-2,86 (м, 2H), 2,81 (с, 1H), 2,74 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,37-2,31 (м, 3H), 2,29-2,23 (м, 3H), 2,22-2,13 (м, 2H), 2,12-1,99 (м, 3H), 1,97-1,89 (м, 2H); ESI-MS: m/z вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 462,2; найдено: 462,1.



Реагенты и условия: а). (i). 2,5-диоксопирролидин-1-ил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентаноат, DIPEA, DMF, к.т., в течение ночи. (ii) TFA: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), к.т., 2 ч, 75%; б). (i) Fmoc-L-Lys(Boc)-Osu, DIPEA, DMF, к.т., 2 ч. (ii). 20% пиперидин, DMF, к.т., 1 ч, 65%; в) азидо-PEG3-сложный эфир NHS, DIPEA, DMSO, к.т., 2 ч, 70%; д) FAP-Acetylene1, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, аскорбат натрия, tBuOH/DMSO/H<sub>2</sub>O, к.т., в течение ночи, 86%; е). (i). TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), к.т., 2 ч, 90%. (ii) DOTA-сложный эфир NHS, DIPEA, DMSO, к.т., 2 ч, 69%.

Схема 5. Синтез SB-FAP-01.

**(((S)-5-(5-амино-N-(4-бромбензил)пентанамидо)-1-карбокситетил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота (14):** к перемешиваемому раствору **13** (214 мг, 0,326 ммоль, 1,0 экв.) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентаноата (102,5 мг, 0,326 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (170 мкл, 0,978 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К описанному выше неочищенному продукту добавляли 2 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **14** (143 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,5, 8,0 Гц, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,39-3,29 (м, 2H), 3,05-2,88 (м, 2H), 2,59-2,38 (м, 4H), 2,22-2,10 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,82-1,46 (м, 8H), 1,39-1,24 (м, 2H).

**(10*S*,23*S*,27*S*)-10-амино-18-(4-бромбензил)-2,2-диметил-4,11,17,25-тетраоксо-3-окса-5,12,18,24,26-пентаазанокозан-23,27,29-трикарбоновая кислота (15):** к перемешиваемому раствору **14** (139 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) и Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu (133,9 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (250 мкл, 1,42 ммоль, 6,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К описанному выше неочищенному продукту добавляли 2 мл 20% пиперидина в DMF (3 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **15** (125 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,43-8,32 (м, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,93 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,74 (т,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,40-6,26 (м, 2H), 4,52 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,14-3,98 (м, 2H), 3,23-2,97 (м, 5H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,37 (т,  $J=7,0$  Гц, 1H), 2,31-2,15 (м, 3H), 1,96-1,43 (м, 14H), 1,35 (с, 9H), 1,29-1,15 (м, 4H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{BrN}_6\text{O}_{11}$ : 815,3192; найдено: 815,3184.

**(11*S*,24*S*,28*S*)-1-азидо-19-(4-бромбензил)-11-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-9,12,18,26-тетраоксо-3,6-диокса-10,13,19,25,27-пентаазатриаконтан-24,28,30-трикарбоновая кислота (16):** к перемешиваемому раствору **15** (47,3 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) и азидо-PEG3-сложного эфира NHS (20 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (100 мкл) добавляли DIPEA (80 мкл, 0,464 ммоль, 8,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **11** (42 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{BrN}_9\text{O}_{15}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1044,4; найдено: 1044,3.

**Соединение 17:** к перемешиваемому раствору FAP-Acetylene1 (6 мг, 0,0129 ммоль, 1,0 экв.) в *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:2, 300 мкл) добавляли CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,486 мг, 0,0019 ммоль, 0,15 экв.) и аскорбат натрия (1,15 мг, 0,0058 ммоль, 0,45 экв.). К описанной выше реакционной смеси добавляли раствор продукта **16** (13,5 мг, 0,0129 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (100 мкл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **17** (16,7 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS:  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{69}\text{H}_{98}\text{BrN}_{14}\text{O}_{19}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1505,6; найдено: 1505,4.

**Соединение SB-FAP-01:** к соединению **17** (9 мг, 0,0059 ммоль) добавляли 1 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который

загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали свободный амин с количественным выходом. К перемешиваемому раствору амина (3,8 мг, 0,0027 ммоль, 1,0 экв.) и DOTA-сложного эфира NHS (3,08 мг, 0,004 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (50 мкл) добавляли DIPEA (4,7 мкл, 0,027 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный материал очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-01 (3,3 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. Очистку посредством ОФ-ВЭЖХ проводили с использованием колонки Agilent System,  $\lambda$  254 нм, 250 мм  $\times$  10 мм Phenomenex Luna C18, градиент растворителя: 90% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) и 10% ACN (0,1% TFA), достигая 90% ACN за 25 мин при скорости потока 5 мл/мин, продукт элюировался через 13,8 мин]. HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>80</sub>H<sub>114</sub>BrN<sub>18</sub>O<sub>24</sub>: 1789,7456; найдено: 1789,7442.

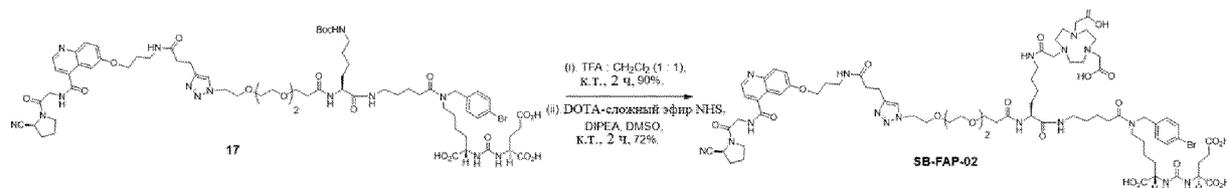
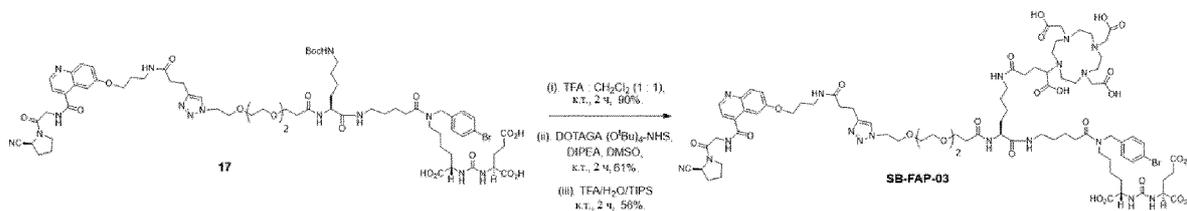


Схема 6. Синтез SB-FAP-02.

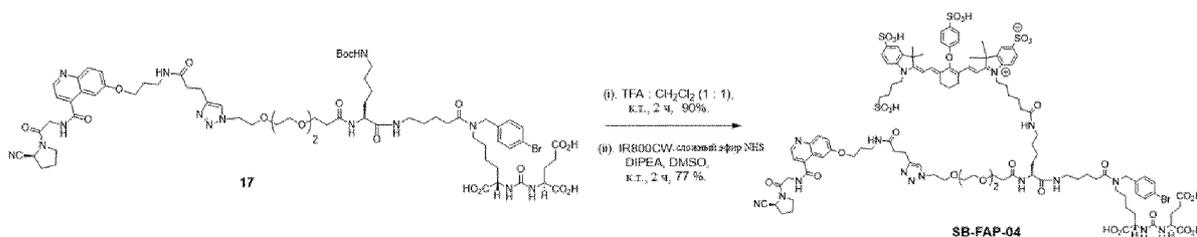
**Соединение SB-FAP-02:** к соединению **17** (8 мг, 0,0053 ммоль) добавляли 1 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали свободный амин с количественным выходом. К перемешиваемому раствору амина (6,7 мг, 0,000,0047 ммоль, 1,0 экв.) и NOTA-сложного эфира NHS (3,46 мг, 0,0052 ммоль, 1,1 экв.) в DMSO (50 мкл) добавляли триэтиламин (6,6 мкл, 0,047 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-02 (5,8 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. [очистку посредством ОФ-ВЭЖХ проводили с использованием колонки Agilent System,  $\lambda$  254 нм, 250 мм  $\times$  10 мм Phenomenex Luna C18, градиент растворителей: 98% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) и 2% ACN (0,1% TFA), достигая 50% ACN в течение от 0 до 20 мин, 90% ACN в течение от 20 до 25 мин при скорости потока 5 мл/мин, продукт элюировался через 16,8 мин]. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,11 (уширенный синглет, 5H), 9,04 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,84-8,80 (м, 1H), 8,19-8,10 (м, 1H), 8,03-7,90 (м, 3H), 7,59-7,43 (м, 4H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,37-6,25

(м, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,51 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,26-4,02 (м, 14H), 3,79-3,66 (м, 6H), 3,64-3,56 (м, 6H), 3,44 (д, J=16,5, 8H), 3,29-2,94 (м, 11H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,42 (т, J=7,0, 2H), 2,39-2,30 (м, 3H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,73-1,17 (м, 20H); HRMS (ESI) m/z:  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{76}H_{109}BrN_{17}O_{22}$ : 1690,7129; найдено: 1690,7110.



#### Схема 7. Синтез SB-FAP-03.

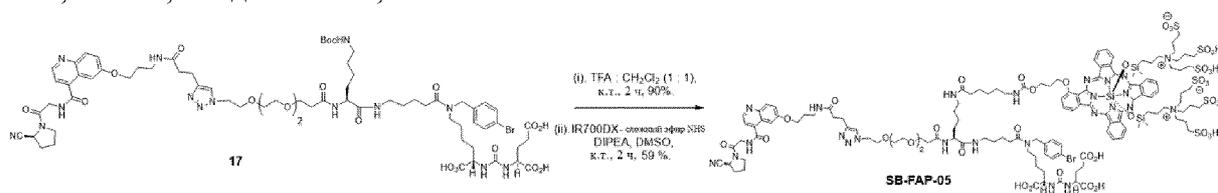
**Соединение SB-FAP-03:** к соединению **17** (8 мг, 0,0053 ммоль) добавляли 1 мл TFA/ $CH_2Cl_2$  (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали свободный амин с количественным выходом (6,7 мг). К перемешиваемому раствору амина (6,0 мг, 0,0042 ммоль, 1,0 экв.) и DOTAGA( $^tBu$ )<sub>2</sub>-сложного эфира NHS (4,08 мг, 0,0064 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (100 мкл) добавляли диизопропилэтиламин (5,9 мкл, 0,042 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с получением продукта (5,4 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. К перемешиваемому раствору описанного выше продукта добавляли коктейль TFA/ $H_2O$ /TIPS (950 мкл/25 мкл/25 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и неочищенный материал очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в  $H_2O$  и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-03 (2,7 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. HRMS (ESI) m/z:  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{83}H_{120}BrN_{18}O_{26}$ : 1863,7812; найдено: 1863,7799.



#### Схема 8. Синтез SB-FAP-04.

**Соединение SB-FAP-04:** к соединению **17** (8 мг, 0,0053 ммоль) добавляли 1 мл TFA/ $CH_2Cl_2$  (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который

загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали свободный амин с количественным выходом. К перемешиваемому раствору амина (1,9 мг, 0,00137 ммоль, 1,5 экв.) и IR800CW-сложного эфира NHS (1,07 мг, 0,000917 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (20 мкл) добавляли DIPEA (2,0 мкл, 0,0137 ммоль, 15,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 20 mM триэтиламонийацетатного буфера и ацетонитрила в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-04 (1,6 мг, 77%) в качестве зеленого твердого вещества. HRMS (ESI) m/z:  $[M/2]^+$  вычислено для  $C_{110}H_{143}BrN_{16}O_{31}S_4$ : 1195,409171; найдено: 1195,4080.



#### Схема 9. Синтез SB-FAP-05.

**Соединение SB-FAP-05:** к соединению 17 (8 мг, 0,0053 ммоль) добавляли 1 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали свободный амин с количественным выходом. К перемешиваемому раствору амина (1,43 мг, 1,01 мкмоль, 2,0 экв.) и IR800CW-сложного эфира NHS (1,0 мг, 0,51 мкмоль, 1,0 экв.) в DMSO (20 мкл) добавляли DIPEA (2,7 мкл, 15,3 мкмоль, 30,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 20 mM триэтиламонийацетатного буфера и ацетонитрила в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-05 (0,95 мг, 59%) в виде зеленого твердого вещества.

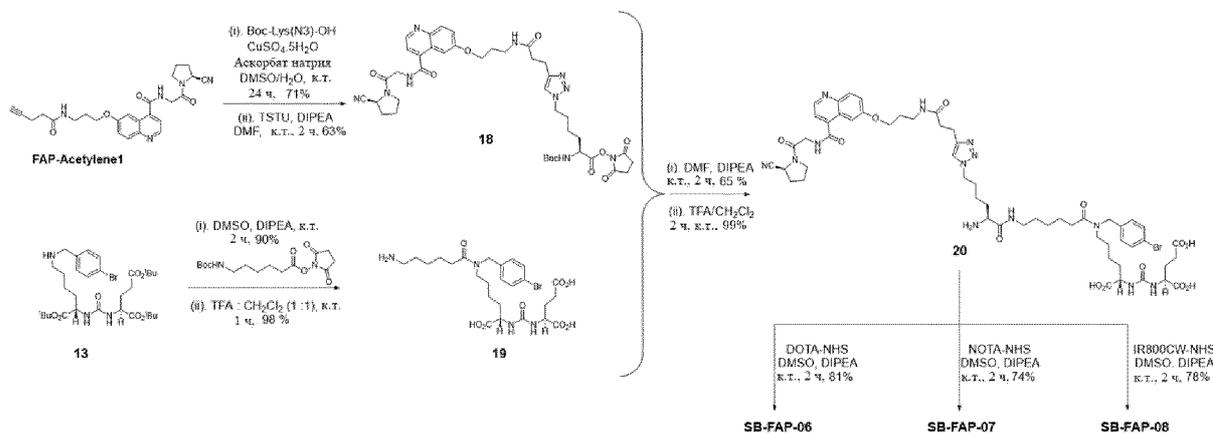


Схема 10. Синтез SB-FAP-06, SB-FAP-07 и SB-FAP-08.

**2,5-диоксопирролидин-1-ил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-3-оксопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексаноат (18):** к перемешиваемому раствору FAP-Acetylene1 (10 мг, 0,0216 ммоль, 1,0 экв.) и Boc-Lys(N3)-ОН в DMSO:H<sub>2</sub>O (1:1, 400 мкл) добавляли свежеприготовленный раствор CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,81 мг, 3,24 μmol, 0,15 экв.) и аскорбата натрия (1,93 мг, 9,74 мкмоль, 0,45 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали триазольный продукт (11,3 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. К перемешиваемому раствору триазольного продукта (8,5 мг, 0,0115 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (500 мкл) добавляли TSTU (5,23 мг, 0,0173 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламин (6,0 мкл, 0,034 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **18** (6,0 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

**(((S)-5-(6-амино-N-(4-бромбензил)гексанамидо)-1-карбокспентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота (19):** к перемешиваемому раствору **13** (365 мг, 0,556 ммоль, 1,0 экв.) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексаноата (174,7 мг, 0,556 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (233 мкл, 1,669 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К указанному выше неочищенному продукту добавляли 2 мл TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **19** (360 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

**Соединение 20:** к перемешиваемому раствору **18** (6,9 мг, 8,3 мкмоль, 1,0 экв.) и **19** (7,47 мг, 12,4 мкмоль, 1,5 экв.) в DMF добавляли DIPEA (13,7 мкл, 99,6 мкмоль, 12,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К указанному выше неочищенному продукту добавляли 1 мл TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **15** (7,0 мг, 98%) в виде белого твердого

вещества.

**Соединение SB-FAP-06:** к перемешиваемому раствору амина **20** (3,81 мг, 3,13 мкмоль, 1,0 экв.) и DOTA-NHS-сложного эфира (2,62 мг, 3,44 мкмоль, 1,1 экв.) в DMSO (50 мкл) добавляли DIPEA (5,2 мкл, 37,6 мкмоль, 12,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-06 (4,0 мг, 81%) в виде белого твердого вещества.

**Соединение SB-FAP-07:** к перемешиваемому раствору амина **20** (3,4 мг, 2,79 мкмоль, 1,0 экв.) и NOTA-сложного эфира NHS (2,2 мг, 3,35 мкмоль, 1,2 экв.) в DMSO (65 мкл) добавляли DIPEA (4,7 мкл, 33,5 мкмоль, 12,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный материал очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-06 (3,1 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

**Соединение SB-FAP-08:** к перемешиваемому раствору амина **20** (1,35 мг, 1,11 мкмоль, 1,3 экв.) и IR800CW-сложного эфира NHS (1,0 мг, 0,85 мкмоль, 1,0 экв.) в DMSO (25 мкл) добавляли DIPEA (1,8 мкл, 12,86 мкмоль, 15,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 20 мМ триэтиламонийацетатного буфера в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-08 (0,85 мг, 78%) в виде зеленого твердого вещества.

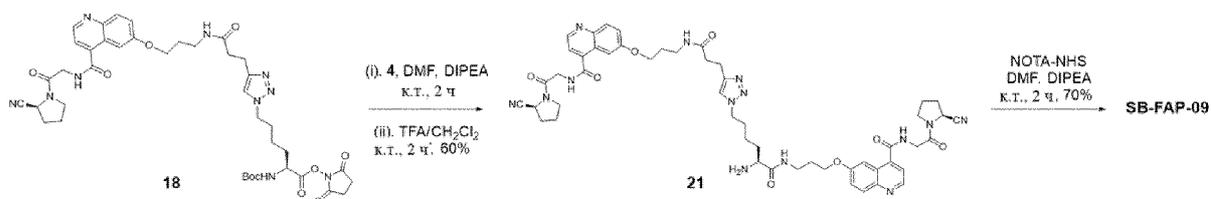


Схема 11. Синтез SB-FAP-09.

**Соединение 21:** к перемешиваемому раствору **18** (6,0 мг, 7,22 мкмоль, 1,0 экв.) и **4** (2,75 мг, 7,22 мкмоль, 1,0 экв.) в DMF (300 мкл) добавляли DIPEA (7,5 мкл, 943,3 мкмоль, 6,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К указанному выше неочищенному продукту добавляли 1 мл TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **21** (4,3 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

**Соединение SB-FAP-09:** к перемешиваемому раствору амина **21** (3,12 мг, 3,12 мкмоль, 1,0 экв.) и NOTA-сложного эфира NHS (2,3 мг, 3,44 мкмоль, 1,1 экв.) в DMSO (75 мкл) добавляли DIPEA (4,35 мкл, 31,2 мкмоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-09 (2,8 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

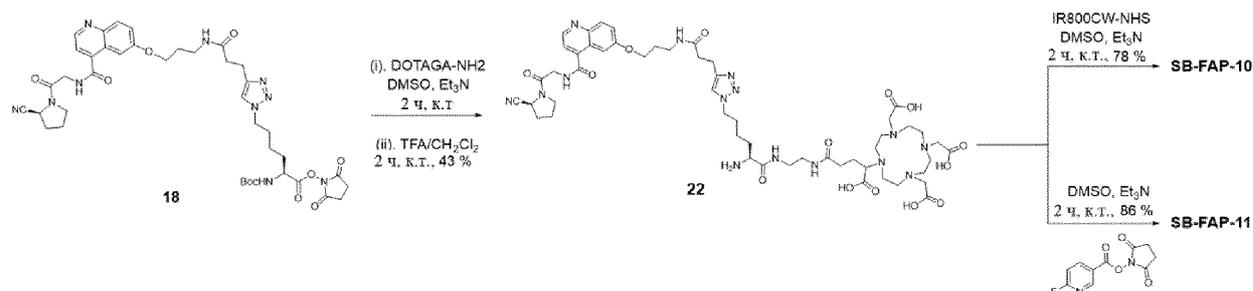


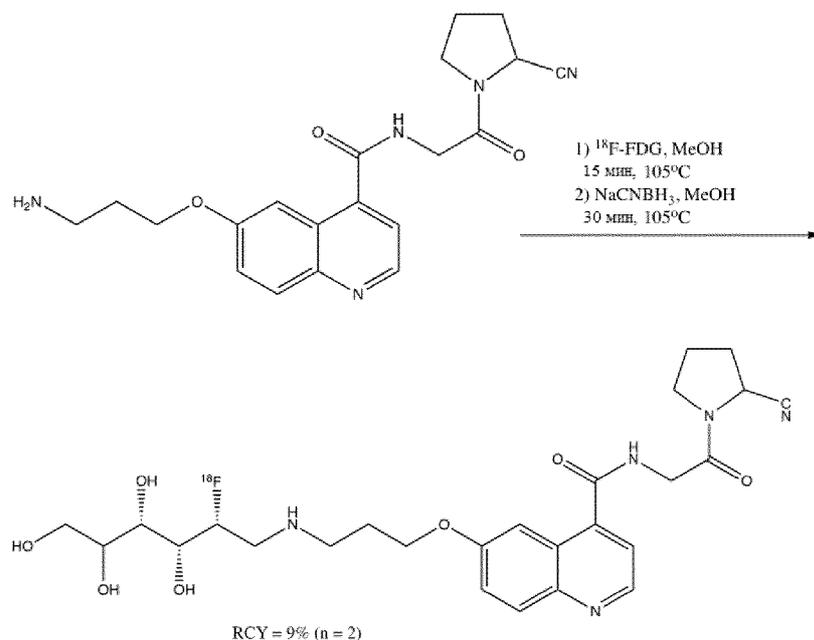
Схема 12. Синтез SB-FAP-10 и SB-FAP-11.

**2,2',2''-(10-(4-((2-((S)-2-амино-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-3-оксопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексанамидо)этил)амино)-1-карбокси-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота (22):** к перемешиваемому раствору **13** (10,8 мг, 12,99 мкмоль, 1,0 экв.) и DOTAGA-NH<sub>2</sub> (6,74 мг, 12,9 мкмоль, 1,0 экв.) в DMSO (100 мкл) добавляли триэтиламин (21,7 мкл, 156,0 мкмоль, 12,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением неочищенного продукта. К описанному выше неочищенному продукту добавляли 1 мл TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который загружали на кассету 12g C18 (Silicycle, Канада). Продукт очищали с использованием градиента MeCN/вода/TFA (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). После лиофилизации получали соединение **22** (4,3 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

**1-(6-(((2S)-1-((2-(4-карбокси-4-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)бутанамидо)этил)амино)-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-3-оксопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-оксогексан-2-ил)амино)-6-оксогексил)-2-((E)-2-((E)-3-(2-((E)-3,3-диметил-5-сульфо-1-(4-сульфобутил)индолин-2-илиден)этилиден)-2-(4-сульфофенокси)циклогекс-1-ен-1-ил)винил)-3,3-диметил-3H-индол-1-ий-5-сульфонат (SB-FAP-10):** к перемешиваемому раствору амина **22** (1,63 мг, 1,44 мкмоль, 1,2 экв.) и IR800CW-сложного эфира NHS (1,4 мг, 1,20 мкмоль, 1,0 экв.) в DMSO (25 мкл) добавляли триэтиламин (3,4 мкл, 24,0 мкмоль, 20,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 20 мМ

триэтиламонийацетатного буфера в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-08 (0,92 мг, 78%) в виде зеленого твердого вещества.

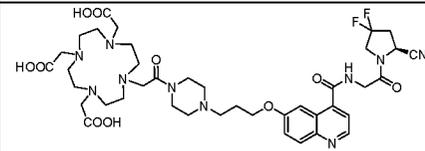
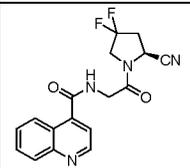
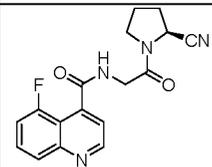
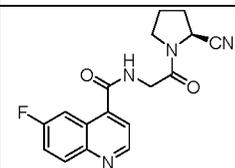
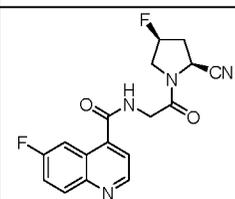
**2,2',2''-(10-(1-карбокси-4-((2-((S)-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-3-оксопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(6-фторникотинамидо)гексанамидо)этил)амино)-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота (SB-FAP-11):** к перемешиваемому раствору амина **22** (5,9 мг, 5,20 мкмоль, 1,0 экв.) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 6-фторникотината (1,5 мг, 6,20 мкмоль, 1,2 экв.) в DMSO (50 мкл) добавляли триэтиламин (7,2 мкл, 52,0 мкмоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией ОФ-ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA в ацетонитриле в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением соединения SB-FAP-11 (2,8 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

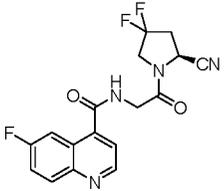
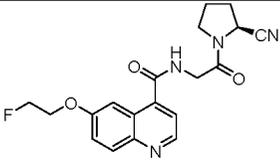
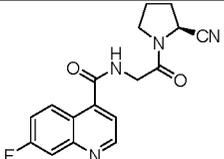
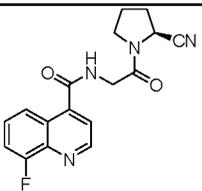
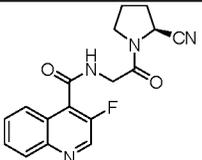
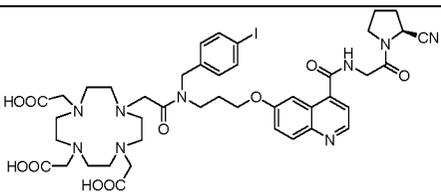


## ПРИМЕР 6

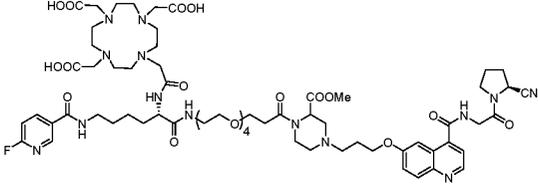
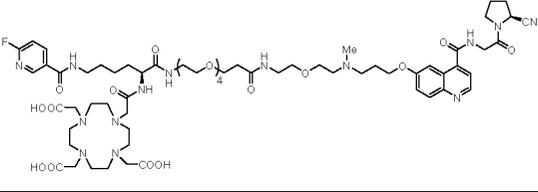
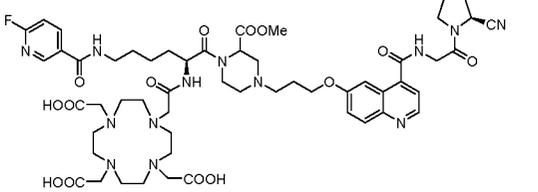
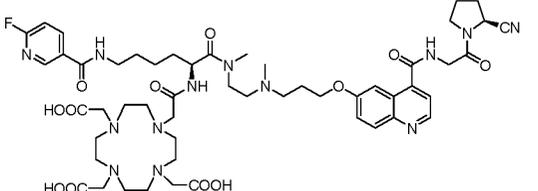
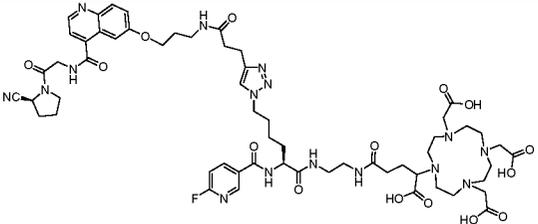
### Репрезентативные ингибиторы FAP-α

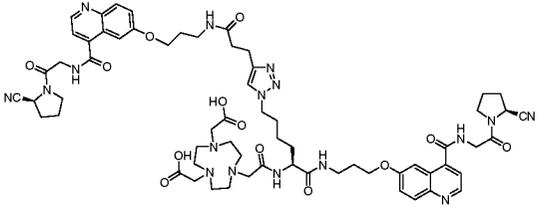
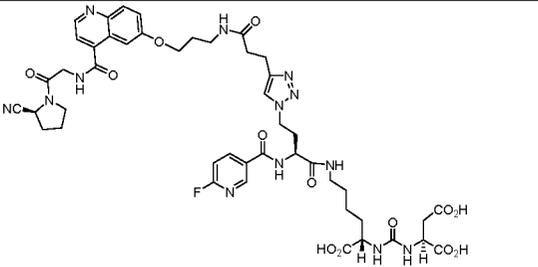
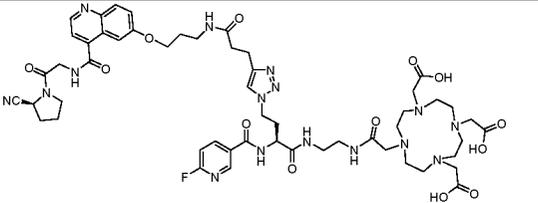
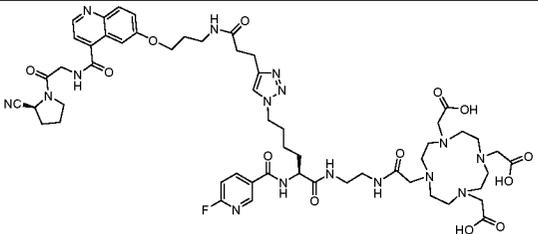
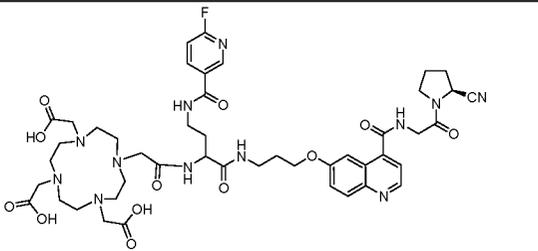
Репрезентативные ингибиторы FAP-α и репрезентативные биологические данные приведены в таблице 3.

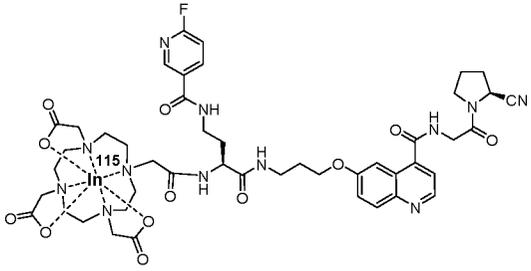
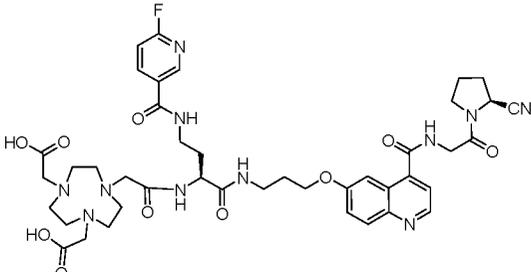
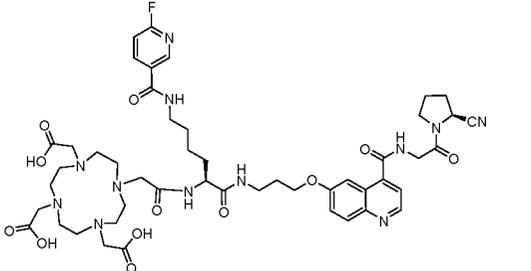
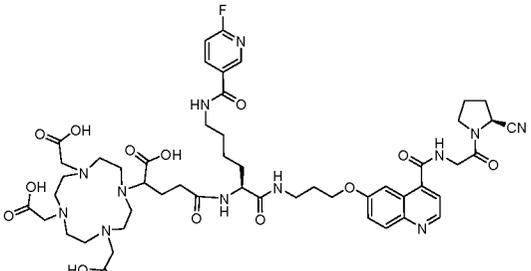
Таблица 3. Репрезентативные ингибиторы FAP- $\alpha$							
№	Структура	Код	ММ (г/моль)	DPPIV IC <sub>50</sub>	PREP IC <sub>50</sub>	FAP IC <sub>50</sub> (нМ)	FAP Ki (нМ)
1		ФАPI-04 (Эталон)	872,93	8,81	796 нМ	0,75	0,15
2		UAMC-01110 (Эталон)	344,32	7,47 мкМ	96,93 нМ	0,57	0,11
3		JHU1219 438	326,33	>20 мкМ	95,84 нМ	0,912	0,1824
4		JHU1220 450	326,33	>20 мкМ	48,02 нМ	0,119	0,0239
5		JHU1220 471	344,32	2,53 мкМ	11,51 нМ	0,7335	0,1467

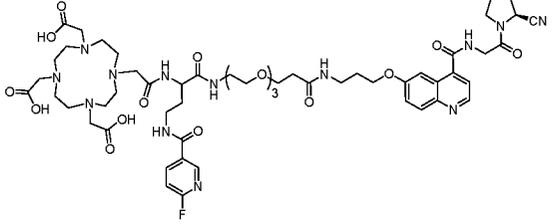
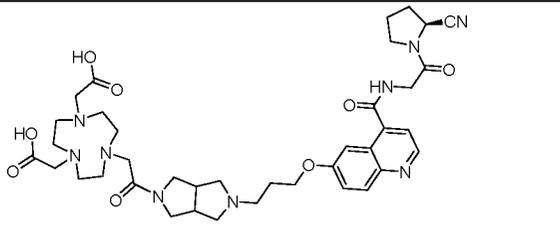
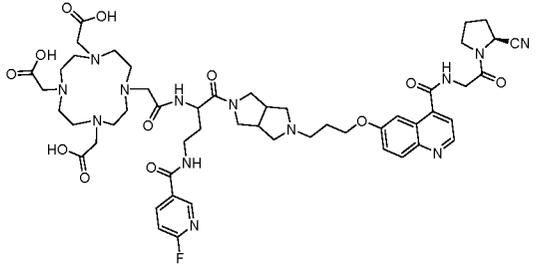
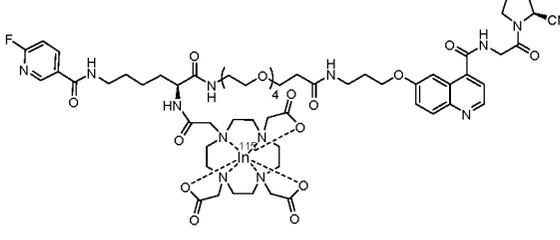
6		JHU1220 466	362,31	3,50 мкМ	46,97 нМ	0,3097	0,062
7		JHU1220 470	370,38	>20 мкМ	1410 нМ	0,343	0,0686
8		JHU1220 501	326,33	>20 мкМ	522,0 нМ	2,164	0,433
9		JHU1220 502	326,33	>20 мкМ	84,46 нМ	5,044	1,009
10		JHU1220 503	326,33	>20 мкМ	688,0 нМ	222,8	44,56
11		JHU1220 627	983,86	836,0 мкМ	>2,00 мМ	1,41	0,28

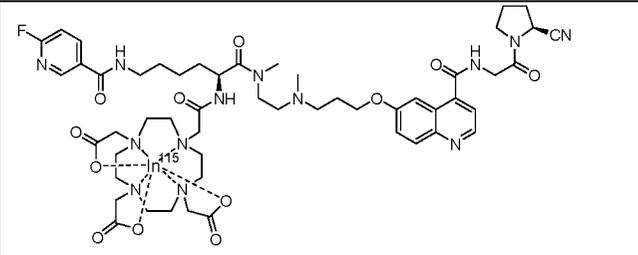
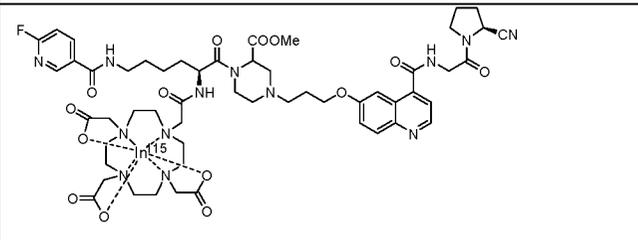
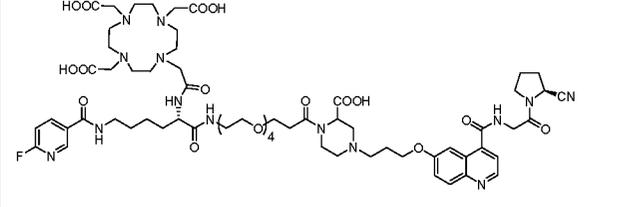
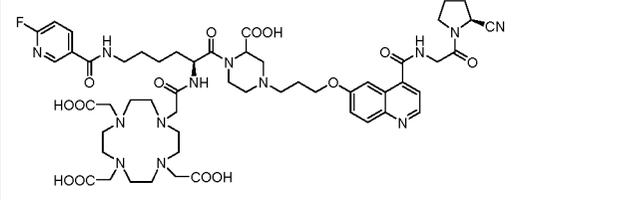
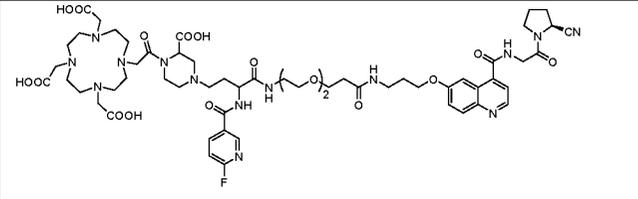


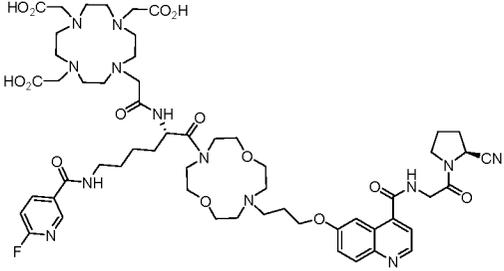
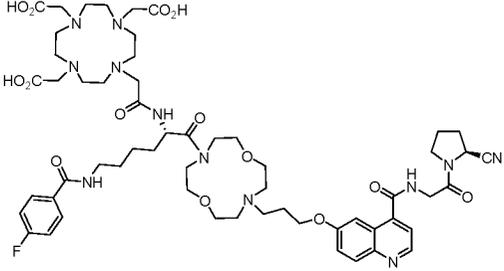
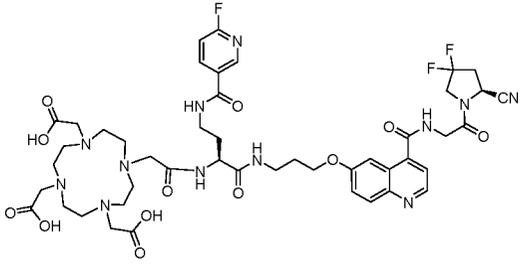
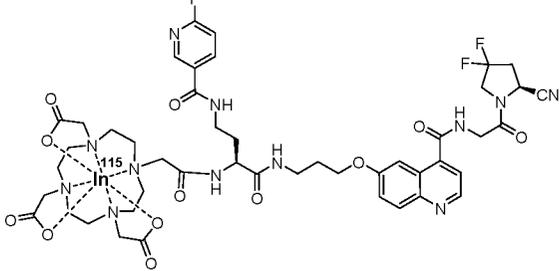
18		JHU1221 850	1393,54				
19		JHU1222 870	1367,54				
20		JHU1222 909	1146,25				
21		JHU1222 910	1090,23				
22		SB-FAP- 11	1257,35	9,48 мкМ	0,51 мкМ	0,35	0,07

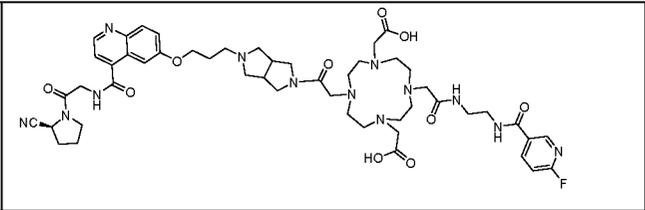
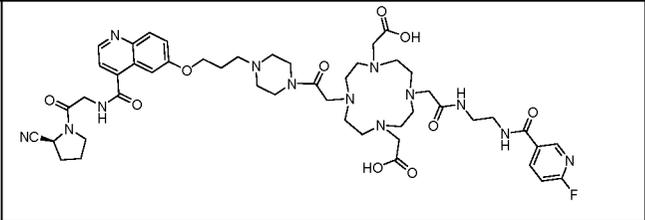
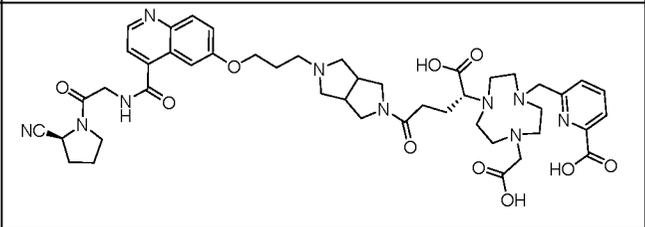
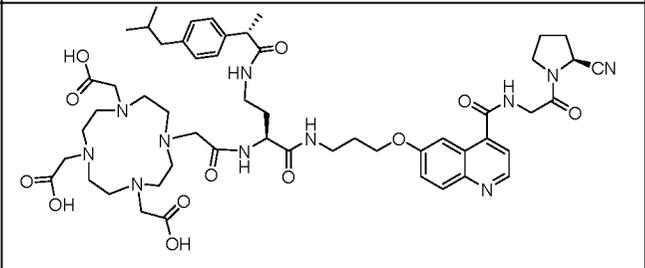
23		SB-FAP-09	1282,43	2,05 $\mu\text{M}$	0,63 $\mu\text{M}$	0,48	0,1
24		SRI-07-52	1015,39				
25		SRI-07-56	1156,52				
26		SRI-08-35	1184,55				
27		SRI-08-15	990,44				

28		SRI-08-51	1102,32				
29		SRI-08-64	889,39				
30		SRI-08-62	1018,47				
31		SRI-08-66	1090,49				

32		SRI-08- 27	1193,55				
33		SRI-07- 86	761,39				
34		SRI-08- 37	1085,51				
			1378,19				

	1202,02				
	1258,04				
	1379,51				
	1132,22				
	1249,32				

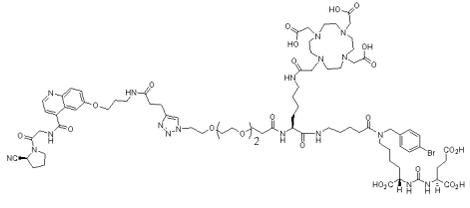
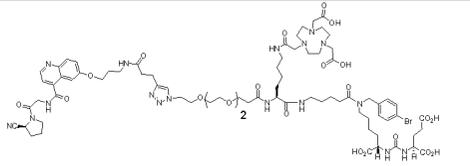
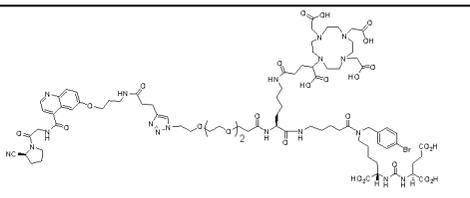
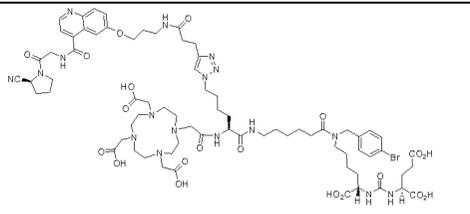
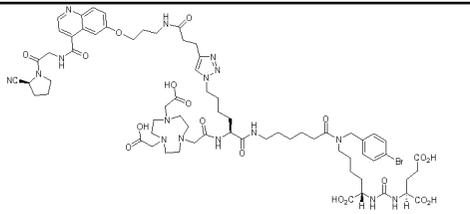
	 <p>Chemical structure of compound 1176,32. It features a central 1,4-bis(methylene)pyrrolidine ring substituted with two carboxylic acid groups (HO<sub>2</sub>C). This ring is linked via an amide bond to a side chain containing a 2-fluoropyridine ring, a long alkyl chain, and a second pyrrolidine ring substituted with a cyano group (CN).</p>		1176,32				
	 <p>Chemical structure of compound 1176,32, identical to the one above, but with a fluorine atom at the para position of the phenyl ring in the side chain.</p>						
	 <p>Chemical structure of compound 1026,42. It features a central 1,4-bis(methylene)pyrrolidine ring substituted with two carboxylic acid groups (HO-C(=O)-). This ring is linked via an amide bond to a side chain containing a 2-fluoropyridine ring, a long alkyl chain, and a second pyrrolidine ring substituted with a cyano group (CN) and a fluorine atom (F).</p>		1026,42				
	 <p>Chemical structure of compound 1138,30. It features a central 1,4-bis(methylene)pyrrolidine ring coordinated to an indium (In) atom, which is also coordinated to two oxygen atoms from a cyclic ligand. The ring is substituted with two carboxylic acid groups (HO-C(=O)-). This ring is linked via an amide bond to a side chain containing a 2-fluoropyridine ring, a long alkyl chain, and a second pyrrolidine ring substituted with a cyano group (CN) and a fluorine atom (F).</p>		1138,30				

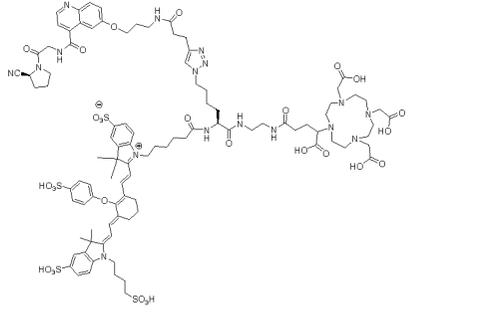
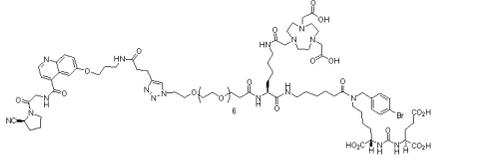
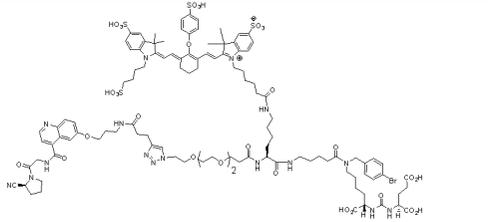
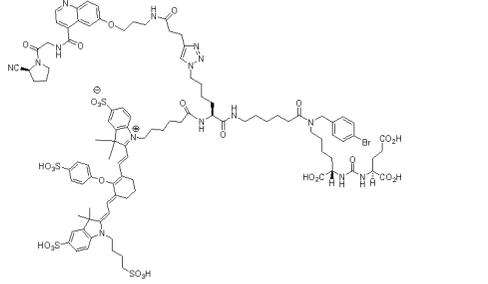
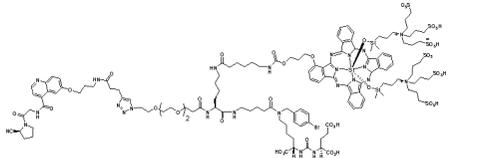
	1027,50				
	1001,49				
	911,03				
	1056,23				

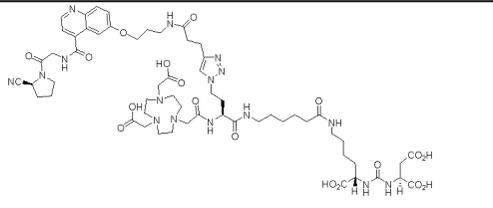
## ПРИМЕР 7

Репрезентативные двойные ингибиторы FAP- $\alpha$ /PSMA

Репрезентативные двойные ингибиторы FAP- $\alpha$ /PSMA и репрезентативные биологические данные приведены в таблице 4.

Таблица 4. Двойные ингибиторы FAP- $\alpha$ /PSMA									
№	Структура	Код	ММ (г/моль)	DPPIV IC <sub>50</sub>	PREP IC <sub>50</sub>	FAP IC <sub>50</sub> (нМ)	FAP K <sub>i</sub> (нМ)	PSMA IC <sub>50</sub> (нМ)	PSMA K <sub>i</sub> (нМ)
i		SB-FAP-01	1789,74	16,90 мкМ	0,35 мкМ	1,79	0,36	83,16	16,63
ii		SB-FAP-02	1690,71	8,81 мкМ	0,58 мкМ	1,53	0,31	90,00	18,10
iii		SB-FAP-03	1862,77	18,38 мкМ	1,37 мкМ	3,42	0,68	14,47	2,89
iv		SB-FAP-06	1603,60	14,09 мкМ	0,37 мкМ	1,84	0,37	4,71	0,94
v		SB-FAP-07	1502,49	11,67 мкМ	1,07 мкМ	0,65	0,13	39,61	7,92

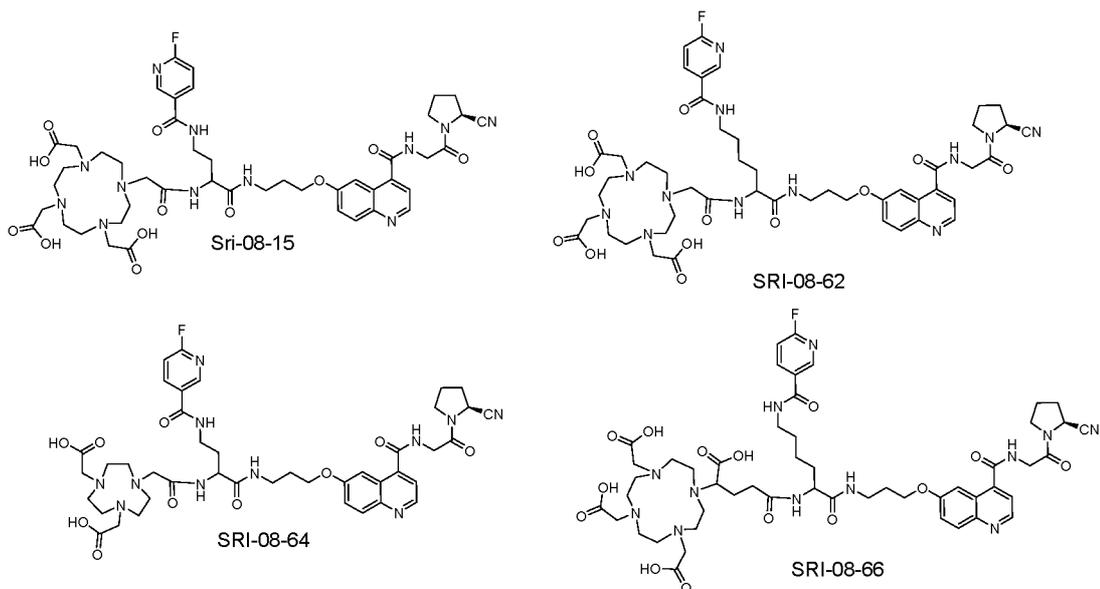
vi	 <p>Chemical structure of SB-FAP-10, a complex molecule featuring a central pyridine ring system with multiple side chains, including a long aliphatic chain with a terminal amide group, a sulfonamide group, and a sulfonate group. It also contains a brominated phenyl ring and a carboxylic acid group.</p>	SB-FAP-10	2117,79	11,94 μM	2,53 μM	3,43	0,69	N/A	N/A
vii	 <p>Chemical structure of SRI-07-31, a complex molecule with a central pyridine ring system. It features a long aliphatic chain with a terminal amide group, a sulfonamide group, and a sulfonate group. It also contains a brominated phenyl ring and a carboxylic acid group.</p>	SRI-07-31	1837,89	5,61 μM	2,73 μM	2,88	0,58	181,40	36,82
viii	 <p>Chemical structure of SB-FAP-04, a complex molecule with a central pyridine ring system. It features a long aliphatic chain with a terminal amide group, a sulfonamide group, and a sulfonate group. It also contains a brominated phenyl ring and a carboxylic acid group.</p>	SB-FAP-04	2388,80	4,93 μM	1,27 μM	3,76	0,75	26,62	5,33
ix	 <p>Chemical structure of SB-FAP-08, a complex molecule with a central pyridine ring system. It features a long aliphatic chain with a terminal amide group, a sulfonamide group, and a sulfonate group. It also contains a brominated phenyl ring and a carboxylic acid group.</p>	SB-FAP-08	2202,35	26,97 μM	1,76 μM	4,67	0,93	23,30	4,66
x	 <p>Chemical structure of SB-FAP-05, a complex molecule with a central pyridine ring system. It features a long aliphatic chain with a terminal amide group, a sulfonamide group, and a sulfonate group. It also contains a brominated phenyl ring and a carboxylic acid group.</p>	SB-FAP-05	3111,98	4,90 μM	2,28 μM	2,92	0,58	18,54	3,71

xi	 <chem>NC(=O)C1CCN1C(=O)N2C(=O)C(O)N2C(=O)N3C(=O)C(O)N3C(=O)NCCCCCNC(=O)C4=CN=C5C(=O)N(CCO5)C4</chem>	SRI-07-42	1291,39	9,91 $\mu\text{M}$	11,24 $\mu\text{M}$	2,23	0,45	4,71 ( $\mu\text{M}$ )	0,94 ( $\mu\text{M}$ )
----	--	-----------	---------	--------------------	------------------------	------	------	---------------------------	---------------------------

## ПРИМЕР 8

Биораспределение  $^{111}\text{In}$ -SRI-08-15 и родственных соединений

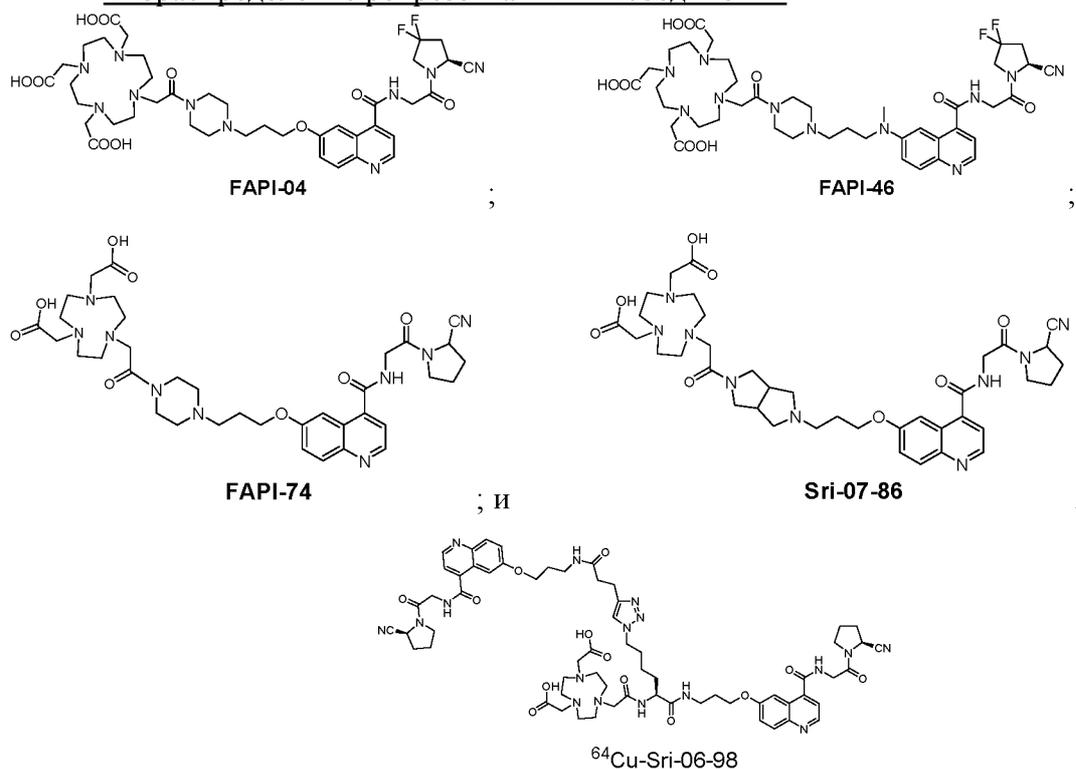
Биораспределение  $^{111}\text{In}$ -SRI-8-15 и родственных соединений в тканях представлено в Таблице 5 ( $n=4$ , момент времени 1 ч). Как представлено в Таблице 5,  $^{111}\text{In}$ -SRI-08-15, вследствие присутствия хелатора металла в кольце DOTA, неожиданно обеспечивает очень высокое поглощение клетками U87. В отличие от  $^{18}\text{F}$ FAPI-74, для внесения  $^{18}\text{F}$  химия  $\text{Al}[^{18}\text{F}]\text{F}$  не используется. Напротив, описанные в настоящем описании соединения получают за одну стадию из триметиламмониевого предшественника с очень высокой удельной активностью.

Таблица 5. Биораспределение  $^{111}\text{In}$ -SRI-08-15 и родственных соединений

	$^{111}\text{In}$ -SRI-08-64	$^{111}\text{In}$ -SRI-08-62	$^{111}\text{In}$ -SRI-08-66	$^{111}\text{In}$ -SRI-08-15
<b>Кровь</b>	17,14±3,58	7,37±1,24	9,89±0,93	4,23±0,47
<b>Сердце</b>	5,35±1,53	2,99±0,23	3,63±0,30	1,69±0,08
<b>Легкое</b>	10,11±4,23	4,47±0,66	5,76±0,46	3,41±0,15
<b>Печень</b>	10,40±2,46	3,40±0,39	3,47±0,76	3,41±0,12
<b>Желудок</b>	3,00±0,71	1,74±0,07	1,78±0,27	1,55±0,12
<b>Поджелудочная железа</b>	12,60±1,66	9,00±1,56	5,99±2,32	5,84±0,75
<b>Селезенка</b>	4,53±1,60	2,33±0,72	2,30±0,36	1,38±0,09
<b>Жировая ткань</b>	0,98±0,46	0,67±0,06	0,65±0,08	0,63±0,08
<b>Почка</b>	7,82±0,96	3,26±0,33	4,17±0,42	2,66±0,11
<b>Мышца</b>	2,48±0,51	2,29±0,28	1,95±0,31	2,53±0,14
<b>Тонкий кишечник</b>	7,13±2,60	5,58±0,93	5,64±0,49	3,84±0,60

<b>Слюнная железа</b>	10,45±4,40	8,16±1,09	7,26±0,67	9,42±0,63
<b>Слезная железа</b>	8,98±3,46	5,71±0,76	4,63±0,38	5,57±0,91
<b>Мочевой пузырь</b>	5,01±1,98	2,50±0,67	7,26±5,86	6,78±2,45
<b>Кость</b>	5,79±1,98	5,29±1,18	4,58±0,51	6,45±0,39
<b>U87</b>	8,85±2,85	10,11±1,23	7,06±0,53	18,66±6,73

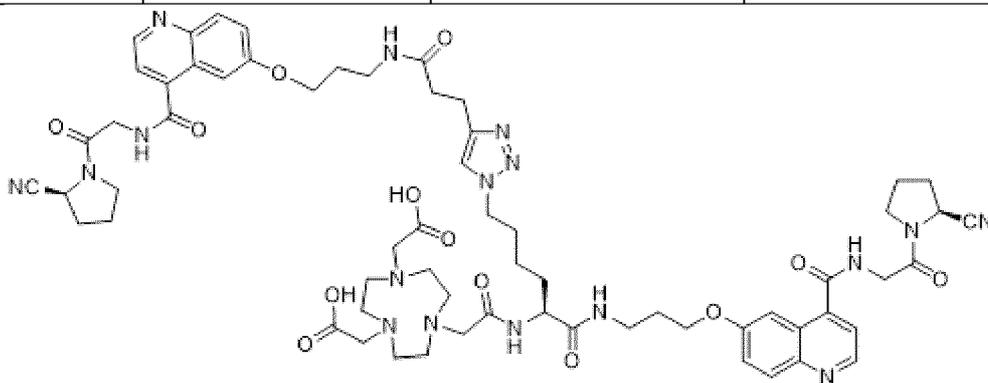
## ПРИМЕР 9

Биораспределение репрезентативных соединений

Прямое сравнительное исследование биораспределения (% ID/г) (n=5/группа). Доза 20 мкКи. <sup>64</sup>Cu-Sri-07-86 и <sup>64</sup>Cu-FAPI-74 в момент времени 1 ч. Следует отметить, что <sup>64</sup>Cu-FAPI-04, содержащий группу DOTA, тем не менее, продемонстрировал очень низкое поглощение печенью, наиболее вероятно, связанное с группой пиперазина рядом с DOTA, выступающей в качестве дополнительного лиганда. Хелатное соединение DOTA продемонстрировало поглощение печенью >10% ID/г.

	<b><sup>64</sup>Cu-Sri-07-86</b>	<b><sup>64</sup>Cu-FAPI-74</b>	<b><sup>64</sup>Cu-FAPI-04 (n=3)</b>
Кровь	2,54±0,90	2,48±0,87	3,43±0,86
Сердце	1,04±0,28	1,16±0,28	1,85±0,46
Легкое	2,02±0,93	2,48±0,64	3,03±0,76
Печень	1,97±0,36	1,69±0,83	2,56±0,85
Желудок	1,26±0,45	1,29±0,45	2,02±0,77
Поджелудочная железа	1,89±0,57	2,09±1,12	2,35±0,72

Селезенка	1,13±0,42	1,23±0,41	1,46±0,58
Жировая ткань	0,31±0,08	0,48±0,43	0,56±0,10
Почка	4,00±1,28	3,83±2,31	2,79±0,46
Мышца	1,65±1,10	2,05±0,84	2,16±0,58
Тонкий кишечник	3,15±1,34	3,80±2,06	3,18±0,77
Слюнная железа	2,77±0,53	4,42±0,55	10,08±2,00
Слезная железа	3,53±2,93	5,17±1,51	9,26±4,86
Мочевой пузырь	5,55±4,26	3,51±0,30	6,38±1,44
Кость	2,84±0,83	7,94±0,78	7,51±2,99
<b>U87</b>	<b>6,55±1,41</b>	<b>11,42±1,11</b>	<b>9,53±2,09</b>
<b>Масса опухоли</b>	<b><sup>64</sup>Cu-Sri-07-86</b>	<b><sup>64</sup>Cu-FAPI-74</b>	<b><sup>64</sup>Cu-FAPI-04</b>
	0,41	0,46	0,05
	0,46	0,18	0,03
	0,35	0,43	0,04
	0,41	0,12	
	0,39	0,71	
<b>Средняя масса±StDev</b>	<b>0,40±0,04</b>	<b>0,38±0,24</b>	<b>0,04±0,01</b>



**<sup>64</sup>Cu-Sri-06-98**

Наименование соединения: **<sup>64</sup>Cu-Sri-06-98**. Доза: 200 мкКи, n=3 на группу. Следует обратить внимание на положение триазольной группы и поглощение печенью.

	2 ч	2 ч+10 нмоль Sri-06-98	4 ч
Кровь	3,49±0,18	0,27±0,08	2,54±0,37
Сердце	3,70±0,22	0,17±0,01	2,40±0,12
Легкое	2,62±0,11	0,49±0,01	2,04±0,10
Печень	2,80±0,31	0,68±0,16	2,68±0,08

Желудок	2,09±1,00	0,31±0,02	1,60±0,36
Поджелудочная железа	4,59±2,38	0,21±0,04	4,54±0,62
Селезенка	1,51±0,14	0,25±0,01	1,14±0,16
Жировая ткань	0,47±0,02	0,07±0,02	0,50±0,12
Почка	2,00±0,52	1,57±0,00	1,67±0,03
Мышца	2,46±0,20	0,09±0,02	2,13±0,14
Тонкий кишечник	2,97±0,33	0,54±0,08	2,69±0,42
Слюнная железа	8,88±1,37	0,34±0,02	5,92±0,57
Слезная железа	5,07±2,20	0,16±0,02	4,54±0,44
Мочевой пузырь	1,63±0,23	5,61±7,96	5,56±1,53
Кость	2,91±0,36	0,59±0,65	2,69±0,14
U87	7,64±2,12	2,70±1,00	11,15±1,49

**Масса опухоли****<sup>64</sup>Cu-Sri-06-98**

0,1644

0,1942

0,2037

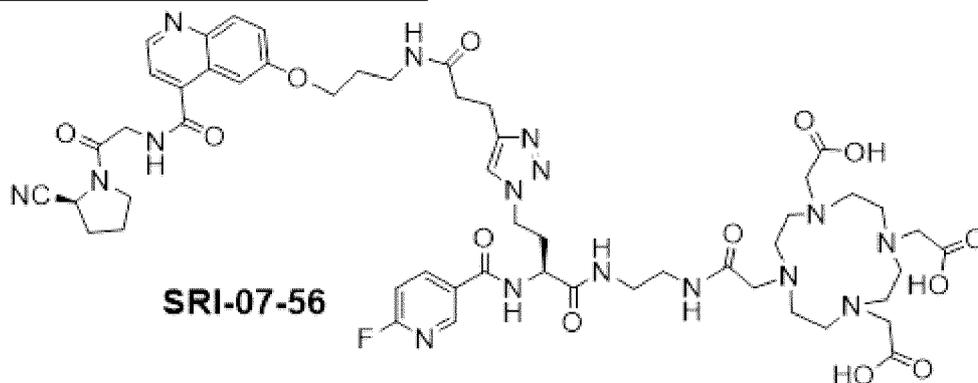
0,1172

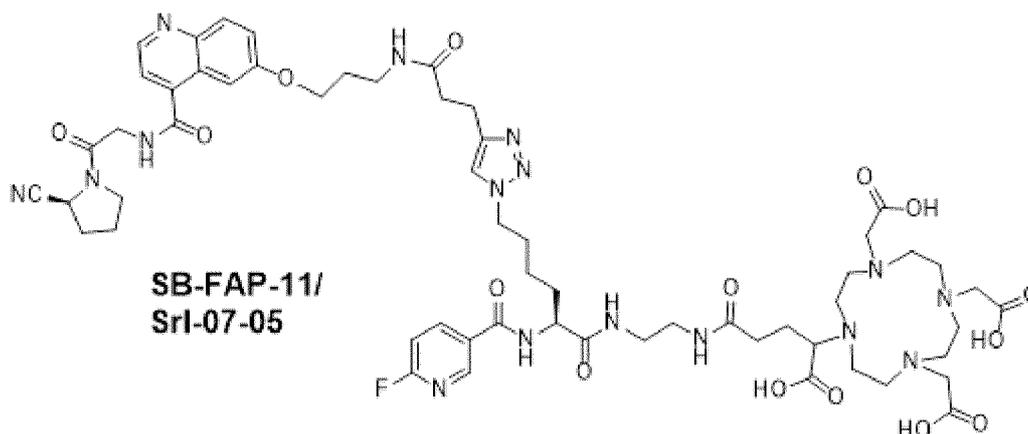
0,044

0,1097

0,1556

0,2547

**0,25±0,17**



Наименование соединения:  $^{64}\text{Cu-SRI-06-57}$ ,  $^{64}\text{Cu-FAPI-04}$ ,  $^{64}\text{Cu-07-56}$  и  $^{64}\text{Cu-07-05}$

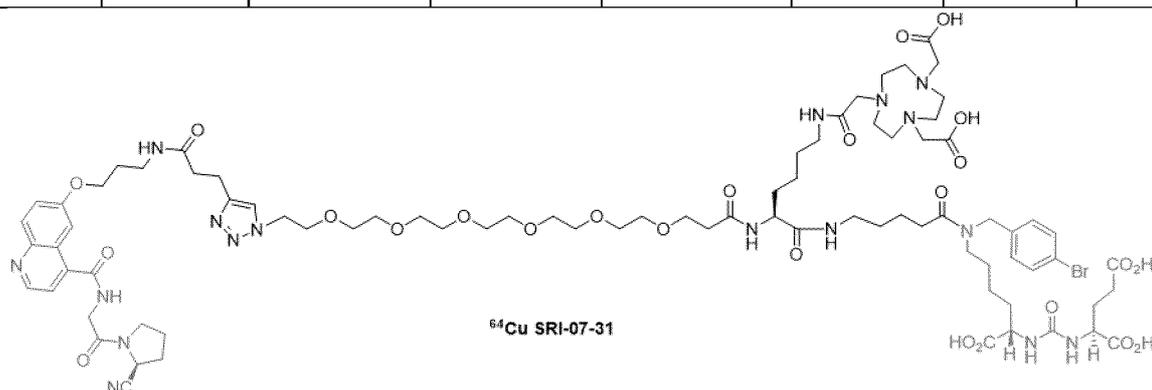
Доза: 20 мкКи, n=3 на группу, модель опухоли: U87 у мышей NSG. Следует отметить положение триазольной группы и DOTA.

	Группа 2 $^{64}\text{Cu-SRI-06-57}$ G3	$^{64}\text{Cu-FAPI-04}$	$^{64}\text{Cu-Sri07-56}$ Контроль (DOTAGA)	$^{64}\text{Cu-Sri-07-56}$ G2 (DOTAGA)	$^{64}\text{Cu-Sr-07-05}$ Контроль (DOTA)	$^{64}\text{Cu-07-05}$ G2 (DOTA) (n=2)
Кровь	2,29±0,17	3,43±0,86	9,73±1,42	2,10±0,29	8,46±0,87	2,18±0,51
Сердце	1,58±0,17	1,85±0,46	5,31±0,65	1,87±0,15	4,86±2,75	3,21±0,63
Легкое	2,71±0,40	3,03±0,76	6,95±1,11	4,15±0,14	8,31±2,94	5,40±0,06
Печень	<b>4,27±0,53</b>	<b>2,56±0,85</b>	13,25±1,40	8,01±1,34	9,96±1,43	12,99±5,14
Желудок	2,17±0,12	2,02±0,77	3,99±0,32	4,40±0,17	5,63±2,03	4,29±0,28
Поджелудочная железа	1,02±0,72	2,35±0,72	10,15±0,85	2,65±0,06	5,32±2,97	4,24±0,47
Селезенка	1,83±0,14	1,46±0,58	3,60±0,37	2,09±0,23	3,21±1,53	2,85±0,41
Жировая ткань	1,03±0,39	0,56±0,10	0,98±0,28	0,33±0,05	0,37±0,15	0,73±0,18
Мышца	1,52±0,20	2,79±0,46	2,18±0,11	1,16±0,22	1,70±0,79	1,90±0,31
Почка	9,05±0,88	2,16±0,58	4,54±0,51	4,75±1,45	4,99±1,40	4,31±0,47
Тонкий кишечник	3,01±0,08	3,18±0,77	8,08±1,61	5,93±0,98	8,58±2,20	8,85±2,55
Слюнная железа	4,64±0,26	10,08±2,00	7,92±0,81	4,01±0,46	5,16±1,99	7,40±0,15
Слезная железа	3,32±0,36	9,26±4,86	8,01±1,50	2,27±0,74	4,67±1,78	4,51±0,25

Мочевой пузырь	6,81±3,65	6,38±1,44	1,43±0,41	1,81±0,37	14,26±8,93	3,62±0,04
Кость	3,32±0,74	7,51±2,99	3,83±0,13	4,90±0,53	4,02±1,17	6,42±3,81
U87	7,79±1,12	9,53±2,09	4,01±0,84	9,23±1,57	3,43±0,92	8,91±3,90

Масса опухоли:

Группа 2 <sup>64</sup> Cu-SRI- 06-57	<sup>64</sup> Cu- FAPI-04	Контроль <sup>64</sup> Cu-07-56 (DOTAGA)	<sup>64</sup> Cu-07-56 G2 (DOTAGA)	Контроль <sup>64</sup> Cu-07-05 (DOTA)	<sup>64</sup> Cu-07-05 G2 (DOTA)	Группа 2 <sup>64</sup> Cu- SRI-06- 57	<sup>64</sup> Cu- FAPI-04
0,05	0,05	0,03	0,05	0,07	0,18	0,11	0,28
0,05	0,03	0,06	0,07	0,02	0,28	0,09	0,01
0,05	0,04	0,08	0,03	0,02	0,16	0,06	0,02
0,05±0,00	0,04±0,01	0,06±0,02	0,05±0,01	0,04±0,02	0,21±0,05	0,09±0,02	0,10±0,12



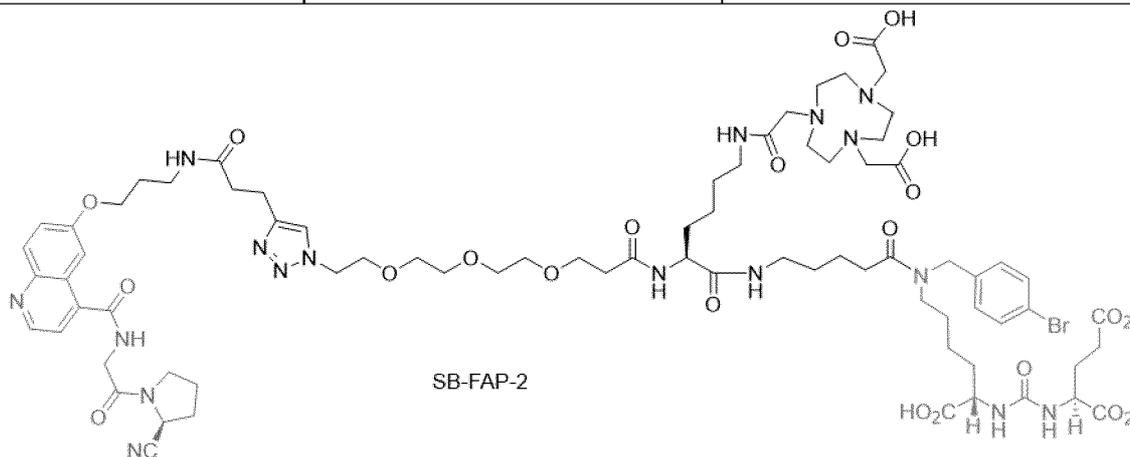
Доза: 20 мкКи, n=3 через 1 ч и n=4 через 2 и 4 ч на группу, модель опухоли: SK-MEL-24 у мышей NSG

Животное #:	1 ч	2 ч	4 ч
Кровь	9,73±0,29	6,36±0,89	3,29±0,07
Сердце	4,36±0,23	2,92±0,27	1,87±0,26
Легкое	7,30±1,16	5,76±0,57	4,55±0,51
Печень	5,30±0,77	5,82±0,72	6,03±1,00
Желудок	3,29±1,04	3,20±0,85	2,23±0,58
Поджелудочная железа	9,98±0,99	6,66±0,38	4,48±0,88
Селезенка	3,06±0,46	2,56±0,40	2,69±0,44
Жировая ткань	0,80±0,31	0,91±0,83	0,49±0,14
Почка	8,08±1,48	8,05±1,27	7,26±3,43
Мышца	2,99±0,18	2,24±0,42	1,32±0,22

Тонкий кишечник	6,52±0,85	5,44±1,52	3,54±0,57
Слюнная железа	12,60±2,46	9,12±1,51±	4,47±0,89
Слезная железа	9,20±1,74	7,00±2,22	3,01±1,94
Мочевой пузырь	3,53±0,52	4,76±2,68	4,63±1,72
Кость	6,00±0,27	5,61±1,73	3,42±0,92
SKMEL24	13,25±1,32	12,48±1,03	9,82±3,39

Масса опухоли:

1 ч	2 ч	4 ч
0,05	0,02	0,19
0,07	0,21	0,16
0,03	0,04	0,16
	0,06	0,13
0,05	0,08	0,16



Данные о биораспределении в тканях  $^{64}\text{Cu}$ -Sri-06-57 (SB-FAP-2) и  $^{64}\text{Cu}$ -FAPi-04 у самцов мышей NSG, имеющих ксенотрансплантаты U87 в верхней части бока (данные представляют собой % ID/г, выраженные в качестве среднего значения  $\pm$  SD) (n=3-4) через 2 ч.

	$^{64}\text{Cu}$ -FP-L1, Группа 3	$^{64}\text{Cu}$ -FAPi-04
Кровь	1,87±0,24	3,43±1,06
Сердце	1,36±0,28	1,85±0,56
Легкое	2,80±0,68	3,03±0,93
Печень	4,05±0,53	2,56±1,04
Желудок	1,89±0,10	2,02±0,94
Поджелудочная железа	0,99±0,18	2,35±0,88
Селезенка	1,39±0,10	1,46±0,71

Жировая ткань	0,35±0,20	0,56±0,12
Мышца	1,11±0,23	2,79±0,56
Почка	7,26±2,83	2,16±0,71
Тонкий кишечник	2,32±0,79	3,18±0,95
Слюнная железа	3,10±0,51	10,08±2,45
Слезная железа	4,74±1,57	9,26±5,95
Мочевой пузырь	6,16±4,37	6,38±1,76
Кость	2,02±0,79	7,51±3,66
U87	10,83±1,02	9,53±2,55

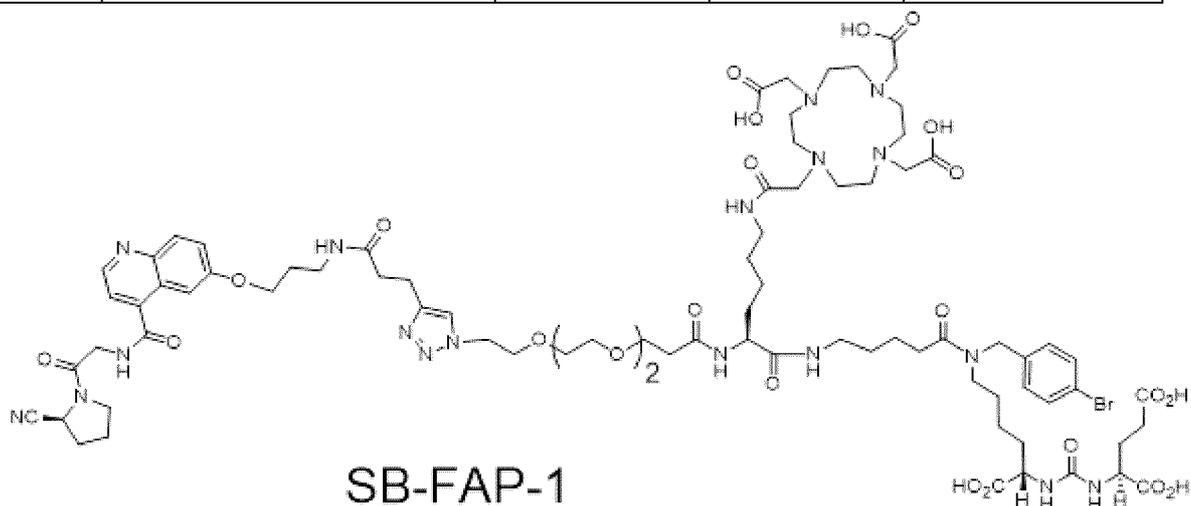
Данные о биораспределении в тканях  $^{64}\text{Cu}$ -Sri-06-57 (SB-FAP-2), n=3-4

	1 ч	Блокировка в течение 1 ч+10 нмоль FAPi-04	2 ч (n=4)	2 ч, мыши Nude (n=4)	4 ч	24 ч
Кровь	10,12±3,23	1,38±0,19	9,93±2,13	6,50±1,05	3,91±0,73	0,91±0,23
Сердце	3,42±2,73	0,94±0,35	4,62±0,68	2,77±0,25	2,13±0,17	1,19±0,34
Легкое	5,32±1,42	2,63±0,27	5,65±1,54	4,37±0,48	3,31±0,26	2,07±0,40
Печень	5,35±0,43	6,19±1,06	6,15±0,65	4,16±0,66	5,52±0,39	4,21±1,00
Желудок	2,51±0,25	1,96±0,07	2,19±0,33	2,02±0,22	2,02±0,30	1,27±0,14
Поджелудочная железа	7,17±1,19	1,01±0,10	5,98±0,58	5,04±0,36	3,19±0,11	0,72±0,15
Селезенка	2,20±0,54	1,55±0,07	2,68±0,62	1,88±0,35	2,05±0,13	1,67±0,32
Жировая ткань	0,77±0,12	0,31±0,04	0,66±0,52	0,86±0,03	0,53±0,10	0,23±0,10
Почка	21,58±5,33	6,09±0,18	26,85±7,3 9	11,66±0,9 5	16,57±2,6 8	2,45±0,32
Мышца	2,29±0,08	0,38±0,05	2,10±0,13	1,80±0,26	1,08±0,10	0,23±0,04
Тонкий кишечник	4,22±1,78	3,00±0,22	6,12±1,91	4,33±1,13	4,26±0,33	2,16±0,29
Слюнная железа	12,01±3,62	2,00±0,19	8,96±1,47	5,60±0,94	4,80±0,82	0,92±0,14
Слезная	5,47±4,13	1,48±0,45	8,11±1,24	5,44±0,78	3,72±0,72	0,87±0,14

железа						
Мочевой пузырь	2,41±0,62	1,22±0,15	2,68±0,83	1,80±0,24	1,72±0,33	0,57±0,13
Кость	4,17±0,13	0,72±0,08	5,36±1,89	3,51±0,45	2,39±0,37	0,48±0,08
Опухоль	12,04±2,39	4,37±0,70	14,65±3,6	7,25±1,24	13,81±1,7	3,25±0,05

## Размер опухоли (мышы NSG, опухоль U87)

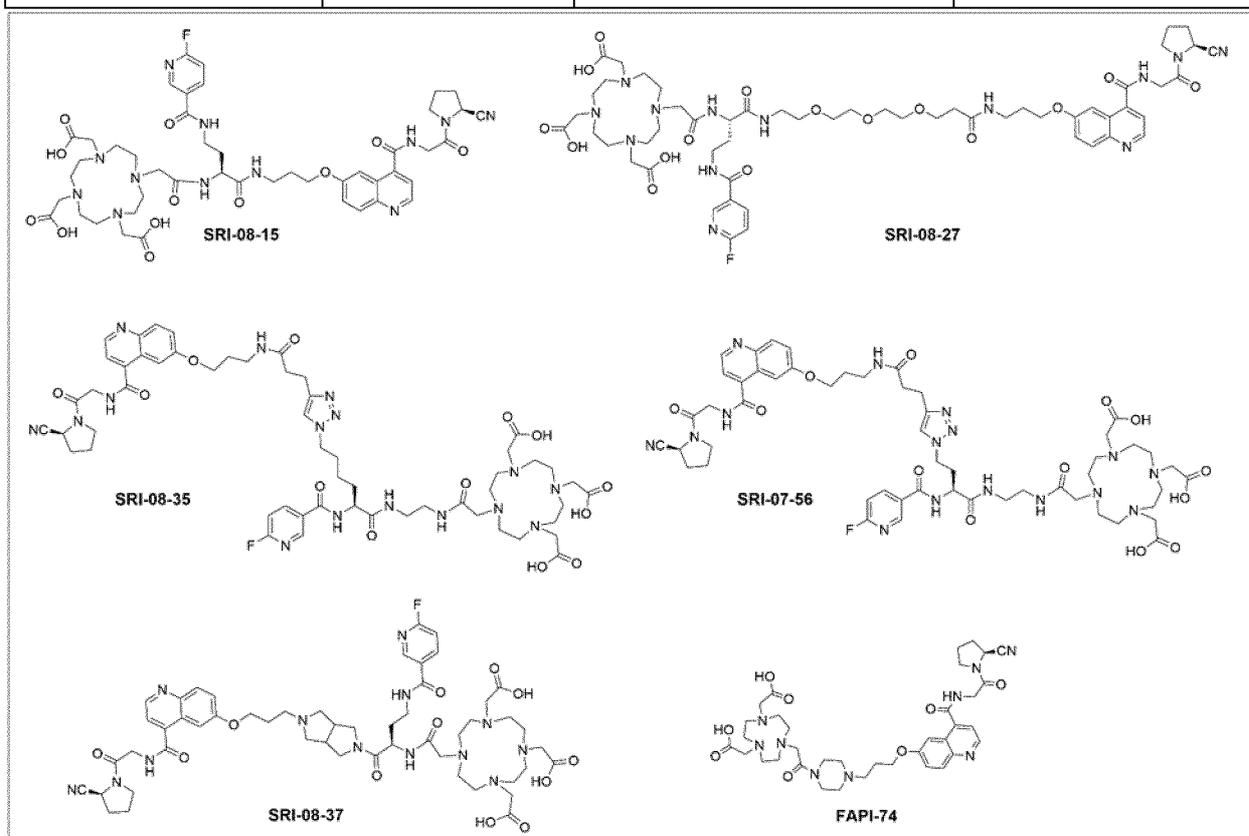
1 ч	Блокирование 1 ч	2 ч	4 ч	24 ч
0,31	0,57	0,51	0,52	0,52
0,44	0,43	0,24	0,46	0,38
0,52	0,23	0,21	0,11	0,54
		0,37		



Исследование биораспределения с использованием  $^{55}\text{Co}$ -SB-FAP-01 (DOTA) через 2 ч (n=4), NCA. В модели MB-MDA-231 у мышей NSG (опухоли U87 не были доступны), доза: ~10 мКи.

(N=4)	2 ч% ID/г	2 ч %ID/г (блокирование) (FAPI-04) 30 нмоль	Через 1 ч, мышы nude, SB-FAP-2
Кровь	3,05±0,35	0,30±0,05	8,47±0,16
Сердце	1,25±0,08	0,16±0,02	3,46±0,07
Легкое	2,41±0,24	0,48±0,04	5,16±0,04
Печень	1,67±0,31	0,33±0,02	6,74±0,16
Желудок	2,05±0,46	0,20±0,01	2,72±0,30
Поджелудочная железа	4,47±0,36	0,22±0,03	4,95±0,24

Селезенка	2,20±0,45	0,63±0,10	2,38±0,04
Жировая ткань	0,95±0,26	0,14±0,03	0,61±0,31
Почка	41,36±5,68	20,04±2,26	12,14±1,39
Мышца	2,31±0,23	0,08±0,02	1,59±0,07
Тонкий кишечник	1,65±0,32	0,22±0,06	6,69±0,82
Слюнная железа	5,18±0,53	0,30±0,04	7,75±0,99
Слезная железа	5,41±0,74	0,22±0,16	6,61±1,23
Мочевой пузырь	4,86±1,55	1,62±0,66	1,82±0,26
Кость	4,96±0,43	0,23±0,04	3,34±0,32
MDA-MB-231	8,55±3,56	0,51±0,06	3,60±0,32

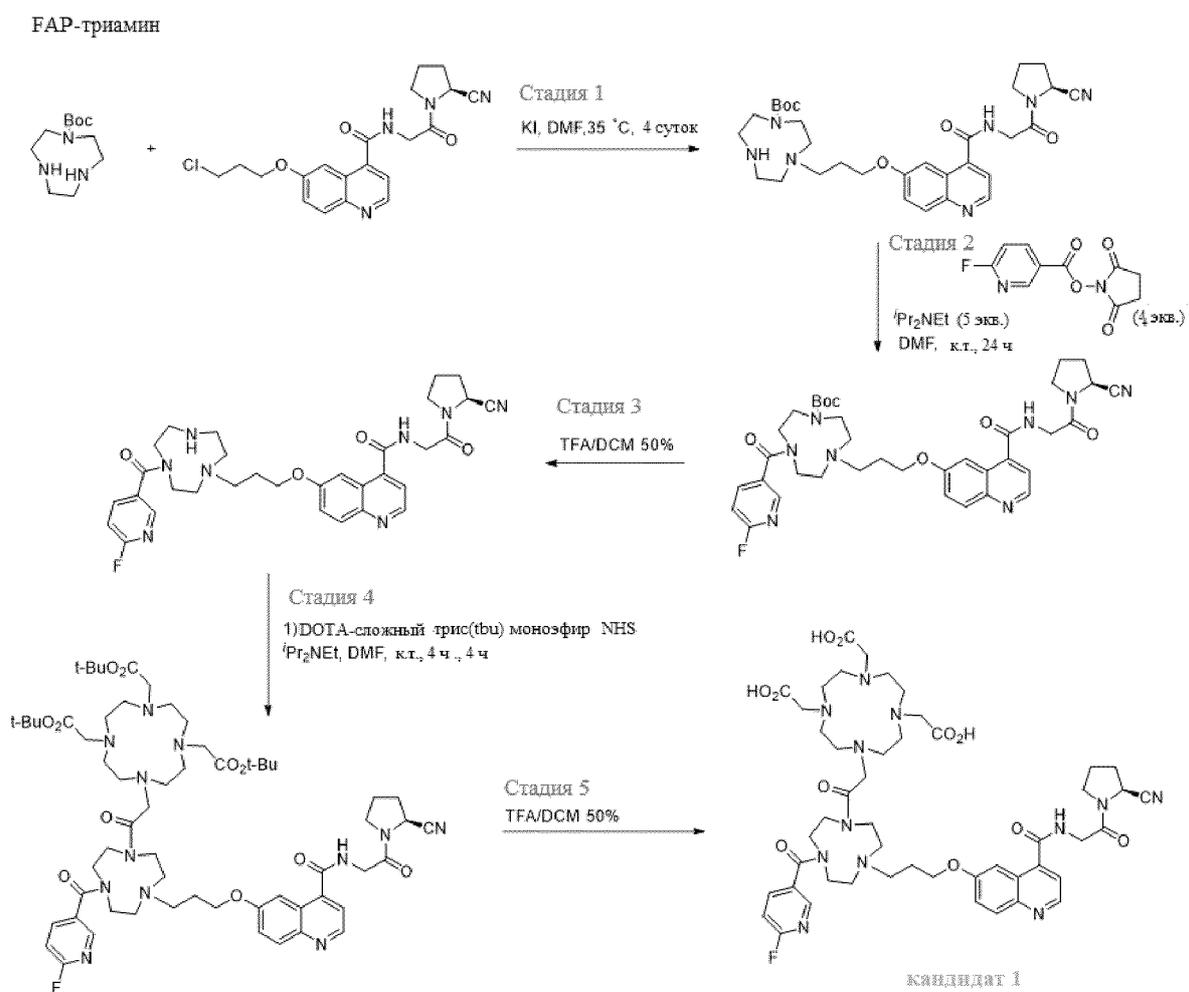


	FAPI-74	Sri-08-15	Sri-08-35	Sri-08-27	Sri-07-56	Sri-08-37
<b>Кровь</b>	5,43±0,55	3,92±0,39	15,40±1,08	12,65±2,31	20,47±8,29	4,59±0,50
<b>Сердце</b>	2,40±0,16	1,97±0,34	7,04±0,93	5,39±1,11	7,16±3,22	2,24±1,02
<b>Легкое</b>	4,14±0,39	2,90±0,24	9,40±1,61	7,76±1,31	10,70±4,41	2,96±0,38
<b>Печень</b>	2,48±0,39	2,73±0,64	6,13±0,67	5,15±0,75	6,87±2,54	2,02±0,13
<b>Желудок</b>	2,52±0,28	1,42±0,56	2,17±0,30	1,83±0,66	3,73±1,63	1,85±0,19
<b>Поджелудочная железа</b>	13,26±1,54	7,33±1,73	10,46±2,88	7,20±3,00	10,62±3,62	6,76±1,47
<b>Селезенка</b>	1,83±0,49	1,59±0,57	3,08±0,27	2,59±0,49	4,21±1,74	1,45±0,17

Жировая ткань	1,06±0,18	0,92±0,21	0,56±0,20	0,45±0,16	0,49±0,23	1,04±0,55
Почка	3,83±0,40	2,65±0,27	5,47±0,73	3,98±0,66	5,16±2,02	2,82±0,06
Мышца	3,76±0,55	3,03±0,63	1,94±0,74	1,55±0,43	2,06±0,95	2,74±0,18
Тонкий кишечник	4,06±0,62	3,85±0,77	8,20±2,20	6,28±2,63	9,55±3,91	3,36±0,76
Слюнная железа	13,25±3,07	8,95±0,98	7,49±1,17	6,40±1,30	7,59±3,44	11,70±1,32
Слезная железа	12,44±1,85	8,01±1,01	5,27±1,52	4,62±1,02	4,32±1,56	9,11±2,71
Мочевой пузырь	2,37±0,06	1,67±0,32	1,59±0,32	1,18±0,13	7,14±3,21	4,28±4,14
Кость	8,17±0,71	5,97±1,02	3,75±0,43	2,83±0,36	4,47±1,71	6,37±0,98
U87	21,00±5,73	20,41±3,28	7,84±1,95	6,56±1,76	5,67±2,42	20,43±1,73

## ПРИМЕР 10

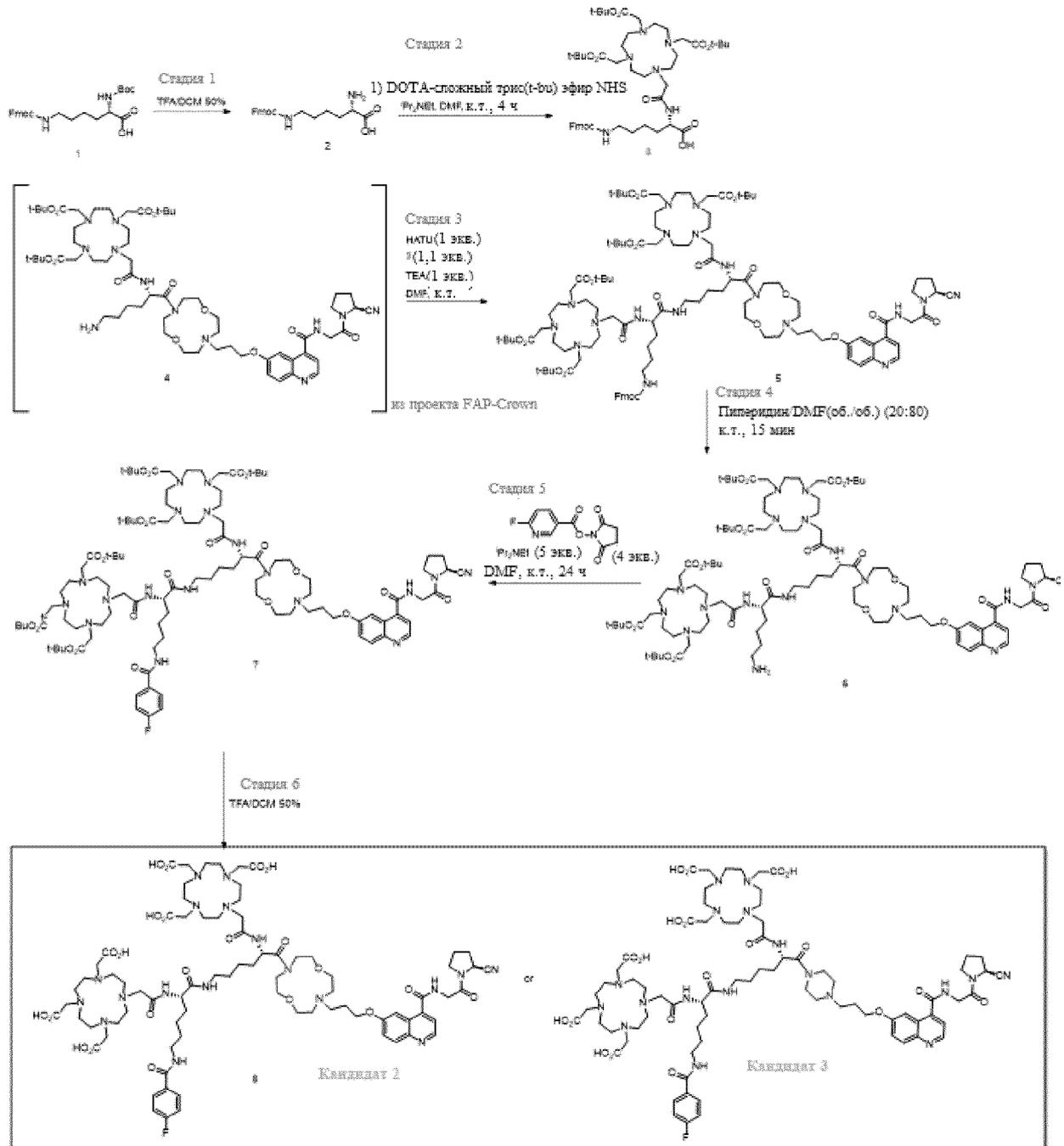
## Синтез соединений FAP-триамина



## ПРИМЕР 11

## Внесение DOTA-хелатора для лизина

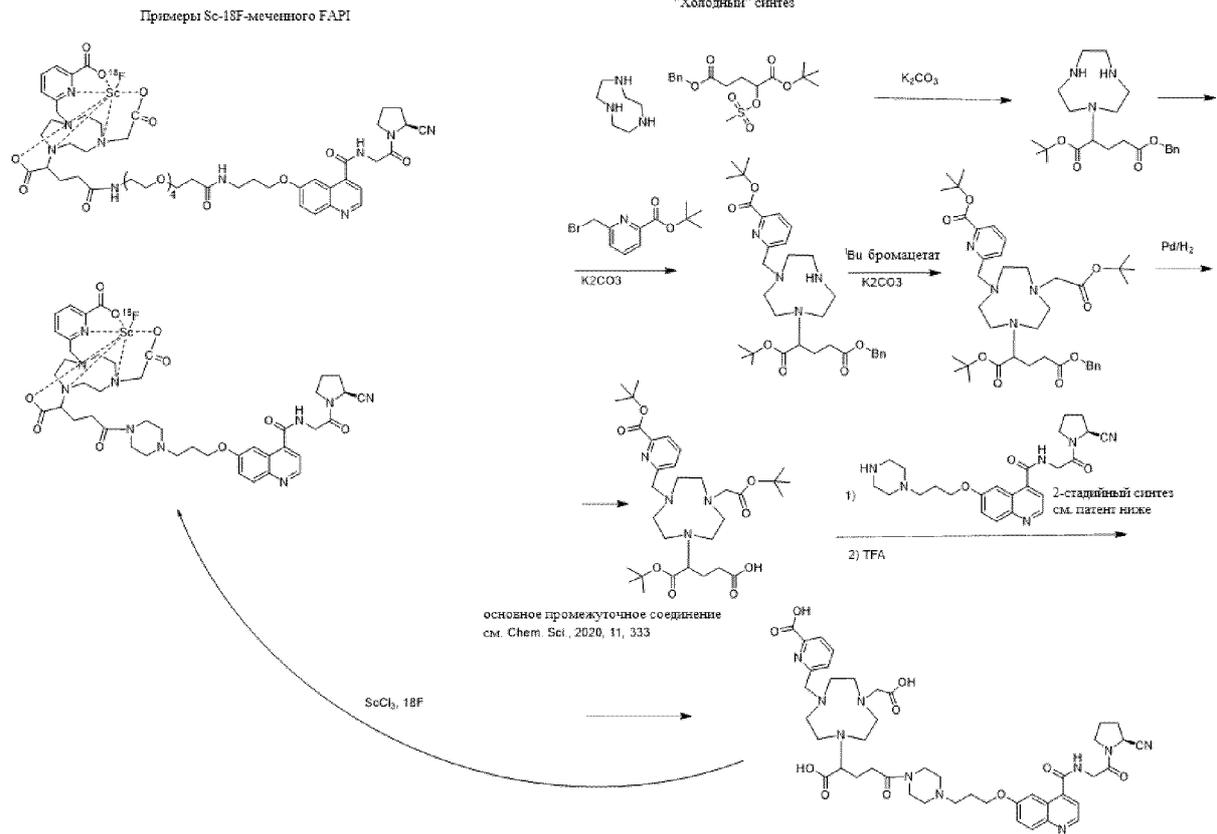
## Дополнительное внесение DOTA-хелатора для лизина



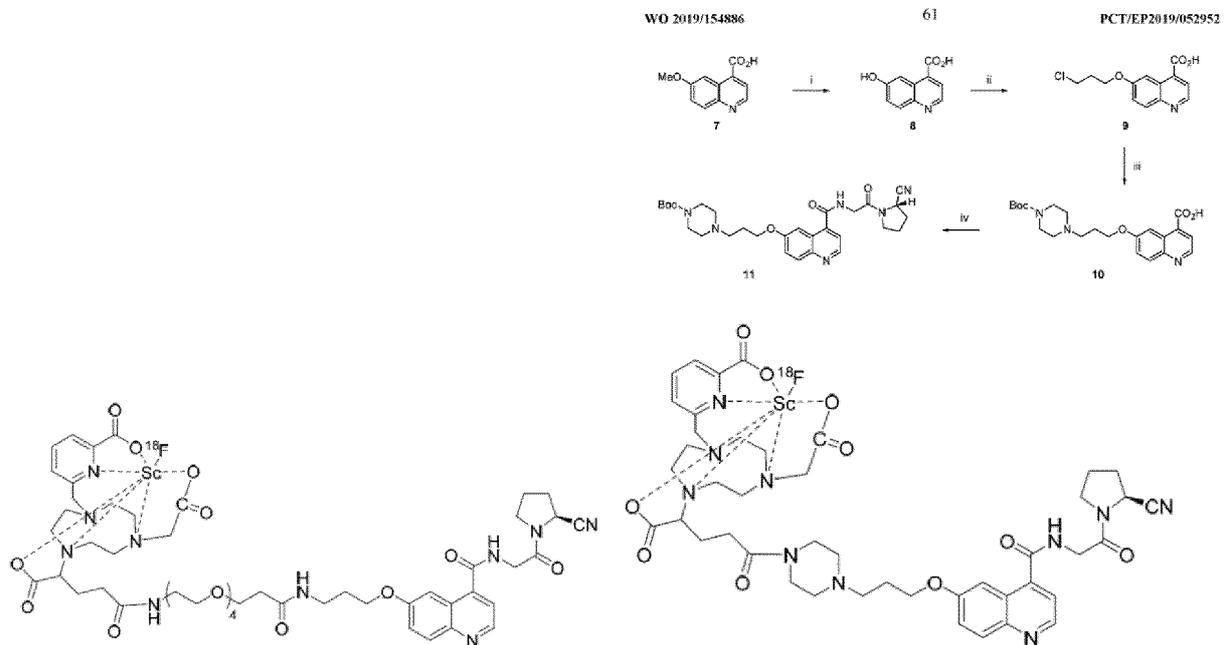
### ПРИМЕР 12

#### Sc-<sup>18</sup>F-меченный FAPI

Ниже представлена схема для Sc-<sup>18</sup>F-меченного FAPI и репрезентативных соединений.



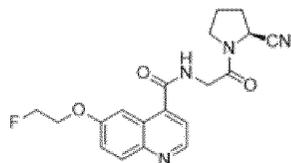
Соединение 9 является коммерчески доступным



### ПРИМЕР 13

#### Биораспределение репрезентативных соединений

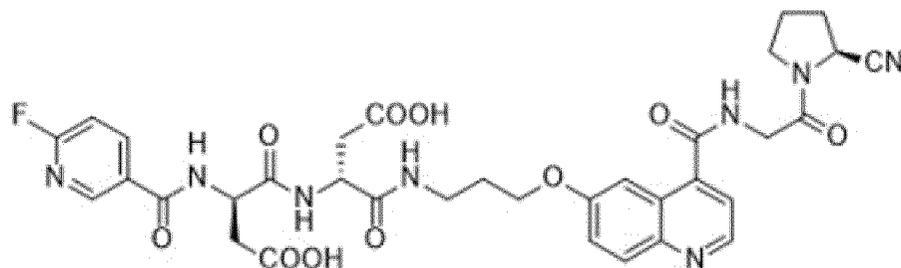
### Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU122047)



- Инъецируемая доза: 26 мкКи на мышь
- Блокатор: UAMC-01110
- Носитель: 12% DMSO в солевом растворе
- Время: 1 ч после инъекции индикатора (блокатор и носитель инъецировали (в/б) за 15 мин до инъекции индикатора)
- Одна из мышей, которым вводили блокатор, имеет aberrantное поглощение в тонком и толстом кишечнике (выделено)

$^{18}\text{F}$ ]JHU122047+носитель						$^{18}\text{F}$ ]JHU122047+блокатор					
Животное #	1	2	Соединение			Животное #	3	4	Соединение		
Масса тела	28	27,7	Ткань	%ID/г		Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г	
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.
Кровь	0,38	0,34	Кровь	0,36	± 0,03	Кровь	0,28	0,08	Кровь	0,18	± 0,15
Сердце	0,35	0,35	Сердце	0,35	± 0,00	Сердце	0,26	0,51	Сердце	0,38	± 0,17
Легкое	0,34	0,37	Легкое	0,36	± 0,02	Легкое	0,25	0,41	Легкое	0,33	± 0,11
Печень	0,67	0,69	Печень	0,68	± 0,02	Печень	0,45	0,87	Печень	0,66	± 0,30
Селезенка	0,26	0,27	Селезенка	0,26	± 0,01	Селезенка	0,19	0,37	Селезенка	0,28	± 0,13
Поджелудочн ая железа	0,33	0,32	Поджелудочн ая железа	0,33	± 0,00	Поджелудочн ая железа	0,16	0,29	Поджелудочн ая железа	0,23	± 0,09

Желудок	0,34	0,30	Желудок	0,32	±	0,03	Желудок	0,41	0,59	Желудок	0,50	±	0,12
Тонкий кишечник	1,35	3,60	Тонкий кишечник	2,48	±	1,59	Тонкий кишечник	1,12	15,94	Тонкий кишечник	8,53	±	10,48
Толстый кишечник	0,42	1,57	Толстый кишечник	0,99	±	0,81	Толстый кишечник	0,70	3,68	Толстый кишечник	2,19	±	2,11
Жировая ткань	0,06	0,16	Жировая ткань	0,11	±	0,07	Жировая ткань	0,05	0,11	Жировая ткань	0,08	±	0,04
Мышца	0,31	0,37	Мышца	0,34	±	0,04	Мышца	0,20	0,35	Мышца	0,27	±	0,11
Слюнная железа	0,69	0,47	Слюнная железа	0,58	±	0,15	Слюнная железа	0,20	0,36	Слюнная железа	0,28	±	0,11
Головной мозг	0,14	0,15	Головной мозг	0,14	±	0,01	Головной мозг	0,17	0,22	Головной мозг	0,19	±	0,04
Почка	1,94	0,56	Почка	1,25	±	0,97	Почка	0,35	0,85	Почка	0,60	±	0,35
Мочевой пузырь	1,76	0,50	Мочевой пузырь	1,13	±	0,89	Мочевой пузырь	1,78	2,43	Мочевой пузырь	2,10	±	0,46
Опухоль	2,20	1,72	Опухоль	1,96	±	0,34	Опухоль	0,32	0,59	Опухоль	0,45	±	0,19

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU1221785)

JHU1221785

(Молекулярная масса: 734,70)

- Инъецируемая доза: 26 мКи на мышь (SA: 240,5 ГБк/мкмоль; 6500 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль, 6500-кратный избыток)

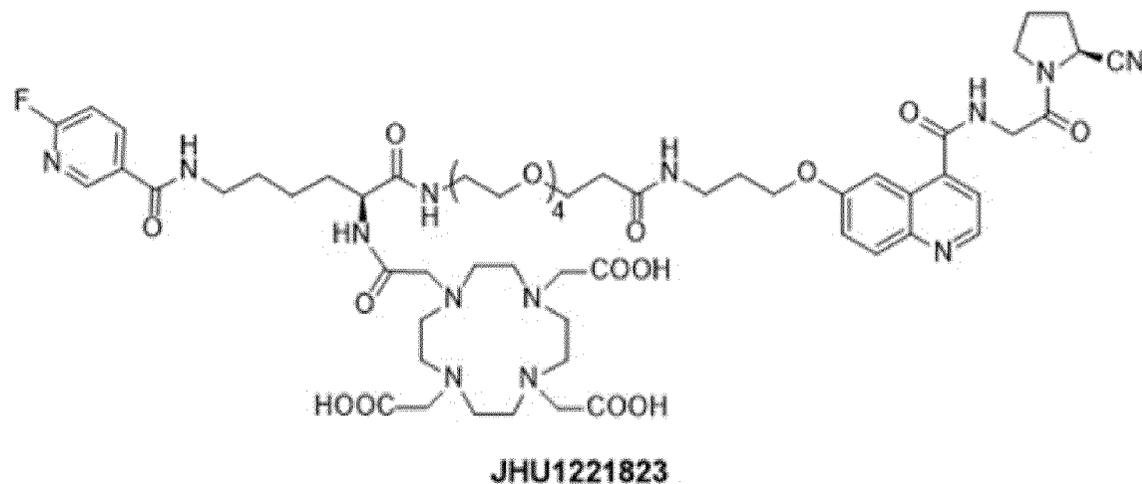
- Время: 30 и 60 после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

$^{18}\text{F}$ ]JHU1221785, 30 мин						$^{18}\text{F}$ ]JHU1221785, 60 мин							
Масса тела	22,2	22,6	Ткань	%ID/г			Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	5,98	3,90	Кровь	4,94	±	1,47	Кровь	2,56	4,57	Кровь	3,57	±	1,42
Сердце	2,51	2,01	Сердце	2,26	±	0,35	Сердце	1,38	1,73	Сердце	1,56	±	0,25
Легкое	2,77	2,53	Легкое	2,65	±	0,17	Легкое	1,70	2,65	Легкое	2,18	±	0,67
Печень	6,56	8,08	Печень	7,32	±	1,08	Печень	7,41	8,27	Печень	7,84	±	0,61
Селезенка	1,03	0,97	Селезенка	1,00	±	0,04	Селезенка	0,78	1,09	Селезенка	0,93	±	0,22



	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	0,11	9,26	Кровь	4,68	±	6,47
Сердце	0,06	0,07	Сердце	0,07	±	0,01
Легкое	0,13	0,20	Легкое	0,17	±	0,05
Печень	9,42	10,36	Печень	9,89	±	0,67
Селезенка	0,08	0,25	Селезенка	0,16	±	0,12
Поджелудочн ая железа	0,05	0,22	Поджелудочн ая железа	0,13	±	0,12
Желудок	0,09	0,23	Желудок	0,16	±	0,10
Тонкий кишечник	0,88	6,19	Тонкий кишечник	3,54	±	3,75
Толстый кишечник	0,08	0,33	Толстый кишечник	0,20	±	0,18
Жировая ткань	0,03	0,21	Жировая ткань	0,12	±	0,13
Мышца	0,04	0,07	Мышца	0,06	±	0,02
Слюнная железа	0,04	0,06	Слюнная железа	0,05	±	0,01
Головной мозг	0,02	0,04	Головной мозг	0,03	±	0,01

Почка	0,41	0,51	Почка	0,46	±	0,07
Мочевой пузырь	0,23	0,67	Мочевой пузырь	0,45	±	0,31
Опухоль	0,08	0,11	Опухоль	0,10	±	0,02
Бедренная кость	1,52	1,50		1,51	±	0,01

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU1221823)

(Молекулярная масса: 1266,39)

- Инъецируемая доза: 2 мКи на мышь

- Блокатор: холодный FAPI-04

- Время: 30 и 60 после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

$^{18}\text{F}$ ]JHU1221823, 30 мин						$^{18}\text{F}$ ]JHU1221823, 60 мин						
Масса тела	22	24,8	Ткань	%ID/г		Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.	
Кровь	11,89	9,72	Кровь	10,81	± 1,54	Кровь	9,30	10,76	Кровь	10,03	± 1,03	
Сердце	5,25	4,76	Сердце	5,01	± 0,34	Сердце	4,67	4,38	Сердце	4,52	± 0,21	
Легкое	6,92	5,83	Легкое	6,38	± 0,78	Легкое	5,36	6,75	Легкое	6,05	± 0,98	
Печень	2,58	2,30	Печень	2,44	± 0,20	Печень	2,49	2,76	Печень	2,62	± 0,19	

Селезенка	2,05	2,12	Селезенка	2,08	±	0,05	Селезенка	2,25	2,45	Селезенка	2,35	±	0,14
Поджелудочная железа	3,38	2,88	Поджелудочная железа	3,13	±	0,35	Поджелудочная железа	3,44	3,95	Поджелудочная железа	3,70	±	0,36
Желудок	1,84	1,21	Желудок	1,52	±	0,45	Желудок	1,68	1,57	Желудок	1,63	±	0,07
Тонкий кишечник	3,08	2,48	Тонкий кишечник	2,78	±	0,42	Тонкий кишечник	3,18	3,18	Тонкий кишечник	3,18	±	0,00
Толстый кишечник	1,61	2,67	Толстый кишечник	2,14	±	0,75	Толстый кишечник	1,70	5,45	Толстый кишечник	3,58	±	2,65
Жировая ткань	0,41	0,43	Жировая ткань	0,42	±	0,01	Жировая ткань	0,53	0,59	Жировая ткань	0,56	±	0,04
Мышца	1,74	1,71	Мышца	1,73	±	0,02	Мышца	1,76	1,75	Мышца	1,75	±	0,00
Слюнная железа	7,35	9,67	Слюнная железа	8,51	±	1,64	Слюнная железа	9,14	8,79	Слюнная железа	8,97	±	0,25
Головной мозг	0,26	0,31	Головной мозг	0,29	±	0,04	Головной мозг	0,40	0,50	Головной мозг	0,45	±	0,07
Почка	3,37	2,96	Почка	3,17	±	0,28	Почка	2,76	2,73	Почка	2,75	±	0,02
Мочевой пузырь	1,53	3,45	Мочевой пузырь	2,49	±	1,36	Мочевой пузырь	3,64	7,38	Мочевой пузырь	5,51	±	2,64
Опухоль	2,90	3,32	Опухоль	3,11	±	0,30	Опухоль	5,22	7,17	Опухоль	6,20	±	1,38
Бедренная кость	3,55	3,45	Бедренная кость	3,50	±	0,07	Бедренная кость	3,21	3,87	Бедренная кость	3,54	±	0,47

**[<sup>18</sup>F]JHU1221823+блокатор, 60 мин**

Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	0,22	0,28	Кровь	0,25	±	0,04
Сердце	0,22	0,33	Сердце	0,28	±	0,08
Легкое	0,54	0,89	Легкое	0,72	±	0,25
Печень	0,35	0,52	Печень	0,44	±	0,12
Селезенка	0,29	0,33	Селезенка	0,31	±	0,03
Поджелудочн ая железа	0,27	0,46	Поджелудочн ая железа	0,37	±	0,13
Желудок	0,28	0,40	Желудок	0,34	±	0,08
Тонкий кишечник	0,91	1,06	Тонкий кишечник	0,99	±	0,11
Толстый кишечник	0,41	0,52	Толстый кишечник	0,47	±	0,07
Жировая ткань	0,15	0,27	Жировая ткань	0,21	±	0,08
Мышца	0,25	0,61	Мышца	0,43	±	0,25
Слюнная железа	0,37	0,48	Слюнная железа	0,42	±	0,08
Головной	0,06	0,11	Головной	0,09	±	0,04

МОЗГ			МОЗГ			
Почка	1,85	1,69	Почка	1,77	±	0,11
Мочевой пузырь	2,62	2,04	Мочевой пузырь	2,33	±	0,41
Опухоль	0,89	1,19	Опухоль	1,04	±	0,21
Бедренная кость	0,98	2,58		1,78	±	1,13

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)SB-FAP-09)**

- Инъецируемая доза: 20 мкКи на мышь (SA: 19,05 ГБк/мкмоль; 515,01 мКи/мкмоль)

- Блокатор: FAPI-04 (10 нмоль, 257,7-кратный избыток)

- Время: 1 ч после инъекции индикатора (блокатор и носитель инъецировали (в/б) за 15 мин до инъекции индикатора)

- Одна из мышей, которым вводили блокатор, имеет aberrantное поглощение в тонком и толстом кишечнике (выделено)

<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09</b>						<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09+блокатор</b>						
Масса тела	23,2	22,7	Ткань	%ID/г		Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	5,93	5,79	Кровь	5,86	± 0,10	Кровь	0,27	0,33	Кровь	0,30	±	0,04
Сердце	2,70	2,65	Сердце	2,67	± 0,04	Сердце	0,21	0,21	Сердце	0,21	±	0,00
Легкое	3,40	3,30	Легкое	3,35	± 0,07	Легкое	0,86	0,62	Легкое	0,74	±	0,17
Печень	4,93	4,52	Печень	4,73	± 0,29	Печень	3,99	5,79	Печень	4,89	±	1,27
Селезенка	1,92	2,83	Селезенка	2,38	± 0,64	Селезенка	2,43	2,20	Селезенка	2,31	±	0,16
Поджелудочн ая железа	4,60	3,58	Поджелудочн ая железа	4,09	± 0,72	Поджелудочн ая железа	0,18	0,21	Поджелудочн ая железа	0,19	±	0,02
Желудок	0,83	1,09	Желудок	0,96	± 0,19	Желудок	0,22	0,29	Желудок	0,26	±	0,05
Тонкий кишечник	1,41	1,46	Тонкий кишечник	1,44	± 0,04	Тонкий кишечник	0,43	0,28	Тонкий кишечник	0,35	±	0,11
Толстый кишечник	1,23	1,08	Толстый кишечник	1,15	± 0,11	Толстый кишечник	0,27	0,30	Толстый кишечник	0,28	±	0,03
Жировая	0,30	0,24	Жировая	0,27	± 0,04	Жировая	0,10	0,05	Жировая	0,07	±	0,04

ткань			ткань				ткань			ткань			
Мышца	1,86	1,50	Мышца	1,68	±	0,26	Мышца	0,48	0,17	Мышца	0,33	±	0,22
Слюнная железа	6,81	3,89	Слюнная железа	5,35	±	2,07	Слюнная железа	0,26	0,37	Слюнная железа	0,32	±	0,08
Головной мозг	0,19	0,18	Головной мозг	0,19	±	0,01	Головной мозг	0,05	0,06	Головной мозг	0,06	±	0,00
Почка	1,39	1,36	Почка	1,37	±	0,02	Почка	0,80	0,90	Почка	0,85	±	0,07
Мочевой пузырь	1,16	1,53	Мочевой пузырь	1,35	±	0,27	Мочевой пузырь	0,86	0,37	Мочевой пузырь	0,61	±	0,34
Опухоль	3,12	5,36	Опухоль	4,24	±	1,59	Опухоль	1,14	0,77	Опухоль	0,95	±	0,26

**Биораспределение (<sup>18</sup>F]SB-FAP-09), 2-е**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 102,7 ГБк/мкмоль; 2775,7 мКи/мкмоль)

- Блокатор: FAPI-04 (10 нмоль, 1387-кратный избыток)

- Время: 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 15 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 30 мин</b>						
Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г			Масса тела	22,1	28,7	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	2,18	2,36	Кровь	2,27	±	0,13	Кровь	1,99	1,86	Кровь	1,92	±	0,09
Сердце	1,69	1,93	Сердце	1,81	±	0,17	Сердце	1,21	1,37	Сердце	1,29	±	0,11
Легкое	1,71	1,80	Легкое	1,76	±	0,06	Легкое	1,23	1,26	Легкое	1,25	±	0,02
Печень	1,54	1,87	Печень	1,70	±	0,23	Печень	1,02	1,03	Печень	1,03	±	0,01
Селезенка	1,04	1,34	Селезенка	1,19	±	0,21	Селезенка	0,80	0,91	Селезенка	0,86	±	0,08
Поджелудочн ая железа	2,21	1,95	Поджелудочн ая железа	2,08	±	0,18	Поджелудочн ая железа	1,39	1,99	Поджелудочн ая железа	1,69	±	0,43
Желудок	0,87	0,93	Желудок	0,90	±	0,05	Желудок	0,77	0,67	Желудок	0,72	±	0,07
Тонкий кишечник	1,40	1,73	Тонкий кишечник	1,57	±	0,23	Тонкий кишечник	0,90	1,06	Тонкий кишечник	0,98	±	0,11
Толстый кишечник	1,27	1,46	Толстый кишечник	1,37	±	0,13	Толстый кишечник	0,86	0,99	Толстый кишечник	0,92	±	0,09
Жировая ткань	0,36	0,29	Жировая ткань	0,33	±	0,05	Жировая ткань	0,18	0,32	Жировая ткань	0,25	±	0,10

Мышца	1,75	2,09	Мышца	1,92	±	0,25		Мышца	1,50	1,43	Мышца	1,47	±	0,05
Слюнная железа	2,94	3,25	Слюнная железа	3,09	±	0,22		Слюнная железа	2,43	3,05	Слюнная железа	2,74	±	0,44
Головной мозг	0,13	0,13	Головной мозг	0,13	±	0,00		Головной мозг	0,17	0,76	Головной мозг	0,46	±	0,42
Почка	2,46	2,60	Почка	2,53	±	0,10		Почка	1,26	1,31	Почка	1,29	±	0,03
Мочевой пузырь	2,99	2,43	Мочевой пузырь	2,71	±	0,40		Мочевой пузырь	8,39	4,00	Мочевой пузырь	6,20	±	3,11
Опухоль	2,88	3,37	Опухоль	3,13	±	0,34		Опухоль	5,74	3,04	Опухоль	4,39	±	1,91
Бедренная кость	11,17	13,83	Бедренная кость	12,50	±	1,88		Бедренная кость	26,68	12,07	Бедренная кость	19,38	±	10,33

**Биораспределение (<sup>18</sup>F]SB-FAP-09), 2-е**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 102,7 ГБк/мкмоль; 2775,7 мКи/мкмоль)

- Блокатор: FAPI-04 (10 нмоль, 1387-кратный избыток)

- Время: 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 60 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 60 мин+блокатор</b>						
Масса тела	22,5	24,2	Ткань	%ID/г			Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	1,25	1,25	Кровь	1,25	±	0,00	Кровь	0,28	0,22	Кровь	0,25	±	0,04
Сердце	0,79	0,91	Сердце	0,85	±	0,08	Сердце	0,18	0,22	Сердце	0,20	±	0,03
Легкое	0,96	0,78	Легкое	0,87	±	0,13	Легкое	0,30	0,24	Легкое	0,27	±	0,05
Печень	0,60	0,55	Печень	0,57	±	0,04	Печень	0,28	0,33	Печень	0,30	±	0,04
Селезенка	0,63	0,46	Селезенка	0,54	±	0,12	Селезенка	0,13	0,16	Селезенка	0,15	±	0,02
Поджелудочн ая железа	1,94	2,16	Поджелудочн ая железа	2,05	±	0,16	Поджелудочн ая железа	0,14	0,11	Поджелудочн ая железа	0,13	±	0,02
Желудок	0,38	0,47	Желудок	0,42	±	0,07	Желудок	0,17	0,24	Желудок	0,21	±	0,05
Тонкий кишечник	0,70	0,69	Тонкий кишечник	0,70	±	0,01	Тонкий кишечник	0,26	0,19	Тонкий кишечник	0,23	±	0,05
Толстый кишечник	0,71	0,94	Толстый кишечник	0,82	±	0,16	Толстый кишечник	0,19	0,27	Толстый кишечник	0,23	±	0,05
Жировая ткань	0,47	0,30	Жировая ткань	0,38	±	0,12	Жировая ткань	0,04	0,03	Жировая ткань	0,03	±	0,01

Мышца	1,79	0,98	Мышца	1,38	±	0,57	Мышца	0,16	0,66	Мышца	0,41	±	0,35
Слюнная железа	2,62	3,08	Слюнная железа	2,85	±	0,32	Слюнная железа	0,20	0,20	Слюнная железа	0,20	±	0,00
Головной мозг	0,10	0,16	Головной мозг	0,13	±	0,04	Головной мозг	0,09	0,08	Головной мозг	0,08	±	0,01
Почка	0,77	0,75	Почка	0,76	±	0,01	Почка	0,81	0,57	Почка	0,69	±	0,17
Мочевой пузырь	6,35	1,89	Мочевой пузырь	4,12	±	3,15	Мочевой пузырь	3,02	1,75	Мочевой пузырь	2,38	±	0,90
Опухоль	4,92	4,21	Опухоль	4,56	±	0,50	Опухоль	0,99	0,64	Опухоль	0,81	±	0,25
Бедренная кость	17,80	15,88	Бедренная кость	16,84	±	1,36	Бедренная кость	24,81	27,15	Бедренная кость	25,98	±	1,65

**Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]SB-FAP-09), 2-е**

- Инъецируемая доза: 20 мкКи на мышь (SA: 102,7 ГБк/мкмоль; 2775,7 мКи/мкмоль)

- Блокатор: FAPI-04 (10 нмоль, 1387-кратный избыток)

- Время: 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b><math>^{18}\text{F}</math>]SB-FAP-09, 120 мин</b>						
Масса тела	20,6	20,6	Ткань	%ID/г		
	%ID/г	%ID/г		Среднее значение		Std.
Кровь	1,61	1,38	Кровь	1,49	±	0,16
Сердце	0,68	0,79	Сердце	0,73	±	0,08
Легкое	0,90	1,08	Легкое	0,99	±	0,13
Печень	0,58	0,58	Печень	0,58	±	0,00
Селезенка	0,39	0,30	Селезенка	0,34	±	0,06
Поджелудочная железа	1,45	2,03	Поджелудочная железа	1,74	±	0,41
Желудок	0,47	0,43	Желудок	0,45	±	0,03
Тонкий кишечник	0,54	0,45	Тонкий кишечник	0,49	±	0,06
Толстый кишечник	1,14	1,70	Толстый кишечник	1,42	±	0,40
Жировая ткань	0,17	0,23	Жировая ткань	0,20	±	0,05
Мышца	0,71	0,79	Мышца	0,75	±	0,06
Слюнная железа	2,99	2,53	Слюнная железа	2,76	±	0,33
Головной мозг	0,11	0,10	Головной мозг	0,10	±	0,01
Почка	3,17	0,46	Почка	1,82	±	1,92
Мочевой пузырь	1,98	0,60	Мочевой пузырь	1,29	±	0,97
Опухоль	5,83	3,96	Опухоль	4,89	±	1,32

Бедренная кость	32,67	31,51	Бедренная кость	32,09	±	0,82
-----------------	-------	-------	-----------------	-------	---	------

**Биораспределение (Laurence, 2-е)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: ГБк/мкмоль; мКи/мкмоль)

- Блокатор: FAPI-04 (10 нмоль, -кратный избыток)

- Время: 15, 30, и 60 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 15 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 30 мин</b>						
Животное #	1	2	Соединение				Животное #	5	6	Соединение			
Масса тела	21,3	23,5	Ткань	%ID/г			Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	2,00	2,04	Кровь	2,02	±	0,03	Кровь	0,62	0,75	Кровь	0,68	±	0,09
Сердце	1,97	2,00	Сердце	1,99	±	0,03	Сердце	0,67	0,88	Сердце	0,77	±	0,14
Легкое	1,81	2,13	Легкое	1,97	±	0,23	Легкое	0,58	0,85	Легкое	0,71	±	0,19
Печень	1,97	2,02	Печень	2,00	±	0,03	Печень	0,53	0,74	Печень	0,63	±	0,15
Селезенка	1,29	1,42	Селезенка	1,35	±	0,09	Селезенка	0,48	0,60	Селезенка	0,54	±	0,09
Поджелудочн ая железа	0,72	0,63	Поджелудочн ая железа	0,68	±	0,06	Поджелудочн ая железа	0,22	0,25	Поджелудочн ая железа	0,24	±	0,02
Желудок	1,29	1,22	Желудок	1,26	±	0,05	Желудок	0,51	0,51	Желудок	0,51	±	0,00
Тонкий кишечник	1,59	1,47	Тонкий кишечник	1,53	±	0,08	Тонкий кишечник	0,51	0,57	Тонкий кишечник	0,54	±	0,04
Толстый кишечник	1,32	1,46	Толстый кишечник	1,39	±	0,10	Толстый кишечник	0,48	0,50	Толстый кишечник	0,49	±	0,01
Жировая	0,23	0,43	Жировая	0,33	±	0,14	Жировая	0,05	0,13	Жировая	0,09	±	0,06

ткань			ткань				ткань			ткань			
Мышца	1,62	1,13	Мышца	1,38	±	0,35	Мышца	1,13	0,54	Мышца	0,84	±	0,42
Слюнная железа	1,14	1,30	Слюнная железа	1,22	±	0,11	Слюнная железа	0,26	0,42	Слюнная железа	0,34	±	0,11
Головной мозг	0,28	0,17	Головной мозг	0,23	±	0,08	Головной мозг	0,27	0,13	Головной мозг	0,20	±	0,10
Почка	3,54	3,94	Почка	3,74	±	0,28	Почка	1,08	1,69	Почка	1,38	±	0,43
Мочевой пузырь	2,51	1,93	Мочевой пузырь	2,22	±	0,41	Мочевой пузырь	5,15	3,83	Мочевой пузырь	4,49	±	0,93
Опухоль	1,79	1,26	Опухоль	1,52	±	0,37	Опухоль	0,56	3,48	Опухоль	2,02	±	2,07
Бедренная кость	18,11	15,55		16,83	±	1,81	Бедренная кость	26,62	22,86	Бедренная кость	24,74	±	2,66

**Биораспределение (Laurence, 2-е)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: ГБк/мкмоль; мКи/мкмоль)

- Блокатор: FAPI-04 (10 нмоль, -кратный избыток)

- Время: 15, 30, и 60 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 60 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]SB-FAP-09, 30 мин</b>						
Животное #	9	10	Соединение				Животное #	13	14	Соединение			
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г			Масса тела	25,9	24,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	0,15	0,17	Кровь	0,16	±	0,02	Кровь	0,19	0,25	Кровь	0,22	±	0,04
Сердце	0,15	0,17	Сердце	0,16	±	0,02	Сердце	0,20	0,24	Сердце	0,22	±	0,03
Легкое	0,19	0,16	Легкое	0,17	±	0,02	Легкое	0,19	0,57	Легкое	0,38	±	0,27
Печень	0,13	0,14	Печень	0,14	±	0,01	Печень	0,16	0,27	Печень	0,22	±	0,07
Селезенка	0,11	0,12	Селезенка	0,12	±	0,01	Селезенка	0,15	0,18	Селезенка	0,16	±	0,02
Поджелудочн ая железа	0,05	0,05	Поджелудочн ая железа	0,05	±	0,00	Поджелудочн ая железа	0,06	0,10	Поджелудочн ая железа	0,08	±	0,03
Желудок	0,09	0,11	Желудок	0,10	±	0,02	Желудок	0,12	0,17	Желудок	0,15	±	0,04
Тонкий кишечник	0,11	0,11	Тонкий кишечник	0,11	±	0,00	Тонкий кишечник	0,12	0,19	Тонкий кишечник	0,16	±	0,05
Толстый кишечник	0,11	0,15	Толстый кишечник	0,13	±	0,03	Толстый кишечник	0,15	0,17	Толстый кишечник	0,16	±	0,01
Жировая	0,01	0,02	Жировая	0,02	±	0,00	Жировая	0,07	0,02	Жировая	0,05	±	0,04

ткань			ткань				ткань			ткань			
Мышца	0,56	0,11	Мышца	0,33	±	0,32	Мышца	0,60	0,55	Мышца	0,57	±	0,03
Слюнная железа	0,07	0,08	Слюнная железа	0,07	±	0,01	Слюнная железа	0,12	0,12	Слюнная железа	0,12	±	0,00
Головной мозг	0,19	0,09	Головной мозг	0,14	±	0,08	Головной мозг	0,63	0,11	Головной мозг	0,37	±	0,37
Почка	0,26	0,31	Почка	0,28	±	0,03	Почка	0,56	0,43	Почка	0,49	±	0,09
Мочевой пузырь	0,35	0,49	Мочевой пузырь	0,42	±	0,10	Мочевой пузырь	0,65	0,38	Мочевой пузырь	0,51	±	0,19
Опухоль	N/A	0,15	Опухоль	0,15	±	N/A	Опухоль	0,17	0,21	Опухоль	0,19	±	0,03
Бедренная кость	21,53	25,67		23,60	±	2,93	Бедренная кость	22,88	26,88	Бедренная кость	24,88	±	2,83

**Биораспределение ( $^{68}\text{Ga}$ )FAP104)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 3,33 ГБк/мкмоль; 90 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAP1-04 (10 нмоль, 45-кратный избыток)

- Время: 30 и 60 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

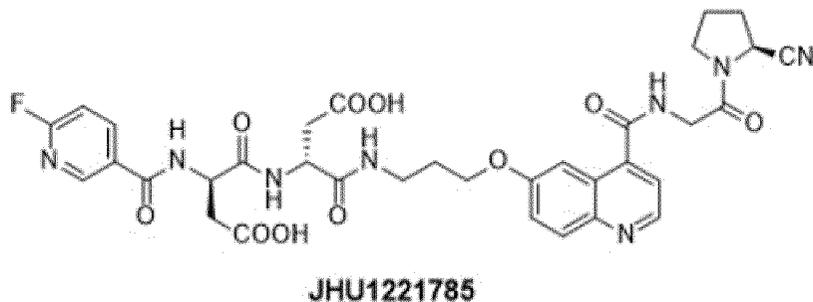
$^{68}\text{Ga}$ FAP104, 30 мин							$^{68}\text{Ga}$ FAP104, 60 мин						
Масса тела	24	24,1	Ткань	%ID/г			Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	0,89	1,03	Кровь	0,96	±	0,10	Кровь	0,18	0,24	Кровь	0,21	±	0,05
Сердце	0,84	0,39	Сердце	0,37	±	0,03	Сердце	0,10	0,10	Сердце	0,10	±	0,00
Легкое	0,88	1,10	Легкое	0,99	±	0,16	Легкое	0,26	0,24	Легкое	0,25	±	0,01
Печень	0,49	0,43	Печень	0,46	±	0,04	Печень	0,22	0,20	Печень	0,21	±	0,01
Селезенка	0,25	0,29	Селезенка	0,27	±	0,03	Селезенка	0,09	0,11	Селезенка	0,10	±	0,01
Поджелудочн ая железа	0,25	0,31	Поджелудочн ая железа	0,28	±	0,04	Поджелудочн ая железа	0,08	0,10	Поджелудочн ая железа	0,09	±	0,02
Желудок	0,29	0,40	Желудок	0,34	±	0,08	Желудок	0,26	0,12	Желудок	0,19	±	0,10
Тонкий кишечник	0,27	0,34	Тонкий кишечник	0,31	±	0,05	Тонкий кишечник	0,12	0,12	Тонкий кишечник	0,12	±	0,00
Толстый кишечник	0,37	0,45	Толстый кишечник	0,41	±	0,06	Толстый кишечник	0,14	0,16	Толстый кишечник	0,15	±	0,01
Жировая ткань	0,13	0,12	Жировая ткань	0,13	±	0,01	Жировая ткань	0,06	0,05	Жировая ткань	0,05	±	0,00

Мышца	0,18	0,25	Мышца	0,22	±	0,05	Мышца	0,09	0,09	Мышца	0,09	±	0,00
Слюнная железа	0,34	0,37	Слюнная железа	0,35	±	0,02	Слюнная железа	0,16	0,26	Слюнная железа	0,21	±	0,07
Головной мозг	0,01	0,02	Головной мозг	0,01	±	0,01	Головной мозг	0,03	0,10	Головной мозг	0,07	±	0,05
Почка	1,97	2,94	Почка	2,45	±	0,69	Почка	1,11	1,09	Почка	1,10	±	0,01
Мочевой пузырь	1,83	15,32	Мочевой пузырь	8,58	±	9,54	Мочевой пузырь	0,53	11,63	Мочевой пузырь	6,08	±	7,85
Опухоль	1,35	1,14	Опухоль	1,24	±	0,15	Опухоль	0,57	0,96	Опухоль	0,76	±	0,27
Бедренная кость	0,15	0,31	Бедренная кость	0,23	±	0,11	Бедренная кость	0,28	0,50	Бедренная кость	0,39	±	0,16

**[<sup>68</sup>Ga]FAPI04+блокатор, 60 мин**

Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г	
	%ID/г	%ID/г		Среднее значение	Std.
Кровь	0,11	0,16	Кровь	0,13	± 0,03
Сердце	0,13	0,08	Сердце	0,10	± 0,03
Легкое	0,21	0,18	Легкое	0,20	± 0,02
Печень	0,20	0,19	Печень	0,19	± 0,01
Селезенка	0,09	0,10	Селезенка	0,09	± 0,01
Поджелудочн	0,07	0,06	Поджелудочн	0,06	± 0,01

ая железа			ая железа			
Желудок	0,07	0,12	Желудок	0,10	±	0,03
Тонкий кишечник	0,07	0,09	Тонкий кишечник	0,08	±	0,01
Толстый кишечник	0,09	0,11	Толстый кишечник	0,10	±	0,01
Жировая ткань	0,17	0,05	Жировая ткань	0,11	±	0,09
Мышца	0,06	0,07	Мышца	0,07	±	0,01
Слюнная железа	0,11	0,09	Слюнная железа	0,10	±	0,01
Головной мозг	0,02	0,02	Головной мозг	0,02	±	0,00
Почка	1,04	1,10	Почка	1,07	±	0,04
Мочевой пузырь	0,35	0,41	Мочевой пузырь	0,38	±	0,04
Опухоль	0,48	0,43	Опухоль	0,46	±	0,04
Бедренная кость	0,06	0,13	Бедренная кость	0,10	±	0,05

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ )JHU1221785)

(Молекулярная масса: 734,70)

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 240,5 ГБк/мкмоль; 6500 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль, 6500-кратный избыток)

- Время: 30 и 60 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

$^{18}\text{F}$ JHU1221785, 30 мин						$^{18}\text{F}$ JHU1221785, 60 мин					
Масса тела	22,2	22,6	Ткань	%ID/г		Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г	
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.
Кровь	5,98	3,90	Кровь	4,94	± 1,47	Кровь	2,56	4,57	Кровь	3,57	± 1,42
Сердце	2,51	2,01	Сердце	2,26	± 0,35	Сердце	1,38	1,73	Сердце	1,56	± 0,25
Легкое	2,77	2,53	Легкое	2,65	± 0,17	Легкое	1,70	2,65	Легкое	2,18	± 0,67
Печень	6,56	8,08	Печень	7,32	± 1,08	Печень	7,41	8,27	Печень	7,84	± 0,61
Селезенка	1,03	0,97	Селезенка	1,00	± 0,04	Селезенка	0,78	1,09	Селезенка	0,93	± 0,22
Поджелудочн	1,92	2,71	Поджелудочн	2,31	± 0,56	Поджелудочн	1,96	2,17	Поджелудочн	2,07	± 0,15

ая железа			ая железа				ая железа			ая железа			
Желудок	0,72	0,92	Желудок	0,82	±	0,14	Желудок	0,60	0,81	Желудок	0,71	±	0,15
Тонкий кишечник	2,60	2,38	Тонкий кишечник	2,49	±	0,16	Тонкий кишечник	1,65	2,01	Тонкий кишечник	1,83	±	0,26
Толстый кишечник	0,58	0,86	Толстый кишечник	0,72	±	0,20	Толстый кишечник	0,61	0,78	Толстый кишечник	0,69	±	0,12
Жировая ткань	0,21	0,19	Жировая ткань	0,20	±	0,01	Жировая ткань	0,22	0,21	Жировая ткань	0,22	±	0,01
Мышца	0,81	1,12	Мышца	0,96	±	0,22	Мышца	1,06	0,89	Мышца	0,98	±	0,12
Слюнная железа	2,81	3,05	Слюнная железа	2,93	±	0,17	Слюнная железа	2,17	4,73	Слюнная железа	3,45	±	1,80
Головной мозг	0,14	0,15	Головной мозг	0,14	±	0,01	Головной мозг	0,09	0,12	Головной мозг	0,10	±	0,03
Почка	1,60	3,33	Почка	2,47	±	1,23	Почка	0,79	1,04	Почка	0,91	±	0,18
Мочевой пузырь	0,93	4,69	Мочевой пузырь	2,81	±	2,66	Мочевой пузырь	0,76	0,92	Мочевой пузырь	0,84	±	0,12
Опухоль	1,14	1,34	Опухоль	1,24	±	0,14	Опухоль	2,99	1,47	Опухоль	2,23	±	1,07
Бедренная кость	2,78	2,44		2,61	±	0,24	Бедренная кость	2,06	2,07		2,07	±	0,01
<b>[<sup>18</sup>F]JHU1221785+блокатор, 60 мин</b>													
Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г									
	%ID/	%ID/		Среднее		Std.							

	г	г		значени е		
Кровь	0,11	9,26	Кровь	4,68	±	6,47
Сердце	0,06	0,07	Сердце	0,07	±	0,01
Легкое	0,13	0,20	Легкое	0,17	±	0,05
Печень	9,42	10,36	Печень	9,89	±	0,67
Селезенка	0,08	0,25	Селезенка	0,16	±	0,12
Поджелудочн ая железа	0,05	0,22	Поджелудочн ая железа	0,13	±	0,12
Желудок	0,09	0,23	Желудок	0,16	±	0,10
Тонкий кишечник	0,88	6,19	Тонкий кишечник	3,54	±	3,75
Толстый кишечник	0,08	0,33	Толстый кишечник	0,20	±	0,18
Жировая ткань	0,03	0,21	Жировая ткань	0,12	±	0,13
Мышца	0,04	0,07	Мышца	0,06	±	0,02
Слюнная железа	0,04	0,06	Слюнная железа	0,05	±	0,01
Головной мозг	0,02	0,04	Головной мозг	0,03	±	0,01
Почка	0,41	0,51	Почка	0,46	±	0,07

Мочевой пузырь	0,23	0,67	Мочевой пузырь	0,45	±	0,31
Опухоль	0,08	0,11	Опухоль	0,10	±	0,02
Бедренная кость	1,52	1,50		1,51	±	0,01

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)FAP-FDG)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: ГБк/мкмоль; мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль, избыток)

- Время: 60 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b>[<sup>18</sup>F]JHU1221785, 60 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]JHU1221785, 60 мин+блокатор</b>						
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г			Масса тела	22,2	22,6	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	0,21	0,25	Кровь	0,23	±	0,03	Кровь	0,20	0,25	Кровь	0,22	±	0,03
Сердце	23,96	16,00	Сердце	19,98	±	5,62	Сердце	11,97	17,79	Сердце	14,88	±	4,11
Легкое	2,15	2,85	Легкое	2,50	±	0,49	Легкое	2,25	2,08	Легкое	2,17	±	0,12
Печень	0,55	0,70	Печень	0,63	±	0,11	Печень	0,38	0,55	Печень	0,47	±	0,12
Селезенка	1,20	1,38	Селезенка	1,29	±	0,13	Селезенка	0,92	1,68	Селезенка	1,30	±	0,54
Поджелудочн ая железа	1,25	1,42	Поджелудочн ая железа	1,33	±	0,12	Поджелудочн ая железа	1,20	0,82	Поджелудочн ая железа	1,01	±	0,27
Желудок	2,04	3,39	Желудок	2,72	±	0,96	Желудок	3,50	2,02	Желудок	2,76	±	1,05
Тонкий кишечник	1,21	0,91	Тонкий кишечник	1,06	±	0,21	Тонкий кишечник	0,61	0,92	Тонкий кишечник	0,77	±	0,22
Толстый кишечник	4,03	4,32	Толстый кишечник	4,17	±	0,20	Толстый кишечник	3,51	3,22	Толстый кишечник	3,37	±	0,20
Жировая ткань	3,29	1,13	Жировая ткань	2,21	±	1,53	Жировая ткань	0,63	0,26	Жировая ткань	0,44	±	0,26

Мышца	7,65	4,71	Мышца	6,18	±	2,08	Мышца	6,83	6,64	Мышца	6,73	±	0,13
Слюнная железа	6,70	3,91	Слюнная железа	5,31	±	1,97	Слюнная железа	5,34	2,19	Слюнная железа	3,76	±	2,23
Головной мозг	5,31	6,18	Головной мозг	5,74	±	0,61	Головной мозг	4,18	4,67	Головной мозг	4,43	±	0,34
Почка	1,13	2,01	Почка	1,57	±	0,62	Почка	0,95	0,87	Почка	0,91	±	0,05
Мочевой пузырь	2,55	2,49	Мочевой пузырь	2,52	±	0,04	Мочевой пузырь	1,45	2,74	Мочевой пузырь	2,10	±	0,91
Опухоль	4,12	5,91	Опухоль	5,02	±	1,27	Опухоль	3,33	3,97	Опухоль	3,65	±	0,45
Бедренная кость	2,28	2,68	Бедренная кость	2,48	±	0,28	Бедренная кость	1,33	1,67	Бедренная кость	1,50	±	0,24

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)Sri-07-56)**

- Инъецируемая доза: 2 мкКи на мышь (3780 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

- Время: 60 мин после инъекции индикатора (блокатор инъецировали одновременно с индикатором)

<b>[18F]Sri-07-56, 60 мин</b>							<b>[18F]Sri-07-56, 60 мин+блокатор</b>						
Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г			Масса тела	21,3	25,4	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	10,48	7,56	Кровь	9,02	±	2,06	Кровь	0,09	0,08	Кровь	0,08	±	0,01
Сердце	4,72	3,07	Сердце	3,90	±	1,17	Сердце	0,05	0,05	Сердце	0,05	±	0,00
Легкое	5,06	3,66	Легкое	4,36	±	0,99	Легкое	0,12	0,22	Легкое	0,17	±	0,07
Печень	2,82	2,25	Печень	2,54	±	0,40	Печень	0,08	0,10	Печень	0,09	±	0,01
Селезенка	2,19	1,64	Селезенка	1,91	±	0,39	Селезенка	0,04	0,02	Селезенка	0,03	±	0,01
Поджелудочн ая железа	2,39	1,96	Поджелудочн ая железа	2,18	±	0,30	Поджелудочн ая железа	-0,02	0,09	Поджелудочн ая железа	0,04	±	0,07
Желудок	1,05	0,67	Желудок	0,86	±	0,26	Желудок	0,10	0,03	Желудок	0,06	±	0,05
Тонкий кишечник	2,06	1,40	Тонкий кишечник	1,73	±	0,46	Тонкий кишечник	-0,19	0,15	Тонкий кишечник	-0,02	±	0,24
Толстый кишечник	0,90	0,95	Толстый кишечник	0,93	±	0,04	Толстый кишечник	0,00	0,99	Толстый кишечник	0,49	±	0,70
Жировая ткань	0,38	1,40	Жировая ткань	0,89	±	0,72	Жировая ткань	0,04	-0,05	Жировая ткань	-0,01	±	0,07

Мышца	0,74	1,06	Мышца	0,90	±	0,23	Мышца	0,15	-0,15	Мышца	0,00	±	0,21
Слюнная железа	4,40	2,70	Слюнная железа	3,55	±	1,20	Слюнная железа	0,17	0,05	Слюнная железа	0,11	±	0,08
Головной мозг	0,28	0,16	Головной мозг	0,22	±	0,09	Головной мозг	0,04	-0,04	Головной мозг	0,00	±	0,06
Почка	2,24	1,96	Почка	2,10	±	0,20	Почка	0,69	0,72	Почка	0,71	±	0,02
Мочевой пузырь	0,86	1,12	Мочевой пузырь	0,99	±	0,18	Мочевой пузырь	0,75	0,49	Мочевой пузырь	0,62	±	0,18
Опухоль	1,86	1,70	Опухоль	1,78	±	<b>0,11</b>	Опухоль	0,35	0,36	Опухоль	0,36	±	0,00
Бедренная кость	1,63	1,01	Бедренная кость	1,32	±	0,44	Бедренная кость	0,21	0,15	Бедренная кость	0,18	±	0,04

**Биораспределение (<sup>18</sup>F]Sri-07-52)**

- Инъецируемая доза: ~100 мкКи на мышь

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

<b>Момент времени</b>	<b>Удельная активность</b>					
0,5 ч (n=2)	Индикатор, исходный уровень					
1 ч (n=2)	Индикатор, исходный уровень					
2 ч (n=2)	Индикатор, исходный уровень					
2 ч (n=2)	Индикатор+0,25 нмоль носителя/доза					
2 ч (n=2)	Индикатор+0,5 нмоль носителя/доза					
2 ч (n=2)	Индикатор+блокатора FAPI (1 мг/кг)					
<b>[<sup>18</sup>F]Sri-07-52, 30 мин</b>						
Масса тела	23,5	20,4	Ткань	%ID/г		
	%ID/г	%ID/г		Среднее значение	±	Std.
Кровь	9,03	11,04	Кровь	10,03	±	1,42
Сердце	4,65	4,52	Сердце	4,58	±	0,09
Легкое	6,53	5,82	Легкое	6,18	±	0,50
Печень	3,03	3,36	Печень	3,20	±	0,23
Селезенка	2,06	1,99	Селезенка	2,03	±	0,05
Поджелудочная железа	6,54	5,18	Поджелудочная железа	5,86	±	0,96
Желудок	1,72	1,71	Желудок	1,71	±	0,01
Тонкий кишечник	4,18	4,54	Тонкий кишечник	4,36	±	0,26
Толстый кишечник	5,82	1,74	Толстый кишечник	3,78	±	2,88
Жировая ткань	0,36	0,64	Жировая ткань	0,50	±	0,20

Мышца	2,07	2,12	Мышца	2,09	±	0,04
Слюнная железа	11,28	16,41	Слюнная железа	13,84	±	3,63
Головной мозг	0,24	0,19	Головной мозг	0,21	±	0,03
Почка	2,62	2,80	Почка	2,71	±	0,13
Мочевой пузырь	1,47	2,50	Мочевой пузырь	1,98	±	0,73
Опухоль	5,57	4,40	Опухоль	4,99	±	0,83
Бедренная кость	2,15	2,91		2,53	±	0,54

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)Sri-07-52)**

- Инъецируемая доза: ~20 мкКи на мышь

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

[ <sup>18</sup> F]Sri-07-52, 60 мин							[ <sup>18</sup> F]Sri-07-52, 120 мин						
Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г			Масса тела	23,5	20,4	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	2,58	2,21	Кровь	2,39	±	0,26	Кровь	4,70	6,19	Кровь	5,44	±	1,05
Сердце	1,36	1,42	Сердце	1,39	±	0,04	Сердце	3,20	3,21	Сердце	3,20	±	0,01
Легкое	1,60	1,32	Легкое	1,46	±	0,19	Легкое	2,65	3,65	Легкое	3,15	±	0,70
Печень	1,11	1,04	Печень	1,07	±	0,05	Печень	2,23	2,43	Печень	2,33	±	0,14
Селезенка	0,72	0,77	Селезенка	0,74	±	0,03	Селезенка	1,54	1,49	Селезенка	1,51	±	0,04
Поджелудочн ая железа	3,34	3,27	Поджелудочн ая железа	3,30	±	0,05	Поджелудочн ая железа	3,00	4,96	Поджелудочн ая железа	3,98	±	1,38
Желудок	0,66	0,69	Желудок	0,68	±	0,02	Желудок	1,00	1,23	Желудок	1,11	±	0,16
Тонкий кишечник	1,56	1,57	Тонкий кишечник	1,57	±	0,00	Тонкий кишечник	2,55	2,72	Тонкий кишечник	2,64	±	0,12
Толстый кишечник	1,11	1,21	Толстый кишечник	1,16	±	0,07	Толстый кишечник	0,85	1,30	Толстый кишечник	1,08	±	0,32
Жировая ткань	0,53	0,29	Жировая ткань	0,41	±	0,17	Жировая ткань	0,74	0,38	Жировая ткань	0,56	±	0,25
Мышца	1,43	1,38	Мышца	1,40	±	0,03	Мышца	1,58	1,47	Мышца	1,53	±	0,08

Слюнная железа	4,35	5,90	Слюнная железа	5,13	±	1,10	Слюнная железа	6,20	8,21	Слюнная железа	7,20	±	1,42
Головной мозг	0,08	0,11	Головной мозг	0,09	±	0,02	Головной мозг	0,32	0,13	Головной мозг	0,22	±	0,13
Почка	1,18	1,23	Почка	1,21	±	0,03	Почка	1,66	3,77	Почка	2,71	±	1,49
Мочевой пузырь	1,90	1,61	Мочевой пузырь	1,75	±	0,21	Мочевой пузырь	0,97	2,35	Мочевой пузырь	1,66	±	0,98
Опухоль	2,44	2,10	Опухоль	2,27	±	0,24	Опухоль	1,67	2,25	Опухоль	1,96	±	0,41
Бедренная кость	1,91	2,29	Бедренная кость	2,10	±	0,27	Бедренная кость	1,99	2,35	Бедренная кость	2,17	±	0,26
<b>[18F]Sri-07-52+носитель, 120 мин</b>													
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г									
	%ID/г	%ID/г		Среднее значение		Std.							
Кровь	0,66	0,73	Кровь	0,70	±	0,05							
Сердце	0,33	0,32	Сердце	0,32	±	0,01							
Легкое	0,47	0,49	Легкое	0,48	±	0,01							
Печень	0,42	0,40	Печень	0,41	±	0,01							
Селезенка	0,24	0,22	Селезенка	0,23	±	0,02							
Поджелудочная железа	0,77	0,86	Поджелудочная железа	0,81	±	0,06							

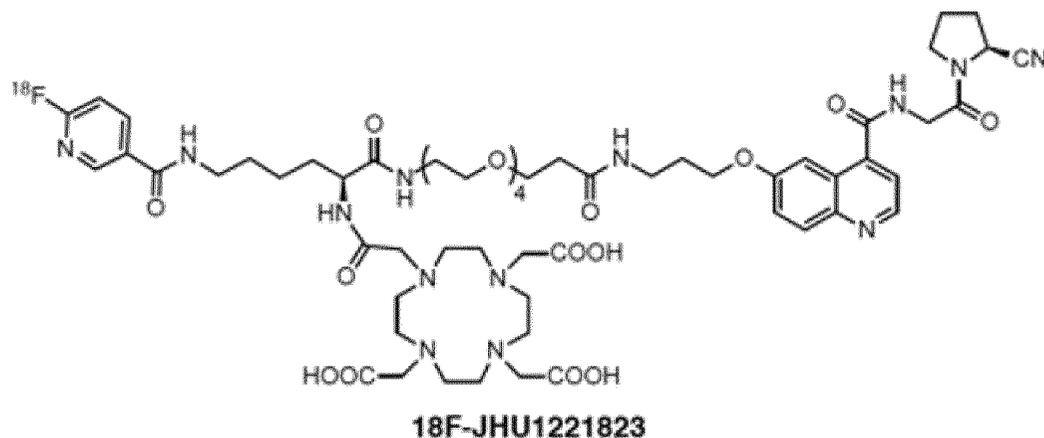
Желудок	0,27	0,29	Желудок	0,28	±	0,01
Тонкий кишечник	0,43	0,74	Тонкий кишечник	0,58	±	0,22
Толстый кишечник	0,26	4,31	Толстый кишечник	2,28	±	2,87
Жировая ткань	0,13	0,46	Жировая ткань	0,30	±	0,23
Мышца	0,59	0,67	Мышца	0,63	±	0,06
Слюнная железа	1,82	1,99	Слюнная железа	1,91	±	0,12
Головной мозг	0,03	0,08	Головной мозг	0,06	±	0,03
Почка	0,56	0,68	Почка	0,62	±	0,08
Мочевой пузырь	0,84	0,79	Мочевой пузырь	0,82	±	0,03
Опухоль	3,72	3,41	Опухоль	3,57	±	0,22
Бедренная кость	1,70	1,76	Бедренная кость	1,73	±	0,05

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)Sri-07-52)**

- Инъецируемая доза: ~20 мкКи на мышь

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

<b>[<sup>18</sup>F]Sri-07-52+блокатор, 120 мин</b>						
Масса тела	23,5	22,2	Ткань	%ID/г		
	%ID/г	%ID/г		Среднее значение	±	Std.
Кровь	0,01	0,01	Кровь	0,01	±	0,00
Сердце	0,00	0,00	Сердце	0,00	±	0,00
Легкое	0,01	0,31	Легкое	0,16	±	0,21
Печень	0,02	0,05	Печень	0,03	±	0,02
Селезенка	0,01	0,10	Селезенка	0,06	±	0,07
Поджелудочная железа	0,09	0,10	Поджелудочная железа	0,09	±	0,01
Желудок	0,07	0,26	Желудок	0,17	±	0,13
Тонкий кишечник	0,15	9,58	Тонкий кишечник	4,86	±	6,66
Толстый кишечник	4,40	0,11	Толстый кишечник	2,26	±	3,03
Жировая ткань	0,00	0,03	Жировая ткань	0,01	±	0,02
Мышца	0,02	0,02	Мышца	0,02	±	0,00
Слюнная железа	0,01	0,03	Слюнная железа	0,02	±	0,01
Головной мозг	0,01	0,29	Головной мозг	0,15	±	0,20
Почка	0,14	0,01	Почка	0,08	±	0,09
Мочевой пузырь	0,11	1,40	Мочевой пузырь	0,75	±	0,91
Опухоль	0,17	0,03	Опухоль	0,10	±	0,10
Бедренная кость	0,06	0,01	Бедренная кость	0,03	±	0,04

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU1221823)

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 7200 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

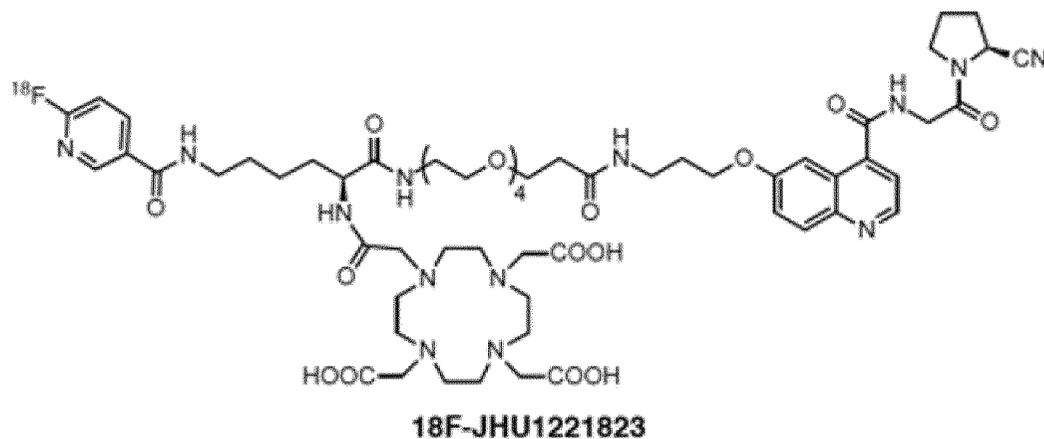
- Носитель: 0,5 нмоль/мышь

$^{18}\text{F}$ ]JHU1221823, 60 мин						$^{18}\text{F}$ ]JHU1221823, 120 мин						
Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		Масса тела	23,7	22,4	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.	
Кровь	5,77	6,78	Кровь	6,28	± 0,72	Кровь	5,77	6,78	Кровь	6,28	± 0,72	
Сердце	3,18	3,79	Сердце	3,49	± 0,43	Сердце	3,18	3,79	Сердце	3,49	± 0,43	
Легкое	3,13	4,16	Легкое	3,65	± 0,73	Легкое	3,13	4,16	Легкое	3,65	± 0,73	
Печень	1,94	2,42	Печень	2,18	± 0,34	Печень	1,94	2,42	Печень	2,18	± 0,34	
Селезенка	1,49	1,67	Селезенка	1,58	± 0,13	Селезенка	1,49	1,67	Селезенка	1,58	± 0,13	



	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	0,13	0,15	Кровь	0,14	±	0,01
Сердце	0,05	0,08	Сердце	0,06	±	0,02
Легкое	0,26	0,40	Легкое	0,33	±	0,10
Печень	0,21	0,18	Печень	0,20	±	0,03
Селезенка	0,07	0,09	Селезенка	0,08	±	0,01
Поджелудочн ая железа	0,11	0,14	Поджелудочн ая железа	0,13	±	0,03
Желудок	0,06	0,08	Желудок	0,07	±	0,02
Тонкий кишечник	0,10	0,14	Тонкий кишечник	0,12	±	0,03
Толстый кишечник	4,42	0,07	Толстый кишечник	2,25	±	3,07
Жировая ткань	0,05	0,07	Жировая ткань	0,06	±	0,01
Мышца	0,03	0,13	Мышца	0,08	±	0,07
Слюнная железа	0,17	0,30	Слюнная железа	0,23	±	0,09
Головной мозг	0,01	0,02	Головной мозг	0,01	±	0,01

Почка	1,02	1,13	Почка	1,07	±	0,08
Мочевой пузырь	0,19	0,24	Мочевой пузырь	0,22	±	0,03
Опухоль	0,66	1,37	Опухоль	1,01	±	0,50
Бедренная кость	0,33	0,52	Бедренная кость	0,42	±	0,14

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ )-JHU1221823

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 7200 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

- Носитель: 0,5 нмоль/мышь

<b>[<math>^{18}\text{F}</math>]-JHU1221823+блокатор, 60 мин</b>						
Масса тела	22,2	22	Ткань	%ID/г		
	%ID/г	%ID/г		Среднее значение	±	Std.
Кровь	0,15	0,21	Кровь	0,18	±	0,04
Сердце	0,07	0,13	Сердце	0,10	±	0,04
Легкое	0,24	0,44	Легкое	0,34	±	0,14
Печень	0,16	0,27	Печень	0,22	±	0,08
Селезенка	0,08	0,16	Селезенка	0,12	±	0,05
Поджелудочная железа	0,15	0,17	Поджелудочная железа	0,16	±	0,02
Желудок	0,09	0,10	Желудок	0,10	±	0,01

Тонкий кишечник	0,14	0,35	Тонкий кишечник	0,25	±	0,15
Толстый кишечник	0,11	0,17	Толстый кишечник	0,14	±	0,04
Жировая ткань	0,07	0,08	Жировая ткань	0,08	±	0,01
Мышца	0,29	0,25	Мышца	0,27	±	0,03
Слюнная железа	0,22	0,27	Слюнная железа	0,24	±	0,03
Головной мозг	0,02	0,03	Головной мозг	0,02	±	0,01
Почка	1,12	2,23	Почка	1,68	±	0,78
Мочевой пузырь	0,36	4,97	Мочевой пузырь	2,67	±	3,26
Опухоль	0,83	0,93	Опухоль	0,88	±	0,07
Бедренная кость	0,22	0,36	Бедренная кость	0,29	±	0,10

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)FAP1-74)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 378,4 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAP1-04 (10 нмоль)

NUDE, 60 мин						NOD/SCID, 60 мин					
Масса тела	22	20,9	Ткань	%ID/г		Масса тела	26,3	24,1	Ткань	%ID/г	
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.
Кровь	0,90	1,09	Кровь	0,99	± 0,13	Кровь	0,70	0,89	Кровь	0,80	± 0,13
Сердце	0,39	0,48	Сердце	0,43	± 0,06	Сердце	0,33	0,46	Сердце	0,39	± 0,09
Легкое	0,72	0,82	Легкое	0,77	± 0,07	Легкое	0,66	0,74	Легкое	0,70	± 0,05
Печень	0,45	0,63	Печень	0,54	± 0,13	Печень	2,04	1,47	Печень	1,75	± 0,41
Селезенка	0,25	0,33	Селезенка	0,29	± 0,06	Селезенка	0,18	0,23	Селезенка	0,20	± 0,04
Поджелудочн ая железа	0,72	0,62	Поджелудочн ая железа	0,67	± 0,07	Поджелудочн ая железа	0,65	1,05	Поджелудочн ая железа	0,85	± 0,28
Желудок	0,33	0,40	Желудок	0,37	± 0,05	Желудок	0,36	0,40	Желудок	0,38	± 0,03
Тонкий кишечник	0,36	0,41	Тонкий кишечник	0,38	± 0,04	Тонкий кишечник	0,49	0,57	Тонкий кишечник	0,53	± 0,06
Толстый кишечник	0,36	0,30	Толстый кишечник	0,33	± 0,04	Толстый кишечник	0,37	0,47	Толстый кишечник	0,42	± 0,07
Жировая ткань	0,06	0,21	Жировая ткань	0,13	± 0,11	Жировая ткань	2,12	0,16	Жировая ткань	1,14	± 1,38
Мышца	0,60	1,03	Мышца	0,82	± 0,31	Мышца	5,95	1,10	Мышца	3,52	± 3,43

Слюнная железа	1,24	1,45	Слюнная железа	1,35	±	0,15	Слюнная железа	1,17	1,22	Слюнная железа	1,19	±	0,03
Головной мозг	0,04	0,06	Головной мозг	0,05	±	0,02	Головной мозг	0,10	0,07	Головной мозг	0,08	±	0,03
Почка	1,77	1,90	Почка	1,83	±	0,09	Почка	1,53	1,71	Почка	1,62	±	0,12
Мочевой пузырь	0,57	1,27	Мочевой пузырь	0,92	±	0,50	Мочевой пузырь	28,51	15,16	Мочевой пузырь	21,84	±	9,44
Опухоль	3,18	4,81	Опухоль	3,99	±	1,15	Опухоль	5,47	13,17	Опухоль	9,32	±	5,44
Бедренная кость	2,01	2,46	Бедренная кость	2,24	±	0,31	Бедренная кость	1,75	2,05	Бедренная кость	1,90	±	0,21

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)FAP1-74)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 378,4 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAP1-04 (10 нмоль)

<b>NUDE, 60 мин+блокатор</b>							<b>NOD/SCID, 60 мин+блокатор</b>						
Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г			Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	0,07	0,04	Кровь	0,05	±	0,02	Кровь	0,18	0,19	Кровь	0,19	±	0,01
Сердце	0,05	0,03	Сердце	0,04	±	0,01	Сердце	0,11	0,15	Сердце	0,13	±	0,03
Легкое	0,17	0,12	Легкое	0,15	±	0,04	Легкое	0,27	0,49	Легкое	0,38	±	0,16
Печень	0,19	0,18	Печень	0,19	±	0,01	Печень	1,74	1,65	Печень	1,70	±	0,06
Селезенка	0,09	0,04	Селезенка	0,07	±	0,03	Селезенка	0,10	0,15	Селезенка	0,13	±	0,04
Поджелудочн ая железа	0,04	0,02	Поджелудочн ая железа	0,03	±	0,01	Поджелудочн ая железа	0,07	0,13	Поджелудочн ая железа	0,10	±	0,04
Желудок	0,07	0,04	Желудок	0,05	±	0,02	Желудок	0,18	0,17	Желудок	0,17	±	0,01
Тонкий кишечник	0,10	0,15	Тонкий кишечник	0,12	±	0,04	Тонкий кишечник	0,48	0,45	Тонкий кишечник	0,47	±	0,02
Толстый кишечник	0,06	0,05	Толстый кишечник	0,06	±	0,01	Толстый кишечник	0,18	0,19	Толстый кишечник	0,18	±	0,00
Жировая ткань	0,03	0,02	Жировая ткань	0,03	±	0,00	Жировая ткань	0,07	0,10	Жировая ткань	0,08	±	0,02
Мышца	0,05	0,02	Мышца	0,04	±	0,03	Мышца	0,07	0,12	Мышца	0,09	±	0,03

Слюнная железа	0,05	0,06	Слюнная железа	0,05	±	0,01	Слюнная железа	0,12	0,14	Слюнная железа	0,13	±	0,02
Головной мозг	0,01	0,02	Головной мозг	0,02	±	0,01	Головной мозг	0,02	0,03	Головной мозг	0,02	±	0,01
Почка	1,15	0,74	Почка	0,94	±	0,29	Почка	1,61	1,54	Почка	1,57	±	0,05
Мочевой пузырь	0,45	0,27	Мочевой пузырь	0,36	±	0,13	Мочевой пузырь	12,70	11,31	Мочевой пузырь	12,01	±	0,99
Опухоль	0,09	0,07	Опухоль	0,08	±	0,02	Опухоль	0,21	0,23	Опухоль	0,22	±	0,01
Бедренная кость	0,52	0,36	Бедренная кость	0,44	±	0,11	Бедренная кость	0,37	0,43	Бедренная кость	0,40	±	0,04

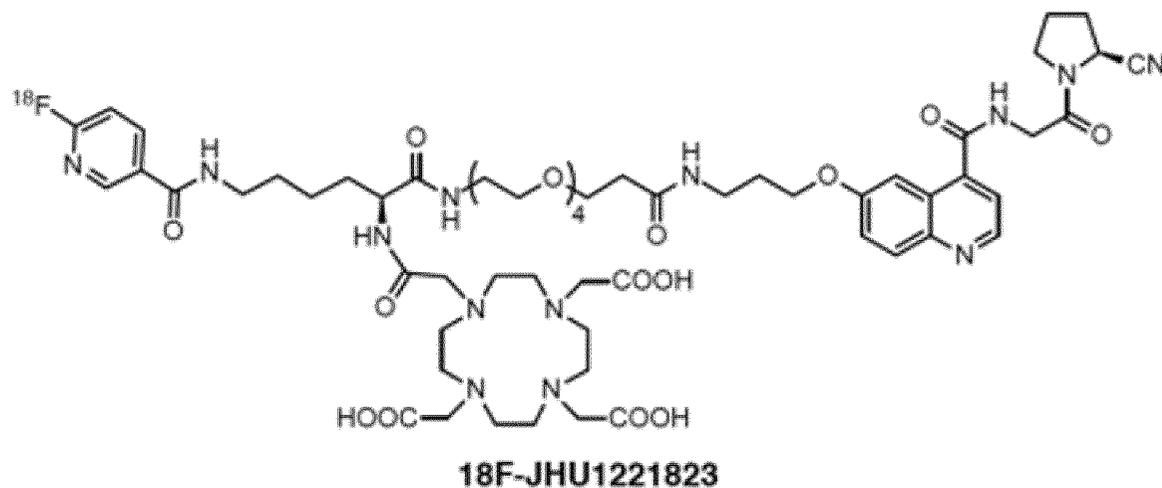
**Биораспределение (<sup>18</sup>F)FAP1-74)**

- Инъецируемая доза: 20 мКи на мышь (SA: 378,4 мКи/мкмоль)

- Блокатор: холодный FAP1-04 (10 нмоль)

NUDE, 120 мин							NOD/SCID, 120 мин						
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г			Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	0,66	0,56	Кровь	0,61	±	0,07	Кровь	0,40	0,47	Кровь	0,43	±	0,05
Сердце	0,34	0,28	Сердце	0,31	±	0,04	Сердце	0,20	0,29	Сердце	0,24	±	0,06
Легкое	0,49	0,56	Легкое	0,53	±	0,05	Легкое	0,36	0,57	Легкое	0,47	±	0,15
Печень	0,45	0,42	Печень	0,44	±	0,02	Печень	1,11	0,88	Печень	<b>1,00</b>	±	0,16
Селезенка	0,22	0,22	Селезенка	0,22	±	0,00	Селезенка	0,26	0,36	Селезенка	0,31	±	0,07
Поджелудочн ая железа	0,53	0,34	Поджелудочн ая железа	0,43	±	0,14	Поджелудочн ая железа	0,38	0,77	Поджелудочн ая железа	0,57	±	0,27
Желудок	0,27	0,25	Желудок	0,26	±	0,01	Желудок	0,22	0,35	Желудок	0,28	±	0,09
Тонкий кишечник	0,35	0,31	Тонкий кишечник	0,33	±	0,03	Тонкий кишечник	0,38	0,95	Тонкий кишечник	0,67	±	0,40
Толстый кишечник	0,34	0,41	Толстый кишечник	0,37	±	0,05	Толстый кишечник	0,30	0,45	Толстый кишечник	0,37	±	0,11
Жировая ткань	0,13	0,10	Жировая ткань	0,12	±	0,02	Жировая ткань	0,09	0,13	Жировая ткань	<b>0,11</b>	±	0,04
Мышца	0,49	0,45	Мышца	0,47	±	0,03	Мышца	0,25	0,35	Мышца	0,30	±	0,07

Слюнная железа	1,02	0,78	Слюнная железа	0,90	±	0,17	Слюнная железа	0,74	0,62	Слюнная железа	0,68	±	0,08
Головной мозг	0,05	0,06	Головной мозг	0,06	±	0,00	Головной мозг	0,04	0,04	Головной мозг	0,04	±	0,00
Почка	1,50	1,43	Почка	1,46	±	0,06	Почка	1,51	1,58	Почка	1,55	±	0,05
Мочевой пузырь	1,31	1,80	Мочевой пузырь	1,55	±	0,35	Мочевой пузырь	3,86		Мочевой пузырь	3,86	±	
Опухоль	2,65	3,51	Опухоль	3,08	±	0,61	Опухоль	3,13		Опухоль	3,13	±	
Бедренная кость	2,27	2,55	Бедренная кость	2,41	±	0,20	Бедренная кость	1,59		Бедренная кость	1,59	±	
							Ошибка гамма-счетчика для последних трех образцов						

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ )]JHU1221823)

- Инъецируемая доза: 20 мкКи на мышь

- Носитель: 0,25, 0,1, 0,05 и 0,01 нмоль/мышь

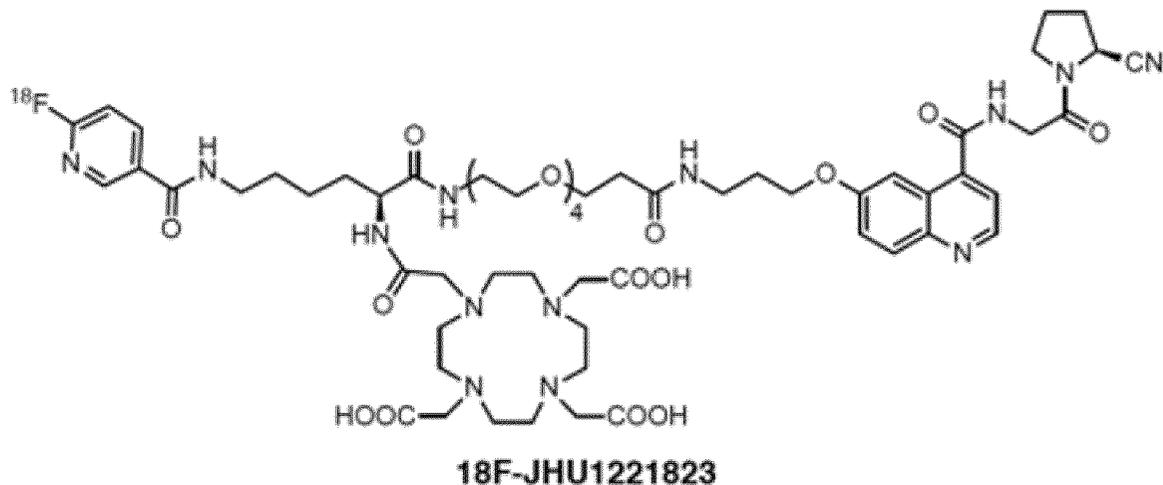
- 60 мин после инъекции

<b>[<math>^{18}\text{F}</math>)]JHU1221823+0,25 нмоль</b>						<b>[<math>^{18}\text{F}</math>)]JHU1221823+0,1 нмоль</b>						
Масса тела	20,2	21,8	Ткань	%ID/г		Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.	
Кровь	1,76	2,03	Кровь	1,90	± 0,19	Кровь	3,88	4,32	Кровь	4,10	± 0,32	
Сердце	0,91	0,91	Сердце	0,91	± 0,00	Сердце	1,80	1,87	Сердце	1,84	± 0,05	
Легкое	1,17	1,57	Легкое	1,37	± 0,29	Легкое	2,31	2,83	Легкое	2,57	± 0,36	

Печень	0,73	0,77	Печень	0,75	±	0,03	Печень	1,01	1,30	Печень	1,16	±	0,21
Селезенка	0,44	0,48	Селезенка	0,46	±	0,03	Селезенка	0,91	1,01	Селезенка	0,96	±	0,07
Поджелудочная железа	2,11	1,42	Поджелудочная железа	1,77	±	0,49	Поджелудочная железа	4,18	5,17	Поджелудочная железа	4,67	±	0,70
Желудок	0,61	0,77	Желудок	0,69	±	0,12	Желудок	0,89	1,12	Желудок	1,00	±	0,16
Тонкий кишечник	0,75	1,07	Тонкий кишечник	0,91	±	0,23	Тонкий кишечник	1,66	1,63	Тонкий кишечник	1,64	±	0,02
Толстый кишечник	0,62	0,68	Толстый кишечник	0,65	±	0,04	Толстый кишечник	2,91	1,79	Толстый кишечник	2,35	±	0,79
Жировая ткань	0,65	0,37	Жировая ткань	0,51	±	0,19	Жировая ткань	2,17	1,13	Жировая ткань	1,65	±	0,74
Мышца	1,32	1,19	Мышца	1,25	±	0,09	Мышца	1,69	2,25	Мышца	1,97	±	0,40
Слюнная железа	3,78	2,85	Слюнная железа	3,31	±	0,66	Слюнная железа	7,28	9,35	Слюнная железа	8,31	±	1,46
Головной мозг	0,08	0,08	Головной мозг	0,08	±	0,00	Головной мозг	0,08	0,17	Головной мозг	0,12	±	0,06
Почка	1,70	2,15	Почка	1,92	±	0,32	Почка	2,03	2,00	Почка	2,01	±	0,03
Мочевой пузырь	3,04	1,98	Мочевой пузырь	2,51	±	0,75	Мочевой пузырь	1,62	1,87	Мочевой пузырь	1,75	±	0,18
Опухоль	3,93	3,11	Опухоль	3,52	±	0,57	Опухоль	5,43	4,73	Опухоль	5,08	±	0,49
Бедренная кость	3,97	4,56	Бедренная кость	4,26	±	0,42	Бедренная кость	3,44	4,00	Бедренная кость	3,72	±	0,40

<b>[18F]JHU1221823+0,05 нмаоль</b>						
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	7,42	7,67	Кровь	7,55	±	0,18
Сердце	3,03	3,04	Сердце	3,03	±	0,01
Легкое	4,05	4,16	Легкое	4,10	±	0,08
Печень	1,92	2,34	Печень	2,13	±	0,30
Селезенка	1,37	1,62	Селезенка	1,50	±	0,18
Поджелудочн ая железа	4,01	6,69	Поджелудочн ая железа	5,35	±	1,90
Желудок	1,07	1,48	Желудок	1,27	±	0,29
Тонкий кишечник	1,46	2,18	Тонкий кишечник	1,82	±	0,51
Толстый кишечник	1,48	1,58	Толстый кишечник	1,53	±	0,07
Жировая ткань	0,94	0,61	Жировая ткань	0,78	±	0,24
Мышца	1,47	2,20	Мышца	1,83	±	0,52
Слюнная железа	10,22	11,63	Слюнная железа	10,93	±	1,00

Головной мозг	0,20	0,21	Головной мозг	0,21	±	0,01
Почка	2,02	2,55	Почка	2,29	±	0,38
Мочевой пузырь	6,14	2,43	Мочевой пузырь	4,29	±	2,63
Опухоль	2,59	4,26	Опухоль	3,42	±	1,18
Бедренная кость	2,83	3,67		3,25	±	0,60

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU1221823)

- Инъецируемая доза: 20 мкКи на мышь (SA: 7200 мкКи/мкмоль)

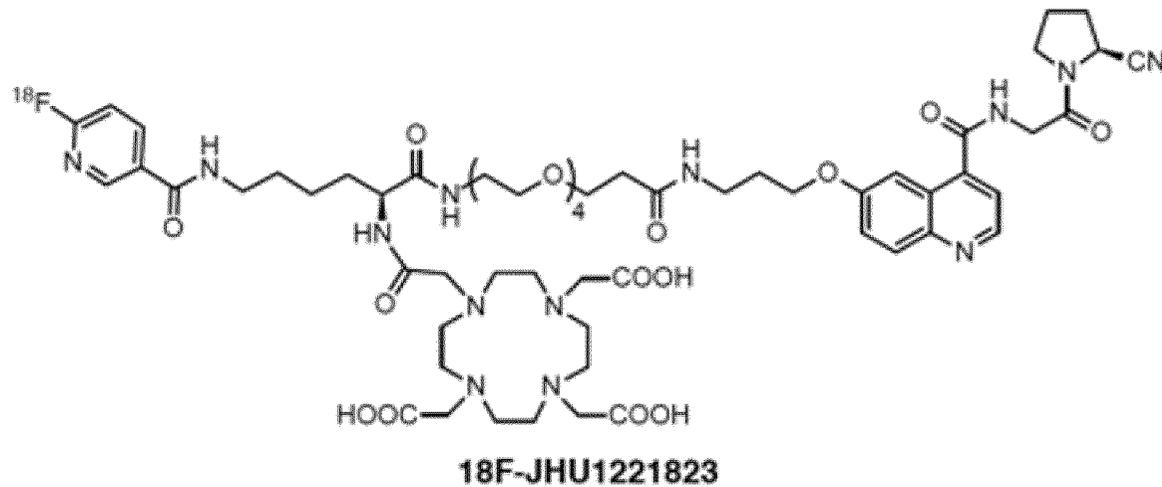
- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

- Носитель: 0,5 нмоль/мышь

$^{18}\text{F}$ ]JHU1221823+0,01 нмоль						$^{18}\text{F}$ ]JHU1221823						
Масса тела	22,3	21,7	Ткань	%ID/г		Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.	
Кровь	11,19	11,39	Кровь	11,29	± 0,14	Кровь	9,28	9,80	Кровь	9,54	± 0,37	
Сердце	4,74	4,50	Сердце	4,62	± 0,17	Сердце	4,31	4,98	Сердце	4,65	± 0,48	
Легкое	6,08	6,21	Легкое	6,15	± 0,09	Легкое	5,53	5,91	Легкое	5,72	± 0,27	

Печень	2,78	3,40	Печень	3,09	±	0,44	Печень	2,68	3,29	Печень	2,99	±	0,43
Селезенка	1,88	2,13	Селезенка	2,01	±	0,18	Селезенка	1,86	2,43	Селезенка	2,15	±	0,40
Поджелудочная железа	4,01	4,14	Поджелудочная железа	4,07	±	0,09	Поджелудочная железа	1,62	2,66	Поджелудочная железа	2,14	±	0,73
Желудок	1,33	1,65	Желудок	1,49	±	0,22	Желудок	0,84	1,45	Желудок	1,14	±	0,43
Тонкий кишечник	2,22	2,17	Тонкий кишечник	2,20	±	0,03	Тонкий кишечник	2,59	3,46	Тонкий кишечник	3,02	±	0,62
Толстый кишечник	1,60	1,63	Толстый кишечник	1,62	±	0,02	Толстый кишечник	1,29	1,69	Толстый кишечник	1,49	±	0,29
Жировая ткань	0,23	0,44	Жировая ткань	0,34	±	0,15	Жировая ткань	0,47	1,68	Жировая ткань	1,07	±	0,86
Мышца	2,03	1,73	Мышца	1,88	±	0,21	Мышца	1,79	1,78	Мышца	1,78	±	0,01
Слюнная железа	7,47	7,48	Слюнная железа	7,47	±	0,00	Слюнная железа	7,44	6,43	Слюнная железа	6,93	±	0,71
Головной мозг	0,32	0,28	Головной мозг	0,30	±	0,02	Головной мозг	0,23	0,22	Головной мозг	0,22	±	0,01
Почка	2,82	3,11	Почка	2,96	±	0,21	Почка	2,70	2,77	Почка	2,73	±	0,05
Мочевой пузырь	1,82	2,18	Мочевой пузырь	2,00	±	0,26	Мочевой пузырь	6,41	2,64	Мочевой пузырь	4,53	±	2,66
Опухоль	1,88	2,86	Опухоль	2,37	±	0,70	Опухоль	4,35	7,06	Опухоль	5,71	±	1,92
Бедренная кость	3,05	4,01	Бедренная кость	3,53	±	0,68	Бедренная кость	2,55	3,11	Бедренная кость	2,83	±	0,40

### Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU1221823)



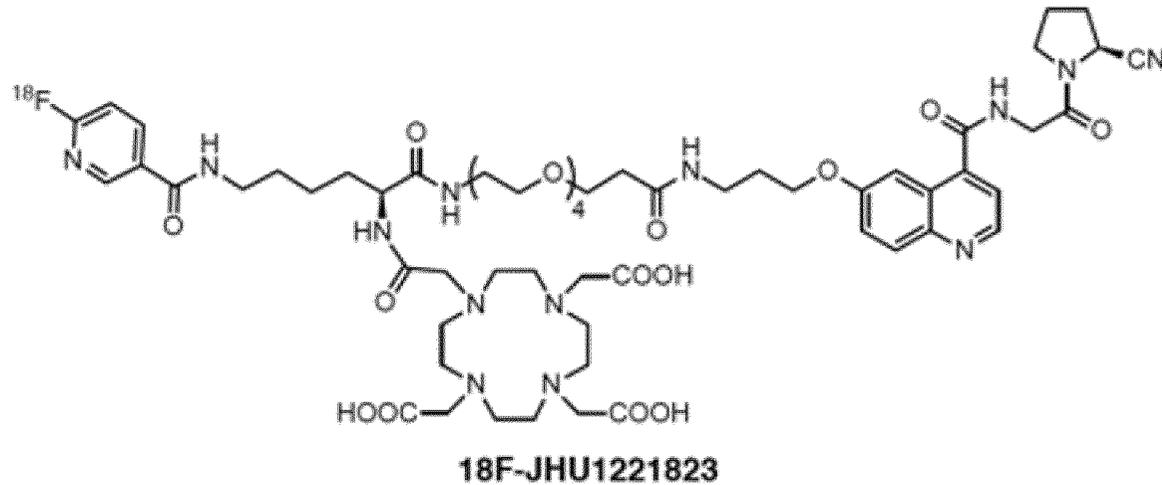
- Инъецируемая доза: 5 мКи на мышь
  - Исходный уровень (~5000 мКи/мкмоль), носитель 350 (350 мКи/мкмоль), носитель 700 (700 мКи/мкмоль)
  - Время: 60 мин после инъекции индикатора
  - Тестирование в модели на мышах Nude и NOD/SCID с опухолью U87
- <мыши Nude>

<b>[<math>^{18}\text{F}</math>]JHU1221823, исходный уровень</b>						<b>[<math>^{18}\text{F}</math>]JHU1221823, носитель 350</b>						
Масса тела	23	22,2	Ткань	%ID/г		Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.	
Кровь	10,83	12,08	Кровь	11,46	± 0,88	Кровь	6,11	4,56	Кровь	5,34	± 1,10	

Сердце	5,09	5,98	Сердце	5,54	±	0,63	Сердце	2,83	2,18	Сердце	2,50	±	0,46
Легкое	6,48	7,46	Легкое	6,97	±	0,69	Легкое	3,70	3,20	Легкое	3,45	±	0,36
Печень	3,56	3,06	Печень	3,31	±	0,36	Печень	2,06	1,75	Печень	1,90	±	0,22
Селезенка	2,17	1,96	Селезенка	2,06	±	0,15	Селезенка	1,45	1,12	Селезенка	1,29	±	0,23
Поджелудочная железа	3,42	3,30	Поджелудочная железа	3,36	±	0,09	Поджелудочная железа	5,80	6,78	Поджелудочная железа	6,29	±	0,69
Желудок	1,14	1,32	Желудок	1,23	±	0,13	Желудок	1,60	1,53	Желудок	1,56	±	0,05
Тонкий кишечник	2,47	2,93	Тонкий кишечник	2,70	±	0,33	Тонкий кишечник	2,29	2,54	Тонкий кишечник	2,42	±	0,17
Толстый кишечник	1,38	1,42	Толстый кишечник	1,40	±	0,03	Толстый кишечник	1,92	1,61	Толстый кишечник	1,76	±	0,22
Жировая ткань	1,10	0,89	Жировая ткань	0,99	±	0,15	Жировая ткань	0,54	1,24	Жировая ткань	0,89	±	0,50
Мышца	1,44	2,06	Мышца	1,75	±	0,44	Мышца	2,58	2,23	Мышца	2,41	±	0,25
Слюнная железа	6,35	7,47	Слюнная железа	6,91	±	0,79	Слюнная железа	10,81	11,50	Слюнная железа	11,15	±	0,49
Головной мозг	0,22	0,24	Головной мозг	0,23	±	0,01	Головной мозг	0,16	0,12	Головной мозг	0,14	±	0,03
Почка	2,76	3,06	Почка	2,91	±	0,21	Почка	2,25	1,88	Почка	2,07	±	0,26
Мочевой пузырь	2,02	2,74	Мочевой пузырь	2,38	±	0,51	Мочевой пузырь	1,62	1,85	Мочевой пузырь	1,73	±	0,16
Опухоль	2,14	2,52	Опухоль	2,33	±	0,27	Опухоль	2,01	2,53	Опухоль	2,27	±	0,37

Бедренная кость	1,98	2,84	Бедренная кость	2,41	±	0,61	Бедренная кость	3,83	4,47	Бедренная кость	4,15	±	0,45
<b>[18F]JHU1221823, носитель 700</b>													
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г									
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.							
Кровь	10,55	9,33	Кровь	9,94	±	0,86							
Сердце	4,92	4,38	Сердце	4,65	±	0,38							
Легкое	6,05	5,08	Легкое	5,57	±	0,69							
Печень	2,76	2,85	Печень	2,81	±	0,06							
Селезенка	1,75	1,70	Селезенка	1,72	±	0,03							
Поджелудочная железа	3,40	4,43	Поджелудочная железа	3,91	±	0,73							
Желудок	1,18	1,57	Желудок	1,37	±	0,28							
Тонкий кишечник	2,37	1,98	Тонкий кишечник	2,18	±	0,28							
Толстый кишечник	1,45	1,79	Толстый кишечник	1,62	±	0,24							
Жировая ткань	0,41	0,56	Жировая ткань	0,49	±	0,10							
Мышца	2,06	2,07	Мышца	2,07	±	0,01							

Слюнная железа	9,08	7,18	Слюнная железа	8,13	±	1,34
Головной мозг	0,21	0,19	Головной мозг	0,20	±	0,02
Почка	2,54	2,52	Почка	2,53	±	0,02
Мочевой пузырь	2,15	2,30	Мочевой пузырь	2,23	±	0,11
Опухоль	1,81	2,22	Опухоль	2,01	±	0,29
Бедренная кость	2,93	3,18	Бедренная кость	3,06	±	0,17

Биораспределение ( $^{18}\text{F}$ ]JHU1221823)

- Инъецируемая доза: 5 мкКи на мышь

- Исходный уровень (~5000 мкКи/мкмоль), носитель 350 (350 мкКи/мкмоль), носитель 700 (700 мкКи/мкмоль)

- Время: 60 мин после инъекции индикатора

- Тестирование в модели на мышах Nude и NOD/SCID с опухолью U87

<NOD/SCID>

<b>[<math>^{18}\text{F}</math>]JHU1221823, исходный уровень</b>						<b>[<math>^{18}\text{F}</math>]JHU1221823, носитель 350</b>						
Масса тела	22,4	20,1	Ткань	%ID/г		Масса тела	20	20	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	11,98	10,01	Кровь	10,99	± 1,40	Кровь	3,99	4,29	Кровь	5,34	±	1,10

Сердце	7,41	6,48	Сердце	6,95	±	0,66	Сердце	2,25	2,02	Сердце	2,50	±	0,46
Легкое	7,27	6,79	Легкое	7,03	±	0,34	Легкое	2,51	2,98	Легкое	3,45	±	0,36
Печень	4,04	4,72	Печень	4,38	±	0,48	Печень	1,71	1,81	Печень	1,90	±	0,22
Селезенка	2,33	1,99	Селезенка	2,16	±	0,24	Селезенка	1,60	1,01	Селезенка	1,29	±	0,23
Поджелудочная железа	6,82	9,52	Поджелудочная железа	8,17	±	1,91	Поджелудочная железа	10,66	9,69	Поджелудочная железа	6,29	±	0,69
Желудок	1,66	1,97	Желудок	1,81	±	0,22	Желудок	1,47	1,47	Желудок	1,56	±	0,05
Тонкий кишечник	3,79	3,54	Тонкий кишечник	3,66	±	0,17	Тонкий кишечник	2,66	1,91	Тонкий кишечник	2,42	±	0,17
Толстый кишечник	1,66	2,70	Толстый кишечник	2,18	±	0,73	Толстый кишечник	2,18	1,97	Толстый кишечник	1,76	±	0,22
Жировая ткань	0,53	0,71	Жировая ткань	0,62	±	0,12	Жировая ткань	0,89	0,82	Жировая ткань	0,89	±	0,50
Мышца	1,14	2,13	Мышца	1,64	±	0,69	Мышца	2,02	2,04	Мышца	2,41	±	0,25
Слюнная железа	11,69	12,09	Слюнная железа	11,89	±	0,28	Слюнная железа	9,63	9,35	Слюнная железа	11,15	±	0,49
Головной мозг	0,23	0,21	Головной мозг	0,22	±	0,01	Головной мозг	0,10	0,09	Головной мозг	0,14	±	0,03
Почка	3,14	3,67	Почка	3,41	±	0,37	Почка	2,00	2,27	Почка	2,07	±	0,26
Мочевой пузырь	3,22	10,62	Мочевой пузырь	6,92	±	5,24	Мочевой пузырь	2,09	6,57	Мочевой пузырь	1,73	±	0,16
Опухоль	1,17	5,00	Опухоль	3,08	±	2,71	Опухоль	8,22	9,06	Опухоль	2,27	±	0,37

Бедренная кость	1,95	2,78	Бедренная кость	2,37	±	0,59	Бедренная кость	3,67	3,18	Бедренная кость	4,15	±	0,45
<b>[18F]JHU1221823, носитель 700</b>													
Масса тела	21,6	25,8	Ткань	%ID/г									
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.							
Кровь	5,82		Кровь	5,82	±								
Сердце	3,48		Сердце	3,48	±								
Легкое	3,66		Легкое	3,66	±								
Печень	2,36		Печень	2,36	±								
Селезенка	1,46		Селезенка	1,46	±								
Поджелудочн ая железа	13,03		Поджелудочн ая железа	13,03	±								
Желудок	1,64		Желудок	1,64	±								
Тонкий кишечник	3,48		Тонкий кишечник	3,48	±								
Толстый кишечник	2,26		Толстый кишечник	2,26	±								
Жировая ткань	0,90		Жировая ткань	0,90	±								
Мышца	1,99		Мышца	1,99	±								

Слюнная железа	11,31		Слюнная железа	11,31	±	
Головной мозг	0,16		Головной мозг	0,16	±	
Почка	2,45		Почка	2,45	±	
Мочевой пузырь	8,20		Мочевой пузырь	8,20	±	
Опухоль	7,79		Опухоль	7,79	±	
Бедренная кость	2,41		Бедренная кость	2,41	±	

**Биораспределение (<sup>18</sup>F)Sri-08-51)**

- Инъецируемая доза: 25 мкКи на мышь (SA: 1966 мКи/мкмоль)

- Хелатирован холодным индием

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

- Тестирование в моделях на мышах как Nude, так и NOD/SCID через 1 ч после инъекции

Модель Nude

<b>[<sup>18</sup>F]Sri-08-51+блокатор, 60 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]Sri-08-51, 60 мин</b>						
Масса тела	24,9	26	Ткань	%ID/г			Масса тела	22,7	23,1	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е		Std.
Кровь	0,10	0,10	Кровь	0,10	±	0,00	Кровь	3,06	3,20	Кровь	3,13	±	0,10
Сердце	0,05	0,05	Сердце	0,05	±	0,00	Сердце	1,35	1,52	Сердце	1,43	±	0,12
Легкое	0,21	0,22	Легкое	0,21	±	0,00	Легкое	2,03	2,25	Легкое	2,14	±	0,16
Печень	1,88	2,01	Печень	1,95	±	0,10	Печень	1,81	1,93	Печень	1,87	±	0,09
Селезенка	0,08	0,08	Селезенка	0,08	±	0,00	Селезенка	0,90	1,02	Селезенка	0,96	±	0,08
Поджелудочн ая железа	0,05	0,05	Поджелудочн ая железа	0,05	±	0,00	Поджелудочн ая железа	3,94	3,77	Поджелудочн ая железа	3,85	±	0,12
Желудок	0,08	0,15	Желудок	0,11	±	0,05	Желудок	1,06	1,16	Желудок	1,11	±	0,07
Тонкий кишечник	3,50	2,97	Тонкий кишечник	3,24	±	0,38	Тонкий кишечник	1,93	1,63	Тонкий кишечник	1,78	±	0,21
Толстый кишечник	0,08	0,11	Толстый кишечник	0,09	±	0,02	Толстый кишечник	1,20	1,30	Толстый кишечник	1,25	±	0,08

Жировая ткань	0,03	0,01	Жировая ткань	0,02	±	0,01	Жировая ткань	0,52	0,77	Жировая ткань	0,64	±	0,18
Мышца	0,07	0,04	Мышца	0,05	±	0,02	Мышца	1,86	1,93	Мышца	1,90	±	0,05
Слюнная железа	0,07	0,08	Слюнная железа	0,08	±	0,00	Слюнная железа	7,74	8,71	Слюнная железа	8,22	±	0,69
Головной мозг	0,01	0,01	Головной мозг	0,01	±	0,00	Головной мозг	0,09	0,08	Головной мозг	0,09	±	0,01
Почка	1,19	1,05	Почка	1,12	±	0,10	Почка	1,69	1,72	Почка	1,70	±	0,02
Мочевой пузырь	0,22	0,74	Мочевой пузырь	0,48	±	0,37	Мочевой пузырь	1,18	2,99	Мочевой пузырь	2,09	±	1,28
Опухоль	0,17	0,18	Опухоль	0,18	±	0,01	Опухоль	10,87	13,08	Опухоль	11,97	±	1,56
Бедренная кость	0,12	0,12	Бедренная кость	0,12	±	0,00	Бедренная кость	4,44	3,86	Бедренная кость	4,15	±	0,41

**Биораспределение (<sup>18</sup>F]Sri-08-51)**

- Инъецируемая доза: 25 мкКи на мышь (SA: 1966 мКи/мкмоль)

- Хелатирован холодным индием

- Блокатор: холодный FAPI-04 (10 нмоль)

- Тестирование в моделях на мышах как Nude, так и NOD/SCID через 1 ч после инъекции

Модель NOD/SCID

<b>[<sup>18</sup>F]Sri-08-51+блокатор, 60 мин</b>							<b>[<sup>18</sup>F]Sri-08-51, 60 мин</b>						
Масса тела	25,5	24,5	Ткань	%ID/г			Масса тела	21	21,4	Ткань	%ID/г		
	%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.		%ID/ г	%ID/ г		Среднее значени е	±	Std.
Кровь	0,22	0,40	Кровь	0,31	±	0,13	Кровь	4,18	5,83	Кровь	5,01	±	1,17
Сердце	<b>0,11</b>	0,25	Сердце	0,18	±	0,10	Сердце	1,74	2,39	Сердце	2,07	±	0,45
Легкое	0,32	0,61	Легкое	0,47	±	0,21	Легкое	2,77	2,76	Легкое	2,77	±	<b>0,00</b>
Печень	4,02	8,14	Печень	6,08	±	2,91	Печень	3,23	4,21	Печень	3,72	±	0,69
Селезенка	0,14	0,32	Селезенка	0,23	±	0,13	Селезенка	1,27	1,71	Селезенка	1,49	±	0,31
Поджелудочн ая железа	0,08	0,17	Поджелудочн ая железа	0,13	±	0,07	Поджелудочн ая железа	3,99	4,82	Поджелудочн ая железа	4,40	±	0,59
Желудок	0,25	0,45	Желудок	0,35	±	0,15	Желудок	1,65	1,75	Желудок	1,70	±	0,06
Тонкий кишечник	0,94	2,12	Тонкий кишечник	1,53	±	0,84	Тонкий кишечник	2,09	2,09	Тонкий кишечник	2,09	±	<b>0,00</b>
Толстый кишечник	0,19	0,35	Толстый кишечник	0,27	±	<b>0,11</b>	Толстый кишечник	1,91	1,87	Толстый кишечник	1,89	±	0,03

Жировая ткань	0,06	0,06	Жировая ткань	0,06	±	<b>0,00</b>	Жировая ткань	2,81	0,45	Жировая ткань	1,63	±	1,67
Мышца	0,07	0,49	Мышца	0,28	±	0,30	Мышца	2,84	2,83	Мышца	2,84	±	0,01
Слюнная железа	0,45	0,26	Слюнная железа	0,35	±	0,14	Слюнная железа	12,48	14,32	Слюнная железа	13,40	±	1,30
Головной мозг	0,02	1,02	Головной мозг	0,52	±	0,70	Головной мозг	0,26	0,25	Головной мозг	0,25	±	0,01
Почка	1,42	1,40	Почка	1,41	±	0,01	Почка	2,10	2,19	Почка	2,15	±	0,07
Мочевой пузырь	13,35	61,94	Мочевой пузырь	37,64	±	34,36	Мочевой пузырь	44,77	23,08	Мочевой пузырь	33,92	±	15,34
Опухоль	1,34	0,91	Опухоль	1,13	±	0,30	Опухоль	16,64	15,98	Опухоль	16,31	±	0,46
Бедренная кость	0,88	0,88	Бедренная кость	0,88	±	<b>0,00</b>	Бедренная кость	4,83	5,16	Бедренная кость	5,00	±	0,23

## ССЫЛКИ:

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в описании, отражают уровень специалистов в области, к которой относится настоящее изобретение. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки включены в настоящее описание в качестве ссылок, как если бы каждая индивидуальная публикация, патентная заявка, патент и другая ссылка были конкретно и индивидуально указаны как включенные в качестве ссылок. Будет понятно, что, хотя ряд патентных заявок, патентов и других ссылок упоминаются в настоящем описании, такие ссылки не подразумевают допущения, что какой-либо из этих документов составляет часть общих знаний в данной области. В случае противоречий между описанием и любой из вышеуказанных ссылок, описание (включая любые его изменения, которые могут быть основаны на включенной ссылке) имеет преимущество. Если нет иных указаний, в настоящем описании используются стандартные известные в данной области значения терминов. В настоящем описании используются стандартные сокращенные обозначения для различных терминов.

Allinen M, Beroukhim R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, Porter D, Hu M, Chin L, Richardson A, Schnitt S, Sellers WR, Polyak K. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6(1):17-32.

Bae S, Park CW, Son HK, Ju HK, Paik D, Jeon CJ, Koh GY, Kim J, Kim H. Fibroblast activation protein alpha identifies mesenchymal stromal cells from human bone marrow. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):827-30.

Bandari RP, Carmack TL, Malhotra A, Watkinson L, Ferguson Cantrell EA, Lewis MR, et al. Development of heterobivalent theranostic probes having high affinity/selectivity for the GRPR/PSMA. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64:2151-66.

Banerjee et al., Preclinical Evaluation of <sup>203</sup>/<sup>212</sup>Pb-Labeled Low-Molecular-Weight Compounds for Targeted Radiopharmaceutical Therapy of Prostate Cancer, *J. Nucl. Med.*, 61 (1), 80-88 (2020).

Banerjee SR, Kumar V, Lisok A, Chen J, Minn I, Brummet M, et al. <sup>177</sup>Lu-labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2545-57.

Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Foss CA, Green G, et al. Sequential SPECT and Optical Imaging of Experimental Models of Prostate Cancer with a Dual Modality Inhibitor of the Prostate-Specific Membrane Antigen. *Angewandte Chemie International Edition*. 2011;50:9167-70.

Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Discovery*. 2021;11:933-59.

Brennen WN, Isaacs JT, Denmeade SR. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2012;11:257-66.

Busek P, Balaziová E, Matrasová I, Hilser M, Tomas R, Syruček M, et al. Fibroblast activation protein alpha is expressed by transformed and stromal cells and is associated with

mesenchymal features in glioblastoma. *Tumor Biology*. 2016;37:13961-71.

Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59:3192.

Chen ZY, Wang YX, Lin Y, Zhang JS, Yang F, Zhou QL, Liao YY. Advance of molecular imaging technology and targeted imaging agent in imaging and therapy. *Biomed Res Int*. 2014; 2014 : 819324. PMID: PMC3943245.

Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K<sub>1</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol*. 1973;22:3099-108.

Cho et al., Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012; 53:1883-1891.

Cho, SY, et al., Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012; 53:1883-1891.

Coenen HH, Elsinga PH, Iwata R, Kilbourn MR, Pillai MR, Rajan MG, Wagner HN Jr. Zaknun JJ. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nuclear medicine and biology*. 2010; 37:727-740.

Cohen A, Larson SM, Old LJ, et al, Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1193-203.

Cohen SJ, Alpaugh RK, Palazzo I, Meropol NJ, Rogatko A, Xu Z, et al. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2008;37:154-8.

Conway RE, Joiner K, Patterson A, Bourgeois D, Rampp R, Hannah BC, et al. Prostate specific membrane antigen produces pro-angiogenic laminin peptides downstream of matrix metalloprotease-2. *Angiogenesis*. 2013;16:847-60.

Delgado-Bellido D, Serrano-Saenz S, Fernández-Cortés M, Oliver FJ. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Molecular Cancer*. 2017;16:65.

Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka K. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *The Prostate*. 2014;74:659-68.

Edosada CY, Quan C, Tran T, Pham V, Wiesmann C, Fairbrother W, Wolf BB. Peptide substrate profiling defines fibroblast activation protein as an endopeptidase of strict Gly(2)-Pro(1)-cleaving specificity. *FEBS Lett*. 2006 Mar 6;580(6):1581-6.

Errarte P, Guarch R, Pulido R, Blanco L, Nunes-Xavier CE, Beitia M, et al. The Expression of Fibroblast Activation Protein in Clear Cell Renal Cell Carcinomas Is Associated

with Synchronous Lymph Node Metastases. *PloS one*. 2016;11:e0169105.

Fischer E, Chaitanya K, Wuest T, et al. Radioimmunotherapy of fibroblast activation protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies. *Clin Cancer Res*. 2012;18:6208-6218.

Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2020;39:783-803.

Franco OE, Shaw AK, Strand DW, Hayward SW. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2010 Feb;21(1):33-9.

Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(18):7235-9. PMID: PMC54718.

He M, Henderson M, Muth S, Murphy A, Zheng L. Preclinical mouse models for immunotherapeutic and non-immunotherapeutic drug development for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of Pancreatic Cancer*. 2020;3.

Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, Solomon SB, McNeil BJ, Baumann M, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *The Lancet Oncology*. 2020;21:e146-e56.

Hintz HM, Gallant JP, Vander Griend DJ, Coleman IM, Nelson PS, LeBeau AM. Imaging fibroblast activation protein alpha improves diagnosis of metastatic prostate cancer with positron emission tomography. *Clinical Cancer Research*. 2020;26:4882-91.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;397:797-804.

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020;395:1208-16.

Huang, X.; Bennett, M.; Thorpe, P. E. *Prostate* 2004, 61, 1.

Imlimthan S, Moon ES, Rathke H, Afshar-Oromieh A, Rösch F, Rominger A, et al. New frontiers in cancer imaging and therapy based on radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors: A rational review and current progress. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1023.

International PCT Patent Application No. WO2010/108125 A2 for PSMA-Targeting Compounds and Uses Thereof, to Pomper et al., published Sept. 23, 2010.

International PCT Patent Application No. WO2018232280 for PSMA Targeted Fluorescent Agents for Image Guided Surgery, to Pomper et al., published Dec. 20, 2018.

International PCT Patent Application No. WO2019/154886 for FAP Inhibitor, to Haberkorn et al., published August 15, 2019.

International PCT Patent Publication No. WO 2013/107820 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., published July 25, 2013.

Isik EG, Has-Simsek D, Sanli O, Sanli Y, Kuyumcu S. Fibroblast activation protein-targeted pet imaging of metastatic castration-resistant prostate cancer compared with 68Ga-PSMA and 18F-FDG PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*. 2021.

Jambunathan K, Watson D S, Endsley A N, Kodukula K, Galande A K, Comparative analysis of the substrate preferences of two Post-proline cleaving endopeptidases, prolyl Oligopeptidase and fibroblast activation protein  $\alpha$ , *FEBS Lett.* 2012; 586 (16) : 2507-2512,

Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, Joossens J, Ryabtsova O, Cos P, Maes L, Lambeir AM, De Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett.* 2013 Mar 18;4(5):491-6.

Jansen K, Heirbaut L, Verkerk R, Cheng JD, Joossens J, Cos P, et al. Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-Quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP). *Journal of Medicinal Chemistry.* 2014;57:3053-74.

Juillerat-Jeanneret L, Tafelmeyer P, Golshayan D, Fibroblast activation protein-alpha in fibrogenic disorders and cancer: more than a prolyl-specific peptidase? *Expert Opin. Ther. Targets* 2017, 21 : 977–991.

Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2016;16:582-98.

Keane FM, Yao T-W, Seelk S, Gall MG, Chowdhury S, Poplawski SE, et al. Quantitation of fibroblast activation protein (FAP)-specific protease activity in mouse, baboon and human fluids and organs. *FEBS Open Bio.* 2014;4:43-54.

Kelly T. Fibroblast activation protein-alpha and dipeptidyl peptidase IV (CD26): cell-surface proteases that activate cell signaling and are potential targets for cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2005 Feb-Apr;8(1-2):51-8.

Kesch C, Yirga L, Dendl K, Handke A, Darr C, Krafft U, et al. High fibroblast-activation-protein expression in castration-resistant prostate cancer supports the use of FAPI-molecular theranostics. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2021;49:385-9.

Kessel K, Seifert R, Weckesser M, Boegemann M, Huss S, Kratochwil C, et al. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging. *Annals of Nuclear Medicine.* 2021.

Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, Roberts EW, Magiera L, Jones JO, Gopinathan A, Tuveson DA, Fearon DT. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein-alpha. *Science.* 2010 Nov 5;330(6005):827-30.

Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2019;60:801-5.

Krishnaraju VS, Kumar R, Mittal BR, Sharma V, Singh H, Nada R, et al. Differentiating benign and malignant pancreatic masses: Ga-68 PSMA PET/CT as a new diagnostic avenue. *European Radiology.* 2021;31:2199-208.

Laverman P, van der Geest T, Terry SY, Gerrits D, Walgreen B, Helsen MM, Nayak TK,

Freimoser-Grundschober A, Waldhauer I, Hosse RJ, Moessner E, Umana P, Klein C, Oyen WJ, Koenders MI, Boerman OC. Immuno-PET and Immuno-SPECT of Rheumatoid Arthritis with Radiolabeled Anti-Fibroblast Activation Protein Antibody Correlates with Severity of Arthritis. *J Nucl Med*. 2015 May;56(5):778-83.

Ling X, Cutler CS, Anderson CJ. The radiopharmaceutical chemistry of the radioisotopes of copper. In: Lewis JS, Windhorst AD, Zeglis BM, editors. *Radiopharmaceutical Chemistry*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 335-58.

Liu, H.; Moy, P.; Kim, S.; Xia, Y.; Rajasekaran, A.; Navarro, V.; Knudsen, B.; Bander, N. H. *Cancer Res*. 1997, 57, 3629.

Lo PC, Chen J, Stefflova K, Warren MS, Navab R, Bandarchi B, Mullins S, Tsao M, Cheng JD, Zheng G. Photodynamic molecular beacon triggered by fibroblast activation protein on cancer-associated fibroblasts for diagnosis and treatment of epithelial cancers. *J Med Chem*. 2009 Jan 22;52(2):358-68.

Loktev A, Lindner T, Burger E-M, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60:1421-9.

López JI, Errarte P, Erramuzpe A, Guarch R, Cortés JM, Angulo JC, et al. Fibroblast activation protein predicts prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Human Pathology*. 2016;54:100-5.

Luo H, Hernandez R, Hong H, Graves SA, Yang Y, England CG, et al. Noninvasive brain cancer imaging with a bispecific antibody fragment, generated via click chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112:12806-11.

Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Acylated Gly-(2-cyano)pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP)-selectivity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012 May 15;22(10):3412-7.

Meyer AR, Carducci MA, Denmeade SR, Markowski MC, Pomper MG, Pierorazio PM, et al. Improved identification of patients with oligometastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted 18F-DCFPyL PET/CT. *Annals of Nuclear Medicine*. 2019;33:617-23.

Mona CE, Benz MR, Hikmat F, Grogan TR, Lückerrath K, Razmaria A, et al. Correlation of 68Ga-FAPi-46 PET biodistribution with FAP expression by immunohistochemistry in patients with solid cancers: a prospective translational exploratory study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;jnumed.121.262426.

Nimmagadda S, Pullambhatla M, Chen Y, Parsana P, Lisok A, Chatterjee S, et al. Low-level endogenous PSMA expression in nonprostatic tumor xenografts is sufficient for in vivo tumor targeting and imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59:486-93.

Olszewski RT, Bukhari N, Zhou J, Kozikowski AP, Wroblewski JT, Shamimi-Noori S, et al. NAAG peptidase inhibition reduces locomotor activity and some stereotypes in the PCP model of schizophrenia via group II mGluR. *Journal of Neurochemistry*. 2004;89:876-85.

Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer. *European*

Urology. 2019;76:469-78.

Pereira BA, Vennin C, Papanicolaou M, Chambers CR, Herrmann D, Morton JP, et al. CAF Subpopulations: A New Reservoir of Stromal Targets in Pancreatic Cancer. *Trends in Cancer*. 2019;5:724-41.

Poels TT, Vuijk FA, de Geus-Oei L-F, Vahrmeijer AL, Oprea-Lager DE, Swijnenburg RJ. Molecular Targeted Positron Emission Tomography Imaging and Radionuclide Therapy of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers*. 2021;13:6164.

Poplawski SE, Lai JH, Li Y, Jin Z, Liu Y, Wu W, Wu Y, Zhou Y, Sudmeier JL, Sanford DG, Bachovchin WW. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J Med Chem*. 2013 May 9;56(9):3467-77.

Puré E, Blomberg R. Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene*. 2018;37:4343-57.

Reilly RM, Lam K, Chan C, Levine M. Advancing Novel Molecular Imaging Agents from Preclinical Studies to First-in-Humans Phase I Clinical Trials in Academia-A Roadmap for Overcoming Perceived Barriers. *Bioconjugate chemistry*. 2015; 26:625-632.

Rettig WJ, Garin-Chesa P, Healey JH, Su SL, Ozer HL, Schwab M, Albino AP, Old LJ. Regulation and heteromeric structure of the fibroblast activation protein in normal and transformed cells of mesenchymal and neuroectodermal origin *Cancer Res*. 1993 Jul 15;53(14):3327-35.

Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1116-27.

Röhrich M, Loktev A, Wefers AK, Altmann A, Paech D, Adeberg S, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46:2569-80.

Roy et al., Design and validation of fibroblast activation protein alpha targeted imaging and therapeutic agents, *Theranostics* 2020, 10 (13), 5778-5789.

Ryabtsova O, Jansen K, Van Goethem S, Joossens J, Cheng JD, Lambeir AM, De Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Acylated Gly-(2-cyano)pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP)-selectivity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012 May 15;22(10):3412-7.

Sanford DG, Bachovchin WW. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J Med Chem*. 2013 May 9;56(9):3467-77.

Scanlan MJ, Raj BK, Calvo B, Garin-Chesa P, Sanz-Moncasi MP, Healey JH, Old LJ, Rettig WJ. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 7;91(12):5657-61.

Schuelke, N.; Varlamova, O. A.; Donovan, G. P.; Ma, D.; Gardner, J. P.; Morrissey, D. M.; Arrigale, R. R.; Zhan, C.; Chodera, A. J.; Surowitz, K. G; Maddon, P. J.; Heston, W. D. W.;

Olson, W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003, 100, 12590.

Scott AM, Wiseman G, Welt S, Adjei A, Lee FT, Hopkins W, Divgi CR, Hanson LH, Mitchell P, Gansen DN, Larson SM, Ingle JN, Hoffman EW, Tanswell P, Ritter G, Cohen LS, Bette P, Arvay L, Amelsberg A, Vlock D, Rettig WJ, Old LJ. A Phase I dose-escalation study of sibrutumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer. *Clin Cancer Res.* 2003 May;9(5):1639-47.

Shallal HM, Minn I, Banerjee SR, Lisok A, Mease RC, Pomper MG. Heterobivalent agents targeting PSMA and integrin- $\alpha\beta 3$ . *Bioconjugate Chemistry.* 2014;25:393-405.

Sheridan C. Amgen's bispecific antibody puffs across finish line. *Nature Biotechnology.* 2015;33:219-21.

Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical Cancer Research.* 1997;3:81-5.

Siva S, Udovicich C, Tran B, Zargar H, Murphy DG, Hofman MS. Expanding the role of small-molecule PSMA ligands beyond PET staging of prostate cancer. *Nature Reviews Urology.* 2020;17:107-18.

Slania SL, Das D, Lisok A, Du Y, Jiang Z, Mease RC, et al. Imaging of Fibroblast Activation Protein in Cancer Xenografts Using Novel (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine- Based Small Molecules. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2021;64:4059-70.

Solano-Iturri JD, Beitia M, Errarte P, Calvete-Candenas J, Etxezarraga MC, Loizate A, et al. Altered expression of fibroblast activation protein- $\alpha$ ; (FAP) in colorectal adenocarcinoma sequence and in lymph node and liver metastases. *Aging.* 2020a;12:10337-58.

Solano-Iturri JD, Errarte P, Etxezarraga MC, Echevarria E, Angulo J, López JI, et al. Altered tissue and plasma levels of fibroblast activation protein- $\alpha$  (FAP) in renal tumours. *Cancers.* 2020b;12:3393.

Spatz S, Tolkach Y, Jung K, Stephan C, Busch J, Ralla B, et al. Comprehensive evaluation of prostate specific membrane antigen expression in the vasculature of renal tumors: Implications for imaging studies and prognostic role. *Journal of Urology.* 2018;199:370-7.

Stock K, Steinestel K, Wiesch R, Mikesch J-H, Hansmeier A, Trautmann M, et al. Neovascular Prostate-Specific Membrane Antigen Expression Is Associated with Improved Overall Survival under Palliative Chemotherapy in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *BioMed Research International.* 2017;2017:2847303.

Tsai TY, Yeh TK, Chen X, Hsu T, Jao YC, Huang CH, Song JS, Huang YC, Chien CH, Chiu JH, Yen SC, Tang HK, Chao YS, Jiaang WT. Substituted 4-carboxymethylpyroglutamic acid diamides as potent and selective inhibitors of fibroblast activation protein. *J Med Chem.* 2010 Sep 23;53(18):6572-83.

Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res.* 2002 Sep;8(9):2912-23.

Публикация патентной заявки США № US2014/0357650, Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., опубликованная 4 декабря 2014 года.

Патент США № 9346814, Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., выданный 24 мая 2016 года.

Uijen MJM, Derks YHW, Merks RIJ, Schilham MGM, Roosen J, Privé BM, et al. PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48:4350-68.

Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Lindner T, Ooe K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: <sup>64</sup>Cu- and <sup>225</sup>Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61:563-9.

Welt S, Divgi CR, Scott AM, Garin-Chesa P, Finn RD, Graham M, Carswell EA, Cohen A, Larson SM, Old LJ, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1193-203.

Wernicke AG, Kim S, Liu H, Bander NH, Pirog EC. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in the neovasculature of gynecologic malignancies: implications for PSMA-targeted therapy. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2017;25:271-6.

Youn H., Hong K. In vivo noninvasive small animal molecular imaging. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012; 3:48-59. PMID: PMC3738683

Yu DM, Yao TW, Chowdhury S, Nadvi NA, Osborne B, Church WB, McCaughan GW, Gorrell MD. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. *FEBS J*. 2010 Mar;277(5):1126-44.

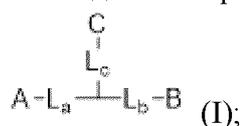
Zhang et al., Prostate-specific membrane antigen-targeted photoacoustic imaging of prostate cancer in vivo, *J. of Biophotonics*, 2018;11:e201800021.

Zhou L, Chang Y, Xu L, Liu Z, Fu Q, Yang Y, et al. The Presence of Vascular Mimicry Predicts High Risk of Clear Cell Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy. *Journal of Urology*. 2016;196:335-42.

Хотя описанное выше изобретение описано подробно посредством иллюстрации и примеров для ясности понимания, специалистам в данной области будет понятно, что определенные изменения и модификации можно применять на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

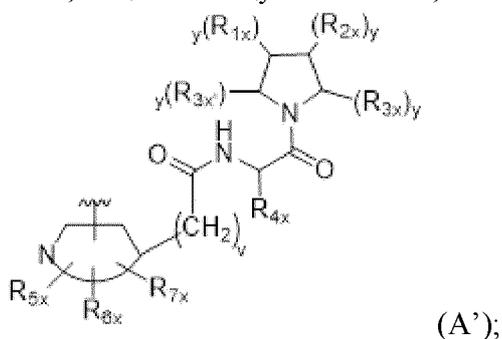
A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

B представляет собой часть, нацеливающую на простатспецифический мембранный антиген (PSMA) или FAP- $\alpha$ , где, если каждый из A и B является частью, нацеливающей на FAP- $\alpha$ , они могут быть одинаковыми или разными;

C представляет собой любую оптическую или радиоактивно меченную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализации с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) или лучевой терапии; и

каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с A, B и C, соответственно.

2. Соединение по п.1, где A представляет собой или каждый из A и B представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:



где каждый  $y$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

каждый из  $R_{1x}$ ,  $R_{2x}$ , и  $R_{3x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$R_{3x}$  выбран из группы, состоящей из H,  $-CN$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-C(O)$ алкила,  $-C(O)$ арила-,  $-C=C-C(O)$ арила,  $-C=C-S(O)_2$ арила,  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-PO_3H_2$  и 5-тетразолила;

$R_{4x}$  выбран из группы, состоящей из H, прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила,  $-(CH_2)_{q4}$ -арила и гидроксил-замещенного прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила, где  $q4$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

каждый из  $R_{5x}$ ,  $R_{6x}$  и  $R_{7x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-OH$ , оксо, галогена,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-S-C_{1-6}$ алкила,  $-NR_{8x}R_{9x}$ ,  $-OR_{12x}$ ,  $-Het_2$  и  $-Ar_2$ ; причем каждый  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена;

каждый из  $R_{8x}$ ,  $R_{9x}$  и  $R_{12x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, -ОН, галогена, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -S-C<sub>1-6</sub>алкила и -Ar<sub>3</sub>;

каждый из  $R_{10x}$ ,  $R_{11x}$ ,  $R_{13x}$  и  $R_{14x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, -ОН, галогена, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила и -S-C<sub>1-6</sub>алкила; каждый из Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> и Ar<sub>3</sub> независимо представляет собой 5- или 6-членный ароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый из Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> и Ar<sub>3</sub> необязательно и независимо замещен 1-3 заместителями, выбранными из -NR<sub>10x</sub>R<sub>11x</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила и -S-C<sub>1-6</sub>алкила;

Het<sub>2</sub> представляет собой 5- или 6-членный неароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; причем Het<sub>2</sub> необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из -NR<sub>13x</sub>R<sub>14x</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила и -S-C<sub>1-6</sub>алкила;

v равен 0, 1, 2 или 3; и



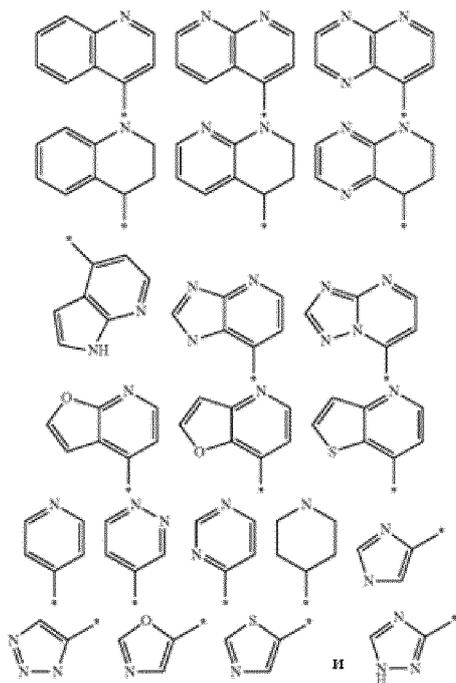
обозначает 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, причем указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S;

где  обозначает точку присоединения FAP-α-связывающего лиганда к линкеру L<sub>3</sub>, где точка присоединения может быть на любом из атомов углерода его 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла;

и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

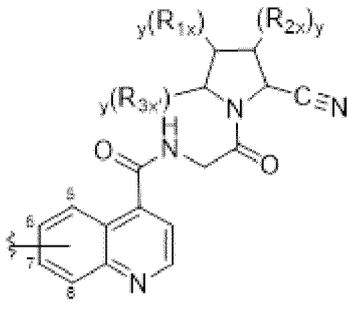
3. Соединение по п.2, где R<sub>4x</sub> выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-фенила, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-ОН и -CH(OH)CH<sub>3</sub>.

4. Соединение по п.2, где  выбран из группы, состоящей из:



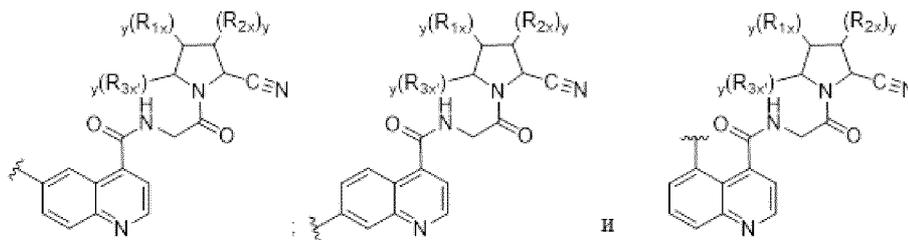
где \* обозначает точку присоединения 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла к  $-(CH_2)_v-$ .

5. Соединение по п.2, где А представляет собой или каждый из А и В представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:

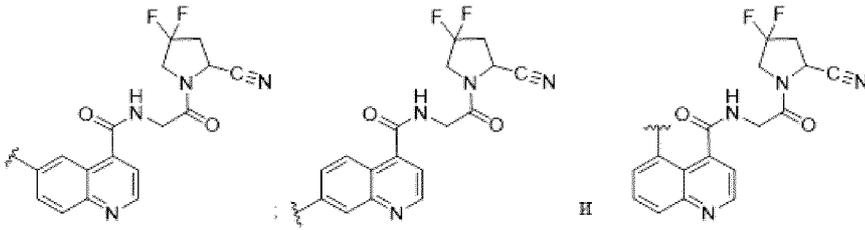


где  обозначает точку присоединения FAP- $\alpha$ -связывающего лиганда к линкеру L<sub>3</sub>, где точка присоединения может находиться на любом из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по п.5, где А или каждый из А и В выбран из группы, состоящей из:

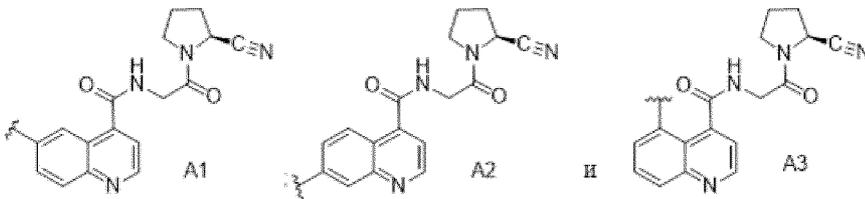


7. Соединение по п.6, где А или каждый из А и В выбран из группы, состоящей из:

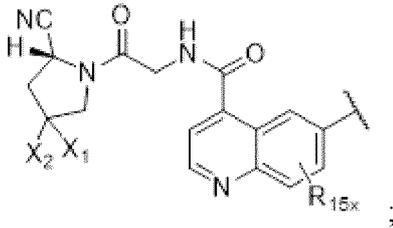


и его стереоизомеры.

8. Соединение по п.6, где А или каждый из А и В выбран из группы, состоящей из:



9. Соединение по п.1, где А представляет собой или каждый из А и В представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:

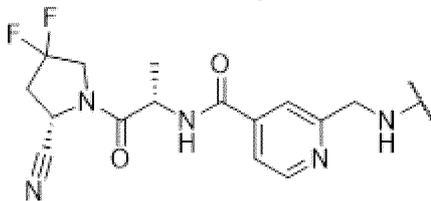


где:

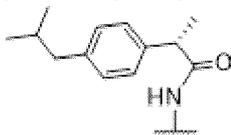
каждый из  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой H или F; и

$R_{15x}$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$  алкила, галогена, тригалометоксила,  $C_{1-6}$  алкоксила и 4-метоксифенила.

10. Соединение по п.1, где А представляет собой или каждый из А и В представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:

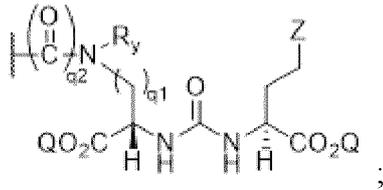


11. Соединение по п.1, где В представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую следующую структуру:



12. Соединение по п.1, где В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA,

имеющую следующую структуру:



где:

Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ;

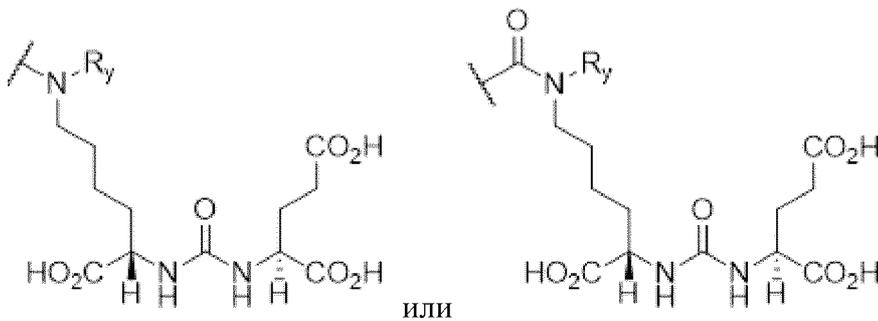
Q представляет собой H или защитную группу;

$q_1$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5;

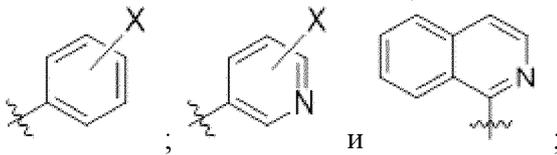
$q_2$  представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1; и

$R_y$  независимо представляет собой H или  $-(\text{CH}_2)_{q_3}-R_{y1}$ , где  $q_3$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и  $R_{y1}$  выбран из группы, состоящей из замещенного арила, замещенного пиридина и незамещенного изохинолина;

13. Соединение по п.12, где В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:

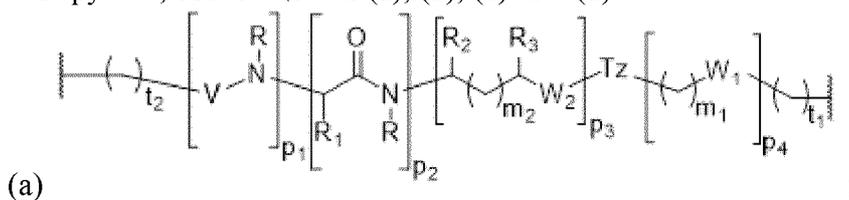


14. Соединение по п.13, где  $R_{y1}$  выбран из группы, состоящей из:



где X независимо выбран из группы, состоящей из Br,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{80m}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , I,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , At и  $^{211}\text{At}$ .

15. Соединение по любому из пп.1-14, где каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  индивидуально выбран из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



где:

$p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  могут иметь любой порядок;

каждый из  $t_1$  и  $t_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый из  $p_1$ ,  $p_3$  и  $p_4$  независимо равен 0 или 1;

$p_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и, когда  $p_2$  равен 2 или 3, все  $R_1$  являются одинаковыми или разными;

каждый из  $m_1$  и  $m_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

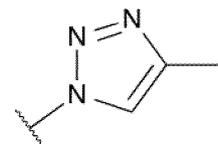
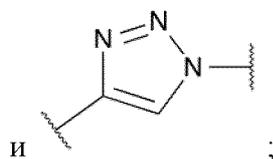
$W_1$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -C(=O)-, -C(=O)-NR- и -NR-C(=O)-;

$W_2$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR-, -C(=O)-, -NRC(=O)-, -NR'C(=O)NR-, -NRC(=S)NR'<sub>2</sub>-, -NRC(=O)O-, -OC(=O)NR-, -OC(=O)-, -C(=O)NR-, -NR-C(=O)-, -C(=O)O-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- и -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>q</sub>, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый  $R$  или  $R'$  независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил и -OR<sub>4</sub>, где  $R_4$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где  $q$  является таким, как определено непосредственно выше;

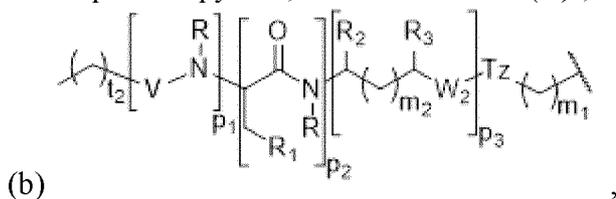
Tz представляет собой триазольную группу, которая может присутствовать или

отсутствовать и, если она присутствует, выбрана из группы, состоящей из



каждый  $R_1$  независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил; каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H и -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, где  $R_5$  выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арила и C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларила, где, когда один из  $R_2$  или  $R_3$  представляет собой CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, тогда другой представляет собой H;

$V$  выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(S)-, -NRC(O)-, -NRC(S)- и -OC(O)-;



где  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ , Tz,  $W_2$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $V$  являются такими, как определено в настоящем описании выше;

(c) -L<sub>1</sub>-, -L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>- или -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-, где:

L<sub>1</sub> представляет собой -NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O]<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-;

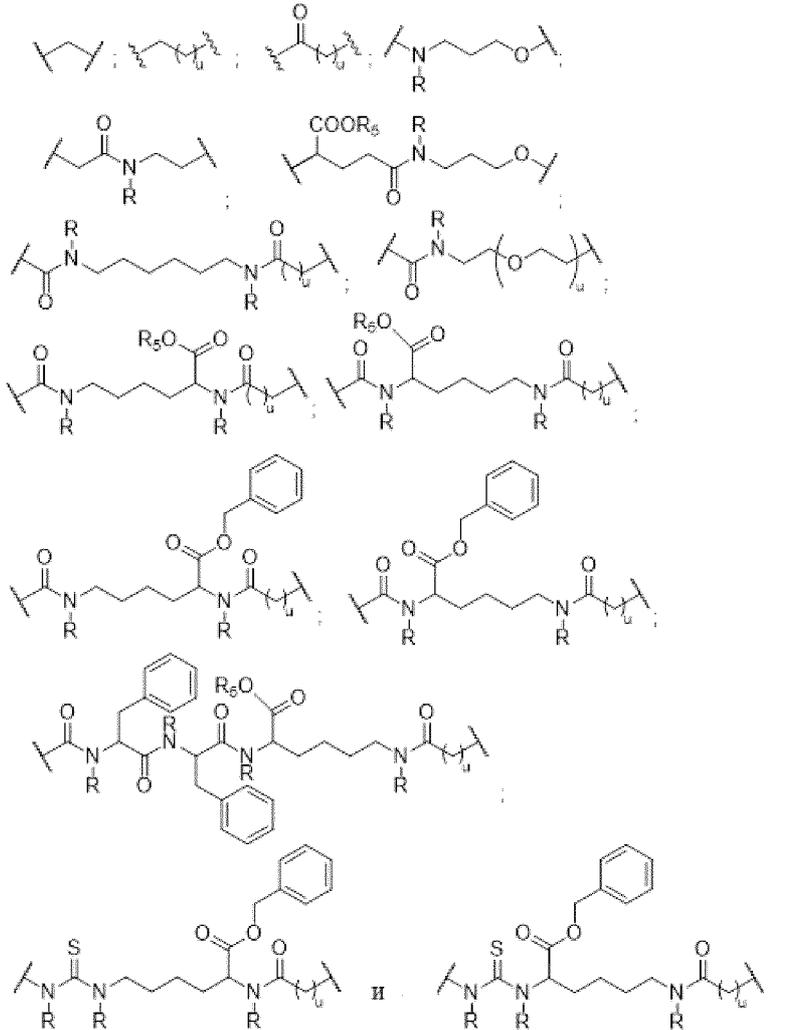
L<sub>2</sub> представляет собой -NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(COOR<sub>5</sub>)-NR- и

$L_3$  представляет собой  $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

где каждый  $q$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше; и

(d)  $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$  или  $-NR-(CH_2)_q-O-$ ; где каждый из  $q$  и  $R$  является таким, как определено в настоящем описании выше; и  $R_6$  представляет собой  $H$  или  $-COOR_5$ .

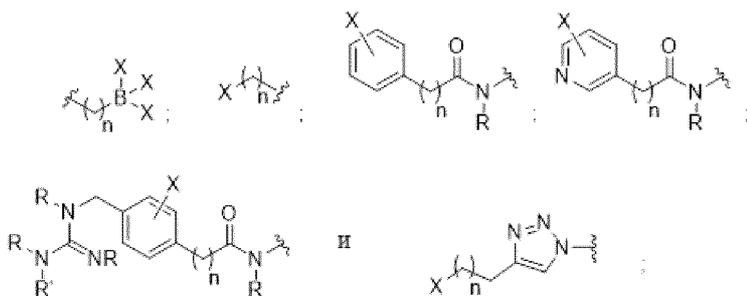
16. Соединение по любому из пп. 1-15, где один или несколько из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  выбраны из группы, состоящей из:



где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше.

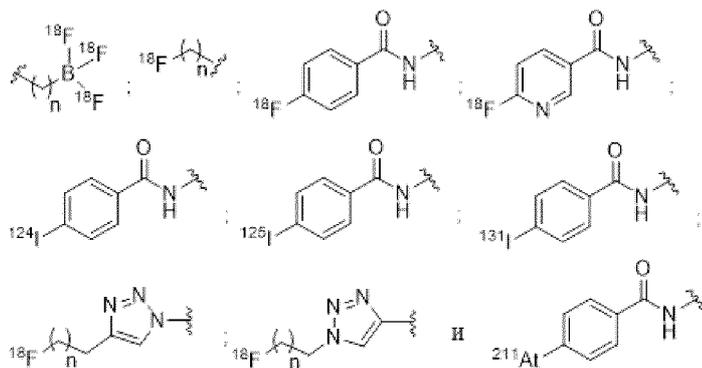
17. Соединение по п.1, где  $C$  представляет собой радиоактивно меченную простетическую группу, содержащую радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}F$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$  и  $^{211}At$ .

18. Соединение по п.16, где радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:



где каждый X независимо представляет собой радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ ; каждый из R и R' является таким, как определено в настоящем описании выше; и каждый n независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

19. Соединение по п.18, где радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

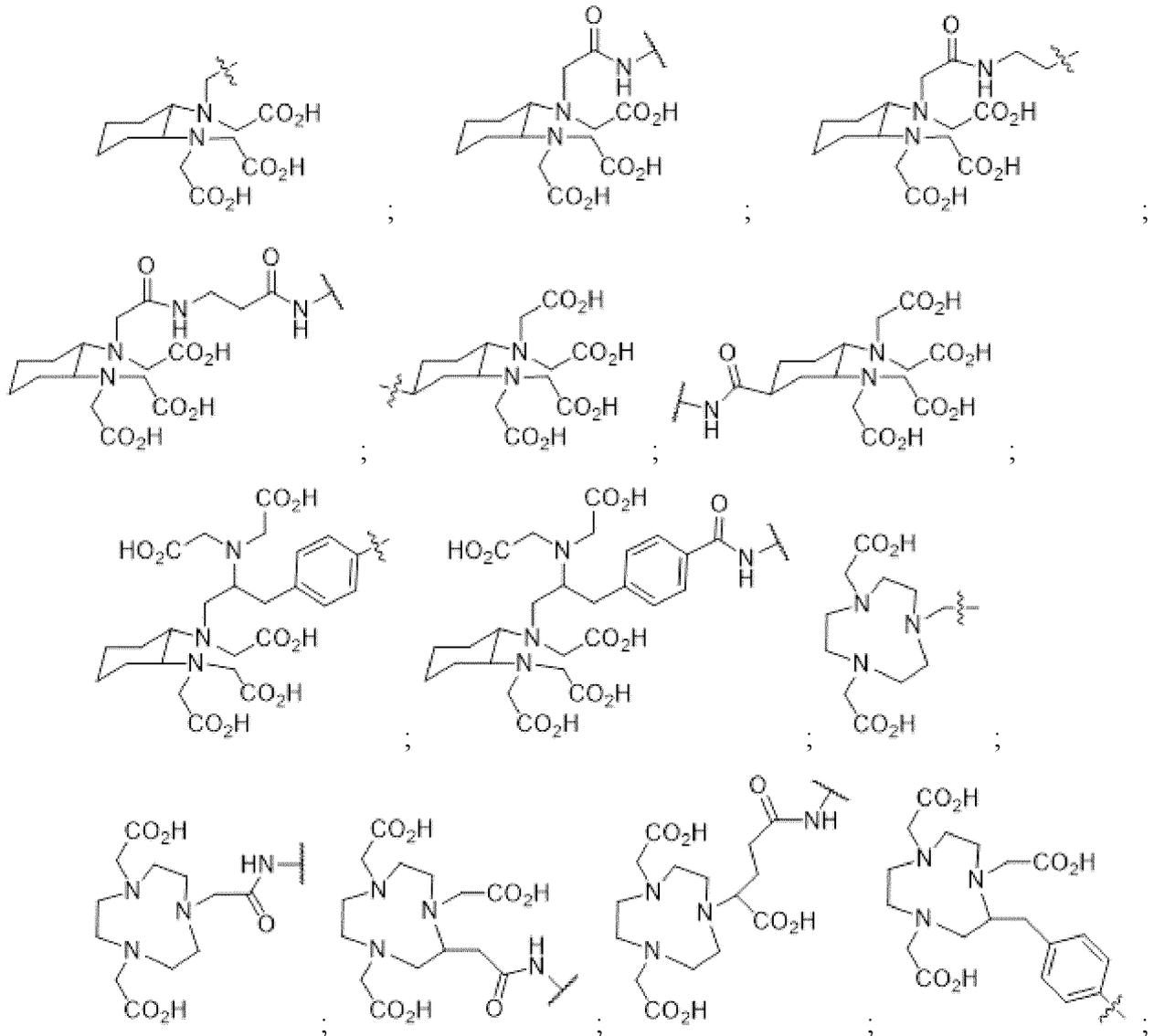


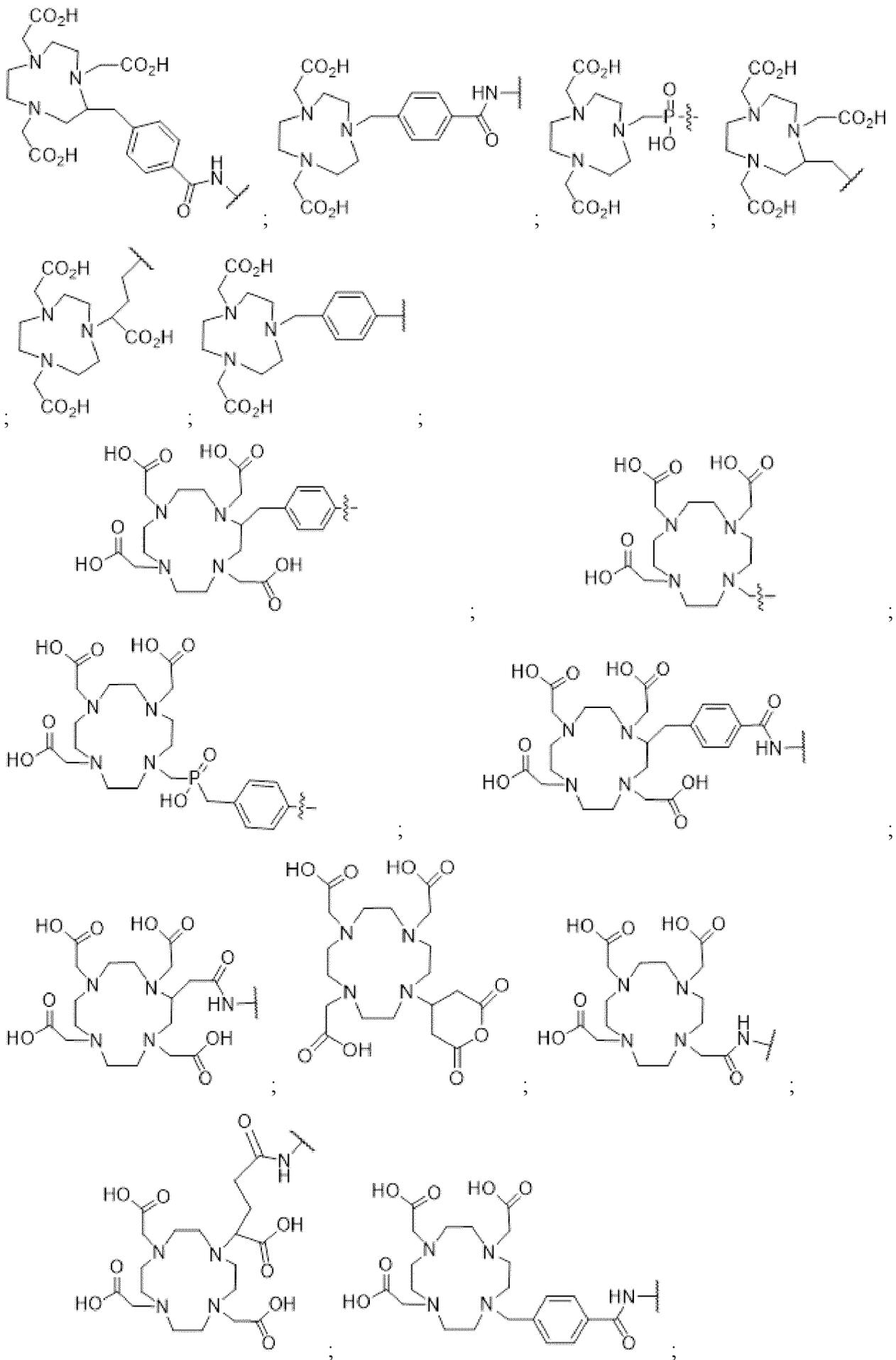
20. Соединение по п.1, где С включает хелатирующий агент.

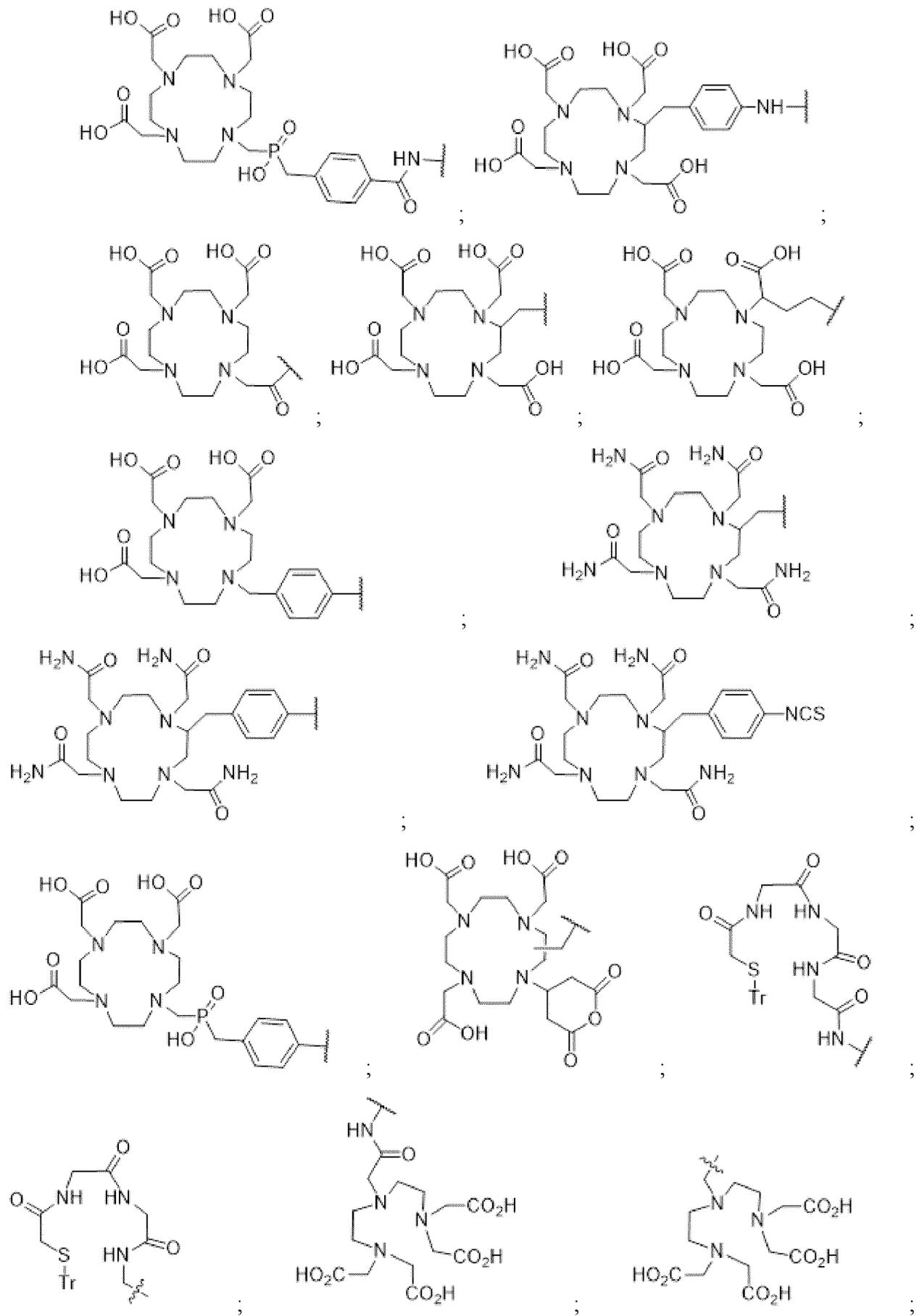
21. Соединение по п.20, где хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из DOTAGA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTASA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(2-янтарная кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), СВ-DO2A (10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазабицикло[5.5.2]тетрадекан), DEPA (7-[2-(бис-карбоксиметиламино)этил]-4,10-бис-карбоксиметил-1,4,7,10-тетрааза-циклододец-1-ил-уксусная кислота), 3p-C-DEPA (2-[(карбоксиметил)][5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота), TCMC (2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетра-(2-карбамоилметил)циклододекан), оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-триазациклододекан-5-S-(4-изотиоцианатбензил)-4,7,10-триуксусная кислота), p-NH<sub>2</sub>-Bn-Охо-DO3A (1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-5-S-(4-аминобензил)-4,7,10-триуксусная кислота), TE2A ((1,8-N,N'-бис-(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан), MM-TE2A, DM-TE2A, СВ-TE2A (4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан), СВ-TE1A1P (4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1-(метанфосфоновая кислота)-8-(метанкарбоновая кислота), СВ-

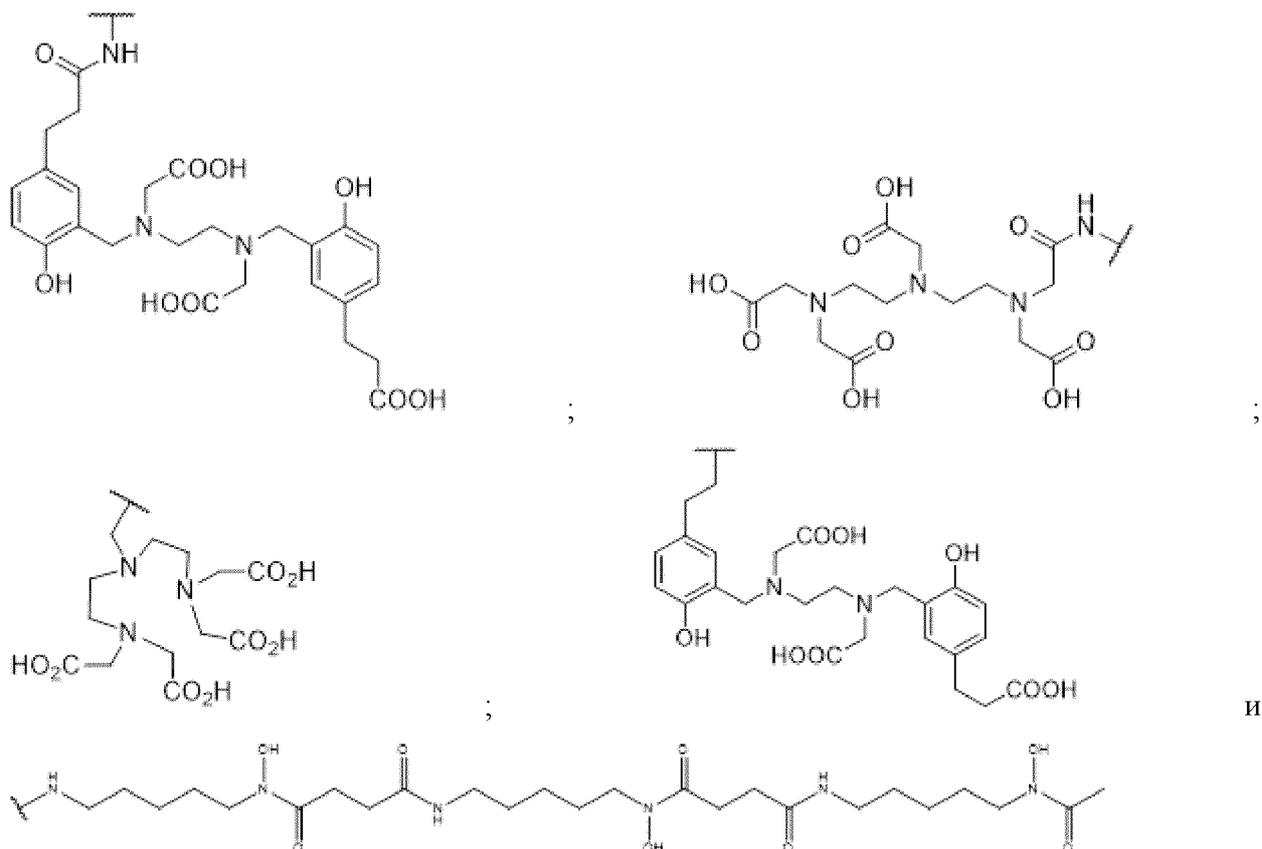
TE2P (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,8-бис(метанфосфоновая кислота), ТЕТА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазациклононан- $N,N',N''$ -триуксусная кислота), NODA (1,4,7-триазациклононан-1,4-диацетат); NODAGA (1,4,7-триазациклононан, 1-глутаровая кислота-4,7-уксусная кислота), NOTAGA (1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота), DFO (Десфероксамин), NETA ([4-[2-(бис-карбоксиметиламино)-этил]-7-карбоксиметил-[1.4.7]триазонан-1-ил}уксусная кислота), TACN-ТМ ( $N,N',N''$ , трис(2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазациклононан), Diamsar (1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло(6,6,6)эйкозан, 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), Sarar (1- $N$ -(4-аминобензил)-3, 6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), AmBaSar (4-((8-амино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1-иламино)метил)бензойная кислота) и BaBaSar.

22. Соединение по п.20, где хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:









23. Соединение по любому из пп. 20-22, где хелатирующий агент дополнительно содержит радиоактивный металл.

24. Соединение по п.23, где радиоактивный металл выбран из группы, состоящей из  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{47}\text{Sc}$  и  $^{166}\text{Ho}$ .

25. Соединение по п.1, где С включает оптический краситель.

26. Соединение по п.25, где оптический краситель включает флуоресцентный краситель.

27. Соединение по п.26, где флуоресцентный краситель включает флуоресцентный краситель, который имеет испускание в ближней инфракрасной области спектра.

28. Соединение по п.26, где флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из полиметинового красителя, кумаринового красителя, ксантенового красителя и бор-дипиррометенового (BODIPY) красителя

29. Соединение по п.28, где полиметиновый краситель выбран из группы, состоящей из карбоцианинового красителя, индокарбоцианинового красителя, оксакарбоцианинового красителя, тиакарбоцианинового красителя и мероцианинового красителя.

30. Соединение по п.28, где ксантеновый краситель выбран из группы, состоящей из флуоресцеинового красителя и кумаринового красителя.

31. Соединение по п.26, где флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из:

BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TR, BODIPY TMR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY

630/650 и BODIPY 650/665;

Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, и Cy7.5;

VivoTag-645, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, VivoTag-800;

Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680, Alexa Fluor 700, Alexa Fluor 750 и AlexaFluor790;

Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780;

DyLight 350, DyLight 405, DyLight 488, DyLight 547, DyLight 550, DyLight 594, DyLight 633, DyLight 647, DyLight 650, DyLight 680, DyLight 755 и DyLight 800;

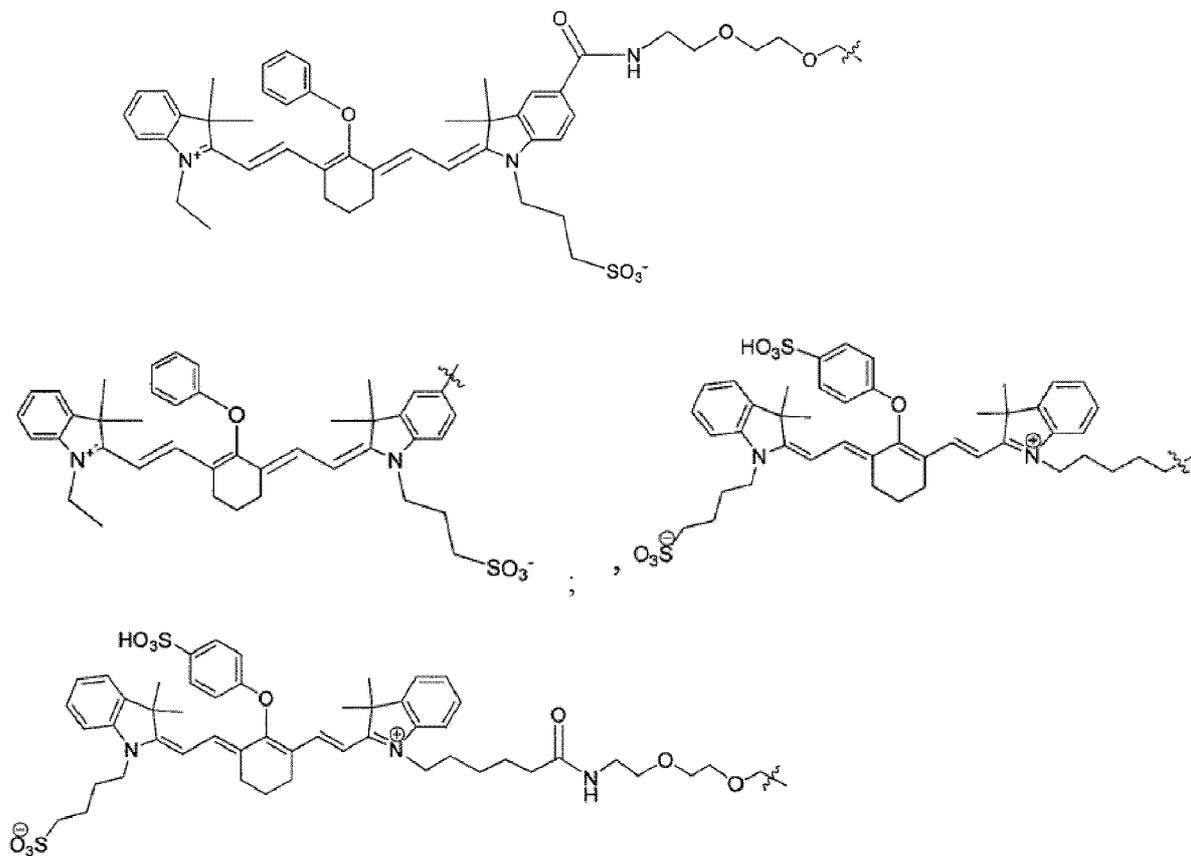
HiLyte Fluor 405, HiLyte Fluor 488, HiLyte Fluor 532, HiLyte Fluor 555, HiLyte™ Fluor 594, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750;

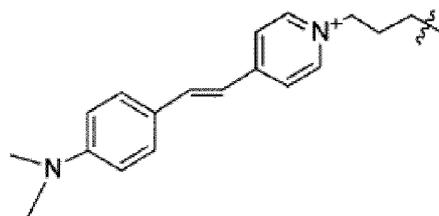
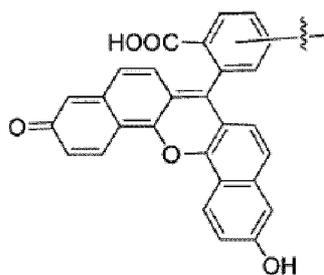
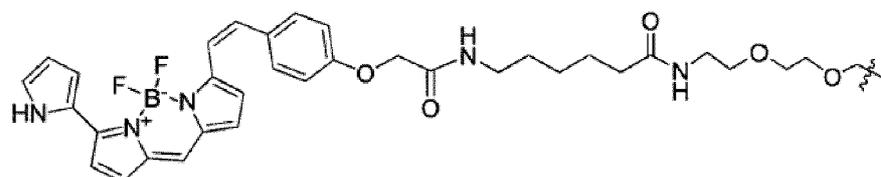
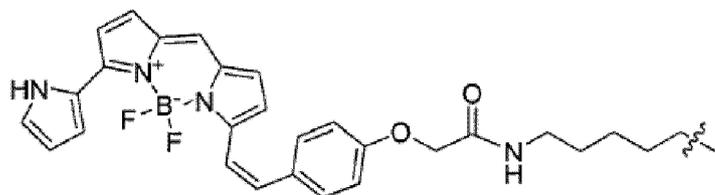
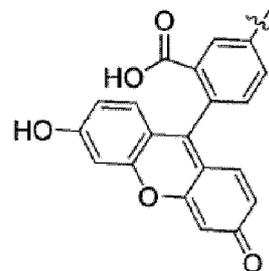
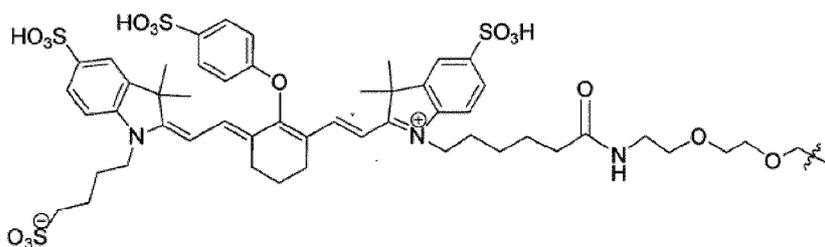
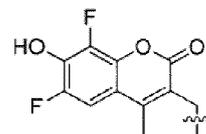
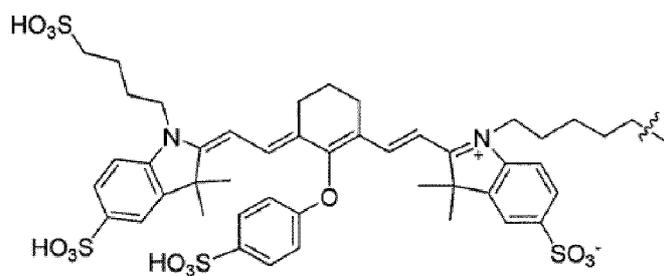
IR800 (диметил{4-[1,5,5-трис(4-диметиламинофенил)-2,4-пентадиенилиден]-2,5-циклогексадиен-1-илиден}аммония перхлорат),

IRDye 650, IRDye 680RD, IRDye 680LT, IRDye 700, IRDye 700DX, IRDye 750, IRDye 800, IRDye 800CW, IRDye 800RS; и

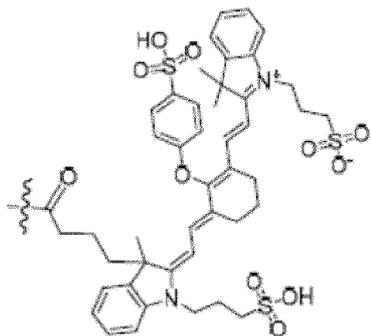
ADS1065A, ADS1075A, ADS775MI, ADS775MP, ADS775PI, ADS775PP, ADS780HO, ADS780WS, ADS785WS, ADS790WS, ADS795WS, ADS798SM, ADS800AT, ADS815EI, ADS830AT, ADS830WS, ADS832WS, ADS845MC и ADS920MC.

32. Соединение по п.26, где оптический краситель выбран из группы, состоящей из:





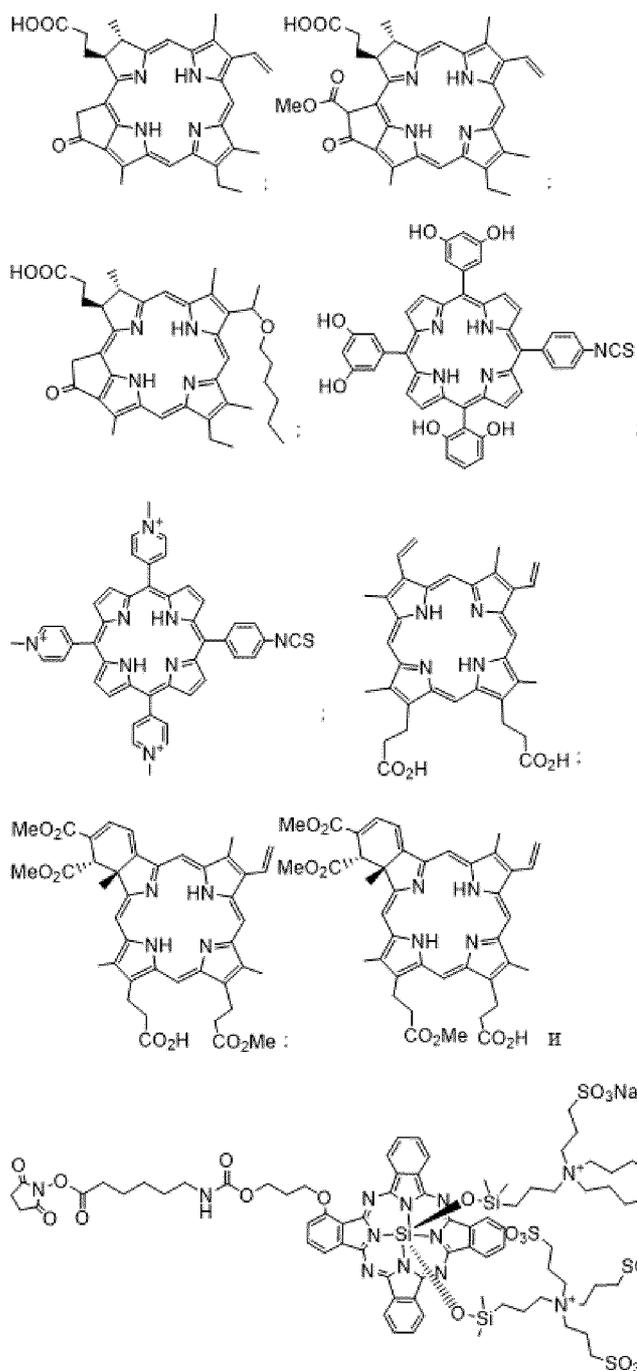
И



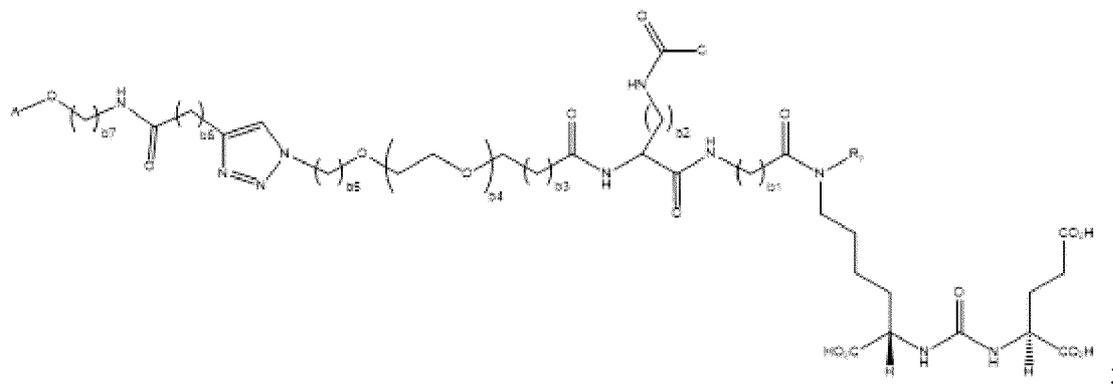
33. Соединение по п.1, где С включает краситель, пригодный для применения в фотоакустической визуализации.

34. Соединение по п.1, где С включает фотосенсибилизатор

35. Соединение по п.34, где фотосенсибилизатор из группы, состоящей из:



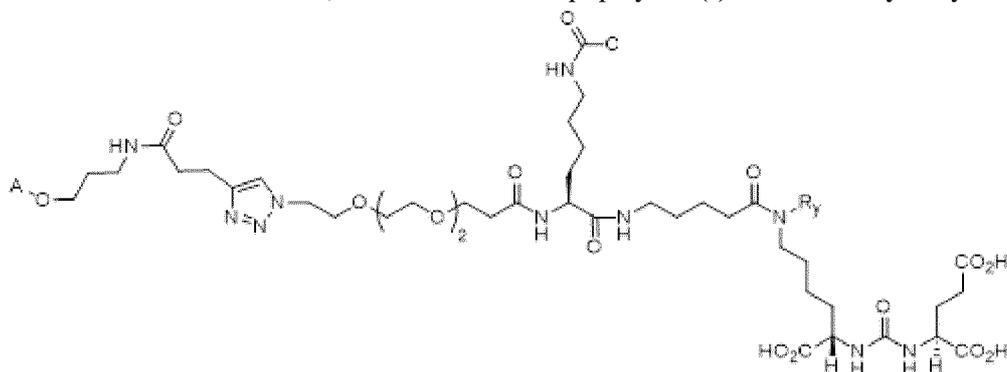
36. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



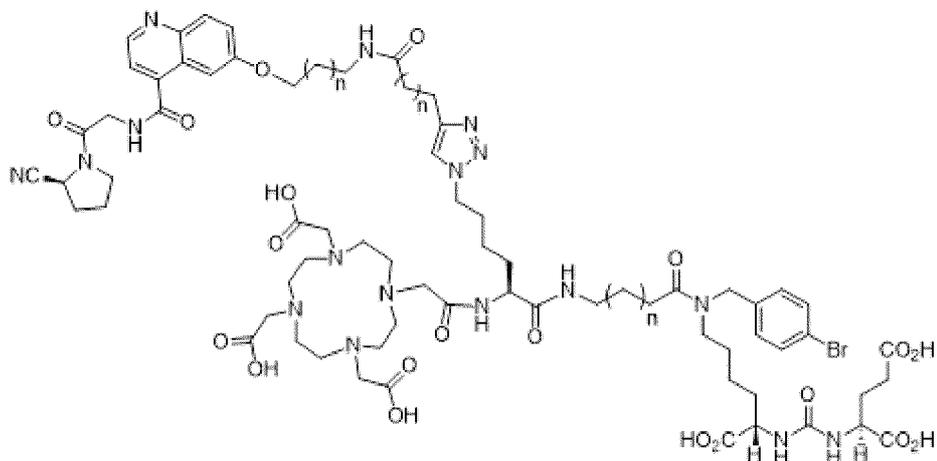
где каждый из  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $b_4$ ,  $b_5$ ,  $b_6$  и  $b_7$  независимо представляет собой целое число,

выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

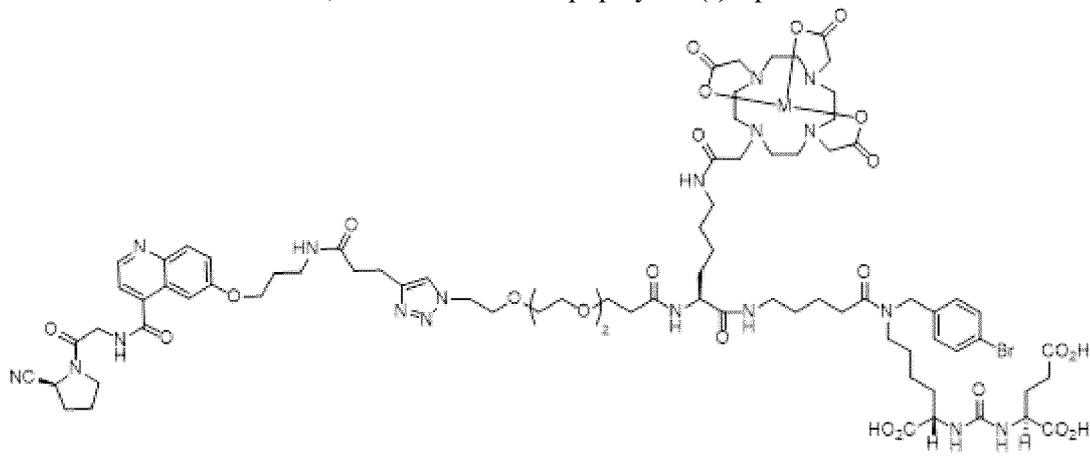
37. Соединение по п.36, где соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



или

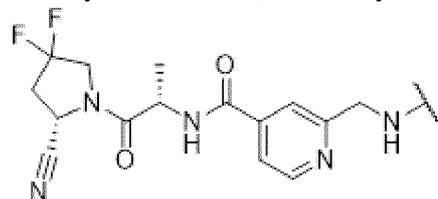


38. Соединение по п.37, где соединение формулы (I) представляет собой:



где М выбран из группы, состоящей из  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{64}\text{Cu}$ .

39. Соединение по п.10, где каждый из А и В представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:





изображения.

45. Способ ингибирования белка активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифического мембранного антигена (PSMA), причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-41 или пп.51-91, или его фармацевтической композиции.

46. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с белком активации фибробластов- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ ) и/или простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-41 или пп.51-91 или его фармацевтической композиции, где соединение формулы (I-IV) содержит радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для лучевой терапии.

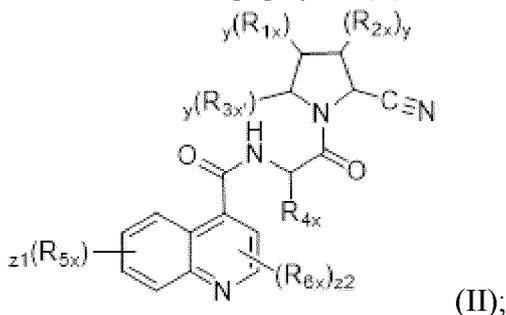
47. Способ по п.46, где (FAP- $\alpha$ )-связанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания; заболеваний, характеризующихся ремоделированием тканей и/или хроническим воспалением; нарушений, вовлекающих эндокринологическую дисфункцию и нарушений свертывания крови.

48. Способ по п.47, где пролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака яичника, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака почки, рака легкого, меланомы, фибросаркомы, саркомы костей и соединительной ткани, почечноклеточного рака, гигантоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы.

49. Способ по п.46, где заболевание или нарушение, связанное с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака почек, рака головы, рака шеи, рака головы и шеи, рака легкого, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака пищевода, рака желудка, лейкоза/лимфомы, рака тела матки, рака кожи, эндокринного рака, рака мочевыводящих путей, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного рака, рака яичника, рака шейки матки, аденом и новообразованных сосудов опухоли.

50. Способ по п.49, где заболевание или нарушение, связанное с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), включает рак предстательной железы.

51. Соединение формулы (II):



где каждый  $y$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы,

состоящей из 0, 1 и 2;

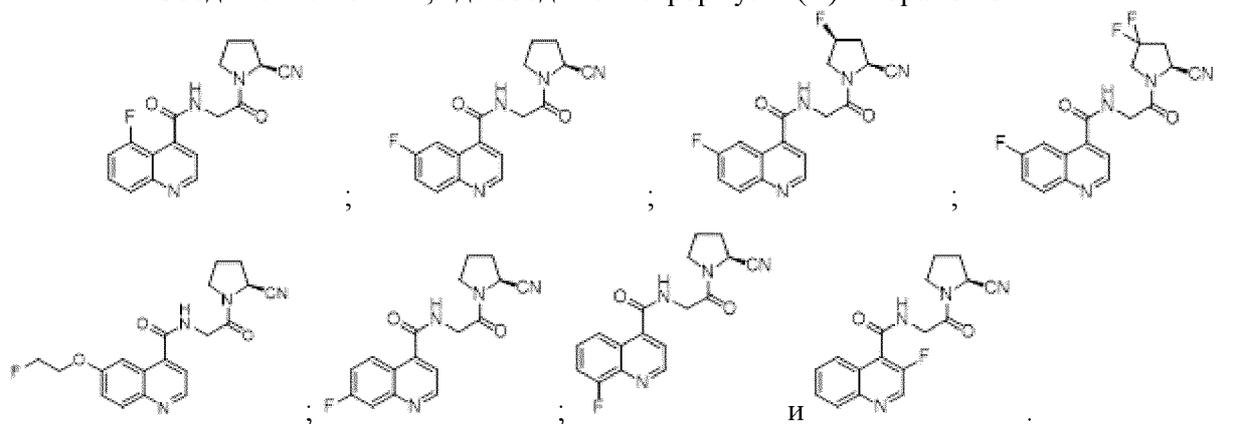
каждый из  $R_{1x}$ ,  $R_{2x}$  и  $R_{3x}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-S-C_{1-6}$ алкила;

$R_{4x}$  выбран из группы, состоящей из H, прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила,  $-(CH_2)_{q4}$ -арила и гидроксил-замещенного прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкила, где  $q4$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

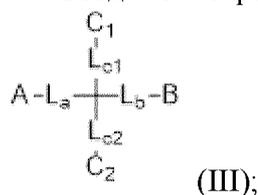
каждый из  $R_{5x}$  и  $R_{6x}$  независимо представляет собой H, галоген или  $-O-(CH_2)_{z1}-X_a$ , где  $z1$  представляет собой целое число от 0 до 4,  $z2$  представляет собой целое число от 0 до 2,  $z3$  представляет собой целое число от 1 до 6, и  $X_a$  представляет собой галоген, при условии, что  $R_{5x}$  и  $R_{6x}$  не могут быть оба H одновременно;

и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

52. Соединение по п.51, где соединение формулы (II) выбрано из:



53. Соединение формулы (III):



где:

A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

B отсутствует или представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , где A и B могут быть одинаковыми или разными;

$C_1$  может отсутствовать или присутствовать и, когда он присутствует, представляет собой хелатирующую группу;

$C_2$  представляет собой простетическую группу;

каждый из  $L_a$  и  $L_b$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с A, B,  $C_1$  и  $C_2$ ;

каждый из  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  независимо представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с A, B,  $L_a$  и  $L_b$ ;

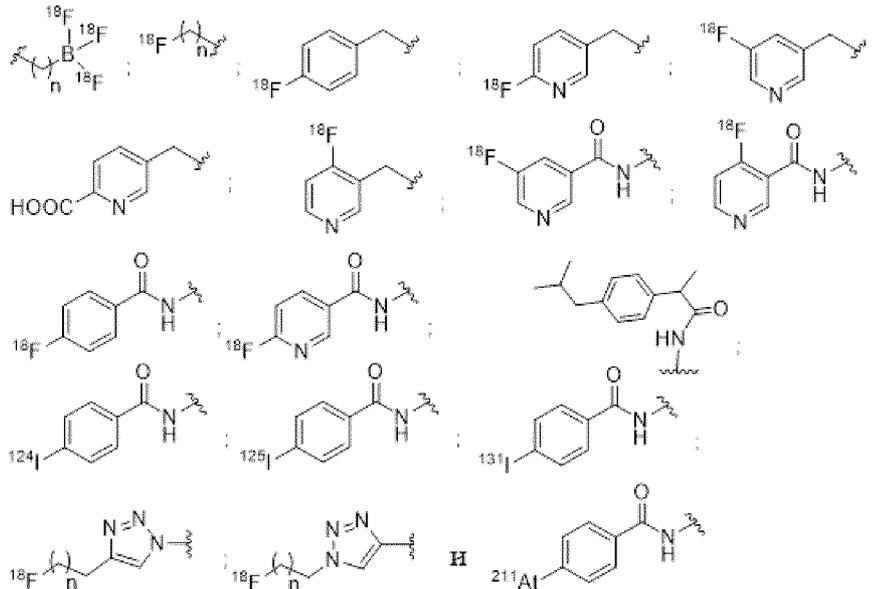
где, если  $C_1$  отсутствует,  $L_{c1}$  также отсутствует и, где, если B отсутствует,  $L_b$  также



целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19 и 20, где каждый атом углерода алкиленовой цепи  может быть замещен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом.

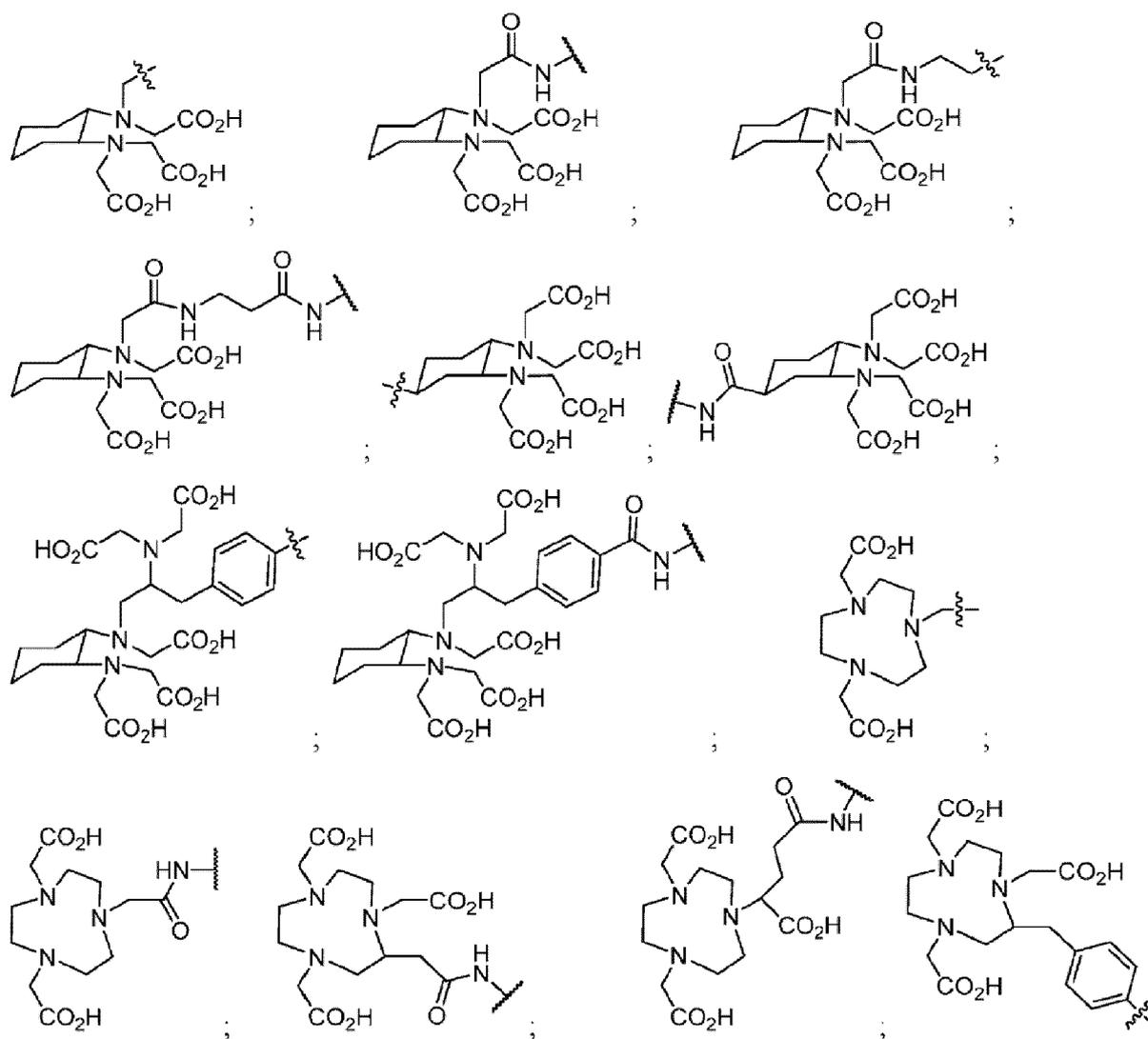
57. Соединение по п.56, где простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

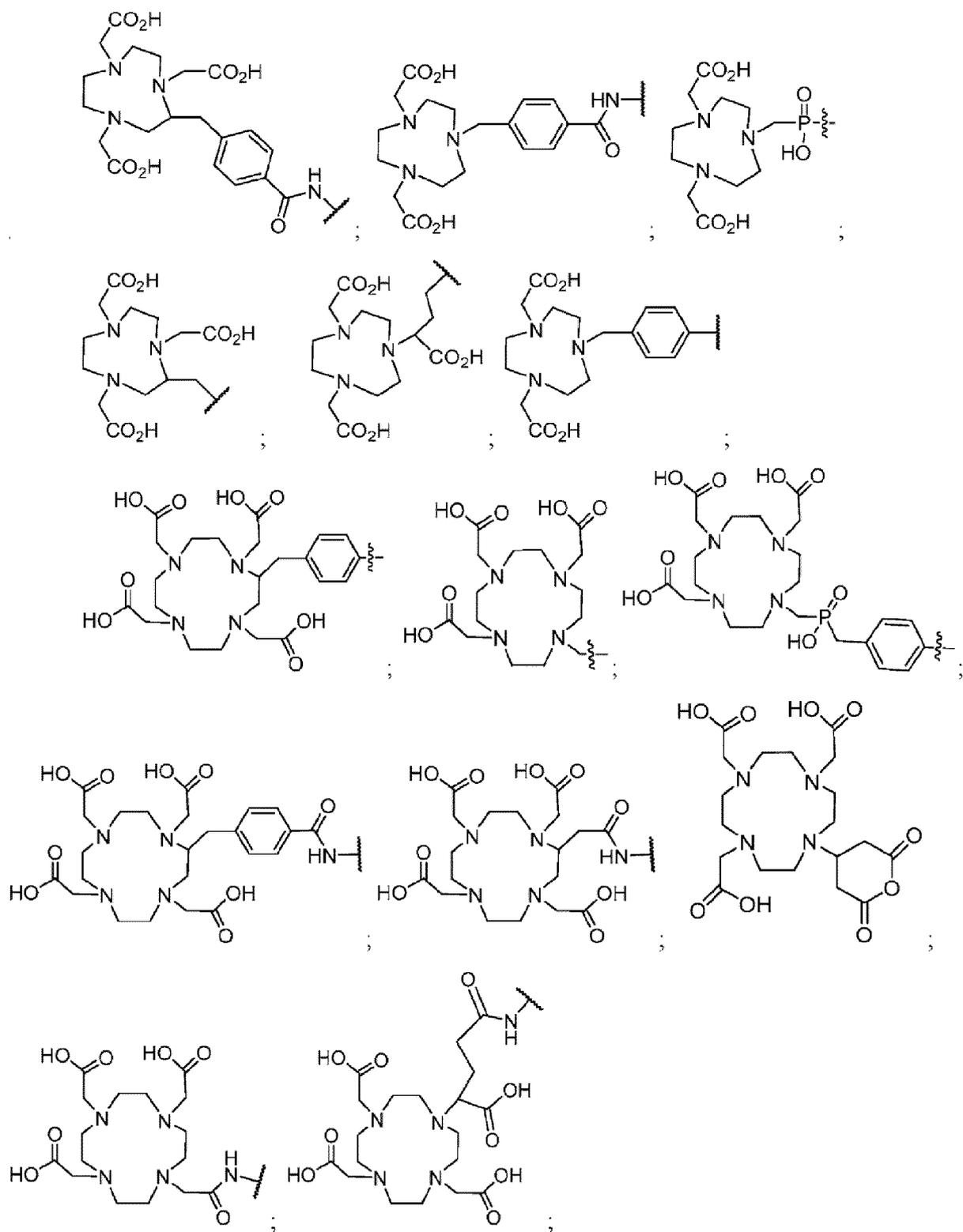


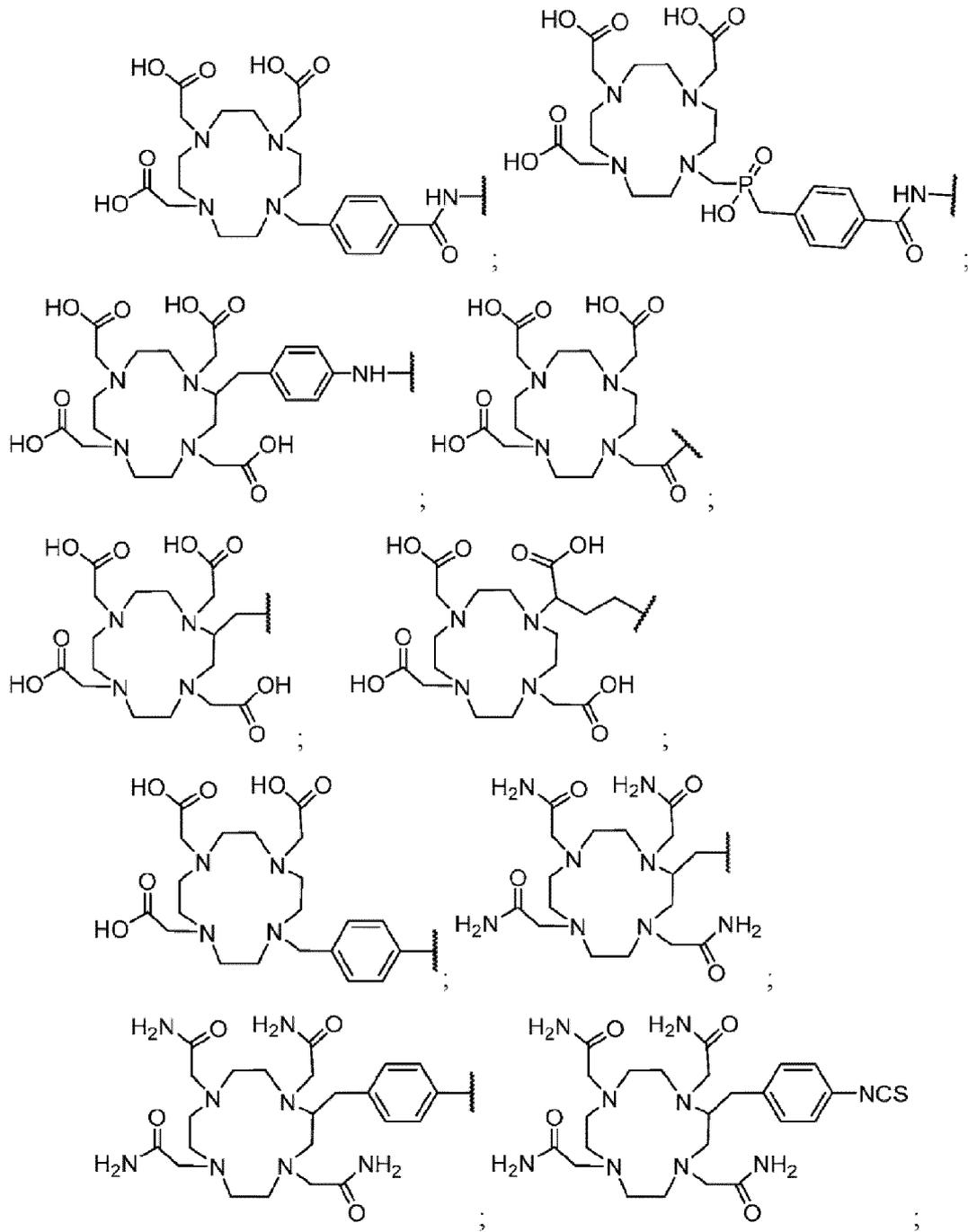
58. Соединение по п.53, где C<sub>1</sub> включает хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTAGA (1,4,7,10-тетраазациклододекан,1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTASA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(2-янтарная кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), CB-DO2A (10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазабисцикло[5.5.2]тетрадекан), DEPA (7-[2-(бис-карбоксиметиламино)этил]-4,10-бис-карбоксиметил-1,4,7,10-тетраазациклододец-1-ил-уксусная кислота), 3p-C-DEPA (2-[(карбоксиметил)][5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота), TCMC (2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетра-(2-карбамонилметил)циклододекан), оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-триазациклододекан-5-S-(4-изотиоцианатбензил)-4,7,10-триуксусная кислота), p-NH<sub>2</sub>-Bn-оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-5-S-(4-аминобензил)-4,7,10-триуксусная кислота), TE2A ((1,8-N,N'-бис-(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан), MM-TE2A, DM-TE2A, CB-TE2A (4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабисцикло[6.6.2]гексадекан), CB-TE1A1P (4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1-(метанфосфоновая кислота)-8-(метанкарбоновая кислота), CB-TE2P (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,8-бис(метанфосфоновая кислота), TETA (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазациклононан-N,N',N''-триуксусная кислота), NODA (1,4,7-триазациклононан-1,4-

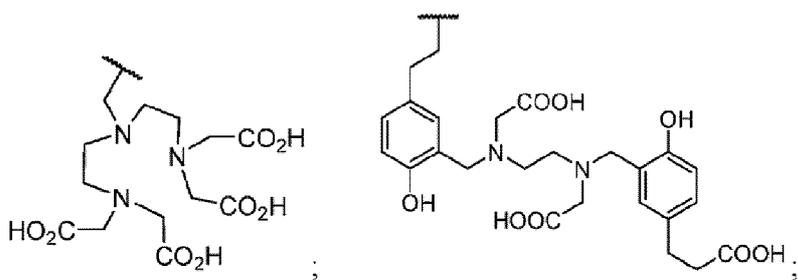
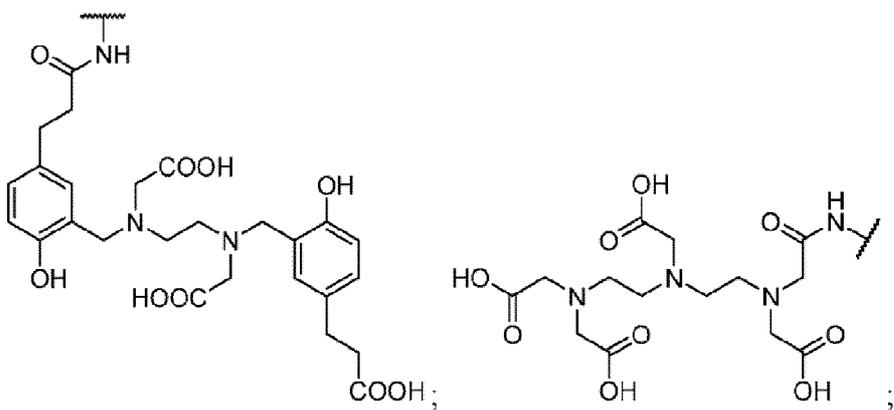
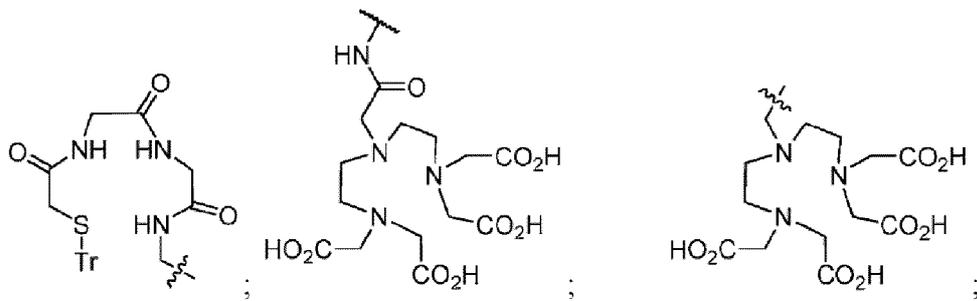
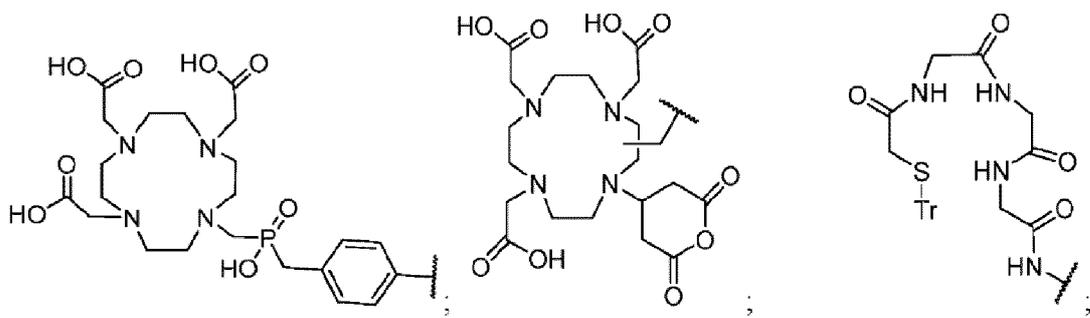
диацетат); NODAGA (1,4,7-триазабициклононан, 1-глутаровая кислота-4,7-уксусная кислота), NOTAGA (1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота, DFO (Десфероксамин), NETA ([4-[2-(бис-карбоксиметиламино)-этил]-7-карбоксиметил-[1.4.7]триазонан-1-ил]-уксусная кислота), TACN-TM (N,N',N'', трис(2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазабициклононан), Diamsar (1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло(6,6,6)эйкозан, 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), Sarar (1-N-(4-аминобензил)-3, 6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), AmBaSar (4-((8-амино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1-иламино)метил)бензойная кислота) и BaBaSar.

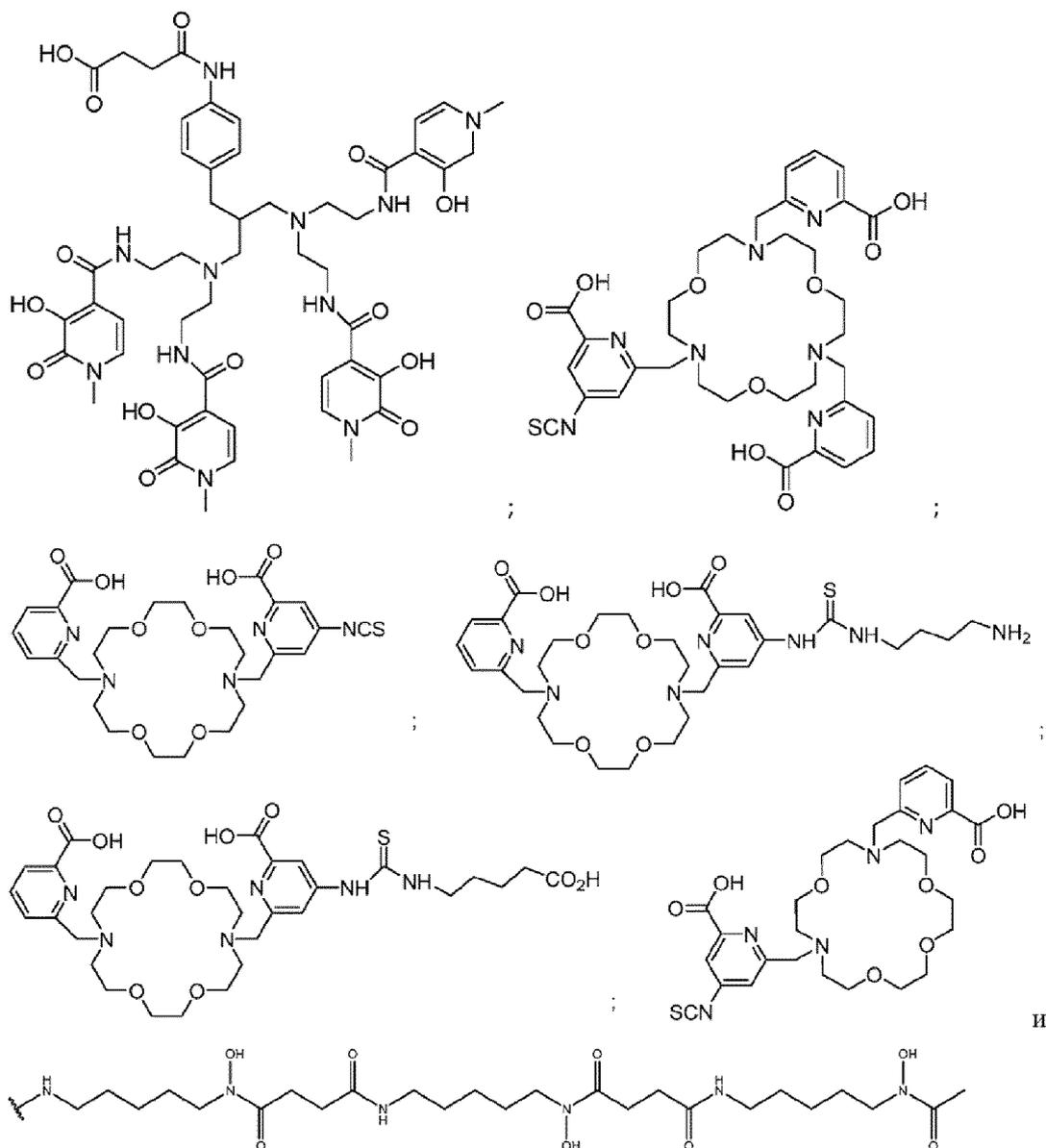
59. Соединение по п.53, где С<sub>1</sub> представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из:







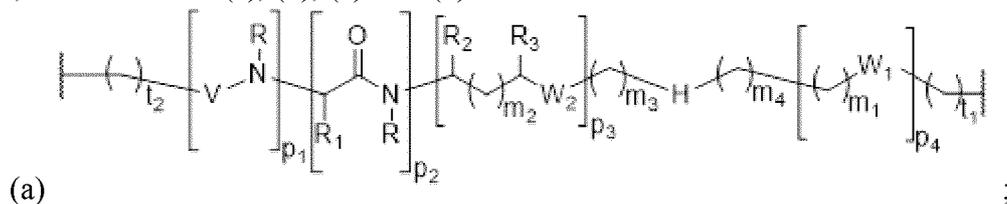




60. Соединение 53, где хелатирующий агент дополнительно содержит радиоактивный металл.

61. Соединение по п.60, где радиоактивный металл выбран из группы, состоящей из  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{115}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{226/227}\text{Th}$ ,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  и  $\text{Sc-}^{18}\text{F}$ .

62. Соединение по п.53, где каждый из  $L_a$ ,  $L_b$ ,  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  индивидуально выбран из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



где:

$p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  могут иметь любой порядок;

каждый из  $t_1$  и  $t_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый из  $p_1$ ,  $p_3$  и  $p_4$  независимо равен 0 или 1;

$p_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и, когда  $p_2$  равен 2 или 3, все  $R_1$  являются одинаковыми или разными;

$m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  и  $m_4$  в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

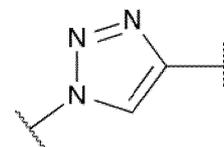
$W_1$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -C(=O)-, -C(=O)-NR- и -NR-C(=O)-;

$W_2$  выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR-, -C(=O)-, -NRC(=O)-, -NR'C(=O)NR-, -NRC(=S)NR'-, -NRC(=O)O-, -OC(=O)NR-, -OC(=O)-, -C(=O)NR-, -NR-C(=O)-, -C(=O)O-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- и -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>q</sub>, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

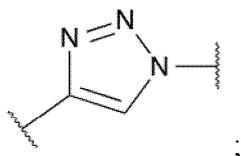
каждый  $R$  или  $R'$  независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил и -OR<sub>4</sub>, где  $R_4$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где  $q$  является таким, как определено непосредственно выше;

H может присутствовать или отсутствовать и, когда он присутствует, он выбран из азотсодержащей гетероалкиленовой цепи, циклического или бициклического

гетероалкильного радикала и триазольного радикала, имеющего структуру

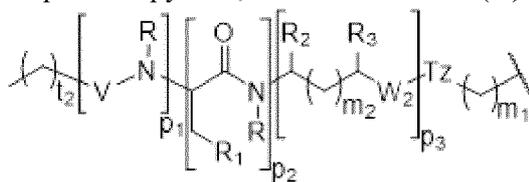


или



каждый  $R_1$  независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил, -C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларил; каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арил и -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, где  $R_5$  выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> арила и C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> алкиларила, где  $R_2$  и  $R_3$  могут быть одинаковыми или разными, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

$V$  выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(S)-, -NRC(O)-, -NRC(S)- и -OC(O)-;



(b)

где  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $Tz$ ,  $W_2$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $V$  являются такими, как определено в

настоящем описании выше;

(с)  $-L_1-$ ,  $-L_2-L_3-$  или  $-L_1-L_2-L_3-$ , где:

$L_1$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

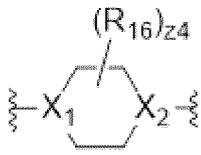
$L_2$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$  и

$L_3$  представляет собой  $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

где каждый  $q$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше; и

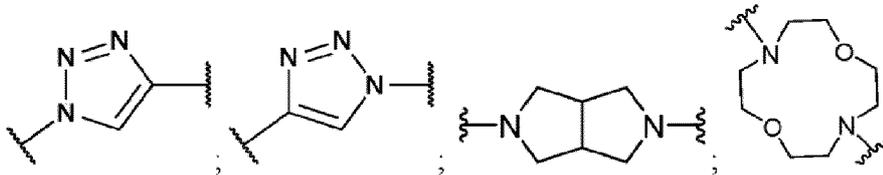
(d)  $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$  или  $-NR-(CH_2)_q-O-$ ; где каждый из  $q$  и  $R$  является таким, как определено в настоящем описании выше; и  $R_6$  представляет собой  $H$  или  $-COOR_5$ .

63. Соединение по п.62, где  $H$  выбран из:

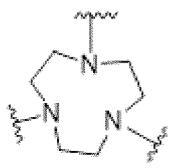


; где каждый из  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой  $-CH-$  или  $N$ ; каждый  $R_{16}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C(=O)-OR_{17}$ , где  $R_{17}$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил;

$-N(R_{18})-(CH_2)_{Z5}-N(R_{19})-$ ; где каждый из  $R_{18}$  и  $R_{19}$  независимо представляет собой  $H$  или  $C_1-C_4$  алкил и  $Z5$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

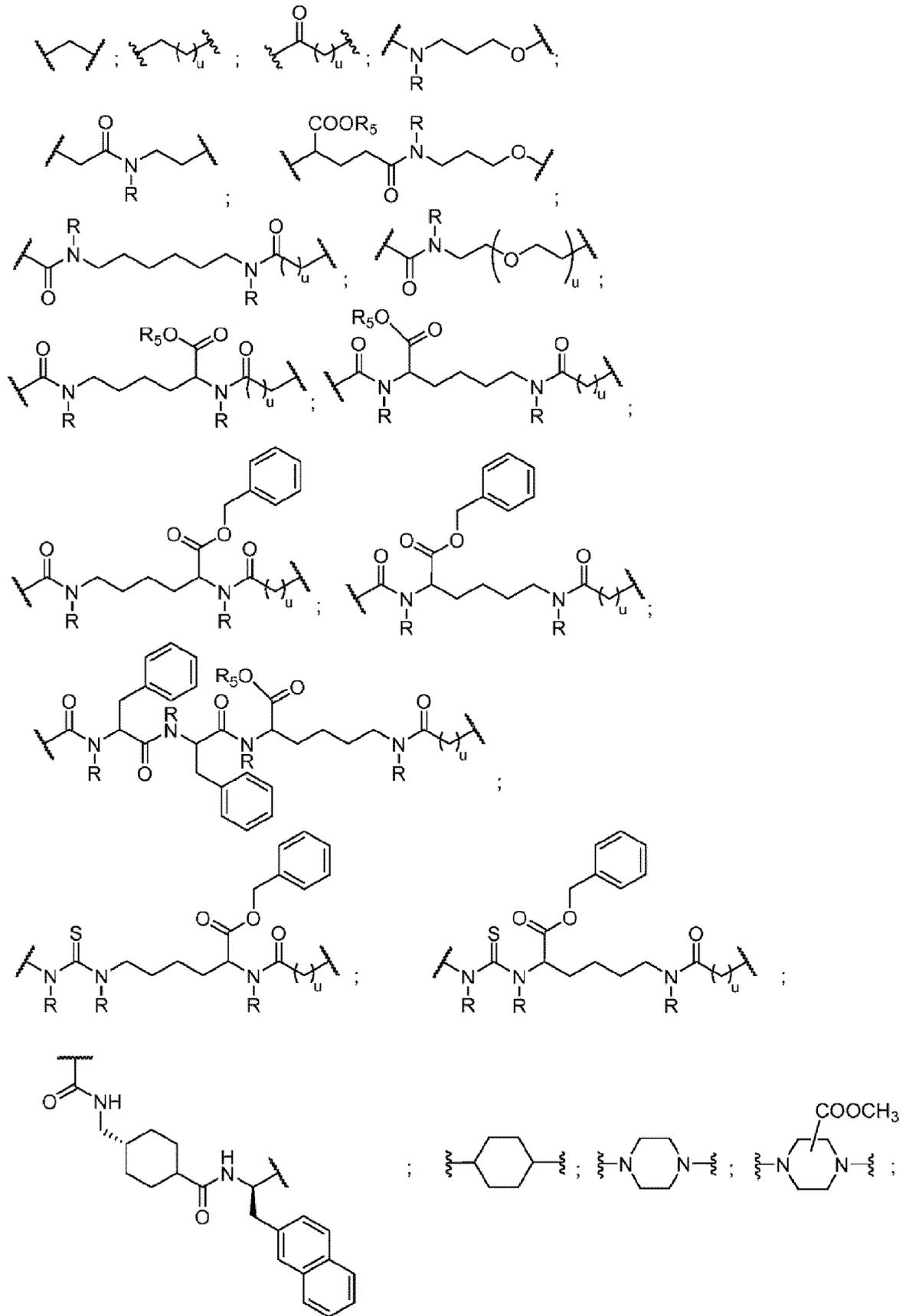


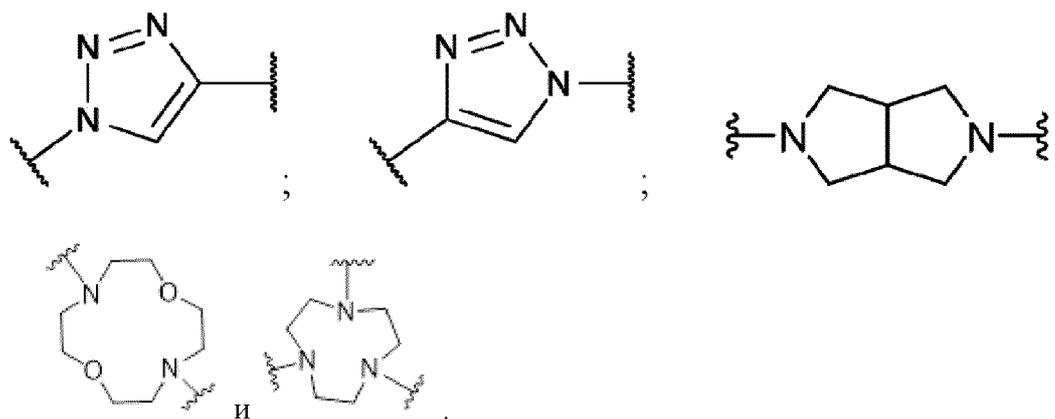
и



64. Соединение по п.62, где один или несколько из  $L_a$ ,  $L_b$ ,  $L_{c1}$  и  $L_{c2}$  включают один или несколько элементов, выбранных из:

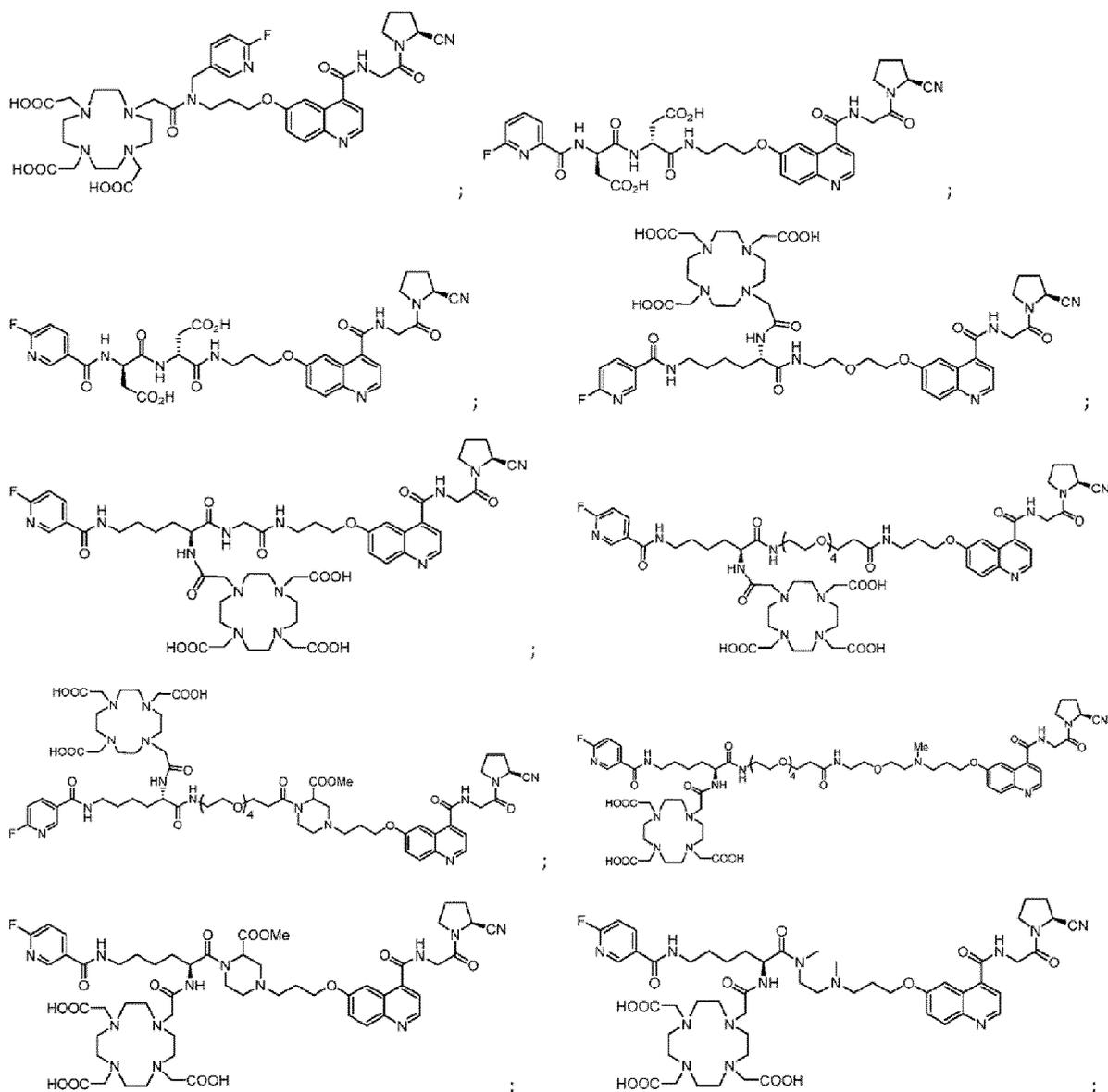
\

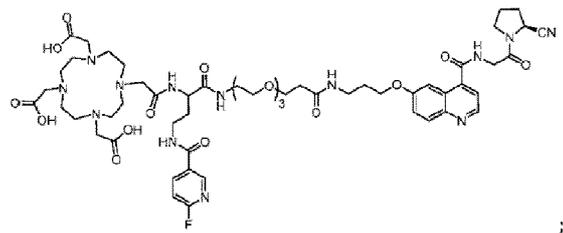
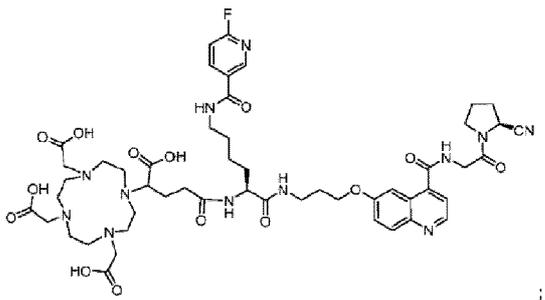
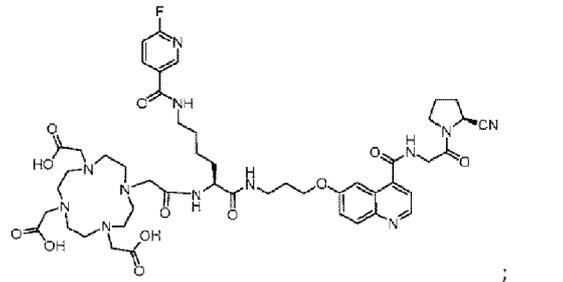
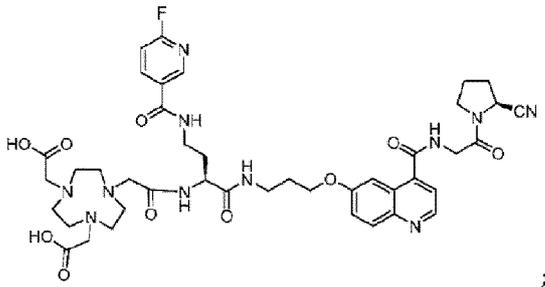
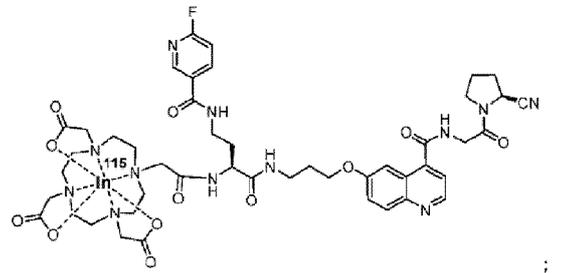
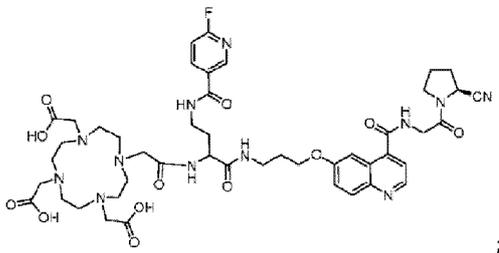
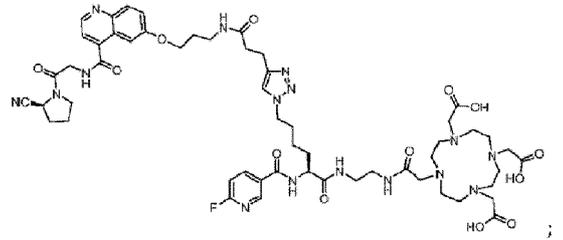
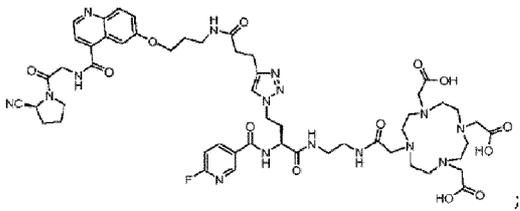
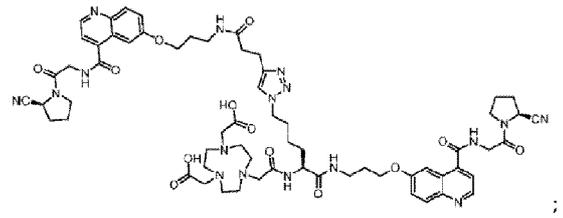
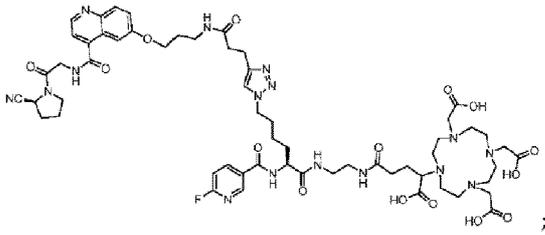


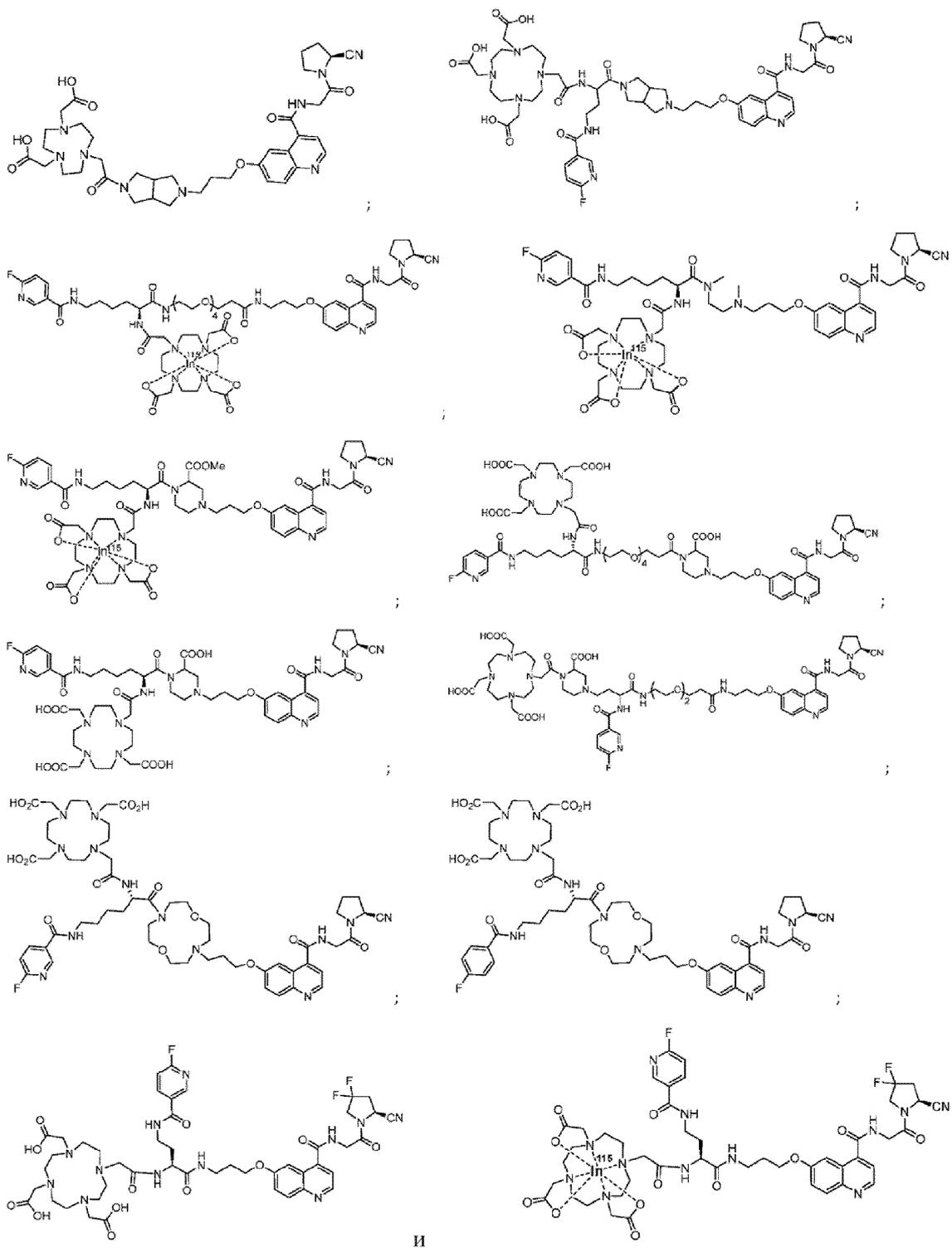


где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше.

65. Соединение по п.53, где соединение формулы (III) выбрано из:

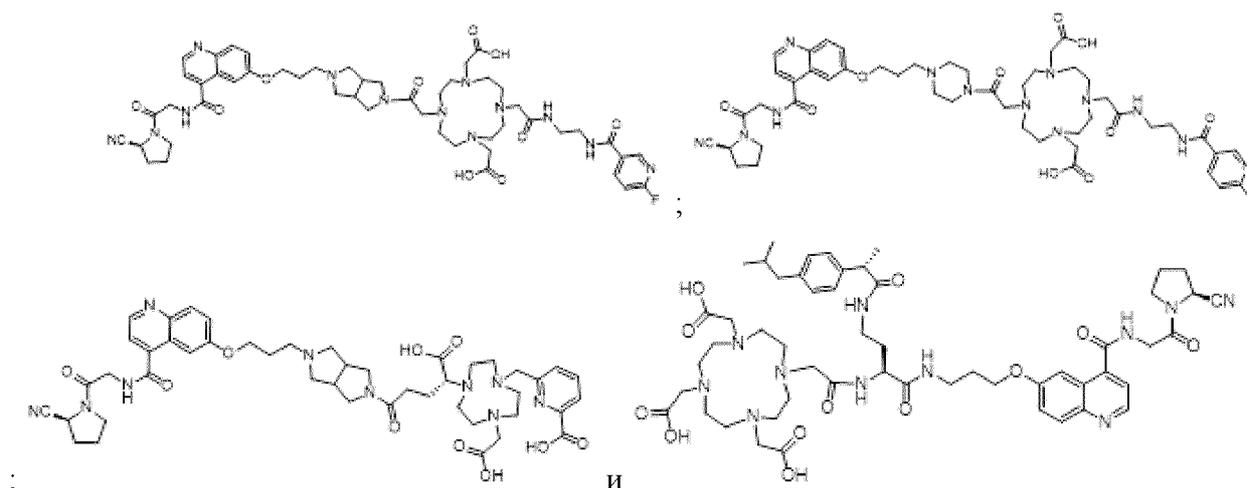




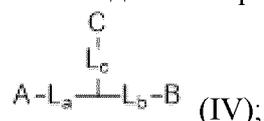


66. Соединение по п.53, где простетическая группа  $C_2$  ковалентно связана с хелатирующей группой  $C_1$ .

67. Соединение по п.66, где соединение выбрано из:



68. Соединение формулы (IV):



где:

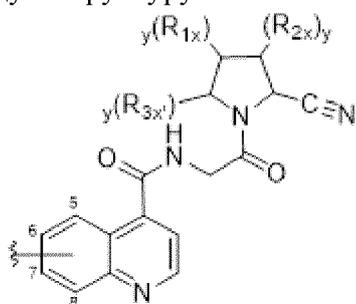
A представляет собой часть, нацеливающую на белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ );

B представляет собой часть, нацеливающую на простатспецифический мембранный антиген (PSMA);

C представляет собой любую оптическую или радиоактивно меченную группу, подходящую для оптической визуализации, фотоакустической визуализации, визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализации с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) или лучевой терапии; и

каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  представляет собой бифункционализированный линкер, способный образовывать химическую связь с другим из них и с A, B и C, соответственно и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

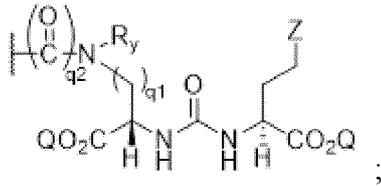
69. Соединение по п.68, где A представляет собой часть, нацеливающую на FAP- $\alpha$ , имеющую структуру:



где  указывает на точку присоединения связывающего FAP- $\alpha$  лиганда к линкеру  $L_a$  и/или  $L_b$ , где точка присоединения может находиться на любом из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые

соли.

70. Соединение по п.68, где В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:



где:

Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ;

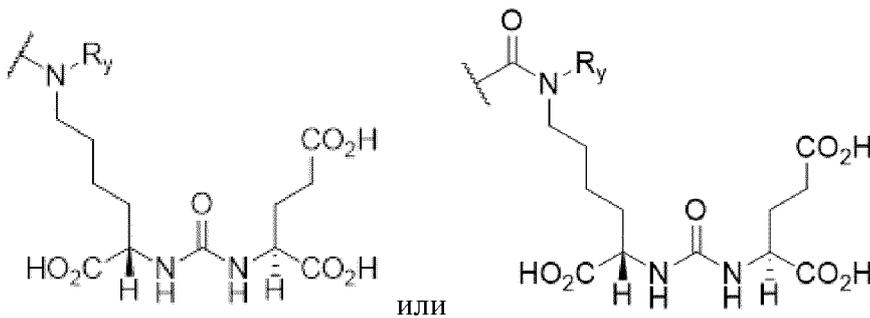
Q представляет собой H или защитную группу;

$q_1$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5;

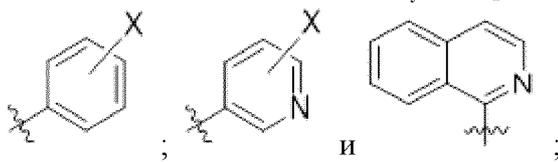
$q_2$  представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1; и

$R_y$  независимо представляет собой H или  $-(\text{CH}_2)_{q_3}-R_{y1}$ , где  $q_3$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и  $R_{y1}$  выбран из группы, состоящей из замещенного арила, замещенного пиридина и незамещенного изохинолина.

71. Соединение по п.70, где В представляет собой часть, нацеливающую на PSMA, имеющую следующую структуру:



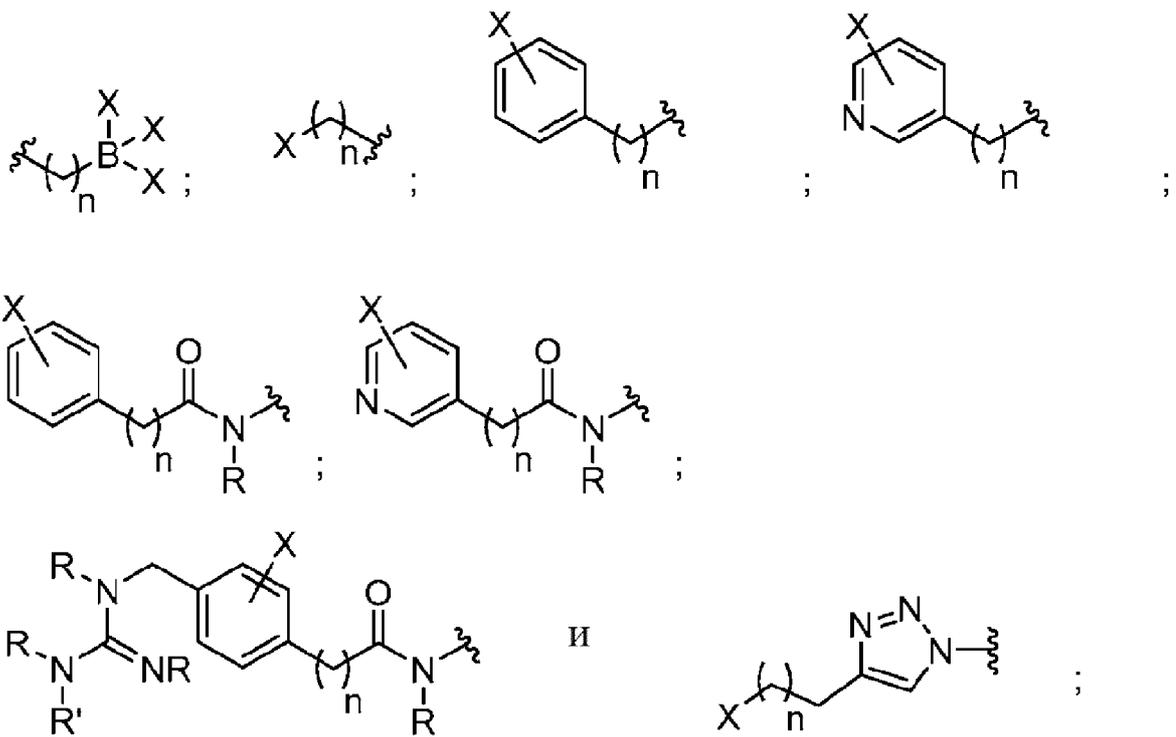
72. Соединение по п.71, где  $R_{y1}$  выбран из группы, состоящей из:



где X независимо выбран из группы, состоящей из Br,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{80m}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , I,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , At и  $^{211}\text{At}$ .

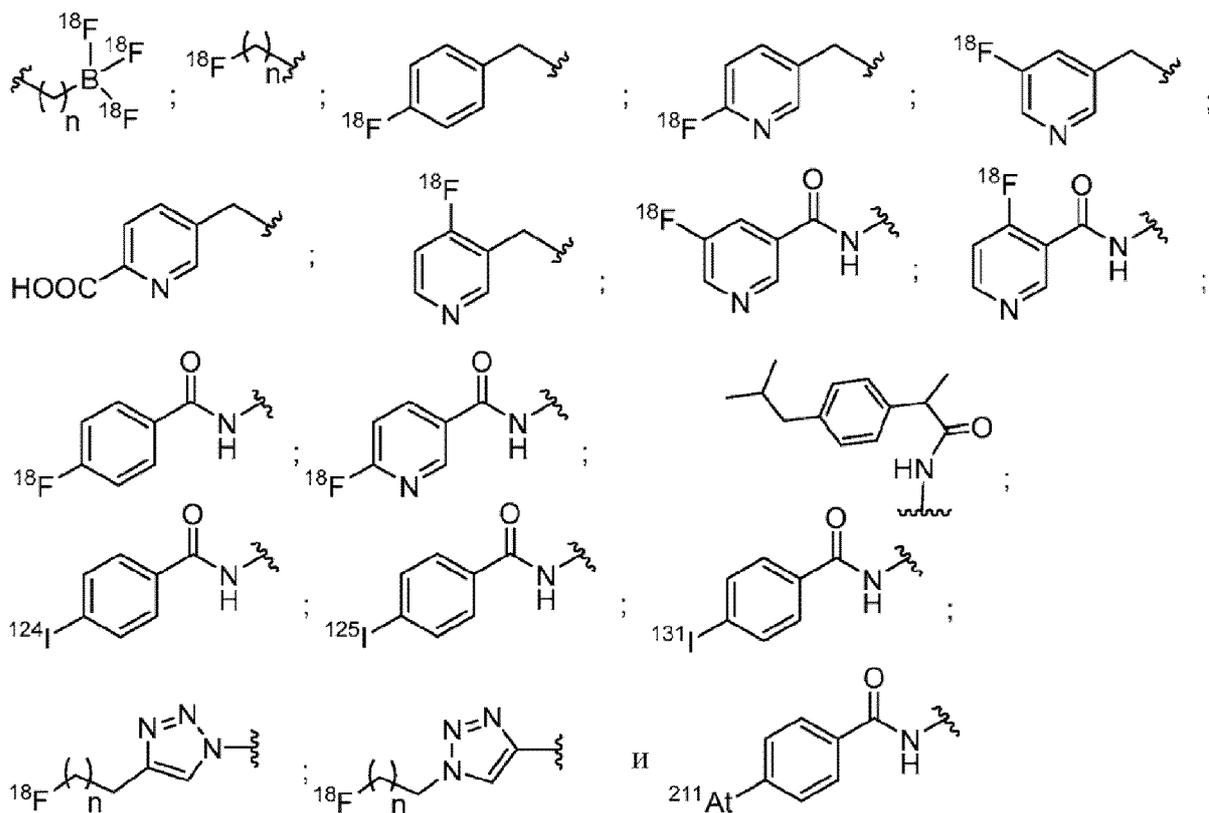
73. Соединение по п.68, где С представляет собой радиоактивно меченную простетическую группу, содержащую радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ .

74. Соединение по п.73, где радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:



где каждый X независимо представляет собой радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{211}\text{At}$ ; каждый R и R' является таким, как определено в настоящем описании выше; и каждый n независимо представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

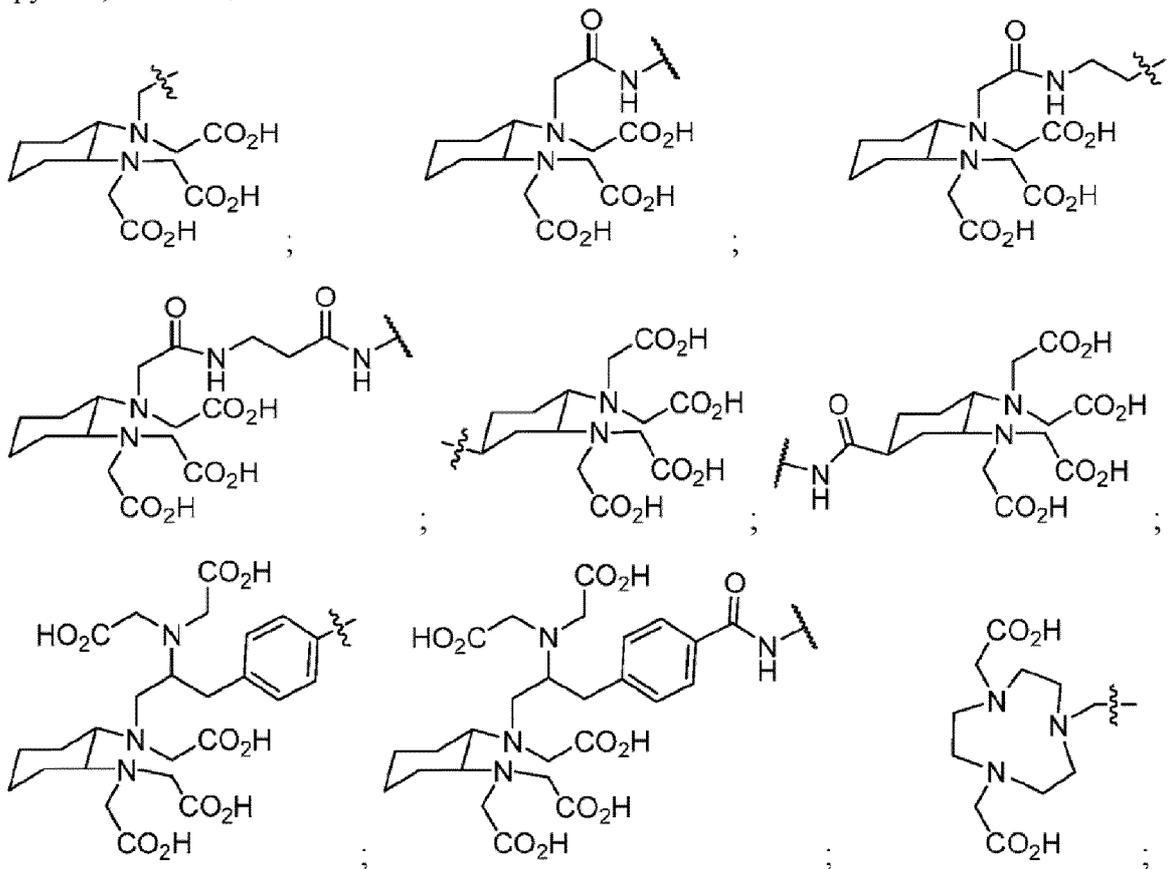
75. Соединение по п.74, где радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

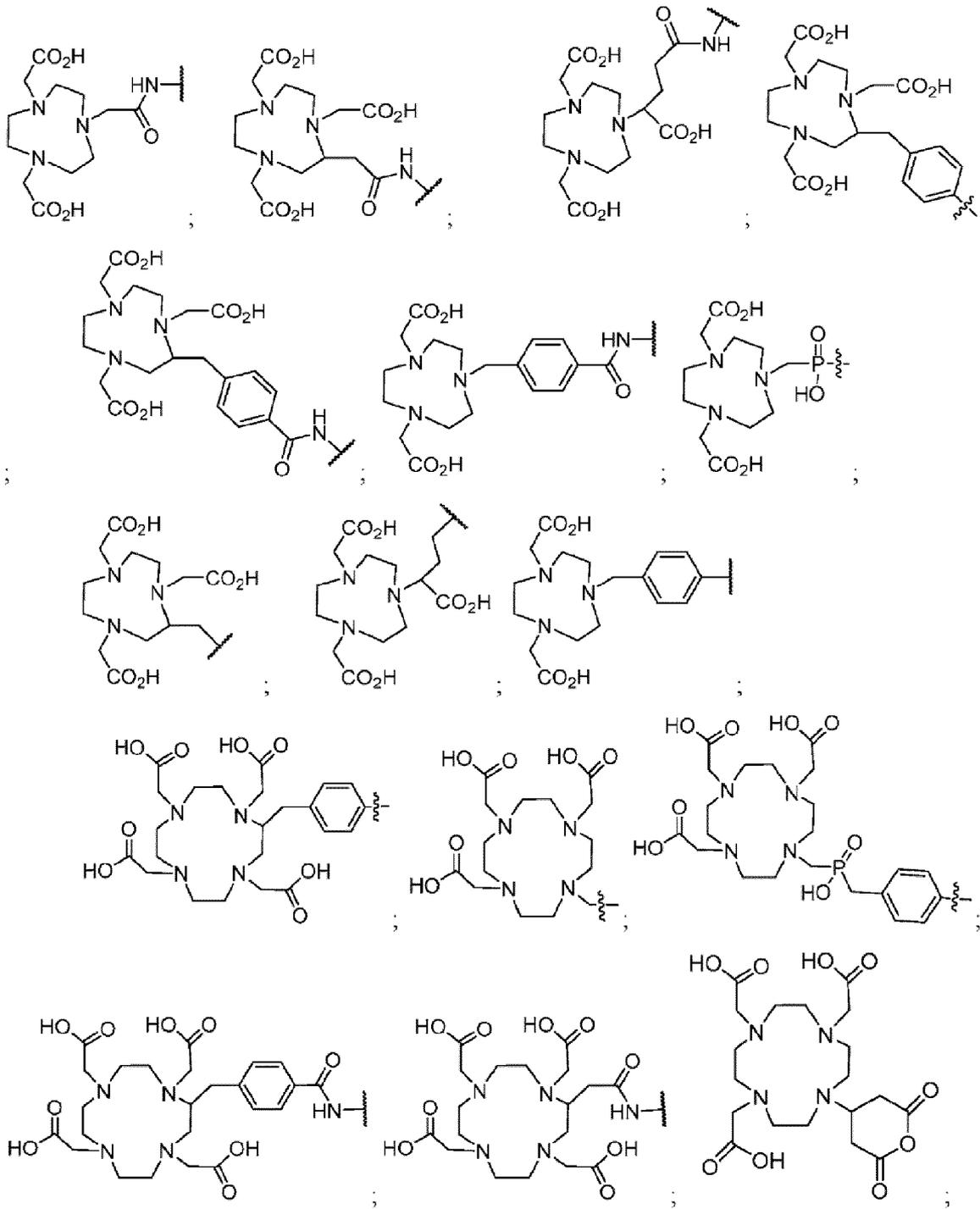


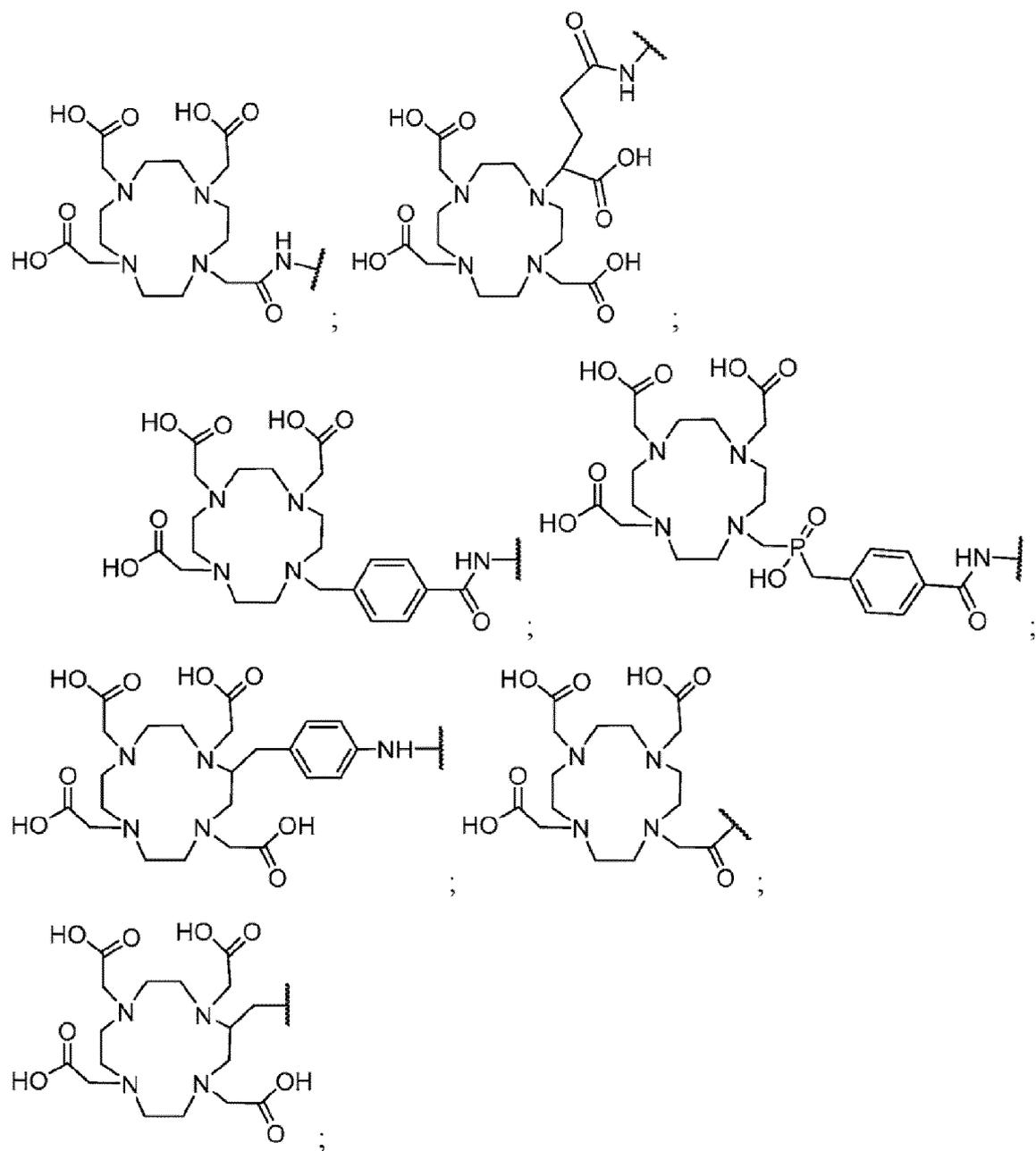
76. Соединение по п.68, где  $C_1$  включает хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTAGA (1,4,7,10-тетраазациклододекан,1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTASA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(2-янтарная кислота)-4,7,10-триуксусная кислота), СВ-DO2A (10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазабицикло[5.5.2]тетрадекан), DEPA (7-[2-(бис-карбоксиметиламино)этил]-4,10-бис-карбоксиметил-1,4,7,10-тетраазациклододец-1-ил-уксусная кислота), 3p-C-DEPA (2-[(карбоксиметил)][5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота), TCMC (2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетра-(2-карбамонилметил)циклододекан), оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-триазациклододекан-5-S-(4-изотиоцианатбензил)-4,7,10-триуксусная кислота), p-NH<sub>2</sub>-Bn-оксо-DO3A (1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-5-S-(4-аминобензил)-4,7,10-триуксусная кислота), TE2A ((1,8-N,N'-бис-(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан), MM-TE2A, DM-TE2A, СВ-TE2A (4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан), СВ-TE1A1P (4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1-(метанфосфоновая кислота)-8-(метанкарбоновая кислота), СВ-TE2P (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,8-бис(метанфосфоновая кислота), TETA (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазациклононан-N,N',N''-триуксусная кислота), NODA (1,4,7-триазациклононан-1,4-диацетат); NODAGA (1,4,7-триазациклононан,1-глутаровая кислота-4,7-уксусная кислота),

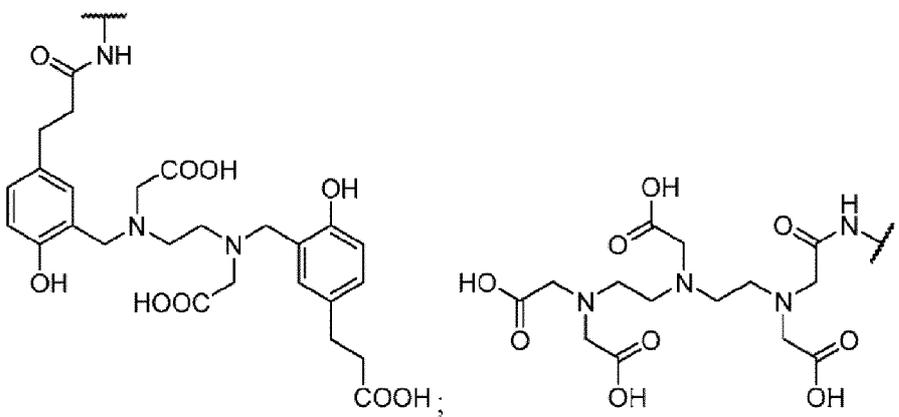
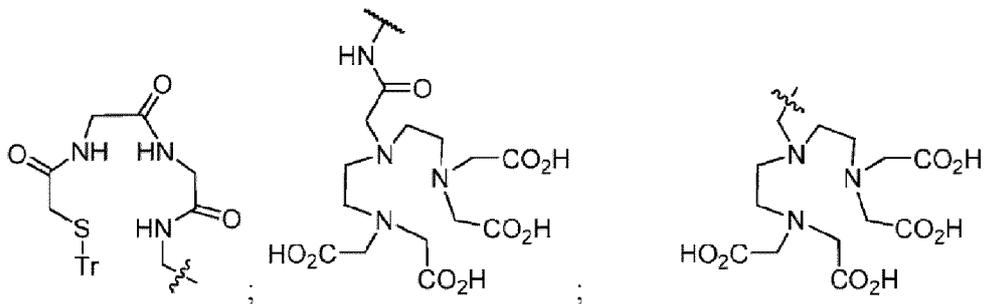
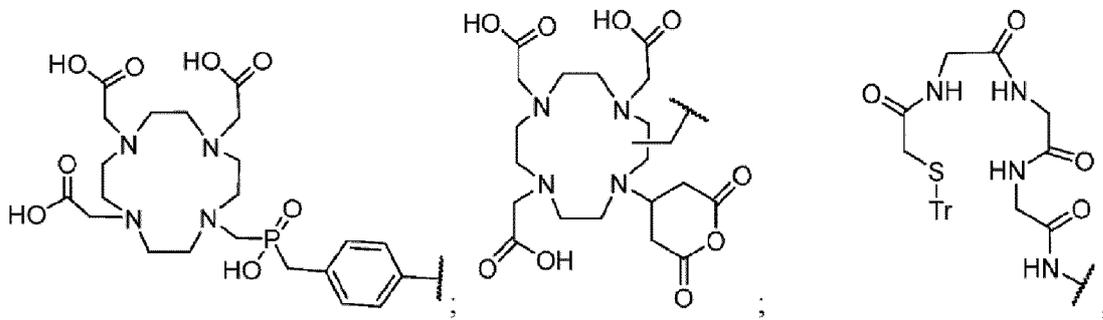
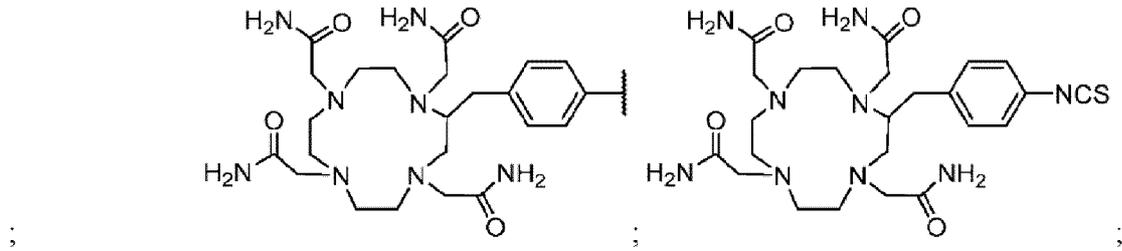
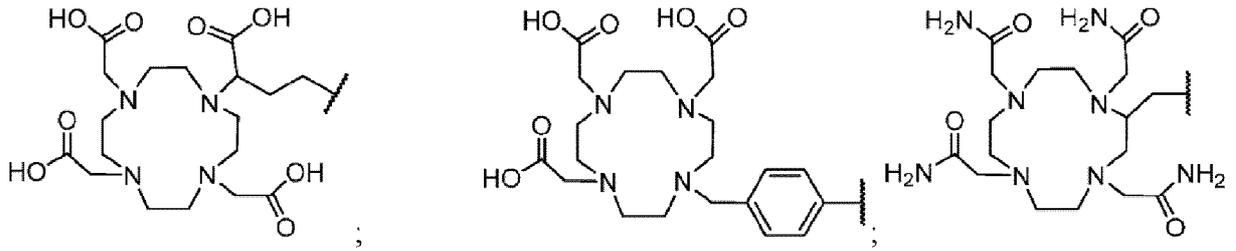
NOTAGA (1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота, DFO (Десфероксамин), NETA ([4-[2-(бис-карбоксиметиламино)-этил]-7-карбоксиметил-[1.4.7]триазонан-1-ил}-уксусная кислота), TACN-ТМ (N, N',N'', трис(2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазабициклононан), Diamsar (1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло(6,6,6)эйкозан, 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), Sarar (1-N-(4-аминобензил)-3, 6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1,8-диамин), AmBaSar (4-((8-амино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]эйкозан-1-иламино)метил)бензойная кислота) и BaBaSar.

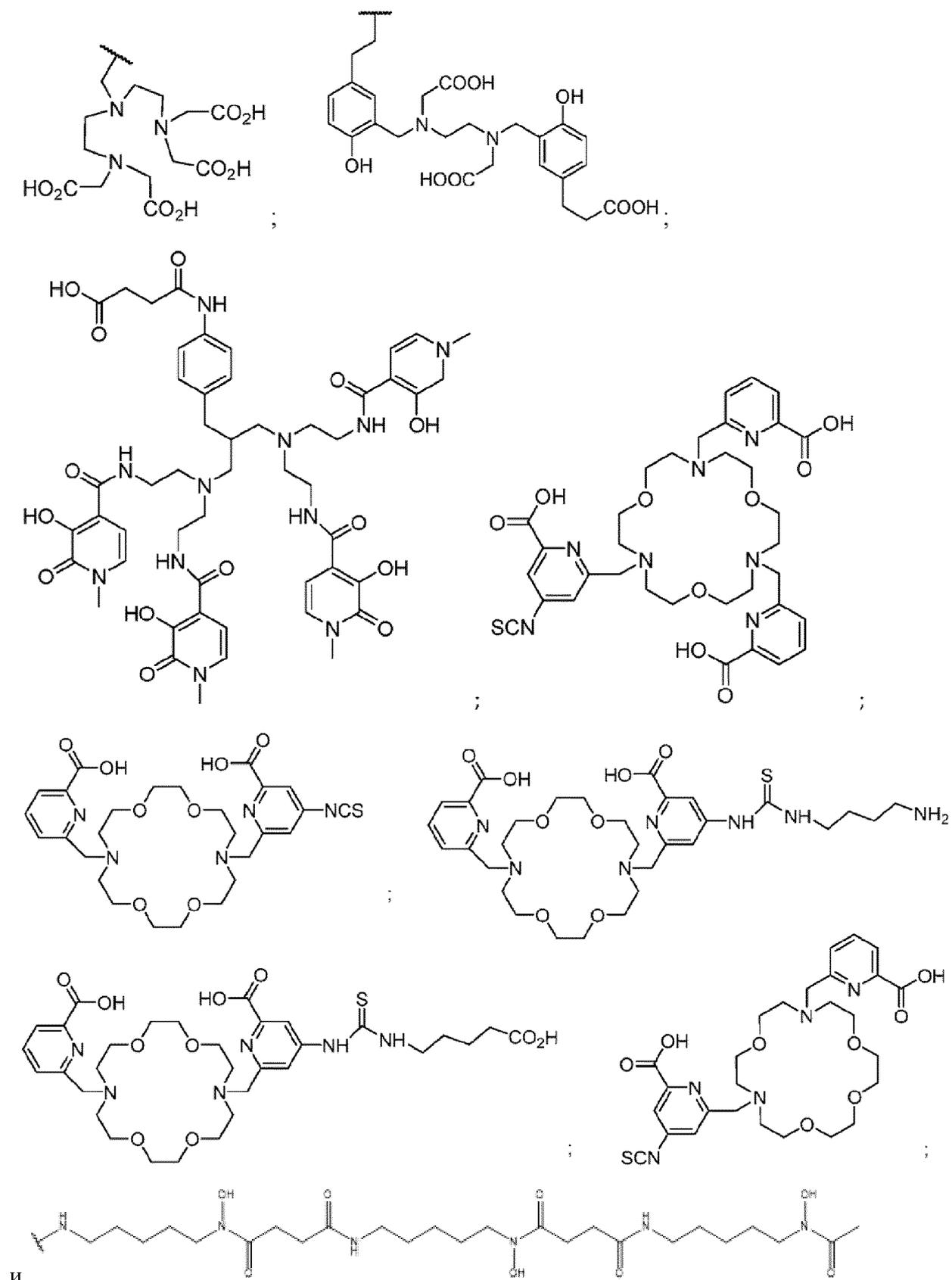
77. Соединение по п.68, где С представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из:











78. Соединение по п.68, где хелатирующий агент дополнительно содержит радиоактивный металл.

79. Соединение по п.78, где радиоактивный металл выбран из группы, состоящей из  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{115}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{226/227}\text{Th}$ ,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  и  $\text{Sc-}^{18}\text{F}$ .

80. Соединение по п.68, где С включает оптический краситель.

81. Соединение по п.80, где оптический краситель включает флуоресцентный краситель.

82. Соединение по п.81, где флуоресцентный краситель включает флуоресцентный краситель, который имеет испускание в ближней инфракрасной области спектра.

83. Соединение по п.81, где флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из полиметинового красителя, кумаринового красителя, ксантенового красителя и бор-дипиррометенового (BODIPY) красителя.

84. Соединение по п.83, где полиметиновый краситель выбран из группы, состоящей из карбоцианинового красителя, индокарбоцианинового красителя, оксикарбоцианинового красителя, тиакарбоцианинового красителя и мероцианинового красителя.

85. Соединение по п.83, где ксантеновый краситель выбран из группы, состоящей из флуоресцеинового красителя и кумаринового красителя.

86. Соединение по п.83, где флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из:

BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TR, BODIPY TMR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650 и BODIPY 650/665;

Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7 и Cy7.5;

VivoTag-645, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, VivoTag-800;

Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680, Alexa Fluor 700, Alexa Fluor 750 и AlexaFluor790;

Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780;

DyLight 350, DyLight 405, DyLight 488, DyLight 547, DyLight 550, DyLight 594, DyLight 633, DyLight 647, DyLight 650, DyLight 680, DyLight 755 и DyLight 800;

HiLyte Fluor 405, HiLyte Fluor 488, HiLyte Fluor 532, HiLyte Fluor 555, HiLyte™ Fluor 594, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750;

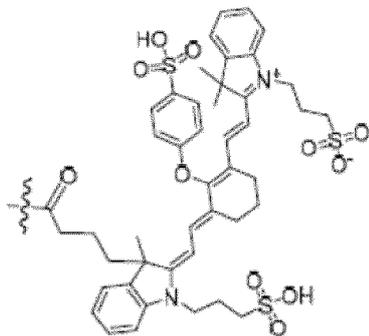
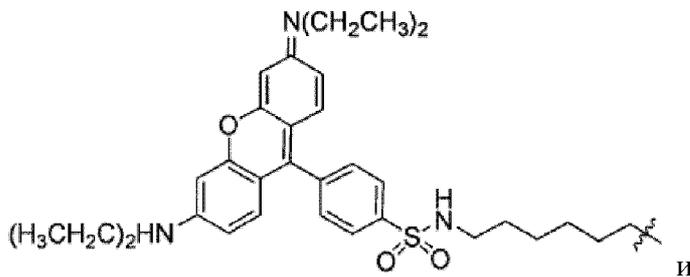
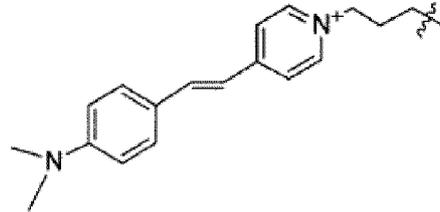
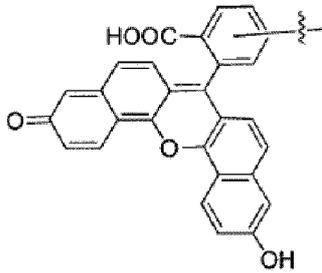
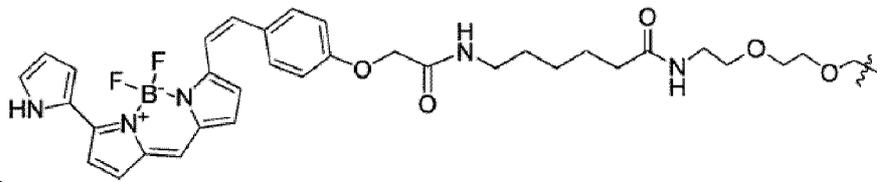
IR800 (диметил{4-[1,5,5-трис(4-диметиламинофенил)-2,4-пентадиенилиден]-2,5-циклогексадиен-1-илиден}аммония перхлорат),

IRDye 650, IRDye 680RD, IRDye 680LT, IRDye 700, IRDye 700DX, IRDye 750, IRDye 800, IRDye 800CW, IRDye 800RS; и

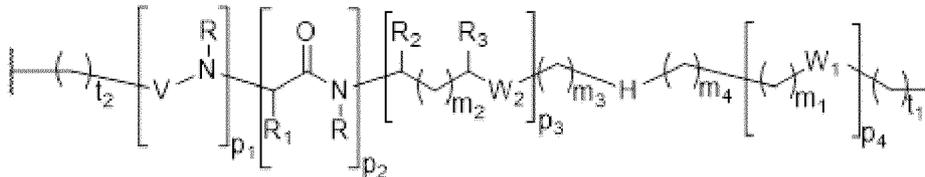
ADS1065A, ADS1075A, ADS775MI, ADS775MP, ADS775PI, ADS775PP, ADS780HO, ADS780WS, ADS785WS, ADS790WS, ADS795WS, ADS798SM, ADS800AT, ADS815EI, ADS830AT, ADS830WS, ADS832WS, ADS845MC и ADS920MC.

87. Соединение по п.80, где оптический краситель выбран из группы, состоящей из:





88. Соединение по п.68, где каждый из  $L_a$ ,  $L_b$  и  $L_c$  индивидуально выбран из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



(a)

где:

$p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  могут иметь любой порядок;

каждый из  $t_1$  и  $t_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый из  $p_1$ ,  $p_3$  и  $p_4$  независимо равен 0 или 1;

$p_2$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и, когда  $p_2$  равен 2 или 3, все  $R_1$  являются одинаковыми или разными;

каждый из  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  и  $m_4$  представляет собой целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

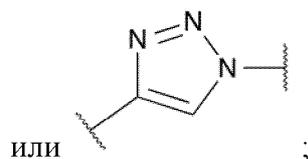
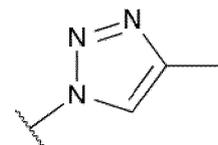
$W_1$  выбран из группы, состоящей из связи,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR-$  и  $-NR-C(=O)-$ ;

$W_2$  выбран из группы, состоящей из связи,  $-S-$ ,  $-CH_2-C(=O)-NR-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-NRC(=O)-$ ,  $-NR'C(=O)NR-$ ,  $-NRC(=S)NR'_2-$ ,  $-NRC(=O)O-$ ,  $-OC(=O)NR-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-C(=O)NR-$ ,  $-NR-C(=O)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-(O-CH_2-CH_2)_q-$  и  $-(CH_2-CH_2-O)_q$ , где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

каждый  $R$  или  $R'$  независимо представляет собой  $H$ , алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, и  $-OR_4$ , где  $R_4$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где  $q$  является таким, как определено непосредственно выше;

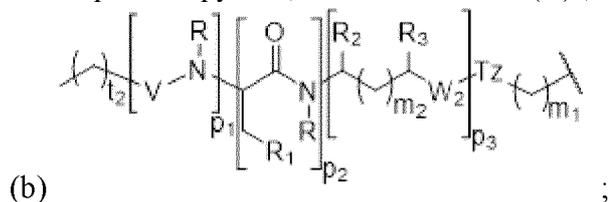
$H$  может присутствовать или отсутствовать и, когда он присутствует, он выбран из азотсодержащей гетероалкиленовой цепи, циклического или бициклического

гетероалкильного радикала и триазольного радикала, имеющего структуру



каждый  $R_1$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_{12}$  арил,  $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$  арил,  $-C_4-C_{16}$  алкиларил, или  $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$  алкиларил; каждый из  $R_2$  и  $R_3$  независимо представляет собой  $H$ ,  $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$  арил и  $-CO_2R_5$ , где  $R_5$  выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_{12}$  арила и  $C_4-C_{16}$  алкиларила, где  $R_2$  и  $R_3$  могут быть одинаковыми или разными, где  $q$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

$V$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-NRC(S)-$  и  $-OC(O)-$ ;



где  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $Tz$ ,  $W_2$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $V$  являются такими, как определено в настоящем описании выше;

(c)  $-L_1-$ ,  $-L_2-L_3-$  или  $-L_1-L_2-L_3-$ , где:

$L_1$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$  и

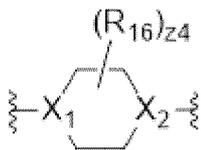
$L_3$  представляет собой  $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ;

где каждый  $q$  независимо представляет собой целое число, выбранное из группы,

состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и R и R<sub>5</sub> являются такими, как определено в настоящем описании выше; и

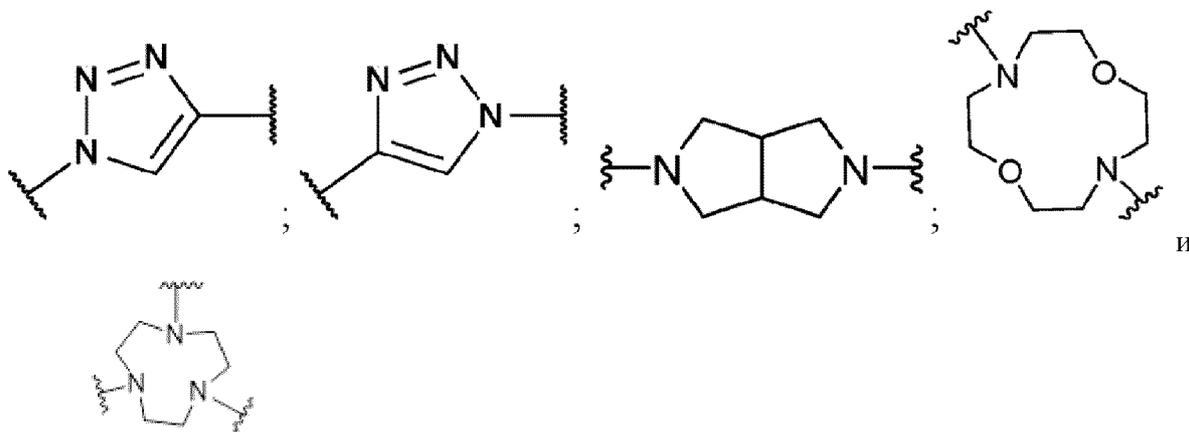
(d)  $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$  или  $-NR-(CH_2)_q-O-$ ; где каждый из q и R является таким, как определено в настоящем описании выше; и R<sub>6</sub> представляет собой H или  $-COOR_5$ .

89. Соединение по п.88, где H выбран из:



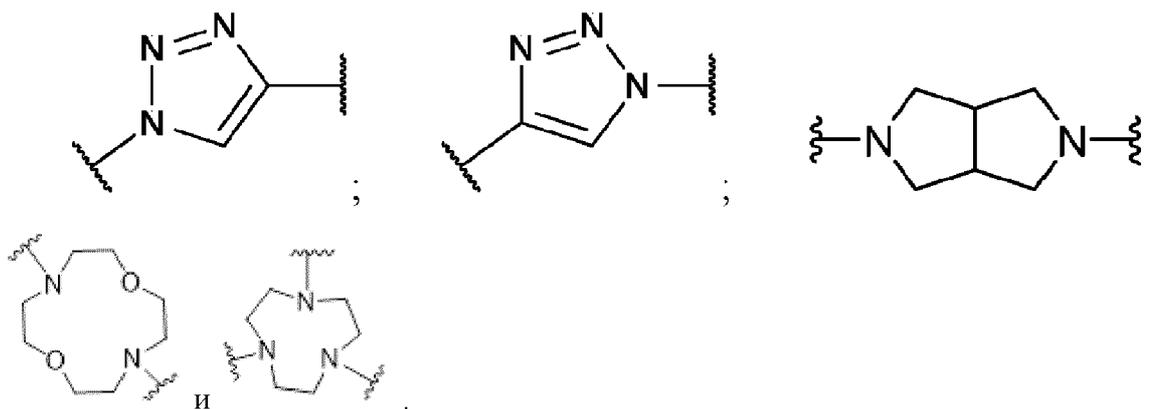
; где каждый из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо представляет собой  $-CH-$  или N; каждый R<sub>16</sub> независимо представляет собой H или  $-C(=O)-OR_{17}$ , где R<sub>17</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

$-N(R_{18})-(CH_2)_{z5}-N(R_{19})-$ ; где каждый из R<sub>18</sub> и R<sub>19</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и Z5 представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;



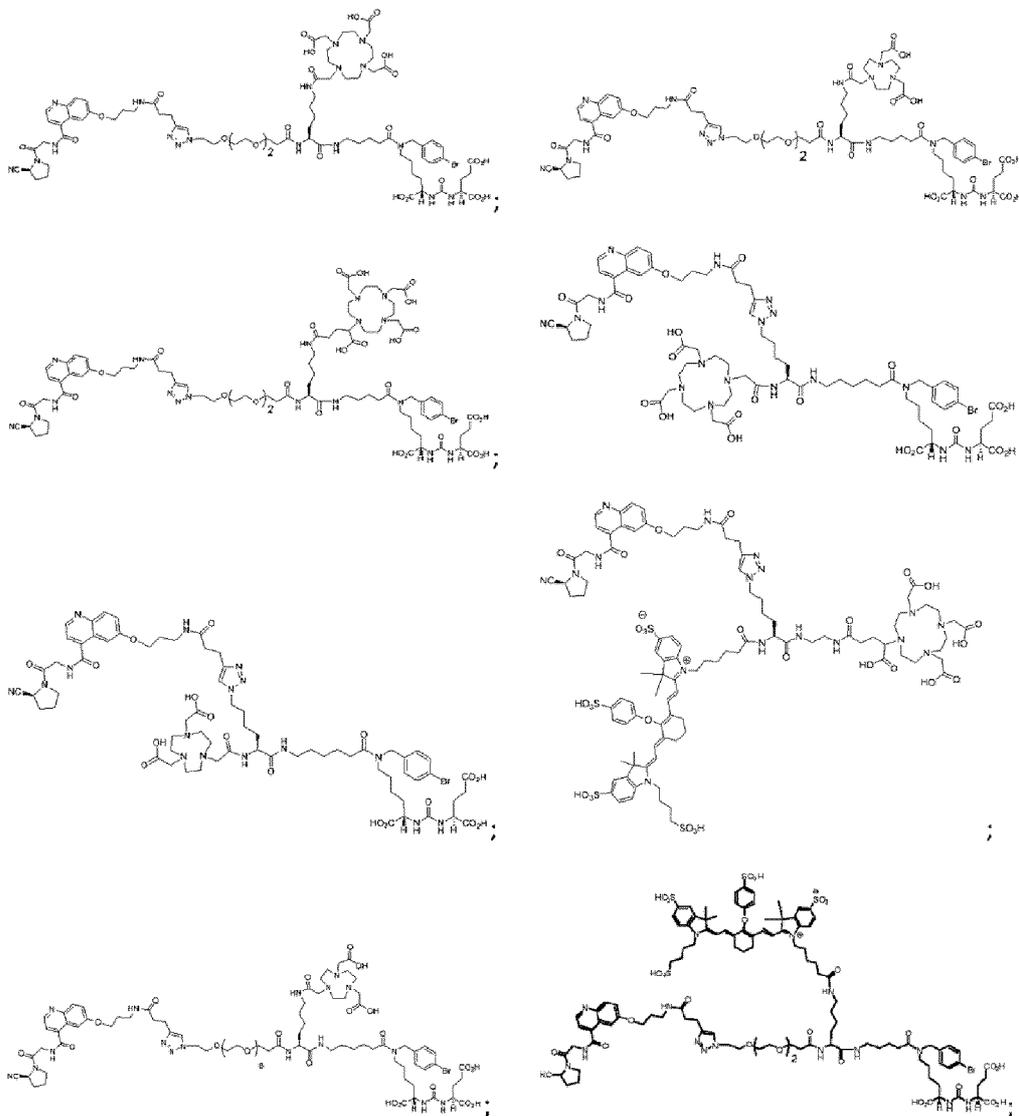
90. Соединение по п.88, где один или несколько из L<sub>a</sub>, L<sub>b</sub> и L<sub>c</sub> включают один или несколько элементов, выбранных из:

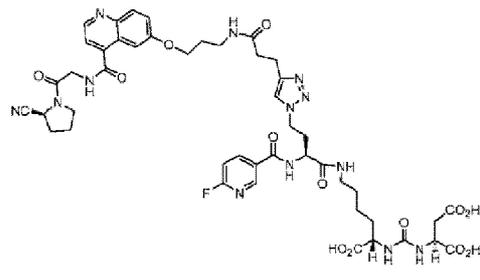
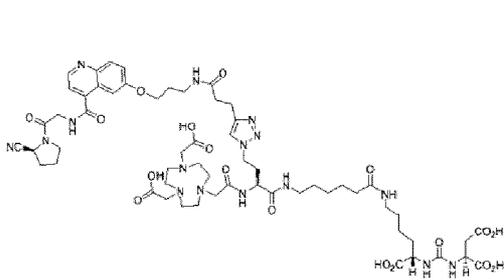
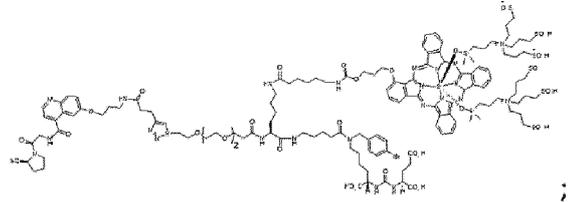
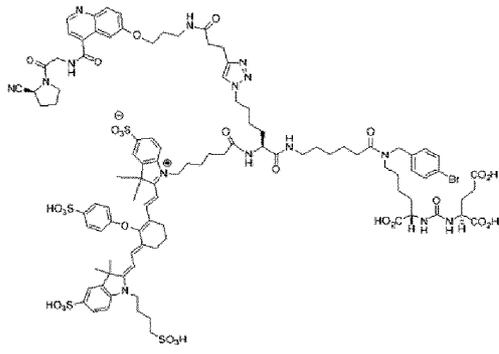




где  $u$  и  $v$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и  $R$  и  $R_5$  являются такими, как определено в настоящем описании выше.

91. Соединение по п.68, где соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из:

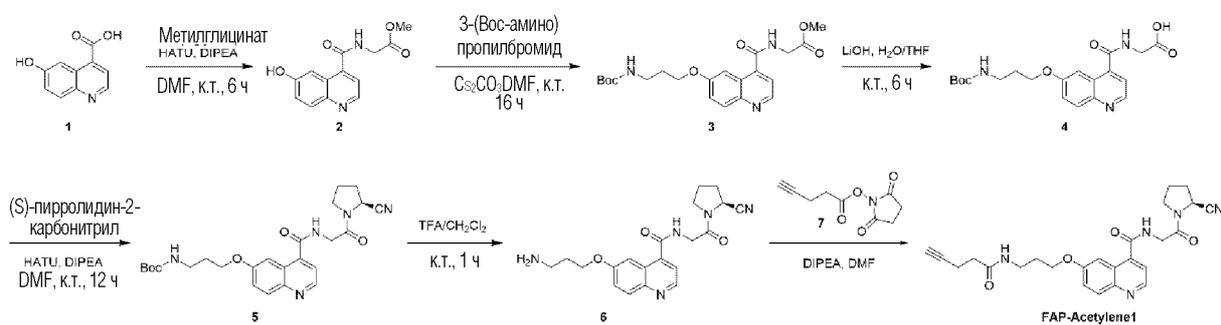




И

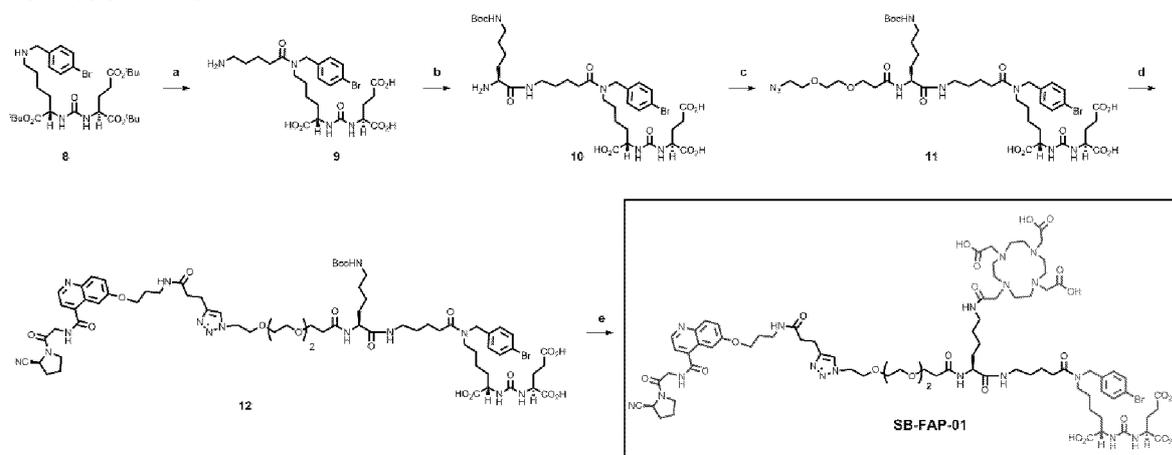


## Synthesis of FAP-Acetylene1:



ФИГ. 2

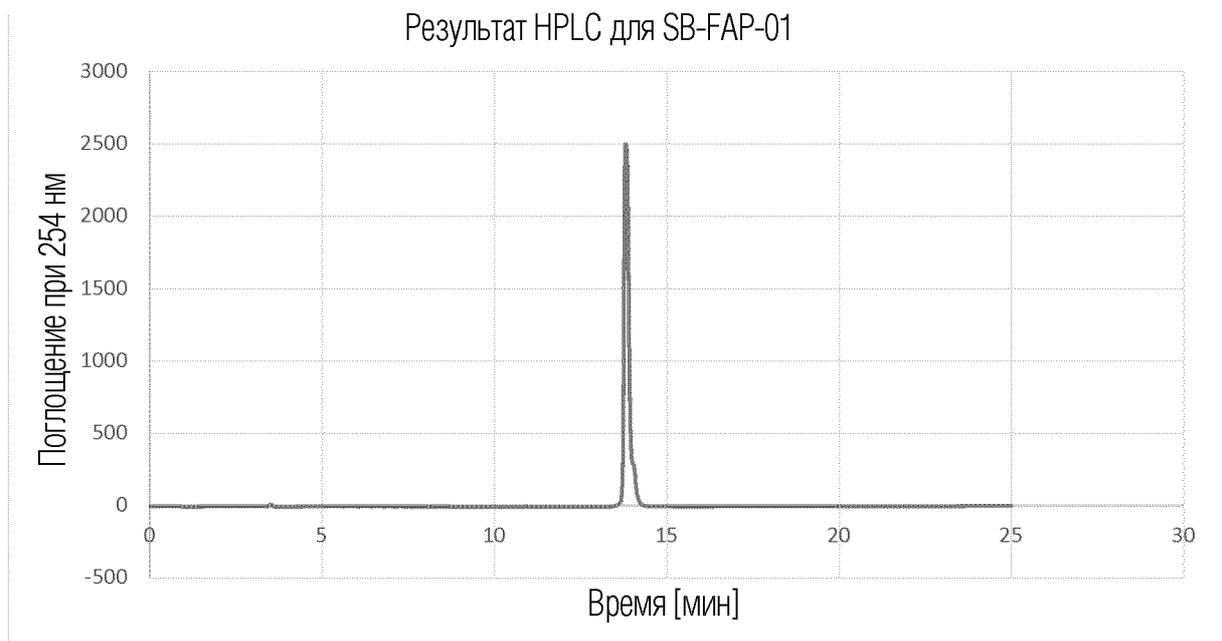
## Синтез SB-FAP-01:



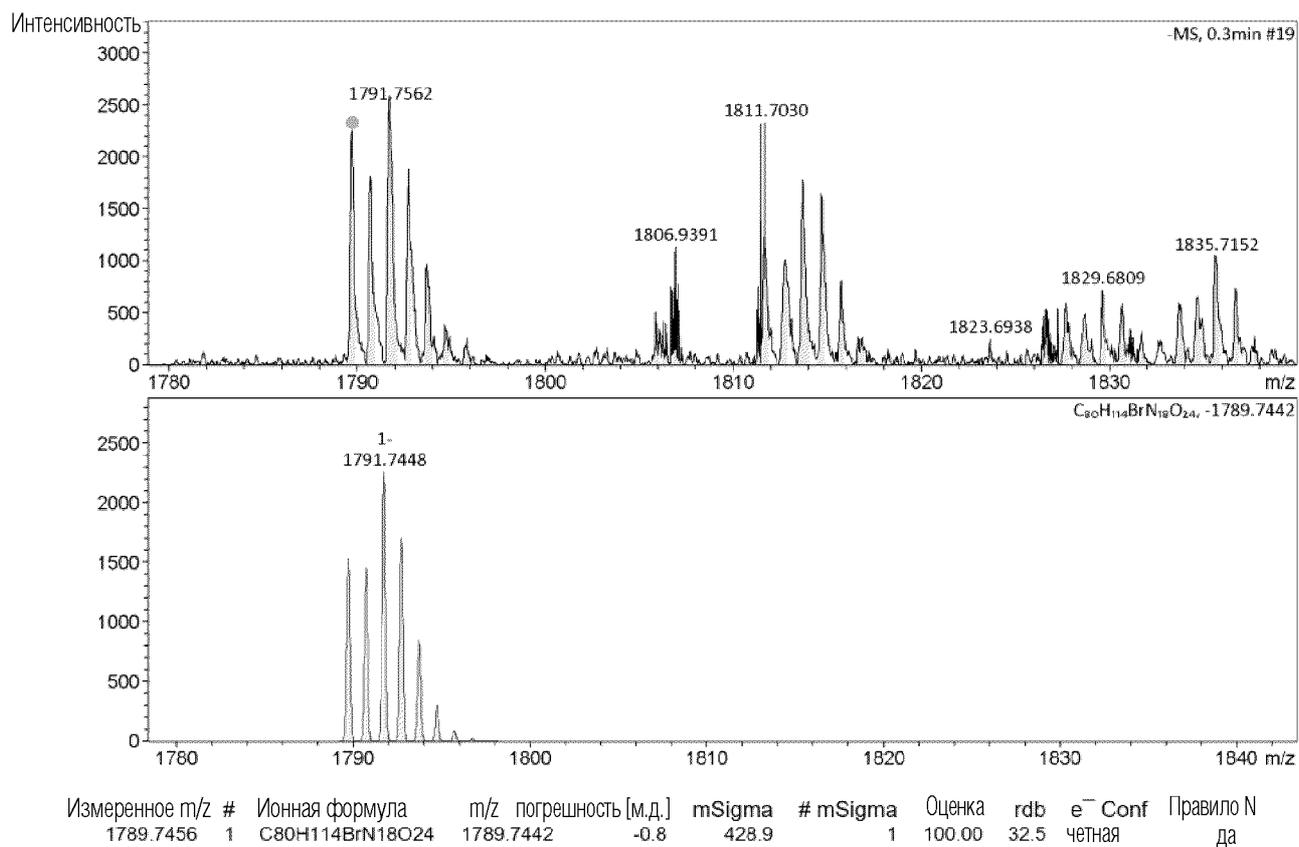
Реагенты и условия: а). (i). 2,5-диоксопирролидин-1-ил-5((трет-бутоксикарбонил)амино)пентаноат, DIPEA, DMF, к.т., в течение ночи. (ii) TFA:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), к.т., 2 ч, 75%; б). (i) Fmoc-L-Lys(Boc)-Osu, DIPEA, DMF, к.т., 2 ч. (ii). 20% пиперидин, DMF, к.т., 1 ч, 65%; в) азидо-PEG3-сложный эфир NHS, DIPEA, DMSO, к.т., 2 ч, 70%; д) FAP-Acetylene1,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , аскорбат натрия,  $t\text{BuOH}/\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ , к.т., в течение ночи, 86%; е). (i). TFA: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), к.т., 2 ч, 90%. (ii) DOTA-сложный эфир NHS, DIPEA, DMSO, к.т., 2 ч, 69%.

ФИГ. 3

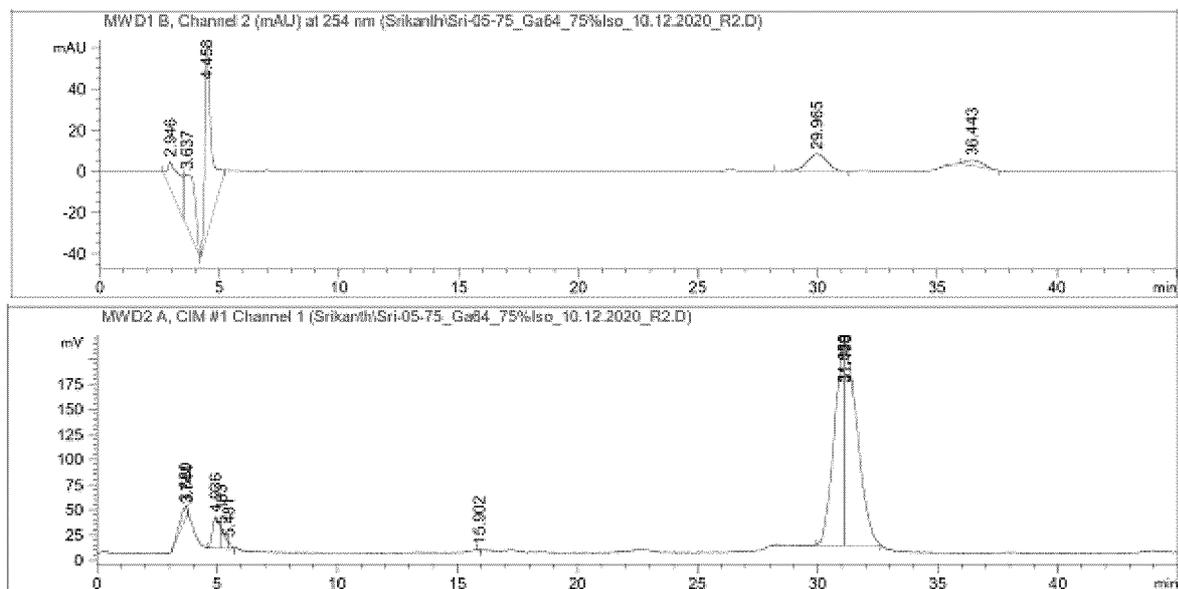
4/30



ФИГ. 4



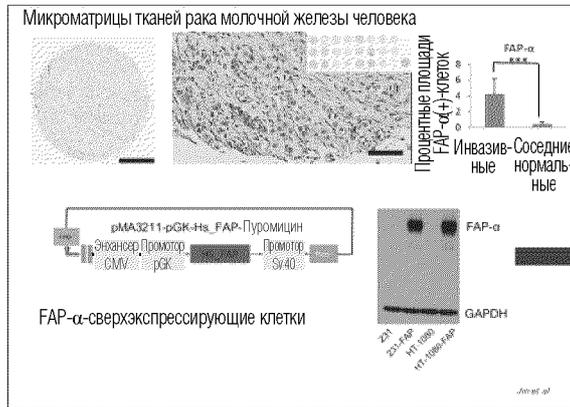
ФИГ. 5



ФИГ. 6

## Визуализация мишени - FAP- $\alpha$

Белок активации фибробластов альфа (FAP- $\alpha$ ) представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, селективно экспрессируемый САФ - может способствовать иммунной супрессии. САФ депонируют основные компоненты ЕСМ, такие как волокна коллагена 1 и фибронектин

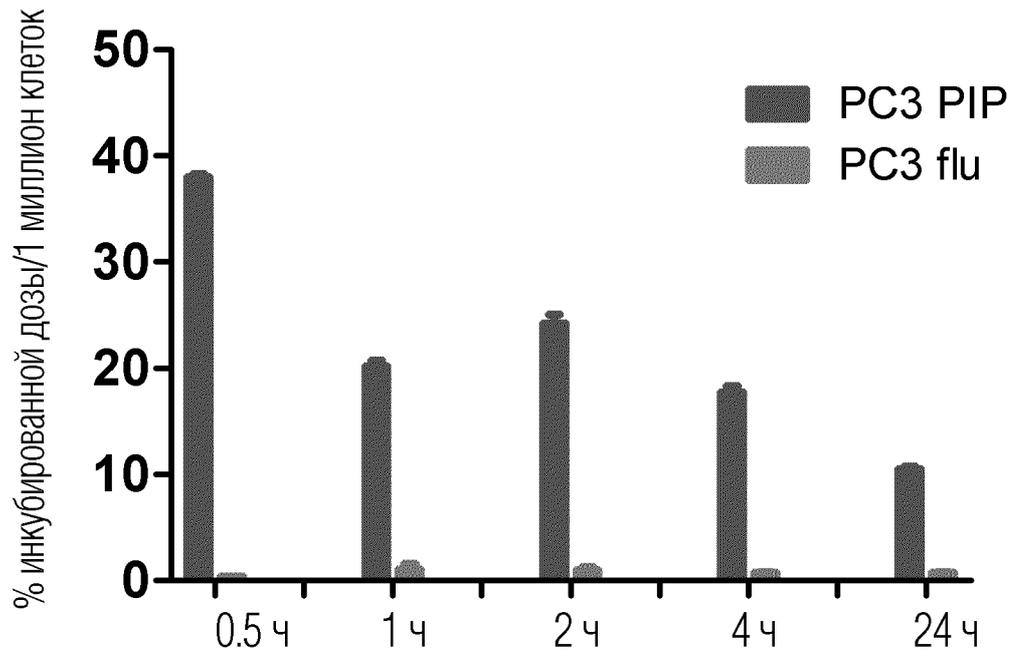


Commonwealth Program Imaging and Therapeutics to Identify and Create an Immune Reactive TIRE

ФИГ. 7

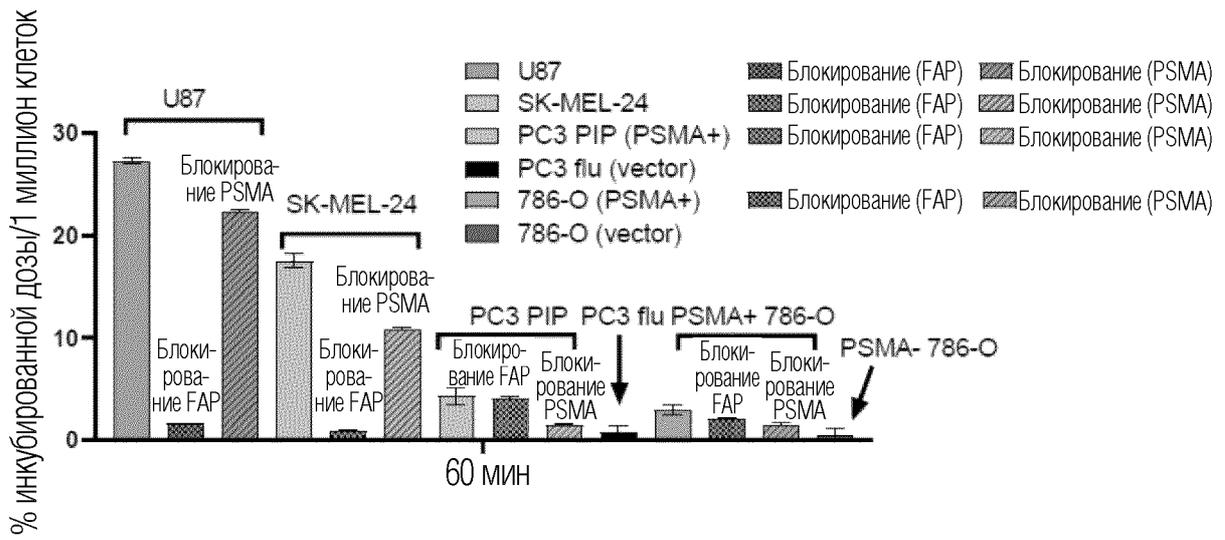
**SB-FAP-01**

Клетки PSMA+ PIP и PSMA- flu

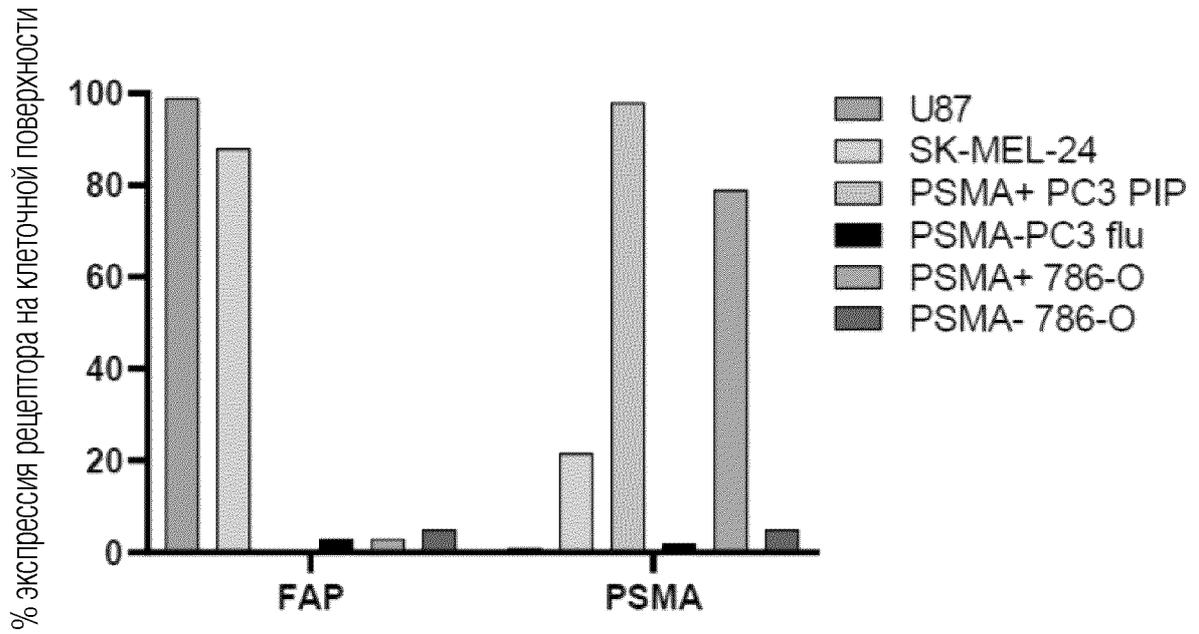


ФИГ. 8

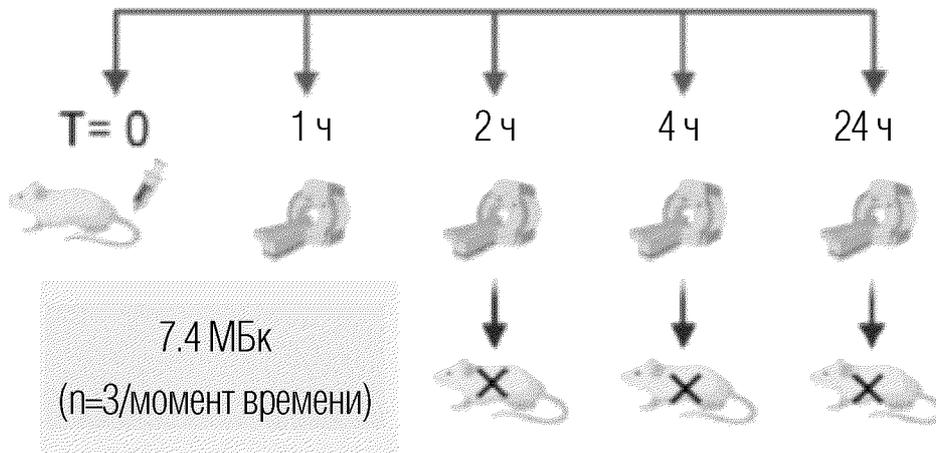




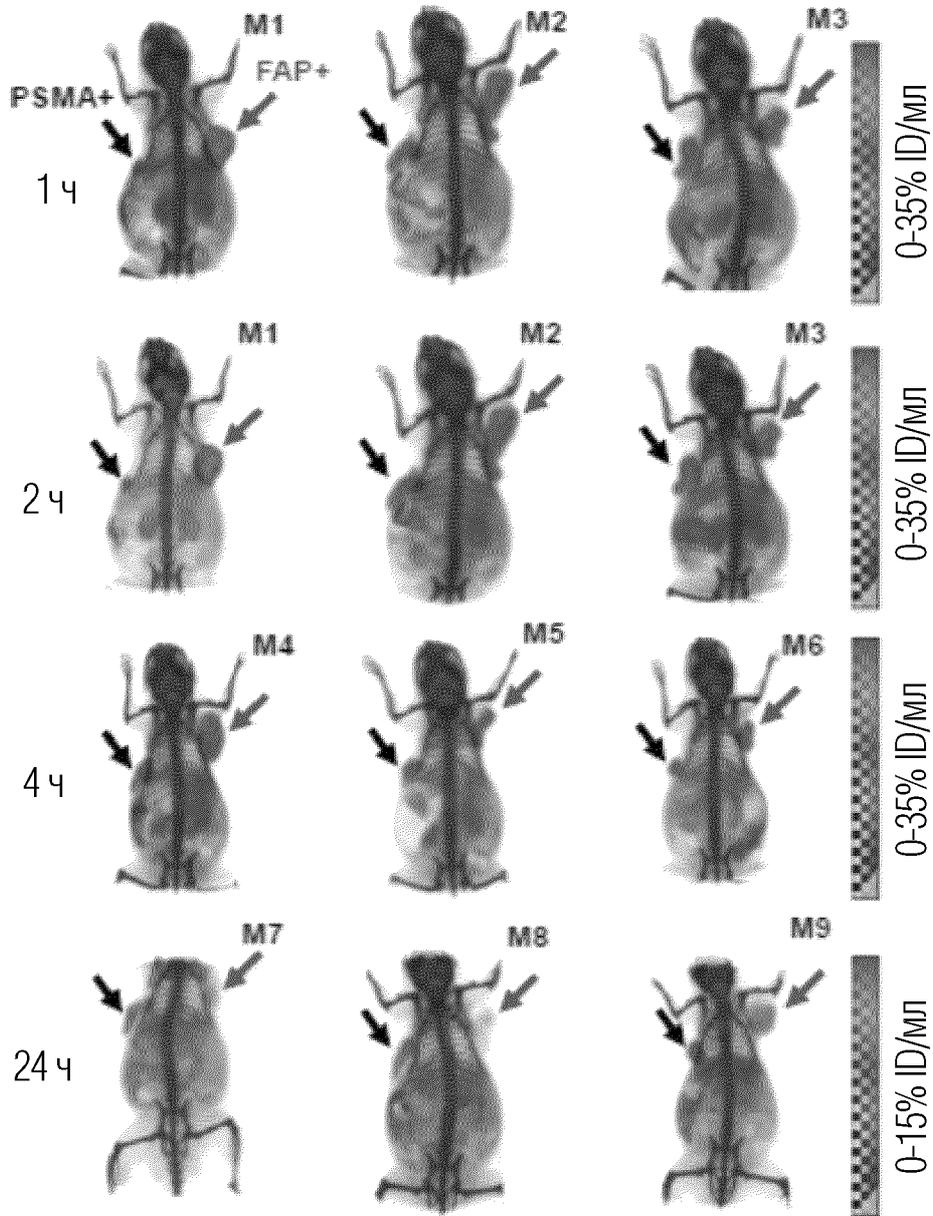
ФИГ. 10А



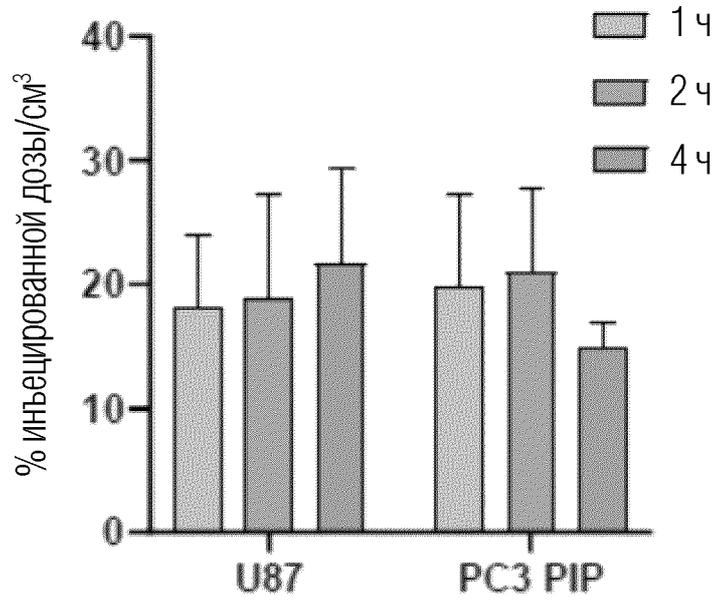
ФИГ. 10В



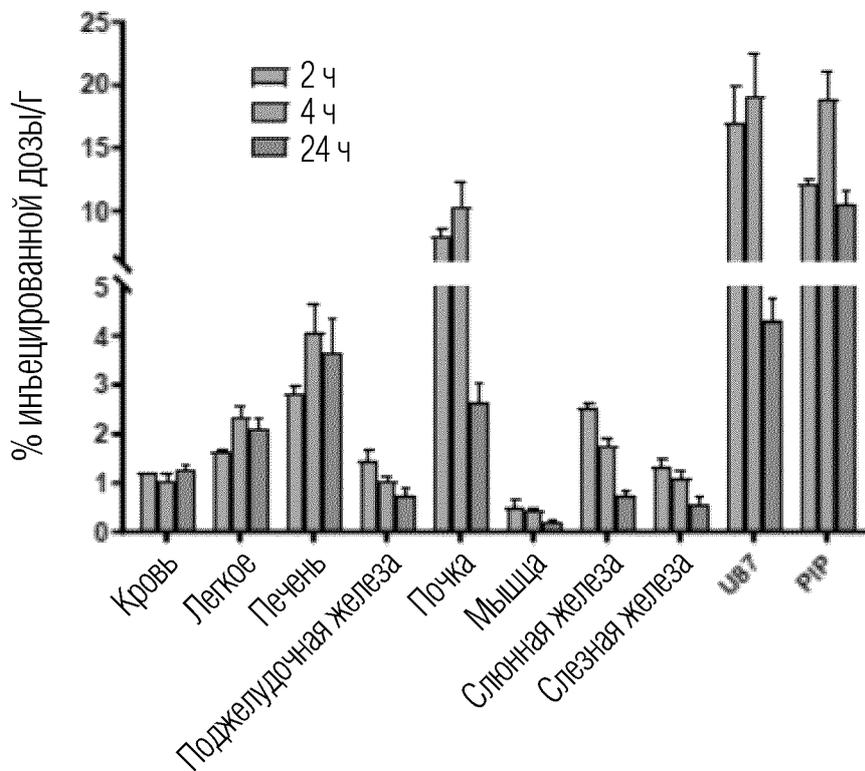
ФИГ. 11А



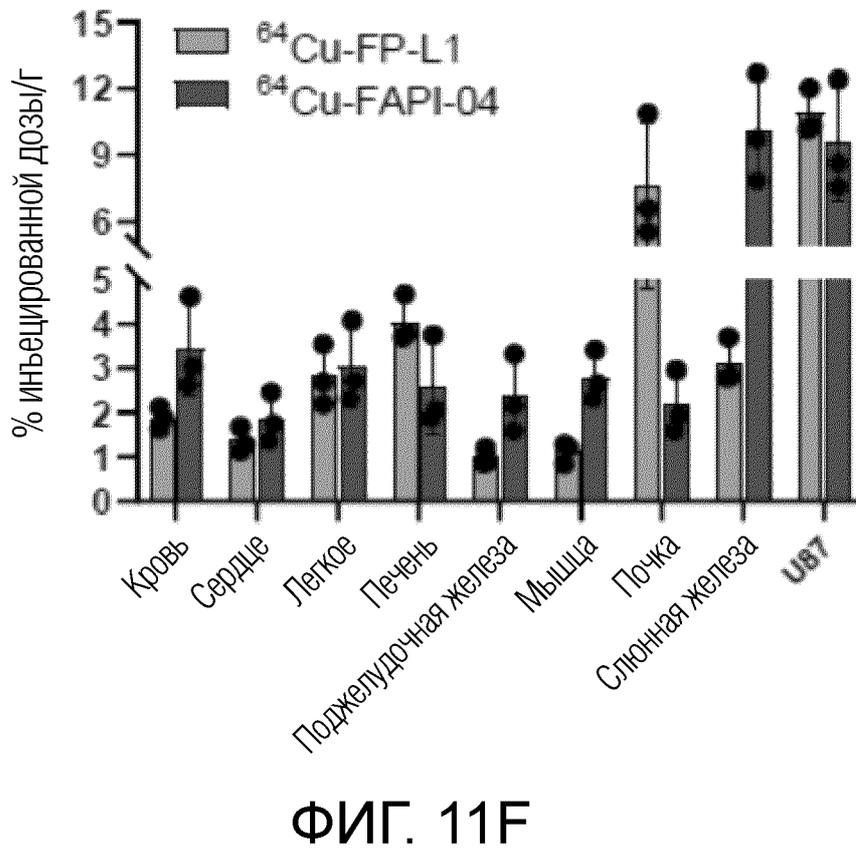
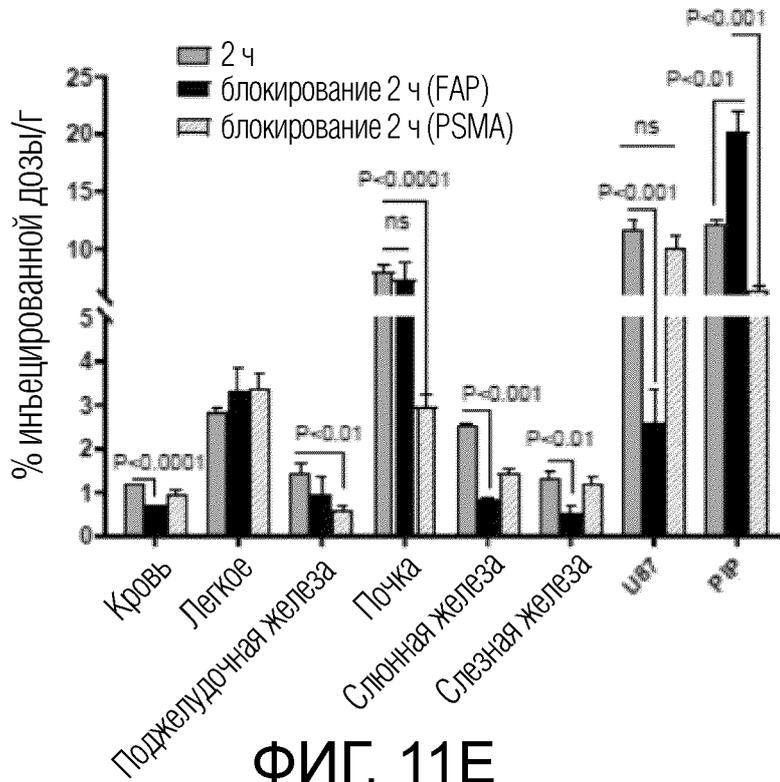
ФИГ. 11В

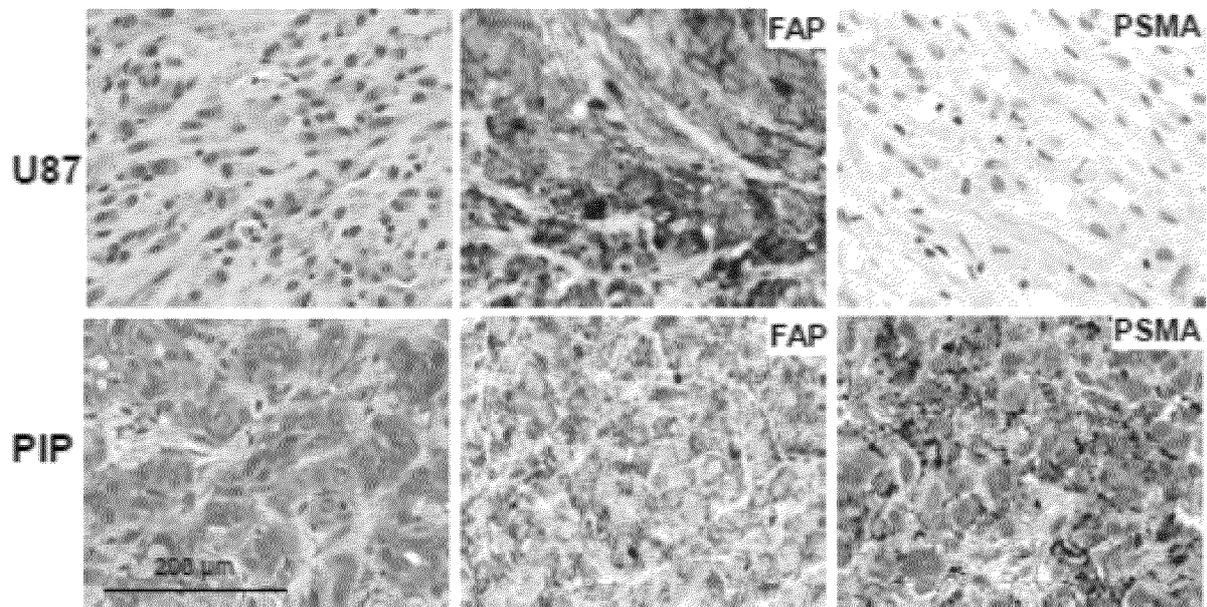


ФИГ. 11С



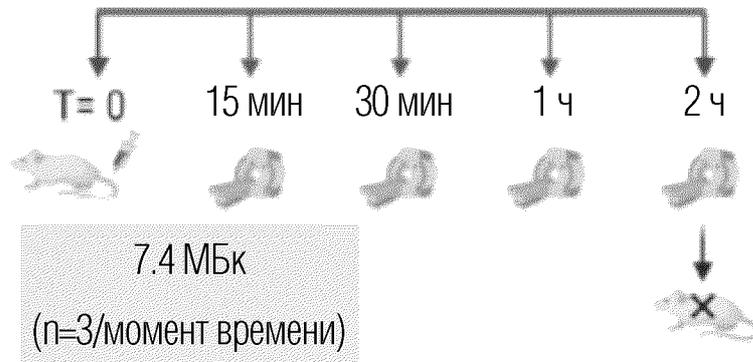
ФИГ. 11D



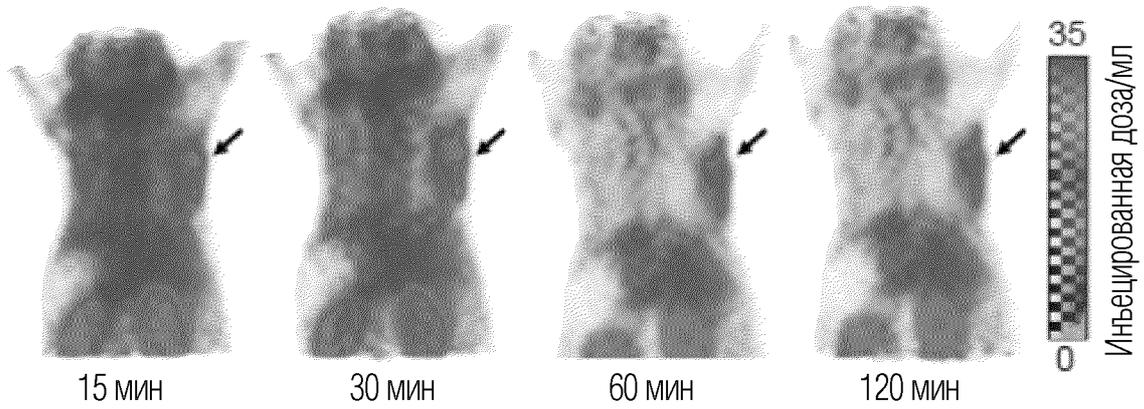


ΦΙΓ. 11G

16/30

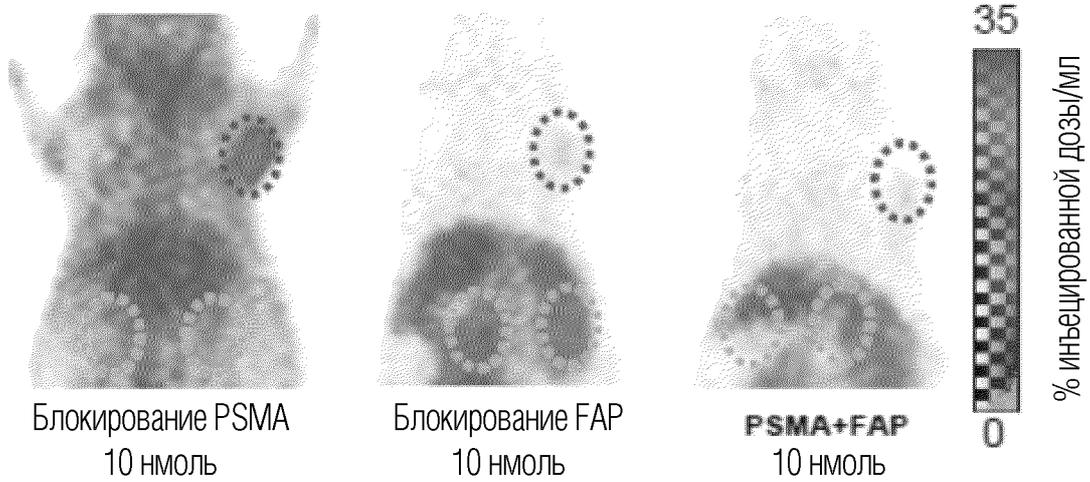


ФИГ. 12А

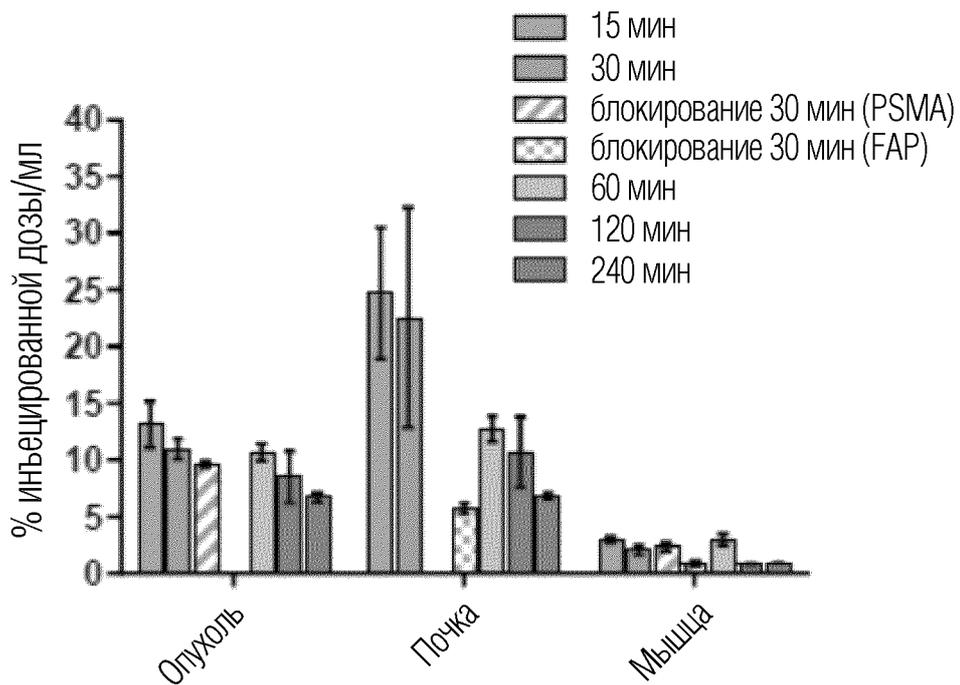


ФИГ. 12В

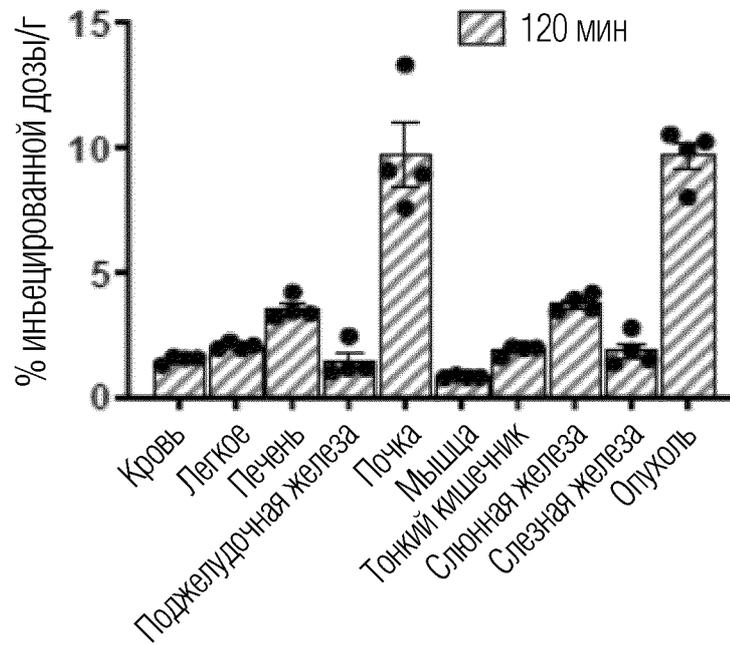
17/30



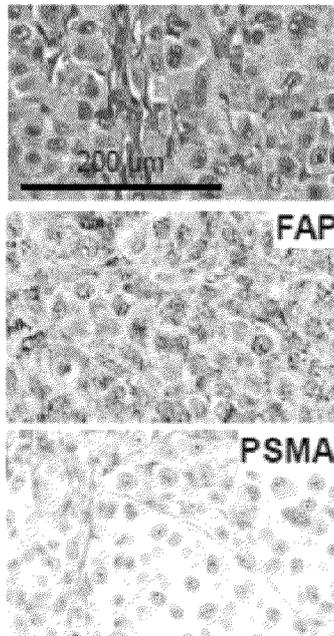
ФИГ. 12С



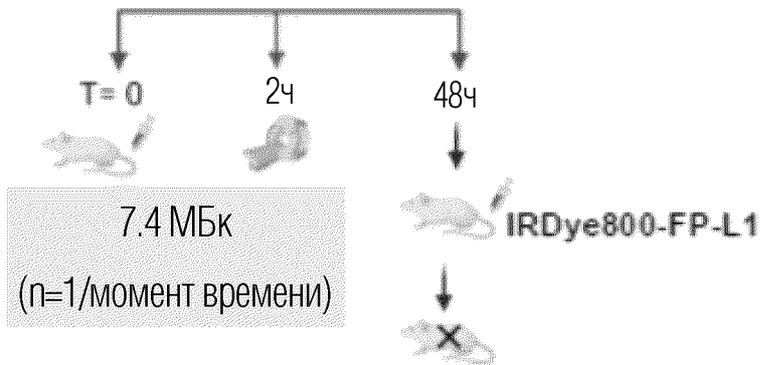
ФИГ. 12D



ФИГ. 12Е



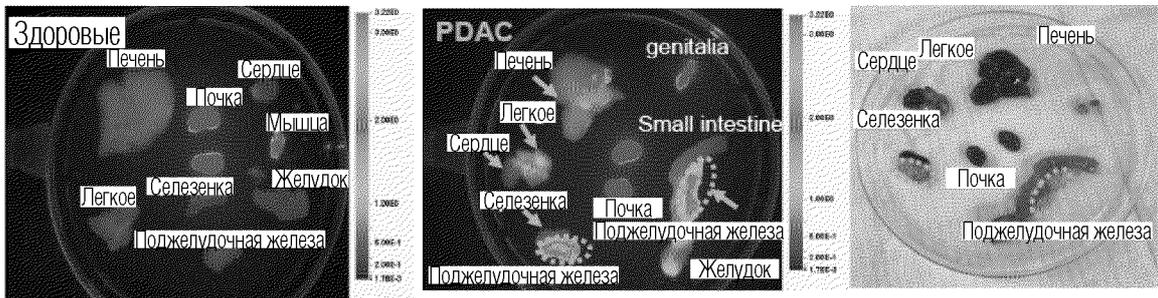
ФИГ. 12F



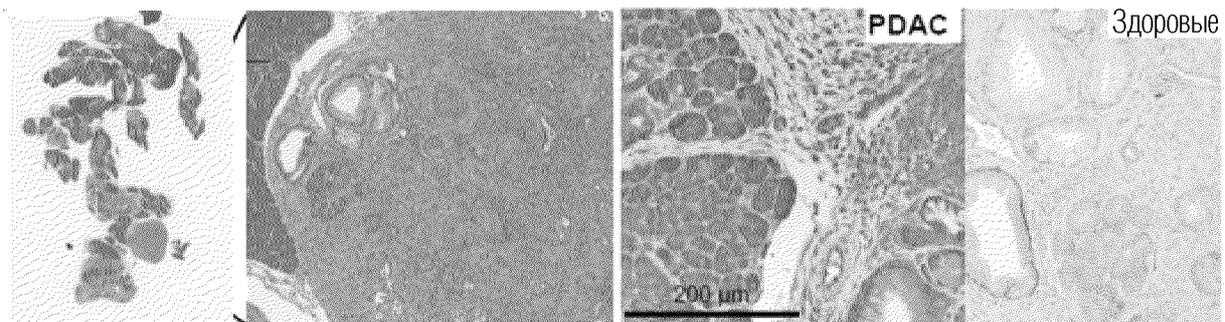
ФИГ. 13А



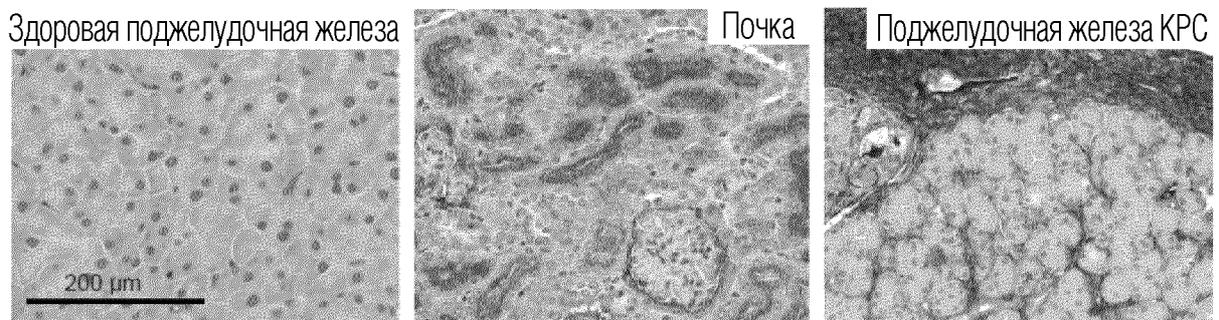
ФИГ. 13В



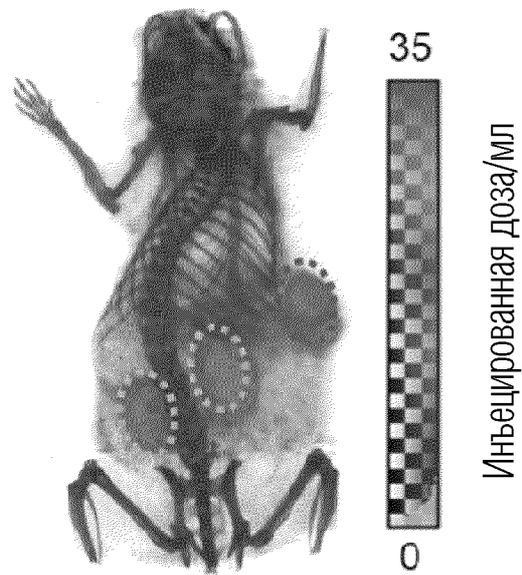
ФИГ. 13С



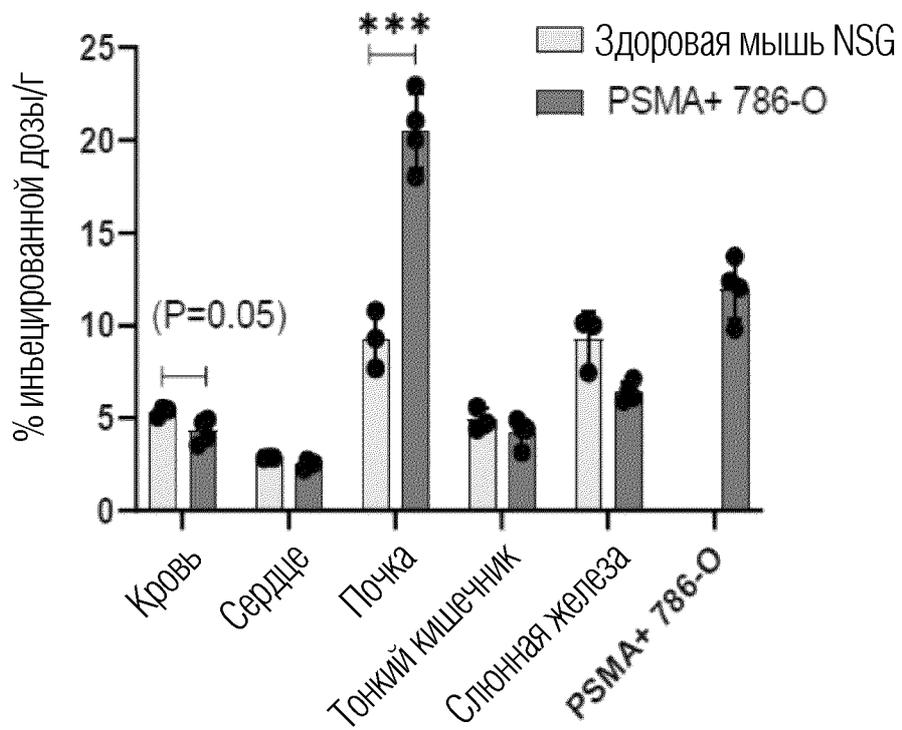
ФИГ. 13D



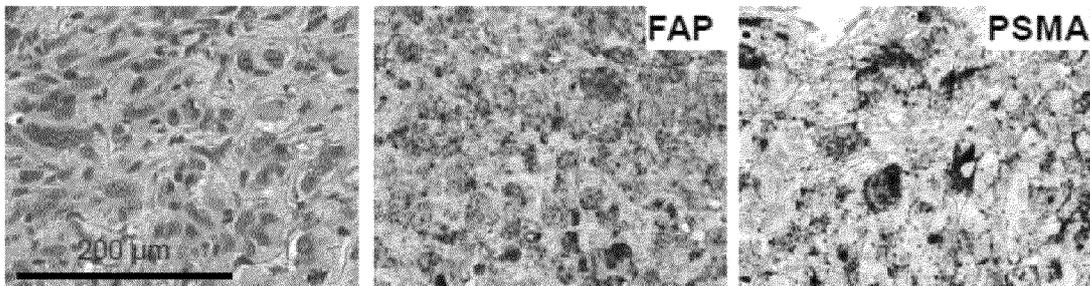
ФИГ. 13Е



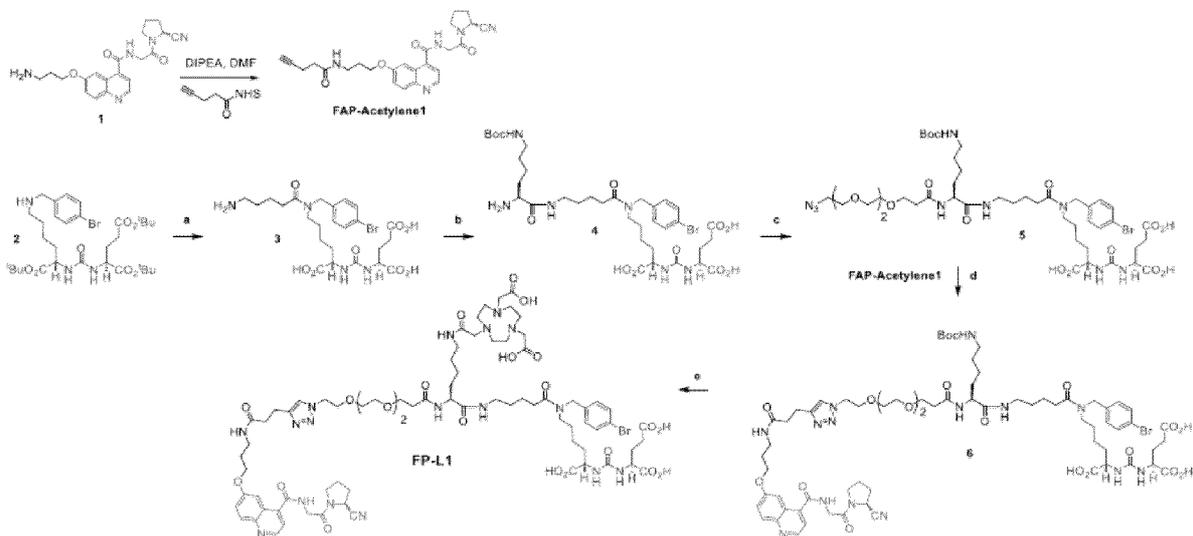
ФИГ. 14А



ФИГ. 14В

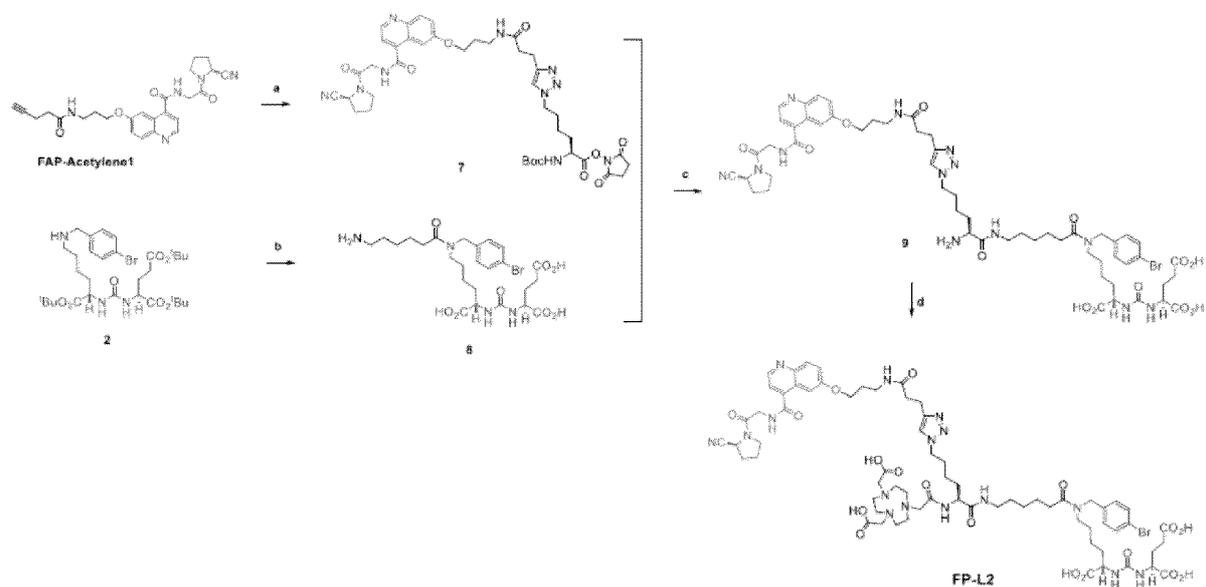


ФИГ. 14С



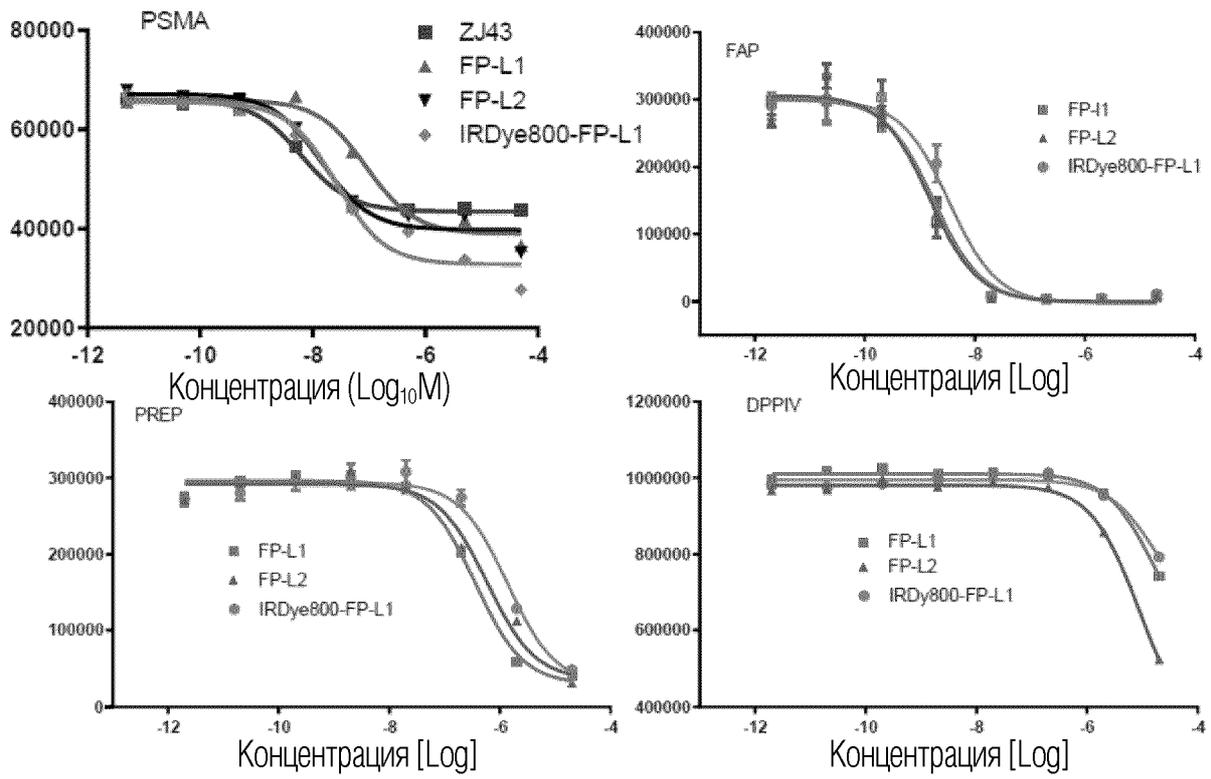
Реагенты и условия: а) (i). 2,5-диоксопирролидин-1-ил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентаноат, DIPEA, DMF, к.т., в течение ночи. (ii). TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), к.т., 2 ч, 75%; б). (i) Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu, DIPEA, DMF, к.т., 2 ч. (ii). 20% пиперидин, DMF, к.т., 1 ч, 65%; в). азидо-PEG3-сложный эфир NHS, Et<sub>3</sub>N, DMSO, к.т., 2 ч, 70%; д). FAP-Acetylene1, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, аскорбат натрия, tBuOH/DMSO/H<sub>2</sub>O, к.т., в течение ночи, 86%; е) (i). TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), к.т., 2 ч, 90%; (ii). NOTA-сложный эфир NHS, Et<sub>3</sub>N, DMSO, RT, 2 ч, 72%

ФИГ. 15



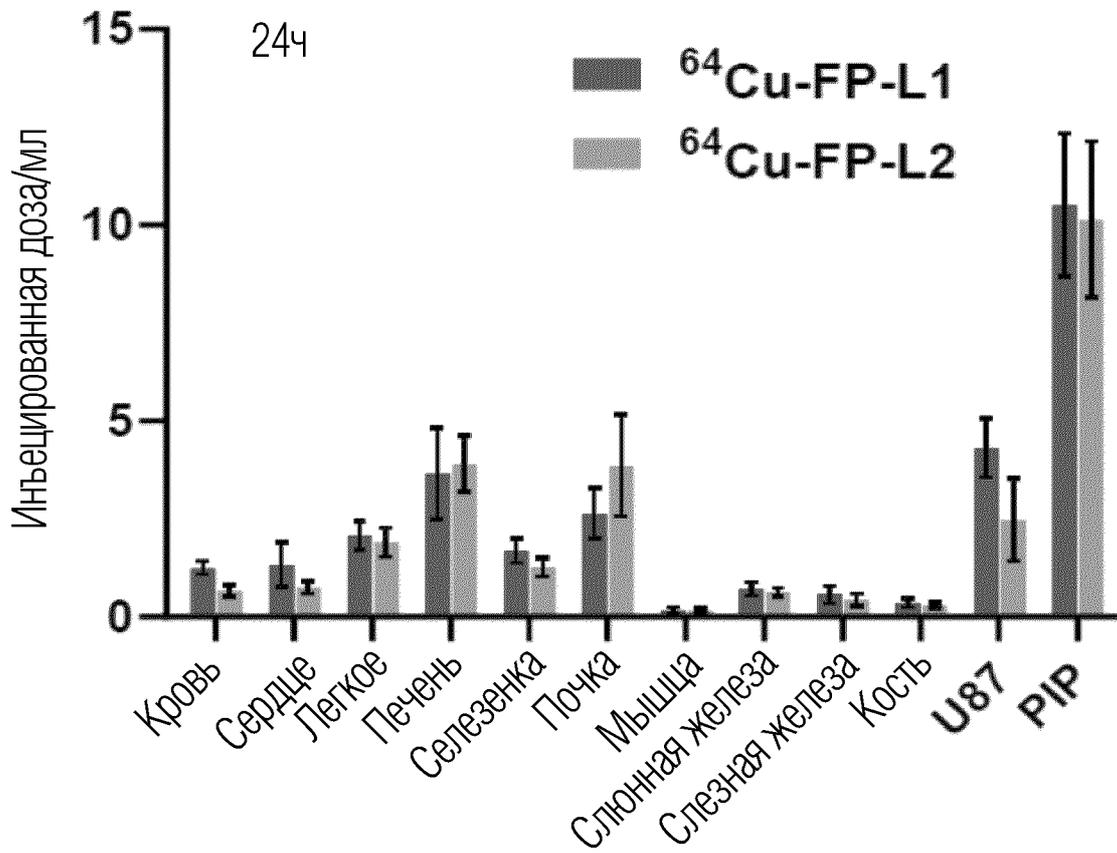
Реагенты и условия: а) (i). Boc-Lys(N<sub>3</sub>)-OH, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, аскорбат натрия, DMSO, H<sub>2</sub>O, к.т., 24 ч. (ii). TSTU, DMF, DIPEA, к.т., 2 ч, 54%; б). (i). 2,5-диоксопирролидин-1-ил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексаноат, DIPEA, DMF, к.т., в течение ночи. (ii). TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), к.т., 2 ч, 71%; в). Et<sub>3</sub>N, DMSO, к.т., 2 ч. (ii). TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), к.т., 2 ч, 68%; д). NOTA-сложный эфир NHS, Et<sub>3</sub>N, DMSO, к.т., 2 ч, 70%

ФИГ. 16

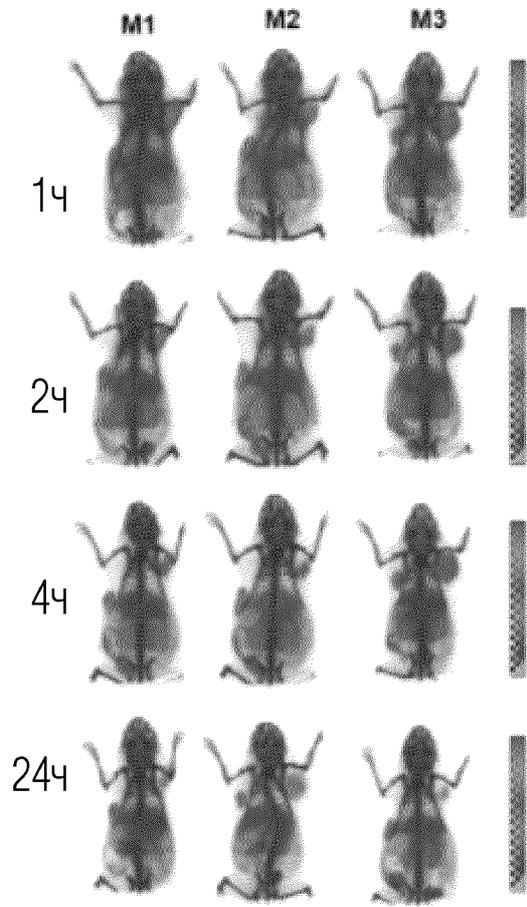


ФИГ. 17

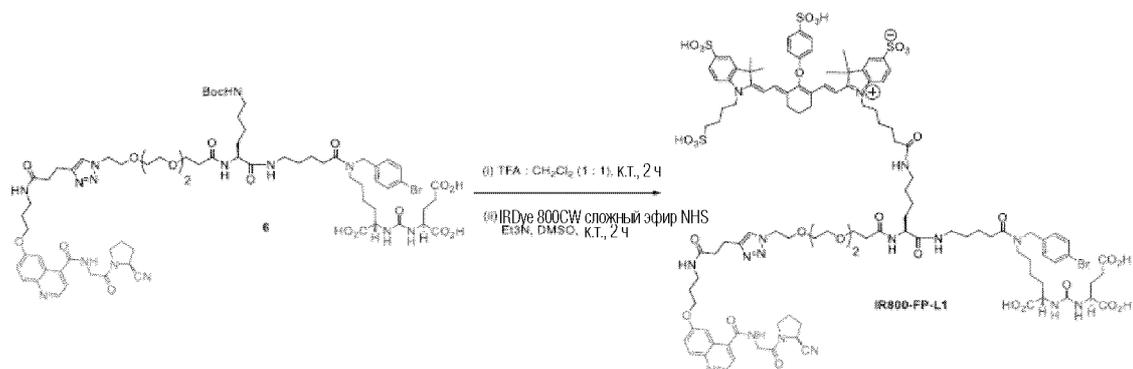




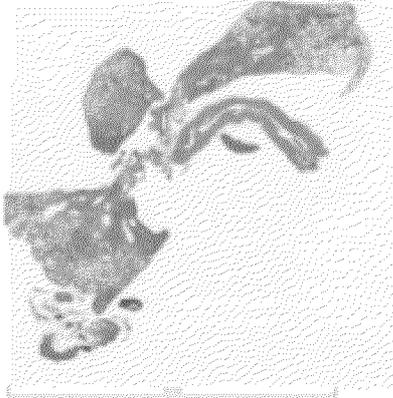
ФИГ. 19



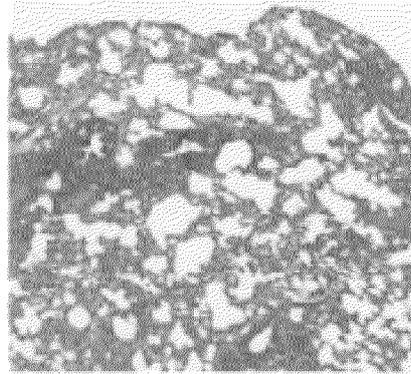
ФИГ. 19 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)



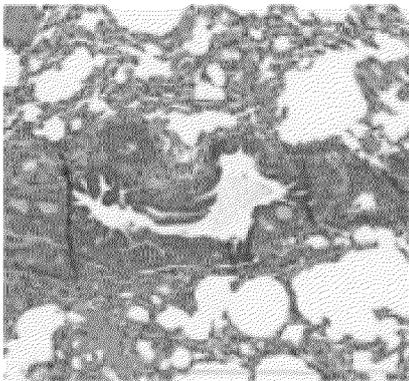
ФИГ. 20



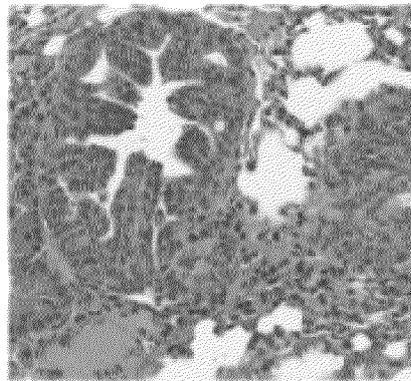
74390 КРС39 легкое 1x.png



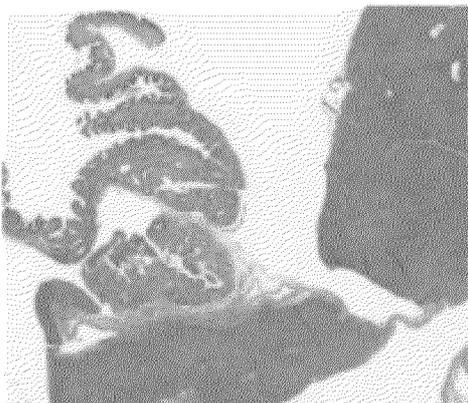
74390 КРС39 легкое 10xT.png



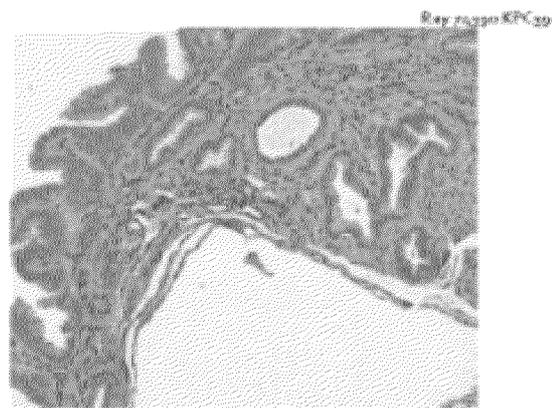
74390 КРС39 легкое 7 20xT.png



74390 КРС39 легкое 40xT.png



74390 КРС39 печень, желчный пузырь, гипер 4x.png



74390 КРС39 печень, желчный пузырь, гипер 20x.png

ФИГ. 21