

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393208 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.31

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.31

(51) Int. Cl. C07B 59/00 (2006.01)  
C07F 13/00 (2006.01)  
A61K 51/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07C 275/16 (2006.01)

(54) УЛУЧШЕННЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, НАПРАВЛЯЮЩИЕ  
НА ПРОСТАТИЧЕСКИЕ МЕМБРАННЫЕ АНТИГЕНЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 21176899.9

(32) 2021.05.31

(33) EP

(86) PCT/EP2022/064668

(87) WO 2022/253785 2022.12.08

(88) 2023.03.23

(71) Заявитель:

ТЕЛИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
(ИННОВЕЙШНС) ПТИ ЛТД (AU)

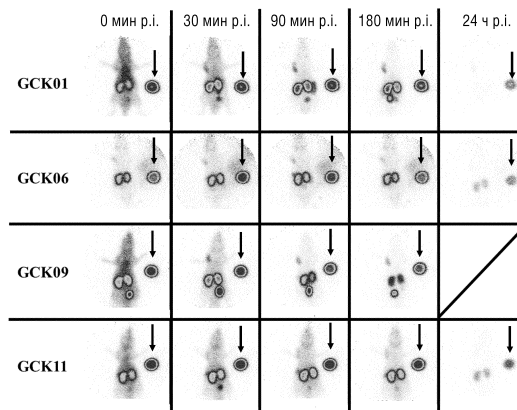
(72) Изобретатель:

Гизель Фредерик, Кардинале Йенс,  
Кратохвиль Клеменс, Хаберкорн Уве  
(DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к диагностике и лечению злокачественных новообразований, характеризующихся экспрессией простатспецифического мембранного антигена (PSMA). Изобретение, в частности, относится к усовершенствованным радиофармацевтическим препаратам, которые избирательно связываются с PSMA и пригодны для планарной визуализации экспрессии PSMA у субъектов для диагностики и/или мониторинга злокачественных новообразований, при которых PSMA (избыточно) экспрессируется. Дополнительно, изобретение относится к усовершенствованным радиофармацевтическим препаратам, которые избирательно связываются с PSMA и пригодны для действия в качестве средств для лечения радионуклидами. Радиофармацевтические препараты основаны на фармакофоре, способном взаимодействовать с PSMA и N-концевыми меркаптоацетилтрипептидами, способными координировать радиоактивные металлы, такие как технеций и рений.



A1

202393208

202393208

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-579695EA/042

### **УЛУЧШЕННЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, НАПРАВЛЯЮЩИЕ НА ПРОСТАТИЧЕСКИЕ МЕМБРАННЫЕ АНТИГЕНЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

#### **ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к области радиофармацевтических препаратов. В частности, радиофармацевтические препараты способны избирательно связываться с мембранными антигенами, специфичными для предстательной железы (PSMA), и могут использоваться как для диагностики, так и для лечения типов рака, сопровождающихся (сверх)экспрессией PSMA. Описанные в настоящем документе радиофармацевтические препараты PSMA характеризуются рядом преимуществ по сравнению с радиофармацевтическими препаратами PSMA, известными в данной области.

#### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В 2018 году во всем мире было зарегистрировано более 1 миллиона новых случаев рака предстательной железы, что сделало это заболевание вторым по частоте злокачественным новообразованием у взрослых мужчин во всем мире (Rawla, World J Oncol, 2019). Как заболеваемость, так и уровень смертности от рака предстательной железы коррелируют с увеличением возраста, и средний возраст постановки диагноза составляет около 66 лет. Несмотря на значительные региональные различия, глобальный уровень смертности от рака предстательной железы составляет около 3,8% всех смертей, вызванных раком у мужчин (Jemal et al., CA Cancer J Clin, 2018). Учитывая часто бессимптомные первые стадии прогрессирования рака предстательной железы, региональные показатели заболеваемости тесно коррелируют как с проведением скрининговых кампаний, увеличением средней продолжительности жизни, так и с вестернизацией образа жизни, который влияет на ожирение, гиподинамию и диетические факторы (Baade et al., Mol Nutr Food Res, 2009). Следовательно, ожидается, что показатели заболеваемости продолжат расти вплоть до 2040 года (Ferlay et al., Cancer Today, IARC Cancerbase, 2018).

Постоянный прогресс в области медицины и здравоохранения открывает новые диагностические маркеры и терапевтические цели для борьбы с болезнями. Маркером, представляющим особый интерес в контексте рака предстательной железы, является фермент глутаматкарбоксипептидаза II, обычно называемый в данной области техники простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA). PSMA постоянно экспрессируется во всех типах тканей предстательной железы и сильно сверхэкспрессируется в тканях рака предстательной железы. Было продемонстрировано, что уровни экспрессии PSMA напрямую коррелируют с андрогенной независимостью, метастазированием и прогрессированием заболевания (Santoni et al., J Biol Regul Homeost Agents, 2014). В связи с этим в клинических условиях все чаще используется диагностика и мониторинг рака предстательной железы с помощью позитронно-эмиссионной

томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) PSMA (Fanti et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021). Альтернативно, высокоселективный профиль экспрессии PSMA означает, что PSMA особенно подходит в качестве мишени для радионуклидной терапии рака предстательной железы и других злокачественных новообразований, которые сопровождаются (сверх)экспрессией PSMA. В дополнение к высокоспецифичным (высоким) уровням экспрессии, которые можно измерить для PSMA в (злокачественной) ткани предстательной железы, PSMA быстро интернализуется клетками при связывании лиганда, что приводит к дальнейшей концентрации молекулы радионуклида внутри клеток, тем самым увеличивая поглощенную опухолью дозу. Поэтому был разработан ряд радиофармацевтических препаратов, которые содержат селективный лиганд PSMA, конъюгированный с радиометаллом, которые направлены на достижение оптимальной визуализации PSMA и/или радионуклидной терапии PSMA. До сих пор в области диагностики наибольшую привлекательность приобрели PSMA, нацеленные на ПЭТ-индикаторы, тогда как в области терапии недавние исследования были сосредоточены на радиофармацевтических препаратах на основе Lu-177 и Ac-225. Однако мировая ядерная медицинская инфраструктура гораздо более развита в области ОФЭКТ. Таким образом, терапевтический тандем с использованием меток PSMA, меченных Tc-99m и Re-188, был бы весьма желателен, особенно потому, что оба радионуклида доступны с помощью обычных генераторных систем, которые разрешены для медицинского использования в большинстве стран. Для чисто диагностического применения (ОФЭКТ) был разработан ряд <sup>99m</sup>Tc-радиофармацевтических препаратов, таких как iPSMA. Однако, особенно в случае iPSMA, хелатор HYNIC затрудняет маркировку <sup>188</sup>Re и, таким образом, не является жизнеспособной основой для потенциального «применения набора». Кроме того, не менее желательным было бы улучшение выведения радиофармацевтического препарата из организма.

Ввиду этого любой подход, который может облегчить диагностику и/или улучшить лечение рака предстательной железы, является ценным инструментом для выявления больных мужчин и/или снижения уровня смертности мужчин с диагнозом рак предстательной железы.

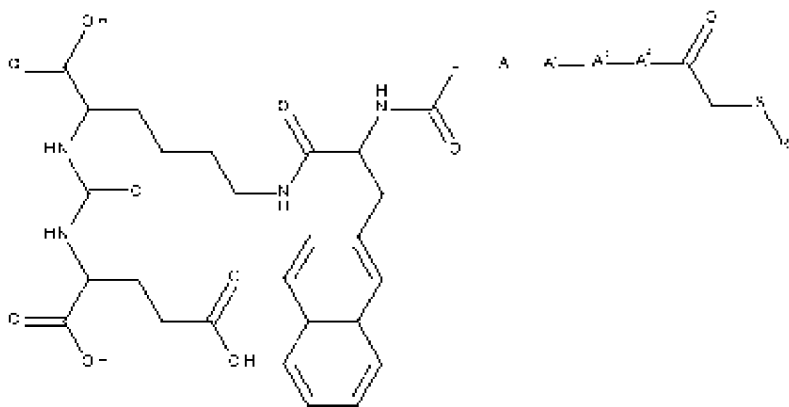
### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

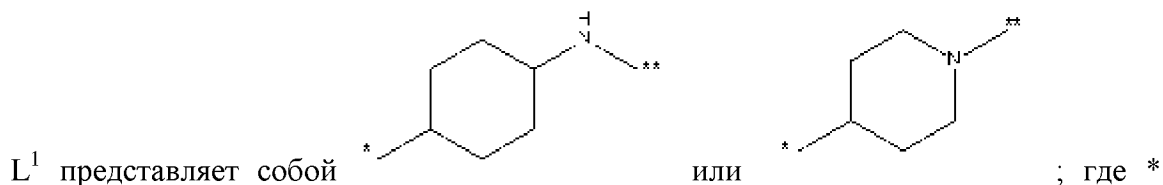
Благодаря обширным исследованиям и экспериментам авторы изобретения выявили новые радиофармацевтические препараты PSMA или радиотераностические средства (радиотерапевтические средства или радиодиагностические средства) с улучшенными свойствами по сравнению с известными радиофармацевтическими препаратами PSMA. Описанные в настоящем документе радиофармацевтические препараты, включая, но этим не ограничиваясь, средства визуализации, меченные технецием-99m (<sup>99m</sup>Tc) и терапевтические/тера(г)ностические средства, меченные рением-188 (<sup>188</sup>Re), характеризуются структурными модификациями в области линкера и/или хелатора и обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами, сохраняя при этом стабильную координацию <sup>188</sup>Re/<sup>99m</sup>Tc с молекулой. Фармакофор предоставляет

три карбоксильные группы, способные взаимодействовать с соответствующими боковыми цепями PSMA и кислородом как часть комплексообразования цинка в активном центре. Помимо этих обязательных взаимодействий авторам изобретения удалось оптимизировать липофильные взаимодействия в области линкера по сравнению с ведущей структурой  $^{99m}\text{Tc-EDDA-HYNIC-iPSMA}$  (TLX-598/ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-TLX-598 - см. WO 2017/222362). Более того, изобретатели заменили хелатор HYNIC N-концевыми меркаптоацетилтрипептидами, которые (также) способны координировать технеций-99m и рений-188 (в виде так называемого «оксо-ядра»  $\text{Tc(V)O/Re(V)O}$ , координированный по отношению к трем амидным связям и депротонированной сере; ссылка). С другой стороны, этот тип координации не требует применения стабилизирующего ко-лиганда (например, EDDA) и, таким образом, представляет собой упрощение лежащего в основе химического процесса. Кроме того, модифицированные радиофармацевтические препараты, описанные в настоящем документе, демонстрируют хорошие показатели клеточного поглощения и почечного клиренса. Таким образом, приведенные в качестве примера радиофармацевтические препараты  $^{99m}\text{Tc}$  и  $^{188}\text{Re}$  представляют собой улучшенные радиофармацевтические соединения для, соответственно, планарной визуализации и радионуклидной терапии PSMA-положительных опухолей.

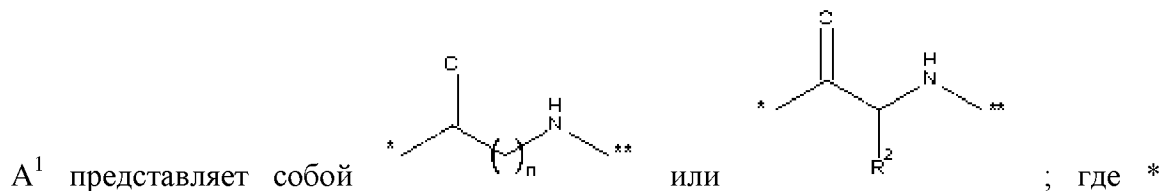
Таким образом, изобретение касается следующих аспектов:

Аспект 1. В первом аспекте настоящего изобретения предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера,





обозначает положение, где  $L^1$  связан с карбонильной группой; и \*\* обозначает положение, где  $L^1$  связан с  $A^1$ ;

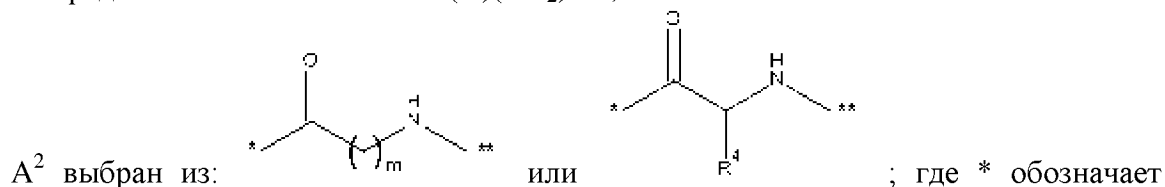


обозначает положение, где  $A^1$  связан с  $L^1$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^1$  связан с  $A^2$ ; и где

$n$  обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^2$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(O)$ гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NH_2$ ;

$R^3$  представляет собой  $H$  или  $-C(O)(CH_2)SH$ ;

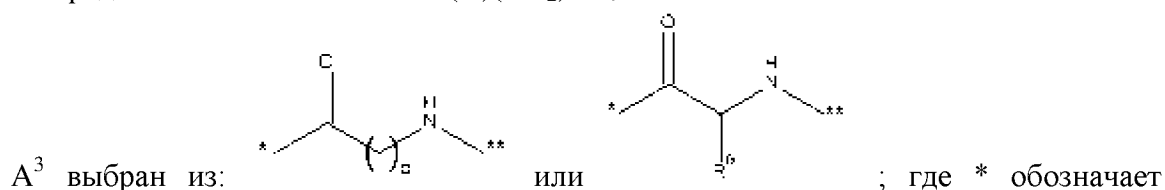


положение, где  $A^2$  связан с  $A^1$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^2$  связан с  $A^3$ ; или где  $A^2$  отсутствует; и где

$m$  обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^4$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^5$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(O)$ гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NH_2$ ;

$R^5$  представляет собой  $H$  или  $-C(O)(CH_2)SH$ ;

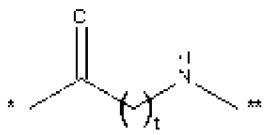
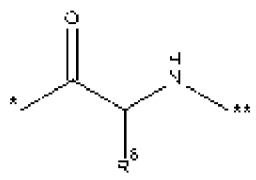


положение, где  $A^3$  связан с  $A^2$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^3$  связан с  $A^4$ ; или где  $A^3$  отсутствует; и где

о обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^6$  выбран из группы, включающей гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, с<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>7</sup>, с<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, с<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, с<sub>1-6</sub>алкил, с<sub>2-6</sub>алкенил, аминос<sub>1-6</sub>алкил, меркаптос<sub>1-6</sub>алкил, с<sub>1-6</sub>алкилтиос<sub>1-6</sub>алкилен, арилс<sub>1-6</sub>алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, с<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, с<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, с<sub>1-6</sub>алкилSeH, с<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, с<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, с<sub>1-6</sub>алкилNHC(O)гетероцикл и с<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>;

$R^7$  представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;

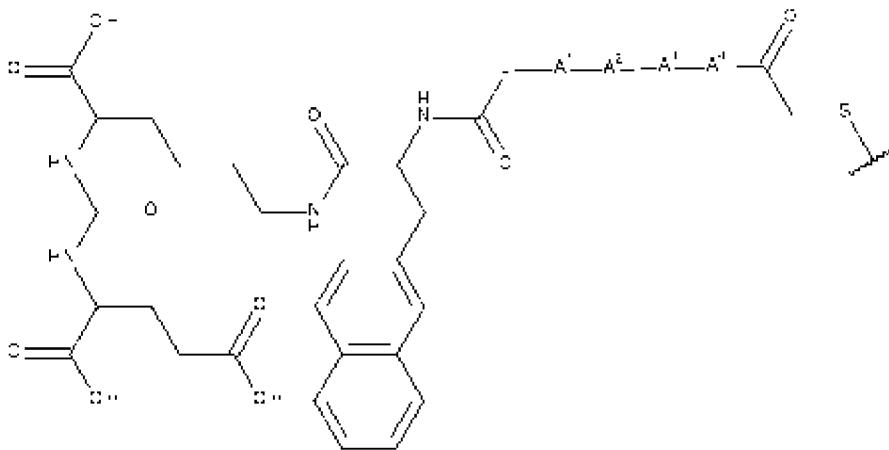
$A^4$  выбран из:  или ; где \* обозначает положение, где  $A^4$  связан с  $A^3$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^4$  связан с карбонильной группой; или где  $A^4$  отсутствует; и где

t обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^8$  выбран из группы, включающей гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, с<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>9</sup>, с<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, с<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, с<sub>1-6</sub>алкил, с<sub>2-6</sub>алкенил, аминос<sub>1-6</sub>алкил, меркаптос<sub>1-6</sub>алкил, с<sub>1-6</sub>алкилтиос<sub>1-6</sub>алкилен, арилс<sub>1-6</sub>алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, с<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, с<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, с<sub>1-6</sub>алкилSeH, с<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, с<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, с<sub>1-6</sub>алкилNHC(O)гетероцикл и с<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>;

$R^9$  представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;

$R^{10}$  выбран из группы, включающей с<sub>1-6</sub>алкил, гетероцикл, арил и гетероарил; или  $R^{10}$  представляет собой группу формулы (I);



(I)

где волнистая линия ( ~~~ ) указывает точку присоединения к атому S и L<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, и A<sup>4</sup> имеют такие же значения, как определено для структуры (I);

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, включающей с<sub>1-6</sub>алкил, галогенс<sub>1-6</sub>алкил, арил, галогенс<sub>1-6</sub>алкил, арилс<sub>1-6</sub>алкил, гетероциклил, гетероарил;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из группы, включающей водород, с<sub>1-6</sub>алкил, арил, галогенс<sub>1-6</sub>алкил, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, арилс<sub>1-6</sub>алкил, гетероциклил, гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил, арил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероцикллил, гетероарил;

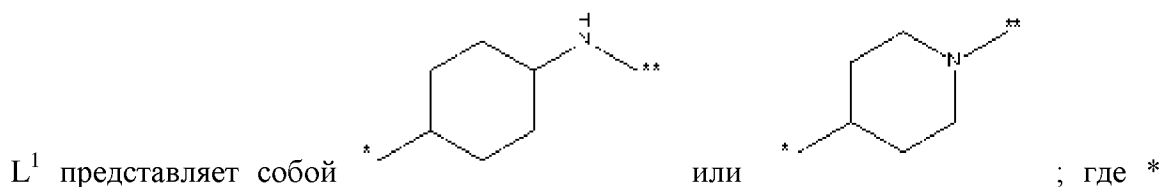
каждый  $Z^1$  независимо выбран из группы, включающей  $-OR^{11}$ ,  $-C(O)R^{11}$ , нитро, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил,  $-SR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ , циано,  $-S(O)_2R^{10}$ , галоген, галоген $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкилокси, гетероцикллил, амино,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2N R^{12}R^{13}$ ; где указанный  $C_{1-6}$ алкил, арил может быть незамещенным или замещен одним или несколькими  $C_{1-4}$ алкил, метокси, нитро,  $-C(O)$ арил, галоген, трифторметил, трифторметокси.

Аспект 2. Во втором аспекте в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера,

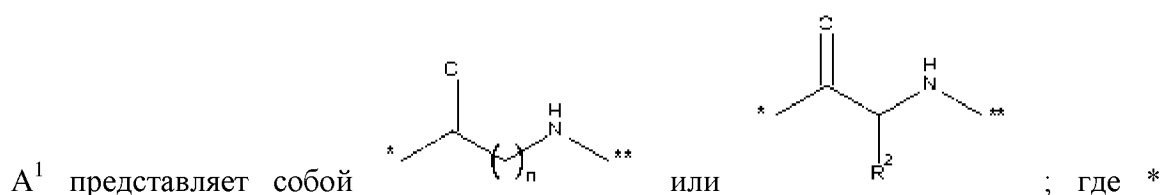
где

$R^1$  выбран из группы, включающей водород,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероарил $C_{1-6}$ алкил, гетероцикллил $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил, гетероцикллил; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой водород,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероарил $C_{1-6}$ алкил; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой водород,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил;

где указанный  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероарил $C_{1-6}$ алкил, гетероцикллил $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил или гетероцикллил может быть незамещенным или замещен одним или несколькими  $Z^1$ ; предпочтительно, указанные группы являются незамещенными или замещены одним, двумя или тремя  $Z^1$ ;



обозначает положение, где  $L^1$  связан с карбонильной группой; и \*\* обозначает положение, где  $L^1$  связан с  $A^1$ ;



обозначает положение, где  $A^1$  связан с  $L^1$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^1$  связан с  $A^2$ ;

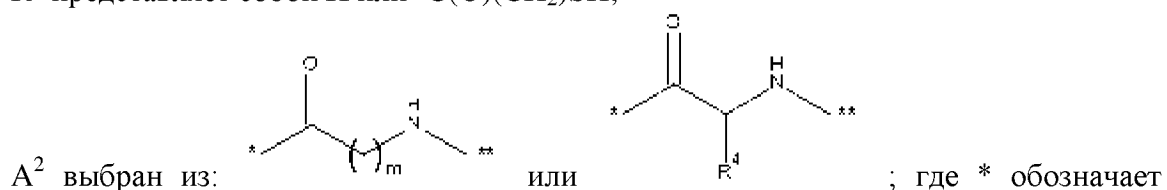
и где

$n$  обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5; предпочтительно,  $n$  выбран из 1, 2 или 3;

$R^2$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$

6алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, C<sub>1-6</sub>алкилSeH, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(O)гетероцикл и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, аминок<sub>1-6</sub>алкил, меркаптоC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилтиоC<sub>1-6</sub>алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилSeH, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, аминок<sub>1-6</sub>алкил, меркаптоC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилтиоC<sub>1-6</sub>алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, арилC<sub>1-6</sub>алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;



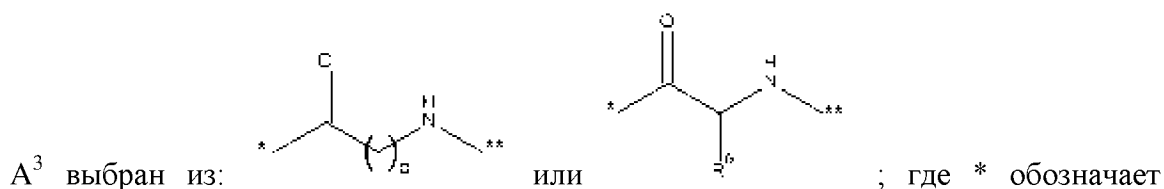
где \* обозначает положение, где A<sup>2</sup> связан с A<sup>1</sup>; и \*\* обозначает положение, где A<sup>2</sup> связан с A<sup>3</sup>; или где A<sup>2</sup> отсутствует; и где

m обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, аминок<sub>1-6</sub>алкил, меркаптоC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилтиоC<sub>1-6</sub>алкилен, арилC<sub>1-6</sub>алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, C<sub>1-6</sub>алкилSeH, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(O)гетероцикл и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>4</sup> представляет собой гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, аминок<sub>1-6</sub>алкил, меркаптоC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилтиоC<sub>1-6</sub>алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилSeH, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>4</sup> представляет собой гидроксис<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, аминок<sub>1-6</sub>алкил, меркаптоC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилтиоC<sub>1-6</sub>алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, арилC<sub>1-6</sub>алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;



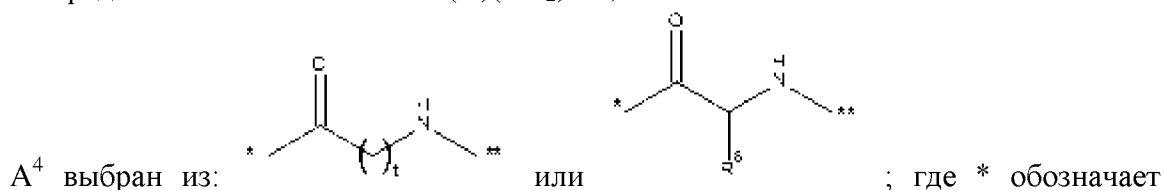


положение, где  $A^3$  связан с  $A^2$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^3$  связан с  $A^4$ ; или где  $A^3$  отсутствует; и где

o обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^6$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>7</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкилSeH,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>,  $C_{1-6}$ алкилNHC(O)гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно,  $R^6$  представляет собой гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>7</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилSeH,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно,  $R^6$  представляет собой гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>7</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно,  $R^6$  представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>;

$R^7$  представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;



положение, где  $A^4$  связан с  $A^3$ ; и \*\* обозначает положение, где  $A^4$  связан с карбонильной группой; или где  $A^4$  отсутствует; и где

t обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

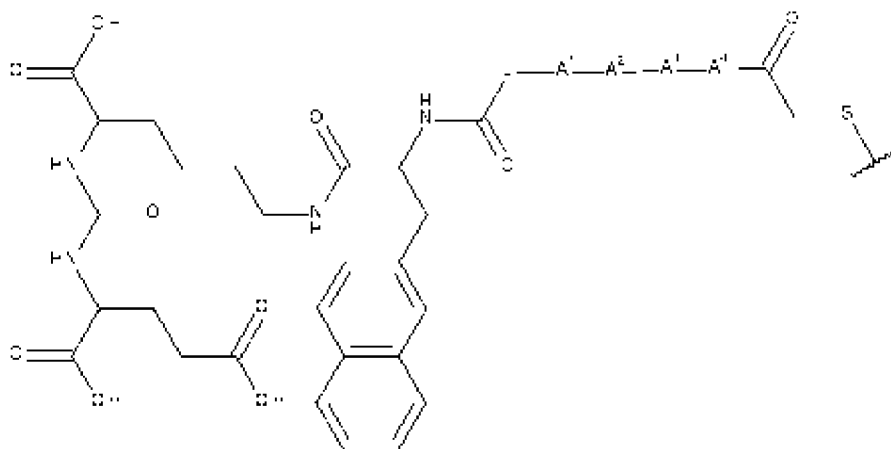
$R^8$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>9</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкилSeH,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>,  $C_{1-6}$ алкилNHC(O)гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно,  $R^8$  представляет собой гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>9</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилSeH,

$C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>8</sup> представляет собой гидроксис<sub>1-6</sub>алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>9</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил, аминос<sub>1-6</sub>алкил, меркаптос<sub>1-6</sub>алкил,  $C_{1-6}$ алкилтиос<sub>1-6</sub>алкилен, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>8</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;

R<sup>10</sup> выбран из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, гетероцикл, арил и гетероарил;

или R<sup>10</sup> представляет собой группу формулы (I);



(I)

где волнистая линия (~~~~) указывает точку присоединения к атому S и L<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, и A<sup>4</sup> имеют такие же значения, как определено для структуры (I); предпочтительно, R<sup>10</sup> представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или группу формулы (I);

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил, гетероарил; предпочтительно, каждый R<sup>11</sup> представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил и арил $C_{1-6}$ алкил;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил, арил, галоген $C_{1-6}$ алкил, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил, гетероарил; предпочтительно, каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, арил, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

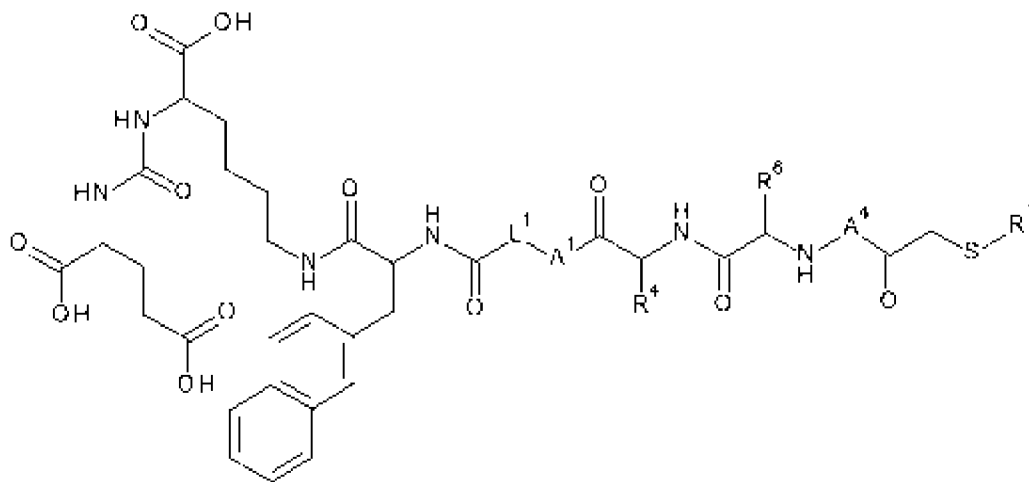
каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил, арил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил, гетероарил; предпочтительно, каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил и арил $C_{1-6}$ алкил;

каждый Z<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей -OR<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, нитро, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, циано, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, галоген, галоген $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкилокси, гетероциклил, амино, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; предпочтительно, каждый Z<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, нитро, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -

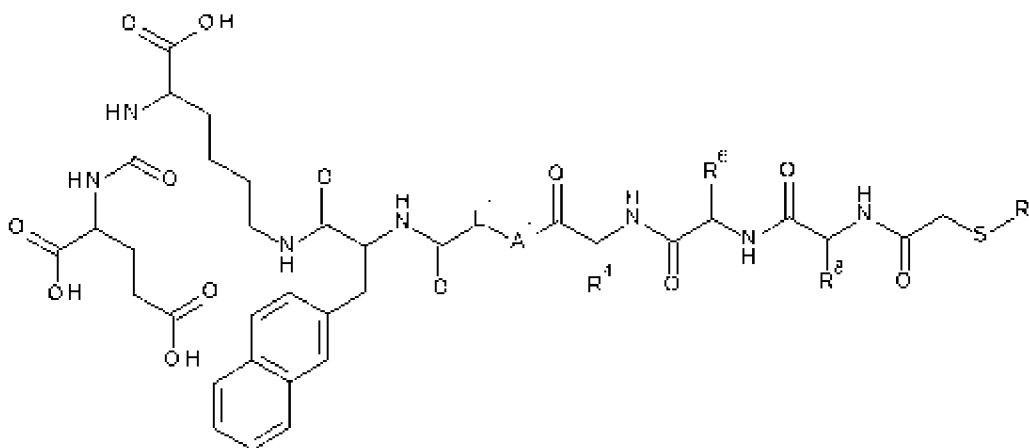
$C(O)_2R^{12}$ , циано,  $-S(O)_2R^{10}$ , галоген $C_{1-6}$ алкил, amino,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ , предпочтительно, каждый  $Z^1$  представляет собой  $-OR^{11}$ ,  $-C(O)R^{11}$ , нитро, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил,  $-SR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ , циано,  $-S(O)_2R^{10}$ , галоген $C_{1-6}$ алкил;

где указанный  $C_{1-6}$ алкил или арил может быть незамещенным или замещен одним или несколькими  $C_{1-4}$ алкил, метокси, нитро,  $-C(O)$ арил, галоген, трифторметил, трифторметокси; предпочтительно, указанные группы могут быть незамещенными или замещены одним, двумя или тремя  $C_{1-4}$ алкил, метокси, нитро,  $-C(O)$ арил, галоген, трифторметил, трифторметокси; предпочтительно, указанные группы могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими  $C_{1-4}$ алкил, метокси, нитро,  $-C(O)$ арил, галоген;

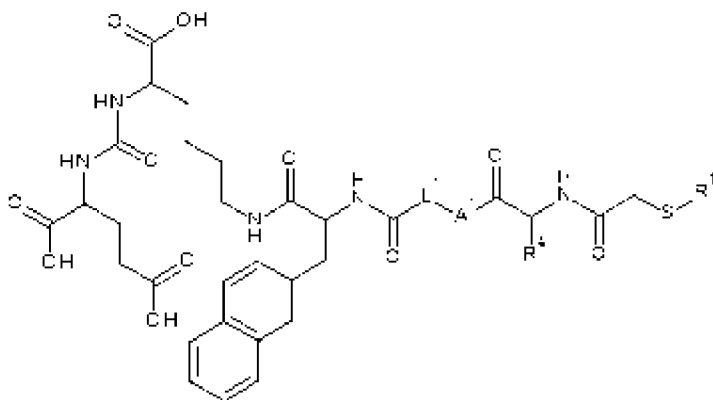
Аспект 3. В третьем аспекте в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения любой из формул (IA), (IB), (IC) или (ID):



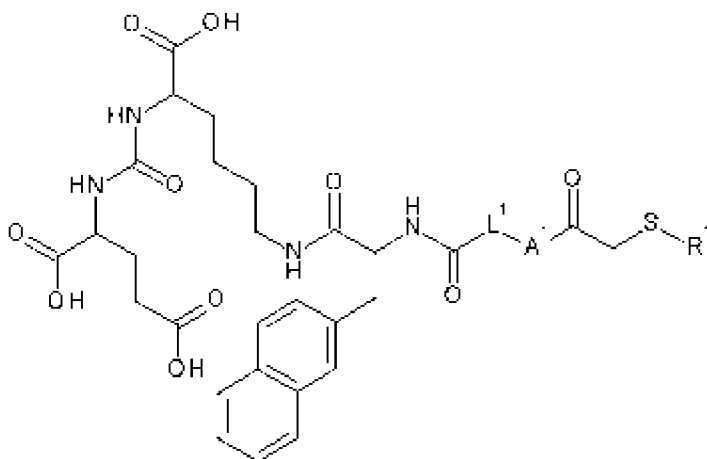
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

где  $L^1$ ,  $A^1$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  и  $R^8$  имеют значения, определенные в настоящем документе.

Аспект 4. Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I),

где

$R^2$  выбран из группы, включающей  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , арил $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  и  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

$R^4$  выбран из группы, включающей  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}^5$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , арил $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  и  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

$R^6$  выбран из группы, включающей  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}^7$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , арил $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  и  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

$R^8$  выбран из группы, включающей  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NHR^9$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ , арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-CH_2C(O)NH_2$  и  $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ ;

предпочтительно, где  $R^1$  представляет собой водород, ацетил или  $-SR^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой группу формулы (I).

Аспект 5. Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I),

где

$R^1$  выбран из группы, включающей водород,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероарил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил, гетероциклил; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкилкарбонил, арил $C_{1-6}$ алкилкарбонил, арилкарбонил,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, арил $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероарилокси, аминокарбонил, моно- $C_{1-6}$ алкиламинокарбонил, ди- $C_{1-6}$ алкиламинокарбонил, моно-ариламинокарбонил, ди-ариламинокарбонил,  $C_{1-6}$ алкилтио, арил $C_{1-6}$ алкилтио, арилтио,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероарил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил, гетероциклил; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкилкарбонил, арил $C_{1-6}$ алкилкарбонил, арилкарбонил,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, арил $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, моно- $C_{1-6}$ алкиламинокарбонил, ди- $C_{1-6}$ алкиламинокарбонил,  $C_{1-6}$ алкилтио, арил $C_{1-6}$ алкилтио, арилтио,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероарил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил, гетероциклил; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкилкарбонил, арил $C_{1-6}$ алкилкарбонил, арилкарбонил,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, арил $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил,  $C_{1-6}$ алкилтио, арил $C_{1-6}$ алкилтио, арилтио,  $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил; предпочтительно,  $R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкилкарбонил, арил $C_{1-4}$ алкилкарбонил, арилкарбонил,  $C_{1-4}$ алкилоксикарбонил, арил $C_{1-4}$ алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил,  $C_{1-4}$ алкилтио, арил $C_{1-4}$ алкилтио, арилтио,  $C_{1-4}$ алкил, арил $C_{1-4}$ алкил;

где указанные группы могут быть незамещенным или замещены одним или несколькими  $Z^1$ ; предпочтительно, указанные группы являются незамещенными или замещены одним, двумя или тремя  $Z^1$ .

Аспект 6. Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I),

где

$R^2$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$



Аспект 8. Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I),

где

$R^6$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(O)$ гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^6$  представляет собой гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$  и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^6$  представляет собой гидрокси $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил $NHR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-4}$ алкил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкилтио $C_{1-4}$ алкилен,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$  и  $C_{1-4}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^6$  представляет собой гидрокси $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил $NHR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-4}$ алкил, амино $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$  и  $C_{1-4}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^4$  представляет собой  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NHR^3$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ , арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-CH_2C(O)NH_2$  и  $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ .

Аспект 9. Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I),

где

$R^8$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^9$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(O)$ гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^8$  представляет собой гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил $NHR^9$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$  и  $C_{1-6}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^8$  представляет собой гидрокси $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил $NHR^9$ ,  $C_{1-6}$ алкил $C(O)OH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-4}$ алкил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкилтио $C_{1-4}$ алкилен,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $(CO_2H)_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$ алкил $SeH$ ,  $C_{1-4}$ алкил $S(O)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил $S(CH_3)_2^+$  и  $C_{1-4}$ алкил $C(O)NH_2$ ; предпочтительно,  $R^8$  представляет собой

гидроксиС<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>1-4</sub>алкилNHR<sup>9</sup>, С<sub>1-6</sub>алкилС(О)ОН, С<sub>1-4</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, С<sub>1-4</sub>алкил, аминоС<sub>1-6</sub>алкил, -СН(ОН)СН<sub>3</sub>, -С(О)ОН, С<sub>1-4</sub>алкил(СО<sub>2</sub>Н)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, С<sub>1-4</sub>алкилS(О)СН<sub>3</sub>, С<sub>1-6</sub>алкилS(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> и С<sub>1-4</sub>алкилС(О)NH<sub>2</sub>; предпочтительно, R<sup>8</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, -СН<sub>2</sub>С(О)ОН, -(СН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, С<sub>1-6</sub>алкил, -(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОН, -(СН<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -СН<sub>2</sub>SH, -(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, арилС<sub>1-6</sub>алкил, -СН(ОН)СН<sub>3</sub>, -С(О)ОН, -SO<sub>3</sub>H, С<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, -СН<sub>2</sub>С(О)NH<sub>2</sub> и -(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>С(О)NH<sub>2</sub>.

Аспект 10. Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения в настоящем изобретении предложен предшественник для мечения в виде соединения формулы (I),

где

каждый Z<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей -OR<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, нитро, гидроксил, С<sub>1-6</sub>алкил, арил, гетероарил, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, циано, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, галоген, галогенС<sub>1-6</sub>алкил, галогенС<sub>1-6</sub>алкилокси, гетероциклил, амино, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; предпочтительно, Z<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкилокси, арилС<sub>1-6</sub>алкилокси, арилокси, гетероарилокси, гетероциклилокси, С<sub>1-6</sub>алкилкарбонил, арилС<sub>1-6</sub>алкилкарбонил, арилкарбонил, нитро, гидроксил, С<sub>1-6</sub>алкил, арил, гетероарил, С<sub>1-6</sub>алкилтио, арилС<sub>1-6</sub>алкилтио, арилтио, С<sub>1-6</sub>алкилкарбониламино, арилС<sub>1-6</sub>алкилкарбониламино, арилкарбониламино, гидроксикарбонил, С<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил, арилС<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, циано, С<sub>1-6</sub>алкилсульфонил, арилС<sub>1-6</sub>алкилсульфонил, арилсульфонил, галоген, галогенС<sub>1-6</sub>алкил, галогенС<sub>1-6</sub>алкилокси, гетероциклил, амино, моно-С<sub>1-6</sub>алкиламино, ди-С<sub>1-6</sub>алкиламино, моно-ариламино, ди-ариламино; предпочтительно, Z<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкилокси, арилокси, С<sub>1-6</sub>алкилкарбонил, арилкарбонил, нитро, гидроксил, С<sub>1-6</sub>алкил, арил, гетероарил, С<sub>1-6</sub>алкилтио, арилтио, С<sub>1-6</sub>алкилкарбониламино, арилС<sub>1-6</sub>алкилкарбониламино, арилкарбониламино, гидроксикарбонил, С<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, циано, С<sub>1-6</sub>алкилсульфонил, арилсульфонил, галоген, галогенС<sub>1-6</sub>алкил, галогенС<sub>1-6</sub>алкилокси, гетероциклил, амино, моно-С<sub>1-6</sub>алкиламино, ди-С<sub>1-6</sub>алкиламино; предпочтительно, Z<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-4</sub>алкилокси, арилокси, С<sub>1-4</sub>алкилкарбонил, арилкарбонил, нитро, гидроксил, С<sub>1-4</sub>алкил, арил, гетероарил, С<sub>1-4</sub>алкилтио, арилтио, С<sub>1-4</sub>алкилкарбониламино, арилС<sub>1-4</sub>алкилкарбониламино, арилкарбониламино, гидроксикарбонил, С<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, циано, С<sub>1-4</sub>алкилсульфонил, арилсульфонил, галогенС<sub>1-4</sub>алкил, моно-С<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-С<sub>1-4</sub>алкиламино;

где указанный С<sub>1-6</sub>алкил или арил, может быть незамещенным или замещен одним или несколькими С<sub>1-4</sub>алкил, метокси, нитро, -С(О)арил, галоген, трифторметил, трифторметокси; предпочтительно, указанные группы могут быть незамещенными или замещены одним, двумя или тремя С<sub>1-4</sub>алкил, метокси, нитро, -С(О)арил, галоген, трифторметил, трифторметокси.

Аспект 11. Сольват, гидрат, соль или пролекарство соединения по любому из аспектов 1-10.



Аспект 12. Другой аспект настоящего изобретения относится к комплексу соединения с металлом, определенного в настоящем документе (также называемый предшественник для мечения), такого как соединения, определенного в любом из аспектов 1-11, и элемента группы VII периодической таблицы. Предпочтительно, указанный элемент представляет собой радионуклид, более предпочтительно, элемент представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$ , или  $^{188}\text{Re}$ , или  $^{186}\text{Re}$ .

Аспект 13. Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и комплекс с металлом, определенный в предыдущих аспектах.

Аспект 14. В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает также комплекс с металлом, определенный в настоящем документе выше, или фармацевтическую композицию, определенную в настоящем документе выше, для применения в качестве лекарственного препарата.

Аспект 15. В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает также комплекс с металлом в соответствии с аспектом 12 или фармацевтическую композицию в соответствии с аспектом 13 для применения при лечении или предотвращении злокачественного новообразования. В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для терапевтического применения, представляет собой  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .

Аспект 16. В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает также комплекс с металлом в соответствии с аспектом 12 или фармацевтическую композицию в соответствии с аспектом 13 для применения в качестве радиодиагностического агента для применения при визуализации *in vivo* или обнаружении опухолевых или раковых клеток или для диагностики злокачественного новообразования *in vivo* у субъекта. Предпочтительными методами визуализации являются: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) или однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ). В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для визуализации, представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$ .

Аспект 17. Комплекс с металлом или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с аспектом 15 или 16, где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак или опухоль, экспрессирующую PSMA.

Аспект 18. Комплекс с металлом или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с аспектом 17, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей: обычный почечно-клеточный рак, переходо-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, эмбриональный рак яичек, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы, предпочтительно, рак предстательной железы.

Аспект 19. Способ лечения или предотвращения у субъекта злокачественного новообразования, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества комплекса с металлом в соответствии с аспектом 12 или фармацевтической композиции в соответствии с аспектом 13. В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для терапевтического применения, представляет собой  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .

Аспект 20. Способ визуализации или обнаружения опухолевых или раковых клеток *in vivo* или диагностики рака *in vivo* у субъекта, включающий введение указанному пациенту подходящего количества комплекса с металлом в соответствии с аспектом 12 или фармацевтической композиции в соответствии с аспектом 13 и визуализацию указанного комплекса с металлом с использованием метода радиовизуализации *in vivo*. Предпочтительными методами визуализации являются: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) или однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ). В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для визуализации, представляет собой  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Аспект 21. Способ в соответствии с аспектом 19 или 20, где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак или опухоль, экспрессирующую PSMA, более предпочтительно, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей: обычный почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, эмбриональный рак яичек, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы, предпочтительно, рак предстательной железы.

Аспект 22. Настоящее изобретение охватывает также набор для мечения радиоактивными изотопами, содержащий:

- предшественник для мечения (или соединение), определенное в настоящем документе выше,

- подходящую буферную систему, предпочтительно выбранную из группы, включающей: фосфатные буферы, ацетатные буферы, формиатные буферы и буферы  $\text{HEPES}$ , более предпочтительно, фосфатные буферы, даже более предпочтительно, натрий-фосфатный буфер; и

- подходящий восстанавливающий агент, позволяющий восстановить пертехнетат/перренат до подходящей степени окисления для координации, наиболее вероятно:  $\text{Tc(V)O/Re(V)O}_2$ , такой как, но этим не ограничиваясь: дитионит натрия, фосфины, такие как  $\text{TCEP}$ , и хлорид олова (хлорид олова(II), предпочтительно, хлорид олова, наиболее предпочтительно, хлорид олова (хлорид олова(II))).

Аспект 23. Набор для мечения радиоактивным изотопом в соответствии с аспектом 22, где указанное соединение и буфер содержатся в одном или нескольких флаконах, предпочтительно, стеклянных флаконах, более предпочтительно, силиконизированных флаконах, таких как флаконы из боросиликатного стекла.

Аспект 24. Набор для мечения радиоактивным изотопом в соответствии с аспектом 22 или 23, где указанное соединение и/или буфер представлены в лиофилизированном виде.

Аспект 25. В некоторых вариантах набора по любому из аспектов 22-24 восстанавливающие агенты выбраны из группы, включающей: дитионит натрия, фосфины, такие как ТСЕР, и хлорид олова (хлорид олова(II), предпочтительно, хлорид олова, наиболее предпочтительно. хлорид олова (хлорид олова(II)). предпочтительно, хлорид олова.

Аспект 26. Набор для мечения радиоактивным изотопом в соответствии с любым из аспектов 22-25, где указанный набор содержит также подходящий антиоксидант, такой как, но этим не ограничиваясь: смеси аскорбата натрия/аскорбиновой кислоты, боргидрид натрия, дитионит натрия и хлорид олова.

Аспект 27. Набор для мечения радиоактивным изотопом в соответствии с любым из аспектов 22-26, где указанный набор содержит также подходящие вспомогательные агенты или лиганды, обеспечивающие защиту от повторного окисления Tc(V)O/Re(V)O как конкурирующей реакции координации, такие как, но этим не ограничиваясь: тартрат, цитрат или глюкогептонат.

Аспект 28. Кроме того, в наборе также могут присутствовать соединения, связывающие ион металла в хелатный комплекс, конкурирующие с хелатором в отношении примесей радиометаллов. Предпочтительно, такие соединения, связывающие ион металла в хелатный комплекс, выбраны из: моно-, ди-, олиго- или полисахаридов, полинуклеатных агентов, глюкогептоната, тартратных солей и цитратных солей.

Аспект 29. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор в соответствии с любым из аспектов 22-28 также может включать позволяющий сохранять набор стабилизатор, известный в данной области техники, и/или дополнительные эксципиенты, такие как лиофилизирующие агенты, матричные реагенты или солилизаторы, известные в данной области техники.

Аспект 30. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способу мечения радиоактивным изотопом соединения или предшественника для мечения в соответствии с любым из аспектов 1-11, включающий стадии:

- предоставление соединения или предшественника для мечения в соответствии с любым из аспектов 1-11,
- предоставление подходящей буферной системы,
- предоставление радионуклида, предпочтительно, выбранного из  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{188}\text{Re}$  и  $^{186}\text{Re}$ ,
- предоставление подходящего восстанавливающего агента,
- смешивание всех компонентов при подходящем pH и обеспечение комплексообразования радионуклида и предшественника для мечения, тем самым получая радиоактивно меченное соединение.

Аспект 31. Способ по аспекту 30, где указанная буферная система выбрана из группы, включающей: фосфатные буферы, ацетатные буферы, формиатные буферы и буферы НЕРЕС, более предпочтительно, фосфатные буферы, даже более предпочтительно, натрий-фосфатный буфер.

Аспект 32. Способ по аспектам 30 или 31, где, когда используемый радионуклид представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$ , смешивают предшественник и буфер и подходящее количество пертехнетата элюируют в солевом растворе из генератора молибдена-99 ( $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$ ) в указанную смесь. Предпочтительно, рН указанной смеси устанавливают на уровне в диапазоне между 2 и 12, предпочтительно, в диапазоне от 7 до 10, и, предпочтительно, температуру смеси поддерживают в диапазоне между 20 и 130°C, предпочтительно, от около 20 до 98°C в течение от около 2 до 60 минут, предпочтительно, от 5 до 15 минут.

Аспект 32. Способ по любому из аспектов 30-31, где, когда используемый радионуклид представляет собой  $^{188}\text{Re}$ , смешивают предшественник и буфер и подходящее количество рения элюируют физиологическим раствором из генератора вольфрама-188 ( $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ) в указанную смесь (с последующей обработкой генераторного элюата или без нее). Предпочтительно, рН устанавливают на уровне в диапазоне между 2 и 9 и смесь нагревают при температуре от около 95 до 99°C в течение от около 5 до 60 минут.

Аспект 33. Способ по любому из аспектов 30-32, где, когда используемый радионуклид представляет собой  $^{186}\text{Re}$ , смешивают предшественник и буфер, и подходящее количество рения-186 получают из циклотрона или реактора и добавляют в указанную смесь. Предпочтительно, рН устанавливают на уровне в диапазоне между 2 и 12, предпочтительно, в диапазоне между 2 и 9 и температуру смеси поддерживают в диапазоне между 20 и 130°C, предпочтительно, от около 20 до 98°C в течение от около 5 до 60 минут.

Аспект 34. Применение комплекса с металлом в соответствии с аспектом 12 или фармацевтической композиции в соответствии с аспектом 13 для изготовления лекарственного препарата для лечения или предотвращения у субъекта злокачественного новообразования. В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для терапевтического применения, представляет собой  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .

Аспект 35. Применение комплекса с металлом в соответствии с аспектом 12 или фармацевтической композиции в соответствии с аспектом 13 для изготовления лекарственного препарата для визуализации *in vivo* или обнаружения опухолевых или раковых клеток или диагностики рака *in vivo* у субъекта. Предпочтительными методами визуализации являются: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) или однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ). В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для визуализации, представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$ .

Аспект 36. Способ в соответствии с аспектом 34 или 35, где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак или опухоль,

экспрессирующую PSMA, более предпочтительно, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей: обычный почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, эмбриональный рак яичек, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы, предпочтительно, рак предстательной железы.

Вышеупомянутые и дополнительные аспекты и предпочтительные варианты осуществления изобретения описаны в следующих разделах и в прилагаемой формуле изобретения. Объект прилагаемой формулы изобретения таким образом конкретно включен в данное описание.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

Следующее описание фигур конкретных вариантов осуществления изобретения носит лишь иллюстративный характер и не предназначено для ограничения настоящих идей, их применения или использования.

На фигуре 1 представлены фотографии, полученные с использованием метода планарной визуализации. На фотографиях планарной визуализации показаны мышцы с опухолями LNCaP, которым были инъецированы типичные соединения по изобретению. Стандарт активности (около 1 МБк соответствующего индикатора, обозначенного стрелкой) помещали рядом с мышцами в качестве контроля визуализации.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем документе формы единственного числа включают в себя как единственное, так и множественное число, если только контекст явно не диктует иное.

Термины «содержащий», «содержит» и «состоящий из», используемые в настоящем документе, являются синонимами слов «включающий», «включает» или «содержащий», «содержит», и являются включающими или открытыми и не исключают дополнительных, неперечисленных членов, элементов или стадий способа. Эти термины также охватывают слова «состоящий из» и «состоящий по существу из», которые имеют устоявшиеся значения в патентной терминологии.

Указание числовых диапазонов по конечным точкам включает все числа и дроби, входящие в соответствующие диапазоны, а также указанные конечные точки. Это относится к числовым диапазонам независимо от того, представлены ли они выражением «от... до...», выражением «между... и...» или другим выражением.

Термины «около» или «приблизительно», как используется в настоящем документе в отношении измеримой величины, такой как параметр, количество, временная продолжительность и тому подобное, подразумевают, что они охватывают вариации указанного значения и отклонения от него, такие как варианты +/-10% или менее, предпочтительно, +/-5% или менее, более предпочтительно, +/-1% или менее и, еще более предпочтительно, +/-0,1% или менее от указанного значения, в той мере, в какой такие варианты уместны для осуществления согласно описанному изобретению. Следует

понимать, что значение, к которому относится модификатор «около» или «приблизительно», само по себе также конкретно и предпочтительно раскрыто.

Принимая во внимание, что термины «один или несколько» или «по меньшей мере один», такие как один или несколько членов или по меньшей мере один член группы членов, ясны сами по себе, посредством дальнейшего пояснения термин охватывает, среди прочего, ссылку на любой из указанных членов или на любых два или более из указанных элементов, таким как, например, любой из  $\geq 3$ ,  $\geq 4$ ,  $\geq 5$ ,  $\geq 6$  или  $\geq 7$  и т. д. указанных членов, и вплоть до всех указанных членов. В другом примере «один или несколько» или «по меньшей мере один» могут относиться к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более.

Обсуждение предпосылок изобретения в настоящем документе включено для объяснения контекста изобретения. Это не следует воспринимать как признание того, что какой-либо из упомянутых материалов был опубликован, известен или являлся частью общеизвестной информации в какой-либо стране на дату приоритета любого из пунктов формулы изобретения.

В данном описании различные публикации, патенты и опубликованные описания патентов даются с помощью идентифицирующей ссылки. Все документы, цитированные в настоящем описании, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте. В частности, идеи или разделы таких документов, конкретно упомянутые в настоящем документе, включены в качестве ссылки.

Если не указано иное, все термины, используемые при описании изобретения, включая технические и научные термины, имеют значения, обычно понимаемые специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. В качестве дополнительных указаний включены определения терминов, чтобы лучше понять суть изобретения. Когда конкретные термины определены в связи с конкретным аспектом изобретения или конкретным вариантом осуществления изобретения, подразумевается, что такое значение или значение применяются во всем данном описании, то есть также в контексте других аспектов или вариантов осуществления изобретения, если не определено иное. Например, варианты осуществления изобретения, относящиеся к продуктам, также применимы к соответствующим признакам способов и применений.

В следующих отрывках различные аспекты или варианты осуществления изобретения определены более подробно. Каждый аспект или вариант осуществления изобретения, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом(ами) или вариантом(ами) осуществления изобретения, если явно не указано иное. В частности, любой признак, указанный как предпочтительный или эффективный, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или эффективные.

Ссылка в данном описании на «один вариант осуществления изобретения», «вариант осуществления изобретения» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления изобретения, включена по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом,

появление выражения «в одном варианте осуществления изобретения» или «в варианте осуществления изобретения» в различных местах данного описания не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом, как будет очевидно специалисту в данной области техники из настоящего описания, в одном или нескольких вариантах осуществления изобретения. Кроме того, хотя некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, включают в себя некоторые, но не другие признаки, включенные в другие варианты осуществления изобретения, подразумевается, что комбинации признаков различных вариантов осуществления изобретения находятся в пределах объема изобретения и образуют разные варианты осуществления изобретения, как понятно специалистам в данной области техники. Например, прилагаемая формула изобретения охватывает альтернативные комбинации заявленных вариантов осуществления, как понятно специалистам в данной области техники.

При описании настоящего изобретения используемые термины следует толковать в соответствии со следующими определениями, если контекст не требует иного.

Всякий раз, когда в настоящем документе используется термин «замещенный», он означает, что один или несколько атомов водорода на атоме, указанном в выражении с использованием «замещенного», заменены выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает и что замещение приводит к образованию химически стабильного соединения, то есть соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси.

Если группы могут быть замещены, такие группы могут быть замещены одним или несколькими, предпочтительно, одним, двумя или тремя заместителями. Предпочтительные заместители могут быть выбраны, но этим не ограничиваясь, из группы, включающей галоген, гидроксил, алкил, алкокси, трифторметил, трифторметокси, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклил, гетероарил, циано, amino, нитро, карбоксил и моно- или диалкиламино.

Термин «гало» или «галоген» как группа или часть группы является общим для фтора, хлора, брома, йода.

Термин «гидроксил» или «гидрокси», как используется в настоящем документе, относится к группе -ОН.

Термин «циано», как используется в настоящем документе, относится к группе - $C\equiv N$ .

Термин «амино», как используется в настоящем документе, относится к группе - $NH_2$ .

Термин «нитро», как используется в настоящем документе, относится к группе - $NO_2$ .

Термин «нитро», как используется в настоящем документе, относится к группе - $NO_2$ .

Термин «аминокарбонил», как используется в настоящем документе, относится к группе  $-\text{CONH}_2$ .

Термин « $\text{C}_{1-6}$ алкил» как группа или часть группы относится к гидрокарбильной группе, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.  $\text{C}_{1-6}$ алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещены, как указано в настоящем документе. Обычно алкильные группы по данному изобретению содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 5 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно, от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно, от 1 до 2 атомов углерода. Когда в настоящем документе используется нижний индекс после атома углерода, он относится к количеству атомов углерода, которое может содержать названная группа. Например, « $\text{C}_{1-6}$ алкил» включает метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изо-бутил и трет-бутил); пентил и его изомеры, гексил и его изомеры. Например, « $\text{C}_{1-5}$ алкил» включает все линейные или разветвленные алкильные группы с числом атомов углерода от 1 до 5, и таким образом включает метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изо-бутил и трет-бутил); пентил и его изомеры. Например, « $\text{C}_{1-4}$ алкил» включает все линейные или разветвленные алкильные группы с числом атомов углерода от 1 до 4, и таким образом включает метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изо-бутил и трет-бутил). Например « $\text{C}_{1-3}$ алкил» включает все линейные или разветвленные алкильные группы с числом атомов углерода от 1 до 3, и таким образом включает метил, этил, н-пропил, изо-пропил.

Когда термин « $\text{C}_{1-6}$ алкил» используется в качестве суффикса после другого термина, например, «гидрокси $\text{C}_{1-6}$ алкил алкил», это означает, что  $\text{C}_{1-6}$ алкильная группа, определенная выше, замещена одним или двумя (предпочтительно, одним) заместителями, выбранными из другой, специально названной группы, также определенной в настоящем документе. Таким образом, термин «гидрокси $\text{C}_{1-6}$ алкил» относится к  $-\text{R}^a\text{-OH}$  группе, где  $\text{R}^a$  представляет собой алкилен, определенный в настоящем документе.

Термин «галоген $\text{C}_{1-6}$ алкил» как группа или часть группы относится к  $\text{C}_{1-6}$ алкил группе, имеющей значение, определенное выше, где один, два или три атома водорода, каждый, заменен галогеном, определенным в настоящем документе. Неограничивающие примеры таких галогеналкильные группы включают хлорметил, 1-бромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил, трихлорметил, трибромметил, и тому подобное.

Термин «трифторметил», как используется в настоящем документе, относится к группе  $-\text{CF}_3$ .

Термин «трифторметокси», как используется в настоящем документе, относится к группе  $-\text{OCF}_3$ .

Термин « $\text{C}_{1-6}$ алкилокси» или « $\text{C}_{1-6}$ алкилокси» как группа или часть группы относится к группе, имеющей формулу  $-\text{OR}^b$ , где  $\text{R}^b$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,



определенный в настоящем документе, выше. Неограничивающие примеры подходящего  $C_{1-6}$ алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин «галоген $C_{1-6}$ алкилокси» как группа или часть группы относится к  $C_{1-6}$ алкилокси группе, имеющей значение, определенное выше, где один, два или три атома водорода, каждый, заменен галогеном, определенным в настоящем документе. Неограничивающие примеры таких галоген $C_{1-6}$ алкил групп включают хлорметилокси, 1-бромэтилокси, фторметилокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 1,1,1-трифторэтилокси, трихлорметилокси, трибромметилокси и тому подобное.

Термин « $C_{2-6}$ алкенил» как группа или часть группы относится к ненасыщенной гидрокарбильной группе, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей один или несколько двойных углерод-углеродных связей и содержащей от 2 до 6 атомов углерода. Например,  $C_{2-4}$ алкенил включает все линейные или разветвленные алкенильные группы, имеющие от 2 до 4 атомов углерода. Примерами  $C_{2-6}$ алкенильных групп являются этенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил и его изомеры, 2-гексенил и его изомеры, 2,4- пентадиенил и тому подобное.

Термин «арил» как группа или часть группы относится к полиненасыщенной ароматической гидрокарбильной группе, имеющей одно кольцо (то есть фенил) или несколько ароматических колец, конденсированных вместе (например, нафтил) или связанных ковалентно, обычно содержащих от 6 до 12 атомов углерода; где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, предпочтительно содержащим от 6 до 10 атомов углерода, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Ароматическое кольцо может необязательно включать от одного до двух дополнительных колец (циклоалкильных, гетероциклических или гетероарильных), конденсированных с ним. Примеры подходящего арила включают  $C_{6-12}$ арил, предпочтительно,  $C_{6-10}$ арил, более предпочтительно,  $C_{6-8}$ арил. Неограничивающие примеры арила включают фенил, бифенилил, бифениленил или 1- или 2- нафталинил; 5- или 6-тетралинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-азуленил, 4-, 5-, 6 или 7-инденил, 4- или 5-инданил, 5-, 6-, 7- или 8-тетрагидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,4-дигидронафтил; антраценил, дибензосуберил и 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пиренил. «Замещенный арил» относится к арильной группе, имеющей один или несколько заместителей (например, 1, 2 или 3 заместителя или от 1 до 2 заместителей) в любой доступной точке присоединения.

Термин «арилокси» как группа или часть группы относится к группе, имеющей формулу  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой арил, определенный в настоящем документе выше.

Термин «арил $C_{1-6}$ алкил» как группа или часть группы означает  $C_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе, где по меньшей мере один атом водорода заменен на по меньшей мере один арил, определенный в настоящем документе. Неограничивающие примеры арил $C_{1-6}$ алкил группы включают бензил, фенетил,

дибензилметил, метилфенилметил, 3-(2-нафтил)-бутил, 9-антриметил, 9-флуоренилметил и тому подобное.

Термин «арилC<sub>1-6</sub>алкилокси» как группа или часть группы относится к группе, имеющей формулу -OR<sup>g</sup>, где R<sup>g</sup> представляет собой арилC<sub>1-6</sub>алкил, определенный в настоящем документе выше.

Термины «гетероцикл» или «гетероциклоакил» или «гетероцикло» как группа или часть группы относятся к неароматическим, полностью насыщенным или частично ненасыщенным циклическим группам (например, моноциклическим от 3 до 7 членов, бициклическим с 7-11 членами или содержащим в общей сложности от 3 до 10 кольцевых атомов), которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном кольце, содержащем атом углерода; где указанное кольцо может быть конденсировано с арильным, циклоалкильным, гетероарильным или гетероциклическим кольцом. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и/или S, где гетероатомы N и S могут необязательно быть окисленными, а гетероатомы N необязательно могут быть кватернизованными, и где по крайней мере один атом углерода гетероцикла может быть окислен с образованием по крайней мере одного C=O. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода кольца или кольцевой системы, если это позволяет валентность. Кольца многокольцевых гетероциклов могут быть слиты, соединены мостиком и/или соединены через один или несколько спиратомов.

Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают ксантенил, азиридирил, оксиранил, тиранил, пиперидинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тиетанил, 2-имидазолинил, пирозолидинил, имидазолидинил, изоксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидинил, сукцинимидил, 3Н-индолил, индолинил, хроманил (известный также как 3,4-дигидробензо[b]пиранил), изоиндолинил, 2Н-пирролил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 4Н-хинолизинил, 2-оксопиперазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, 2-пирозолинил, 3-пирозолинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 3-диоксаланил, 1,4-диоксанил, 2,5-диоксимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, индолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротифенил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолин-1-ил, тетрагидроизохинолин-2-ил, тетрагидроизохинолин-3-ил, тетрагидроизохинолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-4-илсульфоксид, тиоморфолин-4-илсульфон, 1,3-диоксаланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, 1,3,5-триоксанил, 1Н-пирролизинил, тетрагидро-1,1-диоксотифенил, N-формилпиперазинил, и морфолин-4-ил. Термин «азиридинил», как используется в настоящем документе, включает азиридин-1-ил и азиридин-2-ил. Термин «оксиранил», как используется в настоящем документе, включает оксиранил-2-ил. Термин «тиранил», как используется в настоящем документе, включает тиран-2-ил. Термин «азетидинил», как используется в настоящем документе, включает азетидин-1-ил, азетидин-2-ил и азетидин-3-ил. Термин «оксетанил», как используется в

настоящем документе, включает оксетан-2-ил и оксетан-3-ил. Термин «тиетанил», как используется в настоящем документе, включает тиетан-2-ил и тиетан-3-ил. Термин «пирролидинил», как используется в настоящем документе, включает пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил и пирролидин-3-ил. Термин «тетрагидрофуранил», как используется в настоящем документе, включает тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран-3-ил. Термин «тетрагидротиофенил», как используется в настоящем документе, включает тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил. Термин «сукцинимидил», как используется в настоящем документе, включает сукцинимид-1-ил и сукцинимид-3-ил. Термин «дигидропирролил», как используется в настоящем документе, включает 2,3-дигидропиррол-1-ил, 2,3-дигидро-1Н-пиррол-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-пиррол-3-ил, 2,5-дигидропиррол-1-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил и 2,5-дигидропиррол-5-ил. Термин «2Н-пирролил», как используется в настоящем документе, включает 2Н-пиррол-2-ил, 2Н-пиррол-3-ил, 2Н-пиррол-4-ил и 2Н-пиррол-5-ил. Термин «3Н-пирролил», как используется в настоящем документе, включает 3Н-пиррол-2-ил, 3Н-пиррол-3-ил, 3Н-пиррол-4-ил и 3Н-пиррол-5-ил. Термин «дигидрофуранил», как используется в настоящем документе, включает 2,3-дигидрофуран-2-ил, 2,3-дигидрофуран-3-ил, 2,3-дигидрофуран-4-ил, 2,3-дигидрофуран-5-ил, 2,5-дигидрофуран-2-ил, 2,5-дигидрофуран-3-ил, 2,5-дигидрофуран-4-ил и 2,5-дигидрофуран-5-ил. Термин «дигидротиофенил», как используется в настоящем документе, включает 2,3-дигидротиофен-2-ил, 2,3-дигидротиофен-3-ил, 2,3-дигидротиофен-4-ил, 2,3-дигидротиофен-5-ил, 2,5-дигидротиофен-2-ил, 2,5-дигидротиофен-3-ил, 2,5-дигидротиофен-4-ил и 2,5-дигидротиофен-5-ил. Термин «имидазолидинил», как используется в настоящем документе, включает имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил и имидазолидин-4-ил. Термин «пиразолидинил», как используется в настоящем документе, включает пиразолидин-1-ил, пиразолидин-3-ил и пиразолидин-4-ил. Термин «имидазолинил», как используется в настоящем документе, включает имидазолин-1-ил, имидазолин-2-ил, имидазолин-4-ил и имидазолин-5-ил. Термин «пиразолинил», как используется в настоящем документе, включает 1-пиразолин-3-ил, 1-пиразолин-4-ил, 2-пиразолин-1-ил, 2-пиразолин-3-ил, 2-пиразолин-4-ил, 2-пиразолин-5-ил, 3-пиразолин-1-ил, 3-пиразолин-2-ил, 3-пиразолин-3-ил, 3-пиразолин-4-ил и 3-пиразолин-5-ил. Термин «диоксаланил» известный также как «1,3-диоксаланил», как используется в настоящем документе, включает диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил и диоксолан-5-ил. Термин «диоксолил», известный также как «1,3-диоксолил», как используется в настоящем документе, включает диоксол-2-ил, диоксол-4-ил и диоксол-5-ил. Термин «оксазолидинил», как используется в настоящем документе, включает оксазолидин-2-ил, оксазолидин-3-ил, оксазолидин-4-ил и оксазолидин-5-ил. Термин «изоксазолидинил», как используется в настоящем документе, включает изоксазолидин-2-ил, изоксазолидин-3-ил, изоксазолидин-4-ил и изоксазолидин-5-ил. Термин «оксазолинил», как используется в настоящем документе, включает 2-оксазолинил-2-ил, 2-оксазолинил-4-ил, 2-оксазолинил-5-ил, 3-оксазолинил-2-ил, 3-оксазолинил-4-ил, 3-оксазолинил-5-ил, 4-оксазолинил-2-ил, 4-оксазолинил-3-ил, 4-оксазолинил-4-ил и 4-оксазолинил-5-ил. Термин «изоксазолинил»,

как используется в настоящем документе, включает 2-изоксазолинил-3-ил, 2-изоксазолинил-4-ил, 2-изоксазолинил-5-ил, 3-изоксазолинил-3-ил, 3-изоксазолинил-4-ил, 3-изоксазолинил-5-ил, 4-изоксазолинил-2-ил, 4-изоксазолинил-3-ил, 4-изоксазолинил-4-ил и 4-изоксазолинил-5-ил. Термин «тиазолидинил», как используется в настоящем документе, включает тиазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, тиазолидин-4-ил и тиазолидин-5-ил. Термин «изотиазолидинил», как используется в настоящем документе, включает изотиазолидин-2-ил, изотиазолидин-3-ил, изотиазолидин-4-ил и изотиазолидин-5-ил. Термин «хроманил», как используется в настоящем документе, включает хроман-2-ил, хроман-3-ил, хроман-4-ил, хроман-5-ил, хроман-6-ил, хроман-7-ил и хроман-8-ил. Термин «тиазолинил», как используется в настоящем документе, включает 2-тиазолинил-2-ил, 2-тиазолинил-4-ил, 2-тиазолинил-5-ил, 3-тиазолинил-2-ил, 3-тиазолинил-4-ил, 3-тиазолинил-5-ил, 4-тиазолинил-2-ил, 4-тиазолинил-3-ил, 4-тиазолинил-4-ил и 4-тиазолинил-5-ил. Термин «изотиазолинил», как используется в настоящем документе, включает 2-изотиазолинил-3-ил, 2-изотиазолинил-4-ил, 2-изотиазолинил-5-ил, 3-изотиазолинил-3-ил, 3-изотиазолинил-4-ил, 3-изотиазолинил-5-ил, 4-изотиазолинил-2-ил, 4-изотиазолинил-3-ил, 4-изотиазолинил-4-ил и 4-изотиазолинил-5-ил. Термин «пиперидил» известный также как «пиперидинил», как используется в настоящем документе, включает пиперид-1-ил, пиперид-2-ил, пиперид-3-ил и пиперид-4-ил. Термин «дигидропиридинил», как используется в настоящем документе, включает 1,2-дигидропиридин-1-ил, 1,2-дигидропиридин-2-ил, 1,2-дигидропиридин-3-ил, 1,2-дигидропиридин-4-ил, 1,2-дигидропиридин-5-ил, 1,2-дигидропиридин-6-ил, 1,4-дигидропиридин-1-ил, 1,4-дигидропиридин-2-ил, 1,4-дигидропиридин-3-ил, 1,4-дигидропиридин-4-ил, 2,3-дигидропиридин-2-ил, 2,3-дигидропиридин-3-ил, 2,3-дигидропиридин-4-ил, 2,3-дигидропиридин-5-ил, 2,3-дигидропиридин-6-ил, 2,5-дигидропиридин-2-ил, 2,5-дигидропиридин-3-ил, 2,5-дигидропиридин-4-ил, 2,5-дигидропиридин-5-ил, 2,5-дигидропиридин-6-ил, 3,4-дигидропиридин-2-ил, 3,4-дигидропиридин-3-ил, 3,4-дигидропиридин-4-ил, 3,4-дигидропиридин-5-ил и 3,4-дигидропиридин-6-ил. Термин «тетрагидропиридинил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3,4-тетрагидропиридин-1-ил, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-ил, 2,3,4,5-тетрагидропиридин-2-ил, 2,3,4,5-тетрагидропиридин-3-ил, 2,3,4,5-тетрагидропиридин-3-ил, 2,3,4,5-тетрагидропиридин-4-ил, 2,3,4,5-тетрагидропиридин-5-ил и 2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил. Термин «тетрагидропиранил», известный также как «оксанил» или «тетрагидро-2Н-пиранил», как используется в настоящем документе, включает тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил и тетрагидропиран-4-ил. Термин «2Н-пиранил», как используется в настоящем документе, включает 2Н-пиран-2-ил, 2Н-пиран-3-ил, 2Н-пиран-4-ил, 2Н-пиран-5-ил и 2Н-пиран-6-ил. Термин «4Н-пиранил», как

используется в настоящем документе, включает 4Н-пиран-2-ил, 4Н-пиран-3-ил и 4Н-пиран-4-ил. Термин «3,4-дигидро-2Н-пиранил», как используется в настоящем документе, включает 3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил, 3,4-дигидро-2Н-пиран-3-ил, 3,4-дигидро-2Н-пиран-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил и 3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил. Термин «3,6-дигидро-2Н-пиранил», как используется в настоящем документе, включает 3,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил, 3,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил, 3,6-дигидро-2Н-пиран-5-ил и 3,6-дигидро-2Н-пиран-6-ил. Термин «тетрагидротиофенил», как используется в настоящем документе, включает тетрагидротиофен-2-ил, тетрагидротиофенил-3-ил и тетрагидротиофенил-4-ил. Термин «2Н-тиопиранил», как используется в настоящем документе, включает 2Н-тиопиран-2-ил, 2Н-тиопиран-3-ил, 2Н-тиопиран-4-ил, 2Н-тиопиран-5-ил и 2Н-тиопиран-6-ил. Термин «4Н-тиопиранил», как используется в настоящем документе, включает 4Н-тиопиран-2-ил, 4Н-тиопиран-3-ил и 4Н-тиопиран-4-ил. Термин «3,4-дигидро-2Н-тиопиранил», как используется в настоящем документе, включает 3,4-дигидро-2Н-тиопиран-2-ил, 3,4-дигидро-2Н-тиопиран-3-ил, 3,4-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-тиопиран-5-ил и 3,4-дигидро-2Н-тиопиран-6-ил. Термин «3,6-дигидро-2Н-тиопиранил», как используется в настоящем документе, включает 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-2-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-3-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-5-ил и 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-6-ил. Термин «пиперазинил» известный также как «пиперазинидинил», как используется в настоящем документе, включает пиперазин-1-ил и пиперазин-2-ил. Термин «морфолинил», как используется в настоящем документе, включает морфолин-2-ил, морфолин-3-ил и морфолин-4-ил. Термин «тиоморфолинил», как используется в настоящем документе, включает тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил и тиоморфолин-4-ил. Термин «диоксанил», как используется в настоящем документе, включает 1,2-диоксан-3-ил, 1,2-диоксан-4-ил, 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,3-диоксан-5-ил и 1,4-диоксан-2-ил. Термин «дитианил», как используется в настоящем документе, включает 1,2-дитиан-3-ил, 1,2-дитиан-4-ил, 1,3-дитиан-2-ил, 1,3-дитиан-4-ил, 1,3-дитиан-5-ил и 1,4-дитиан-2-ил. Термин «оксатианил», как используется в настоящем документе, включает оксатиан-2-ил и оксатиан-3-ил. Термин «триоксанил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3-триоксан-4-ил, 1,2,3-триоксан-5-ил, 1,2,4-триоксан-3-ил, 1,2,4-триоксан-5-ил, 1,2,4-триоксан-6-ил и 1,3,4-триоксан-2-ил. Термин «азепанил», как используется в настоящем документе, включает азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил и азепан-4-ил. Термин «гомопиперазинил», как используется в настоящем документе, включает гомопиперазин-1-ил, гомопиперазин-2-ил, гомопиперазин-3-ил и гомопиперазин-4-ил. Термин «индолинил», как используется в настоящем документе, включает индолин-1-ил, индолин-2-ил, индолин-3-ил, индолин-4-ил, индолин-5-ил, индолин-6-ил, и индолин-7-ил. Термин «хинолизинил», как используется в настоящем документе, включает хинолизидин-1-ил, хинолизидин-2-ил, хинолизидин-3-ил и хинолизидин-4-ил. Термин «изоиндолинил», как используется в настоящем документе, включает изоиндолин-1-ил, изоиндолин-2-ил, изоиндолин-3-ил, изоиндолин-4-ил,

изоиндолин-5-ил, изоиндолин-6-ил, и изоиндолин-7-ил. Термин «3Н-индолил», как используется в настоящем документе, включает 3Н-индол-2-ил, 3Н-индол-3-ил, 3Н-индол-4-ил, 3Н-индол-5-ил, 3Н-индол-6-ил, и 3Н-индол-7-ил. Термин «хинолизинил», как используется в настоящем документе, включает хинолизидин-1-ил, хинолизидин-2-ил, хинолизидин-3-ил и хинолизидин-4-ил. Термин «хинолизинил», как используется в настоящем документе, включает хинолизидин-1-ил, хинолизидин-2-ил, хинолизидин-3-ил и хинолизидин-4-ил. Термин «тетрагидрохинолинил», как используется в настоящем документе, включает тетрагидрохинолин-1-ил, тетрагидрохинолин-2-ил, тетрагидрохинолин-3-ил, тетрагидрохинолин-4-ил, тетрагидрохинолин-5-ил, тетрагидрохинолин-6-ил, тетрагидрохинолин-7-ил и тетрагидрохинолин-8-ил. Термин «тетрагидроизохинолинил», как используется в настоящем документе, включает тетрагидроизохинолин-1-ил, тетрагидроизохинолин-2-ил, тетрагидроизохинолин-3-ил, тетрагидроизохинолин-4-ил, тетрагидроизохинолин-5-ил, тетрагидроизохинолин-6-ил, тетрагидроизохинолин-7-ил и тетрагидроизохинолин-8-ил. Термин «1Н-пирролизин», как используется в настоящем документе, включает 1Н-пирролизин-1-ил, 1Н-пирролизин-2-ил, 1Н-пирролизин-3-ил, 1Н-пирролизин-5-ил, 1Н-пирролизин-6-ил и 1Н-пирролизин-7-ил. Термин «3Н-пирролизин», как используется в настоящем документе, включает 3Н-пирролизин-1-ил, 3Н-пирролизин-2-ил, 3Н-пирролизин-3-ил, 3Н-пирролизин-5-ил, 3Н-пирролизин-6-ил и 3Н-пирролизин-7-ил.

Термин «гетероциклокси» как группа или часть группы относится к группе, имеющей формулу  $-O-R^i$  где  $R^i$  представляет собой гетероциклил, определенный в настоящем документе, выше.

Термин «гетероциклил $C_{1-6}$ алкил» как группа или часть группы означает  $C_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе, где по меньшей мере один атом водорода заменен на по меньшей мере один гетероциклил, определенный в настоящем документе.

Термин «гетероарил» как группа или часть группы относится, но этим не ограничивается к ароматическим кольцам с 5-12 атомами углерода или кольцевым системам, содержащим 1 или 2 кольца, которые могут быть конденсированы вместе или связаны ковалентно, обычно содержащим от 5 до 6 атомов; по меньшей мере один из которых является ароматическим, в котором один или несколько атомов углерода в одном или нескольких из этих колец могут быть заменены атомами N, O и/или S, где гетероатомы N и S необязательно могут быть окислены, а гетероатомы N необязательно могут быть кватернизованы, и где по меньшей мере один атом углерода указанного гетероарила может быть окислен с образованием по меньшей мере одного C=O. Такие кольца могут быть конденсированы с арильным, циклоалкильным, гетероарильным или гетероциклильным кольцом. Неограничивающие примеры такого гетероарила включают: пирролил, фуранил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, оксатриазолил, тиатриазолил, пиридинил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, оксазинил, диоксинил, тиазинил, триазинил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, тиено[3,2-b]фуранил, тиено[3,2-

b]тиофенил, тиено[2,3-d][1,3]тиазолил, тиено[2,3-d]имидазолил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, индолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, изобензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, 1,3-бензоксазолил, 1,2-бензизоксазолил, 2,1-бензизоксазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,2-бензоизотиазолил, 2,1-бензоизотиазолил, бензотриазолил, 1,2,3-бензоксадиазолил, 2,1,3-бензоксадиазолил, 1,2,3-бензотиадиазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2,3-дигидро-бензофуранил, тиенопиридинил, пуридил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 6-оксо-пиридазин-1(6H)-ил, 2-оксопиридин-1(2H)-ил, 6-оксо-пиридазин-1(6H)-ил, 2-оксопиридин-1(2H)-ил, 1,3-бензодиоксолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил; предпочтительно, указанная гетероарильная группа выбран из группы, включающей пиридил, 1,3-бензодиоксолил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2,3-дигидро-бензофуранил, пиразинил, пиразолил, пирролил, изоксазолил, тиофенил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, триазолил и тиазолил.

Термин «пирролил» (также называемый азолил), как используется в настоящем документе, включает пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил. Термин «фуранил» (также называемый «фурил»), как используется в настоящем документе, включает фуран-2-ил и фуран-3-ил (также называемый фуран-2-ил и фуран-3-ил). Термин «тиофенил» (также называемый «тиенил»), как используется в настоящем документе, включает тиофен-2-ил и тиофен-3-ил (также называемый тиен-2-ил и тиен-3-ил). Термин «пиразолил» (также называемый 1H-пиразолил и 1,2-диазолил), как используется в настоящем документе, включает пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил и пиразол-5-ил. Термин «имидазолил», как используется в настоящем документе, включает имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил и имидазол-5-ил. Термин «оксазолил» (также называемый 1,3-оксазолил), как используется в настоящем документе, включает оксазол-2-ил, оксазол-4-ил и оксазол-5-ил. Термин «изоксазолил» (также называемый 1,2-оксазолил), как используется в настоящем документе, включает изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, и изоксазол-5-ил. Термин «тиазолил» (также называемый 1,3-тиазолил), как используется в настоящем документе, включает тиазол-2-ил, тиазол-4-ил и тиазол-5-ил (также называемый 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил). Термин «изотиазолил» (также называемый 1,2-тиазолил), как используется в настоящем документе, включает изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил и изотиазол-5-ил. Термин «триазолил», как используется в настоящем документе, включает 1H-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил, «1H-триазолил» включает 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-4-ил, 1H-1,2,3-триазол-5-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-3-ил и 1H-1,2,4-триазол-5-ил. «4H-1,2,4-Триазолил» включает 4H-1,2,4-триазол-4-ил, и 4H-1,2,4-триазол-3-ил. Термин «оксадиазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3-оксадиазол-4-ил, 1,2,3-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,5-оксадиазол-3-ил и 1,3,4-оксадиазол-2-ил. Термин «тиадиазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,2,5-тиадиазол-3-ил (также называемый фуразан-3-ил) и 1,3,4-тиадиазол-2-ил. Термин

«тетразолил», как используется в настоящем документе, включает 1Н-тетразол-1-ил, 1Н-тетразол-5-ил, 2Н-тетразол-2-ил и 2Н-тетразол-5-ил. Термин «оксатриазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3,4-оксатриазол-5-ил и 1,2,3,5-оксатриазол-4-ил. Термин «тиатриазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3,4-тиатриазол-5-ил и 1,2,3,5-тиатриазол-4-ил. Термин «пиридинил» (также называемый «пиридил»), как используется в настоящем документе, включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил (также называемый 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил). Термин «пиримидил», как используется в настоящем документе, включает пиримид-2-ил, пиримид-4-ил, пиримид-5-ил и пиримид-6-ил. Термин «пиразинил», как используется в настоящем документе, включает пиразин-2-ил и пиразин-3-ил. Термин «пиридазинил», как используется в настоящем документе, включает пиридазин-3-ил и пиридазин-4-ил. Термин «оксазинил» (также называемый «1,4-оксазинил»), как используется в настоящем документе, включает 1,4-оксазин-4-ил и 1,4-оксазин-5-ил. Термин «диоксинил» (также называемый «1,4-диоксинил»), как используется в настоящем документе, включает 1,4-диоксин-2-ил и 1,4-диоксин-3-ил. Термин «тиазинил» (также называемый «1,4-тиазинил»), как используется в настоящем документе, включает 1,4-тиазин-2-ил, 1,4-тиазин-3-ил, 1,4-тиазин-4-ил, 1,4-тиазин-5-ил и 1,4-тиазин-6-ил. Термин «триазинил», как используется в настоящем документе, включает 1,3,5-триазин-2-ил, 1,2,4-триазин-3-ил, 1,2,4-триазин-5-ил, 1,2,4-триазин-6-ил, 1,2,3-триазин-4-ил и 1,2,3-триазин-5-ил. Термин «имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил», как используется в настоящем документе, включает имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-ил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил и имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил. Термин «тиено[3,2-b]фуранил», как используется в настоящем документе, включает тиено[3,2-b]фуран-2-ил, тиено[3,2-b]фуран-3-ил, тиено[3,2-b]фуран-4-ил и тиено[3,2-b]фуран-5-ил. Термин «тиено[3,2-b]тиофенил», как используется в настоящем документе, включает тиено[3,2-b]тиен-2-ил, тиено[3,2-b]тиен-3-ил, тиено[3,2-b]тиен-5-ил и тиено[3,2-b]тиен-6-ил. Термин «тиено[2,3-d][1,3]тиазолил», как используется в настоящем документе, включает тиено[2,3-d][1,3]тиазол-2-ил, тиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-ил и тиено[2,3-d][1,3]тиазол-6-ил. Термин «тиено[2,3-d]имидазолил», как используется в настоящем документе, включает тиено[2,3-d]имидазол-2-ил, тиено[2,3-d]имидазол-4-ил и тиено[2,3-d]имидазол-5-ил. Термин «тетразоло[1,5-a]пиридинил», как используется в настоящем документе, включает тетразоло[1,5-a]пиридин-5-ил, тетразоло[1,5-a]пиридин-6-ил, тетразоло[1,5-a]пиридин-7-ил и тетразоло[1,5-a]пиридин-8-ил. Термин «индолил», как используется в настоящем документе, включает индол-1-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, индол-6-ил и индол-7-ил. Термин «индолизинил», как используется в настоящем документе, включает индолизин-1-ил, индолизин-2-ил, индолизин-3-ил, индолизин-5-ил, индолизин-6-ил, индолизин-7-ил и индолизин-8-ил. Термин «изоиндолил», как используется в настоящем документе, включает изоиндол-1-ил, изоиндол-2-ил, изоиндол-3-ил, изоиндол-4-ил, изоиндол-5-ил, изоиндол-6-ил и изоиндол-7-ил. Термин «бензофуранил» (также называемый бензо[b]фуранил), как используется в настоящем документе, включает



бензофуран-2-ил, бензофуран-3-ил, бензофуран-4-ил, бензофуран-5-ил, бензофуран-6-ил и бензофуран-7-ил. Термин «изобензофуранил» (также называемый бензо[с]фуранил), как используется в настоящем документе, включает изобензофуран-1-ил, изобензофуран-3-ил, изобензофуран-4-ил, изобензофуран-5-ил, изобензофуран-6-ил и изобензофуран-7-ил. Термин «бензотиофенил» (также называемый бензо[b]тиенил), как используется в настоящем документе, включает 2-бензо[b]тиофенил, 3-бензо[b]тиофенил, 4-бензо[b]тиофенил, 5-бензо[b]тиофенил, 6-бензо[b]тиофенил и 7-бензо[b]тиофенил (также называемый бензотиен-2-ил, бензотиен-3-ил, бензотиен-4-ил, бензотиен-5-ил, бензотиен-6-ил и бензотиен-7-ил). Термин «изобензотиофенил» (также называемый бензо[с]тиенил), как используется в настоящем документе, включает изобензотиен-1-ил, изобензотиен-3-ил, изобензотиен-4-ил, изобензотиен-5-ил, изобензотиен-6-ил и изобензотиен-7-ил. Термин «индазолил» (также называемый 1H-индазолил или 2-азаиндолил), как используется в настоящем документе, включает 1H-индазол-1-ил, 1H-индазол-3-ил, 1H-индазол-4-ил, 1H-индазол-5-ил, 1H-индазол-6-ил, 1H-индазол-7-ил, 2H-индазол-2-ил, 2H-индазол-3-ил, 2H-индазол-4-ил, 2H-индазол-5-ил, 2H-индазол-6-ил и 2H-индазол-7-ил. Термин «бензимидазолил», как используется в настоящем документе, включает бензимидазол-1-ил, бензимидазол-2-ил, бензимидазол-4-ил, бензимидазол-5-ил, бензимидазол-6-ил и бензимидазол-7-ил. Термин «1,3-бензоксазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,3-бензоксазол-2-ил, 1,3-бензоксазол-4-ил, 1,3-бензоксазол-5-ил, 1,3-бензоксазол-6-ил и 1,3-бензоксазол-7-ил. Термин «1,2-бензизоксазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2-бензизоксазол-3-ил, 1,2-бензизоксазол-4-ил, 1,2-бензизоксазол-5-ил, 1,2-бензизоксазол-6-ил и 1,2-бензизоксазол-7-ил. Термин «2,1-бензизоксазолил», как используется в настоящем документе, включает 2,1-бензизоксазол-3-ил, 2,1-бензизоксазол-4-ил, 2,1-бензизоксазол-5-ил, 2,1-бензизоксазол-6-ил и 2,1-бензизоксазол-7-ил. Термин «1,3-бензотиазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,3-бензотиазол-2-ил, 1,3-бензотиазол-4-ил, 1,3-бензотиазол-5-ил, 1,3-бензотиазол-6-ил и 1,3-бензотиазол-7-ил. Термин «1,2-бензизотиазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2-бензизотиазол-3-ил, 1,2-бензизотиазол-4-ил, 1,2-бензизотиазол-5-ил, 1,2-бензизотиазол-6-ил и 1,2-бензизотиазол-7-ил. Термин «2,1-бензизотиазолил», как используется в настоящем документе, включает 2,1-бензизотиазол-3-ил, 2,1-бензизотиазол-4-ил, 2,1-бензизотиазол-5-ил, 2,1-бензизотиазол-6-ил и 2,1-бензизотиазол-7-ил. Термин «бензотриазолил», как используется в настоящем документе, включает бензотриазол-1-ил, бензотриазол-4-ил, бензотриазол-5-ил, бензотриазол-6-ил и бензотриазол-7-ил. Термин «1,2,3-бензоксадиазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3-бензоксадиазол-4-ил, 1,2,3-бензоксадиазол-5-ил, 1,2,3-бензоксадиазол-6-ил и 1,2,3-бензоксадиазол-7-ил. Термин «2,1,3-бензоксадиазолил», как используется в настоящем документе, включает 2,1,3-бензоксадиазол-4-ил, 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил, 2,1,3-бензоксадиазол-6-ил и 2,1,3-бензоксадиазол-7-ил. Термин «1,2,3-бензотиадиазолил», как используется в настоящем документе, включает 1,2,3-бензотиадиазол-4-ил, 1,2,3-

бензотиадиазол-5-ил, 1,2,3-бензотиадиазол-6-ил и 1,2,3-бензотиадиазол-7-ил. Термин «2,1,3-бензотиадиазолил», как используется в настоящем документе, включает 2,1,3-бензотиадиазол-4-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-5-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-6-ил и 2,1,3-бензотиадиазол-7-ил. Термин «тиенопиридинил», как используется в настоящем документе, включает тиено[2,3-b]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил и тиено[3,2-b]пиридинил. Термин «пуринил», как используется в настоящем документе, включает пурин-2-ил, пурин-6-ил, пурин-7-ил и пурин-8-ил. Термин «имидазо[1,2-a]пиридинил», как используется в настоящем документе, включает имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-4-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил и имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил. Термин «1,3-бензодиоксолил», как используется в настоящем документе, включает 1,3-бензодиоксол-4-ил, 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,3-бензодиоксол-6-ил и 1,3-бензодиоксол-7-ил. Термин «хинолинил», как используется в настоящем документе, включает хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-5-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил и хинолин-8-ил. Термин «изохинолинил», как используется в настоящем документе, включает изохинолин-1-ил, изохинолин-3-ил, изохинолин-4-ил, изохинолин-5-ил, изохинолин-6-ил, изохинолин-7-ил и изохинолин-8-ил. Термин «циннолинил», как используется в настоящем документе, включает циннолин-3-ил, циннолин-4-ил, циннолин-5-ил, циннолин-6-ил, циннолин-7-ил и циннолин-8-ил. Термин «хиназолинил», как используется в настоящем документе, включает хиназолин-2-ил, хиназолин-4-ил, хиназолин-5-ил, хиназолин-6-ил, хиназолин-7-ил и хиназолин-8-ил. Термин «хиноксалинил», как используется в настоящем документе, включает хиноксалин-2-ил, хиноксалин-5-ил, и хиноксалин-6-ил.

Термин «гетероарилокси» как группа или часть группы относится к группе, имеющей формулу  $-O-R^k$ , где  $R^k$  представляет собой гетероарил, определенный в настоящем документе выше.

Термин «гетероарил $C_{1-6}$ алкил» как группа или часть группы означает  $C_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе, где по меньшей мере один атом водорода заменен на по меньшей мере один гетероарил, определенный в настоящем документе. Неограничивающими примерами гетероарил $C_{1-6}$ алкила являются 2-хинолинилметил, 2-(4-пиридил)этил и тому подобное.

Термин « $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-R^a-S-R^b$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен, определенный в настоящем документе, и  $R^b$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «меркапто $C_{1-6}$ алкил» или « $C_{1-6}$ алкилтио» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-SR^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилтио» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-SR^a$ , где  $R^a$  представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин «С<sub>1-6</sub>алкиларилтио» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-SR^a$ , где  $R^a$  представляет собой С<sub>1-6</sub>алкиларил, определенный в настоящем документе.

Термин «аминоС<sub>1-6</sub>алкил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-R^a-NR^oR^p$ , где  $R^a$  представляет собой С<sub>1-6</sub>алкилен,  $R^o$  представляет собой водород или С<sub>1-6</sub>алкил, определенный в настоящем документе, и  $R^p$  представляет собой водород или С<sub>1-6</sub>алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «моно- или ди-С<sub>1-6</sub>алкиламино» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-N(R^o)(R^p)$ , где  $R^o$  и  $R^p$ , каждый, независимо, выбраны из водорода или С<sub>1-6</sub>алкила, где по меньшей мере один из  $R^o$  или  $R^p$  представляет собой С<sub>1-6</sub>алкил. Таким образом, С<sub>1-6</sub>алкиламино включают моно-алкиламино группу (например, моно-С<sub>1-6</sub>алкиламино группу, такую как метиламино и этиламино) и ди-алкиламино группу (например, ди-С<sub>1-6</sub>алкиламино группу, такую как диметиламино и диэтиламино). Неограничивающие примеры подходящих моно- или ди-С<sub>1-6</sub>алкиламино групп включают н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изо-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино, пентиламино, н-гексиламино, ди-н-пропиламино, ди-изо-пропиламино, этилметиламино, метил-н-пропиламино, метил-изо-пропиламино, н-бутилметиламино, изо-бутилметиламино, трет-бутилметиламино, этил-н-пропиламино, этил-изо-пропиламино, н-бутилэтиламино, изо-бутилэтиламино, трет-бутилэтиламино, ди-н-бутиламино, ди-изо-бутиламино, метилпентиламино, метилгексиламино, этилпентиламино, этилгексиламино, пропилпентиламино, пропилгексиламино и тому подобное.

Термин «моно- или ди-ариламино» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-N(R^q)(R^r)$ , где  $R^q$  и  $R^r$ , каждый, независимо, выбраны из водорода, арила или алкила, где по меньшей мере один из  $R^q$  или  $R^r$  представляет собой арил.

Термин «алкилкарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-CO-R^b$ , где  $R^b$  представляет собой алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилС<sub>1-6</sub>алкилкарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-CO-R^b$ , где  $R^b$  представляет собой арилС<sub>1-6</sub>алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилкарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-CO-R^b$ , где  $R^b$  представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин «С<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-COO-R^b$ , где  $R^b$  представляет собой С<sub>1-6</sub>алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилС<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-COO-R^b$ , где  $R^b$  представляет собой арилС<sub>1-6</sub>алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилоксикарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{COO-R}^b$ , где  $\text{R}^b$  представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин « $\text{C}_{1-6}$ алкилкарбониламино» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{NR}^o-\text{CO-R}^b$ , где  $\text{R}^o$  выбран из водорода или  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{R}^b$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арил $\text{C}_{1-6}$ алкилкарбониламино» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{NR}^o-\text{CO-R}^b$ , где  $\text{R}^o$  выбран из водорода или арил $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{R}^b$  представляет собой арил $\text{C}_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилкарбониламино» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{NR}^o-\text{CO-R}^b$ , где  $\text{R}^o$  выбран из водорода или арила и  $\text{R}^b$  представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин « $\text{C}_{1-6}$ алкилсульфонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{S(O)}_2-\text{R}^b$ , где  $\text{R}^b$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арил $\text{C}_{1-6}$ алкилсульфонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{S(O)}_2-\text{R}^b$ , где  $\text{R}^b$  представляет собой арил $\text{C}_{1-6}$ алкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилсульфонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{S(O)}_2-\text{R}^b$ , где  $\text{R}^b$  представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин «моно- или ди $\text{C}_{1-6}$ алкиламинокарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{CONR}^o\text{R}^p$ , где  $\text{R}^o\text{R}^p$ , каждый, независимо, выбраны из водорода или  $\text{C}_{1-6}$ алкила, где по меньшей мере один из  $\text{R}^o$  или  $\text{R}^p$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил.

Термин «моно- или диарил $\text{C}_{1-6}$ алкиламинокарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{CONR}^o\text{R}^p$  где  $\text{R}^o\text{R}^p$ , каждый, независимо, выбраны из водорода или арил $\text{C}_{1-6}$ алкила, где по меньшей мере один из  $\text{R}^o$  или  $\text{R}^p$  представляет собой арил $\text{C}_{1-6}$ алкил.

Термин «моно- или диариламинокарбонил» как группа или часть группы относится к группе формулы  $-\text{CONR}^o\text{R}^p$  где  $\text{R}^o\text{R}^p$ , каждый, независимо, выбраны из водорода или арила, где по меньшей мере один из  $\text{R}^o$  или  $\text{R}^p$  представляет собой арил.

При использовании в настоящем изобретении термина «соединения по изобретению» или аналогичного термина он включает соединения общей формулы (I), (IA), (IB), (IC) или (ID) и любую их подгруппу. Этот термин также относится к соединениям, представленным в таблице 2 и их производным, N-оксидам, солям, сольватам, гидратам, таутомерным формам, аналогам, пролекарствам, сложным эфирам и метаболитам, а также их кватернизованным азотистым аналогам. Под N-оксидными формами указанных соединений подразумеваются соединения, в которых один или несколько атомов азота окислены до так называемого N-оксида.

Как используется в настоящем документе, и если не указано иное, термин «стереоизомер» относится ко всем возможным различным изомерным, а также конформационным формам, которыми могут обладать соединения структурной формулы, представленной в настоящем документе, в частности, ко всем возможным стереохимически и конформационно изомерным формам, всем диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам основной молекулярной структуры. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в различных таутомерных формах, причем все последние включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений формулы (I) и любую их подгруппу. Когда соединение желательно в виде одного энантиомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом, разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного продукта или методами хиральной хроматографии, каждый из которых известен в данной области. Разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала может быть осуществлено любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, работу E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander, «Stereochemistry of Organic Compounds» (Wiley-Interscience, 1994), включенную в качестве ссылки в отношении стереохимии. Структурный изомер представляет собой тип изомера, в котором молекулы с одинаковой молекулярной формулой имеют разные структуры связей и атомную организацию. Если структурные изомеры взаимопревращаются благодаря низкому энергетическому барьеру, может возникнуть таутомерная изомерия («таутомерия»). Это может принимать форму протонной таутомерии в соединениях по изобретению, содержащих, например, имино-, кето- или оксимную группу, или так называемую валентную таутомерию в соединениях, которые содержат ароматическую группу.

Соединения по изобретению могут находиться в форме солей, предпочтительно фармацевтически приемлемых солей, как в целом описано ниже. Некоторыми предпочтительными, но неограничивающими примерами подходящих фармацевтически приемлемых органических и/или неорганических кислот являются хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, уксусная кислота и лимонная кислота, а также другие фармацевтически приемлемые кислоты, известные сами по себе (для которых дана ссылка на предшествующий уровень техники, указанный ниже).

Когда соединения по изобретению содержат кислотную группу, а также основную группу, соединения по изобретению могут также образовывать внутренние соли, и такие соединения входят в объем изобретения. Когда соединения по изобретению содержат гетероатом, отдающий водород (например, NH), изобретение также охватывает соли и/или изомеры, образованные путем переноса указанного атома водорода на основную группу или атом внутри молекулы.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) и любой их подгруппы включают их кислотнo-аддитивные и основные соли. Подходящие соли

присоединения кислот образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдизилат, эсилат, формиат, фумарат, глюцепт, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, хибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Могут также образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли. Обзор подходящих солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Термин «пролекарство», как используется в настоящем документе, означает фармакологически приемлемые производные, такие как сложные эфиры, амиды и фосфаты, так что образующийся продукт биотрансформации производного *in vivo* является активным лекарственным средством. Ссылка на работу Goodman и Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, «Biotransformation of Drugs», p 13-15), описывающая в общем пролекарства, включена в настоящий документ. Пролекарства соединений по изобретению можно получить путем модификации функциональных групп, присутствующих в указанном компоненте, таким образом, что модификации расщепляются до исходного компонента либо путем обычных манипуляций, либо *in vivo*. Типичные примеры пролекарств описаны, например, в WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 и WO 99/33792, все они включены в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства характеризуются повышенной биодоступностью и легко метаболизируются в активные ингибиторы *in vivo*. Термин «пролекарство», как используется в настоящем документе, означает любое соединение, которое будет модифицировано с образованием вида лекарственного средства, причем модификация может происходить либо внутри, либо вне организма, и либо до, либо после того, как пролекарство достигнет области органа, где показано введение препарата.

Как используется в настоящем документе, «элемент VII группы Периодической таблицы» соответствует переходным металлам марганцу (Mn), технецию (Tc), рению (Re) и борию (Bh).

Термин «радионуклид» следует интерпретировать в широком, обычно используемом в данной области определении, и, таким образом, он относится к любому атому, который содержит избыточную ядерную энергию, которая делает указанный атом нестабильным. Более конкретно, этот термин относится к изотопу природного или

искусственного происхождения, который проявляет радиоактивные свойства. Неограничивающие примеры радионуклидов включают  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .

Термин «меченый», как используется в настоящем документе, означает «радиомеченый» и, более точно, относится к соединению, содержащему или образующему комплекс с по меньшей мере одним радионуклидом.

Понятно, что когда в настоящем документе делается ссылка на «простатоспецифичный мембранный антиген», сокращенно в настоящем документе и в данной области техники как «ПСМ» и «PSMA» и взаимозаменяемо аннотированный в данной области неограничивающими синонимами «глутаматкарбоксипептидаза 2» (сокращенно: «GCP2»), «глутаматкарбоксипептидаза II» («GCP II»), «белок гена 27, ингибирующего рост клеток», «фолатгидролаза 1», «фолилполи-гамма-глутаматкарбоксипептидаза» («FGCP»), «мембранная глутаматкарбоксипептидаза» («mGCP»), «N-ацетилированная альфа-связанная кислотная дипептидаза I» («NAALADase I»), NAAG-пептидаза и «птероилполи-гамма-глутаматкарбоксипептидаза», эта ссылка сделана на белок, имеющий в качестве идентификатора UniProt ([www.uniprot.org](http://www.uniprot.org)) Q04609 (FOLH1\_HUMAN) и ссылка на NCBI ([ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov)) NP\_004467.1, кодируемый у Homo sapiens геном FOLH1, если не указано иное. ПСМА - это металлофермент цинка, относящийся к мембранному гликопротеину II класса, который катализирует гидролиз N-ацетиласпартилглутамата (NAAG) до глутамата и N-ацетиласпартата (NAA). Каноническая последовательность PSMA воспроизведена с помощью примера ниже (SEQ ID NO: 1):

```
MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFLLGFLFGWFIKSSNEATNITP
KHNMKAFDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHY
DVLLSYPNKTHPNYISIIINEDGNEIFNTSLFEP PPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLV
YVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPAD
YFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSI
PVHPIGYYYDAQKLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPFTGNFSTQKV KMHISTN
EVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEG
WRPRRTILFASWDAEEFLLGSTEWAEENSRLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPL
MYSLVHNLTKEKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLG
IASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFEL
ANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSVKNFTEIASKFS
ERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPG
IYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA
```

Хотя SEQ ID NO: 1, изображенная выше, обычно принимается в качестве канонической последовательности PSMA, очевидно, что термин «PSMA» и его синонимы в равной степени охватывают любые изоформы PSMA, усеченные версии PSMA и генетические полиморфизмы PSMA. В частности, термин «PSMA» охватывает любую белковую последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, предпочтительно, по меньшей мере 85%, более предпочтительно, по меньшей мере 90%, более

предпочтительно, по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 97,5%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 99% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Специалисту в данной области техники также понятно, что радиотераностические агенты, описанные в настоящем изобретении, способны избирательно связывать любой белок, который содержит по меньшей мере внеклеточный активный центр PSMA.

В связи с этим специалисту в данной области хорошо известно о способах и инструментах для проверки гомологии последовательностей, сходства последовательностей или идентичности последовательностей между различными последовательностями аминокислот или нуклеиновых кислот. Неограничивающими примерами таких способов и инструментов являются Protein BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), ClustalW2 (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/>), инструмент выравнивания SIM (<https://web.expasy.org/sim/>), Translator X (<http://транслаторx.co.uk/>) и T-COFFEE (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/>). Процент идентичности между двумя последовательностями может иметь незначительные различия в зависимости от выбора алгоритма и параметров.

Термин «идентичность последовательности», как используется в настоящем документе, относится к взаимосвязи между последовательностями на уровне аминокислот. Выражение «% идентичности» определяют путем сравнения оптимально выровненных последовательностей, например, двух или более, в окне сравнения, где часть последовательности в окне сравнения может содержать вставки или удаления по сравнению с эталонной последовательностью для оптимального выравнивания последовательностей. Эталонная последовательность не содержит вставок или делеций. Выбирается эталонное окно, а затем рассчитывается «% идентичности» путем определения количества нуклеотидов (или аминокислот), которые идентичны между последовательностями в окне, путем деления количества идентичных нуклеотидов (или аминокислот) на количество нуклеотидов (или аминокислот) в окне и умножая на 100. Если не указано иное, идентичность последовательности рассчитывают по всей длине эталонной последовательности. Специалисту в данной области техники известны связанные, но разные интерпретации терминов «сходство», «гомология» и «идентичность» (подробно объясненные, например, в Pearson, *Current protocols in bioinformatics*, 2014).

Как указано выше, мембраносвязанная протеаза PSMA сверхэкспрессируется до 1000 раз в опухолевых клетках предстательной железы, и точный уровень экспрессии демонстрирует сильную корреляцию с болезненным состоянием, как неоднократно описано в данной области техники (например, Hupé et al., *Front Oncol*, 2018). Кроме того, PSMA обычно экспрессируется в неоваскулятуре некоторых солидных опухолей, таких как, но этим не ограничиваясь, карцинома почки, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) и рак полости рта. Кроме того, PSMA



экспрессируется в ряде здоровых тканей, таких как ткань предстательной железы (в секреторном ацинарном эпителии), нервная система (астроциты и шванновские клетки), ткань кишечника (тощая кишка в тонком кишечнике), почки (проксимальные трубы) и слюнные железы. Специалисту в данной области известно, что уровни экспрессии преимущественно в почках и слюнных железах имеют решающее значение для определения фактора, ограничивающего дозу радионуклидной терапии, поскольку эти ткани демонстрируют самое высокое нецелевое поглощение у субъекта, получающего лечение PSMA-селективным радионуклидом. Структурно PSMA характеризуется тремя основными доменами: внеклеточным доменом, трансмембранным доменом и ферментативно активным внеклеточным доменом, который содержит два иона цинка как часть ферментативного активного центра. Ферментативно активный центр PSMA состоит из двух карманов: S1 и S1'. Глутаматоподобные структуры связываются с карманом S1', что имеет решающее значение для высокоаффинного связывания, в то время как карман S1 является более гибким (Varinka et al., J Med Chem, 2007).

Термин «аминокислота» охватывает встречающиеся в природе аминокислоты, аминокислоты, кодируемые естественным путем, аминокислоты, не кодируемые естественным путем, аминокислоты неприродного происхождения, аналоги аминокислот и миметики аминокислот, которые действуют аналогично природным аминокислотам, все в виде своих D- и L-стереоизомеров, при условии, что их структура допускает такие стереоизомерные формы. Аминокислоты обозначаются в настоящем документе либо их названием, либо их общеизвестными трехбуквенными символами, либо однобуквенными символами, рекомендованными Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. «Аминокислота, кодируемая естественным путем» относится к аминокислоте, которая является одной из 20 распространенных аминокислот или пирролизинном, пирролин-карбокси-лизинном или селеноцистеином. 20 распространенных аминокислот являются следующими: аланин (A или Ala), цистеин (C или Cys), аспарагиновая кислота (D или Asp), глутаминовая кислота (E или Glu), фенилаланин (F или Phe), Глицин (G или Gly), Гистидин (H или His), изолейцин (I или Ile), лизин (K или Lys), лейцин (L или Leu), метионин (M или Met), аспарагин (N или Asn), пролин (P или Pro), глутамин (Q или Gln), аргинин (R или Arg), серин (S или Ser), треонин (T или Thr), валин (V или Val), триптофан (W или Trp) и тирозин (Y или Tyr). «Аминокислота, не кодируемая естественным путем», относится к аминокислоте, которая не является одной из 20 распространенных аминокислот или пирролизинном, пирролин-карбоксилизинном или селеноцистеином. Этот термин включает, без ограничения, аминокислоты, которые возникают в результате модификации (например, посттрансляционной модификации) аминокислоты, кодируемой естественным путем, но сами по себе не включаются в растущую полипептидную цепь трансляционным комплексом естественным образом, в качестве примеров без ограничения приведены N-ацетилглюкозаминил-L-серин, N-ацетилглюкозаминил-L-треонин и O-фосфотирозин. Дополнительные примеры не кодируемой естественным путем, неприродных или модифицированных аминокислот включают 2-аминоадипиновую

кислоту, 3-аминоадипиновую кислоту, бета-аланин, бета-аминопропионовую кислоту, 2-аминомасляную кислоту, 4-аминомасляную кислоту, пиперидиновую кислоту, 6-аминокапроновую кислоту, 2-аминогептановую кислоту, 2-аминоизомасляную кислоту, 3-аминоизомасляную кислоту, 2-аминопимелиновую кислоту, 2,4-диаминомасляную кислоту, десмозин, 2,2'-диаминопимелиновую кислоту, 2,3-диаминопропионовую кислоту, N-этилглицин, N-этиласпарагин, гомосерин, гомоцистеин, гидроксизин, алло-гидроксизин, 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин, изодесмозин, алло-изолейцин, N-метилглицин, N-метилизолейцин, 6-N-метиллизин, N-метилвалин, норвалин, норлейцин или орнитин. Также включены аналоги аминокислот, в которых один или несколько отдельных атомов заменены либо другим атомом, изотопом того же атома, либо другой функциональной группой. Также включены неприродные аминокислоты и аналоги аминокислот, описанные Ellman et al., *Methods Enzymol.* 1991, vol. 202, 301-36.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и терапевтически эффективное количество комплекса с металлом, описанного в настоящем документе. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит комплекс металла, содержащий рений, предпочтительно, рений-188 или 186. В альтернативных предпочтительных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит комплекс металла, содержащий технеций-99m.

Ввиду вышеизложенного любая ссылка на применение комплексов с металлом в диагностике, мониторинге, терапии или визуализации (или любой вариант такой формулировки) охватывает также такое применение фармацевтических композиций, содержащих комплексы с металлом, описанные в настоящем описании. Термины «фармацевтическая композиция», «фармацевтический состав» или сокращенно «композиция» и «состав» могут использоваться взаимозаменяемо и должны считаться синонимами. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать помимо одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов и/или один или несколько фармацевтически приемлемых носителей (взаимозаменяемо называемым «эксципиентами»). Термин «фармацевтически приемлемый», как используется в настоящем документе, соответствует уровню техники и означает, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не вреден для ее реципиента. Подходящие фармацевтические эксципиенты зависят от лекарственной формы и особенностей активных ингредиентов и могут быть выбраны специалистом (например, со ссылкой на Rowe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th Edition, 2012). В настоящем документе термины «носитель» или «эксципиент» используются взаимозаменяемо и в широком смысле включают любые и все растворители, разбавители, буферы (такие как, например, нейтральный забуференный физиологический раствор, фосфатно-буферный физиологический раствор или, необязательно, трис-HCl, ацетатный или фосфатный буферы), солюбилизаторы (такие как, например, Tween® 80, Polysorbate 80), коллоиды, дисперсионные среды, носители, наполнители, хелатирующие агенты

(такие как, например, EDTA или глутатион), аминокислоты (такие как, например, глицин), белки, разрыхлители, связующие вещества, лубриканты, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, отдушки, загустители, агенты для достижения депо-эффекта, покрытия, противогрибковые агенты, консерванты (такие как, например, Thimerosal<sup>M</sup>, бензиловый спирт), антиоксиданты (такие как, например, аскорбиновая кислота, метабисульфит натрия), агенты, регулирующие тоничность, замедлители абсорбции, адъюванты, наполнители (такие как, например, лактоза, маннит) и тому подобное. Использование таких сред и агентов для получения фармацевтических композиций хорошо известно в данной области техники. Приемлемые разбавители и эксципиенты обычно не оказывают негативного влияния на гомеостаз реципиента (например, электролитный баланс). Использование таких сред и агентов для фармацевтических активных веществ хорошо известно в данной области техники. Очевидно, что все используемые ингредиенты должны быть нетоксичными в концентрации, содержащейся в конечной фармацевтической композиции, и не должны отрицательно влиять на активность компонента эстетрола, причем указанный компонент предпочтительно присутствует в фармацевтической композиции в качестве преобладающего фармацевтически активного компонента. В некоторых вариантах осуществления изобретения к фармацевтической композиции добавляют более одного эксципиента, который специалист в данной области техники классифицировал бы как принадлежащее к одной и той же группе эксципиентов. В дополнительных вариантах осуществления изобретения к фармацевтической композиции добавляют более одного эксципиента, причем разные эксципиенты принадлежат к разным группам. В некоторых вариантах осуществления изобретения эксципиенты могут выполнять более чем одну функцию и/или быть отнесены специалистом к различным группам или классам эксципиентов. Дополнительные иллюстративные примеры приемлемых эксципиентов могут включать биосовместимые, инертные или биоабсорбируемые соли, буферные агенты, олиго- или полисахариды, полимеры, агенты, улучшающие вязкость, консерванты и тому подобное. Неограничивающими примерами растворителей являются физиологический раствор (0,15 M NaCl, pH от 7,0 до 7,4) и 50 mM фосфата натрия, 100 mM хлорида натрия. Точная природа эксципиентов и растворителей будет зависеть от пути введения. Например, фармацевтическая композиция может быть в виде парентерально приемлемого водного раствора, который является апирогенным и имеет подходящие pH, изотоничность и стабильность. Предпочтительно значение pH фармацевтического состава находится в физиологическом диапазоне pH, например, в частности, pH состава составляет от около 6 до около 8,5, более предпочтительно, от около 6 до около 8,5, еще более предпочтительно, от около 7 до около 7,5.

Хотя фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены практически для любого пути введения, предпочтительным может быть парентеральное введение (например, подкожное, внутривенное (в/в), внутримышечное, внутрибрюшинное или внутригрудное введение или инфузия) или местное введение.

Достижимые эффекты могут быть, например, системными, местными, тканеспецифичными и т.д., в зависимости от конкретных потребностей данного применения. В некоторых вариантах осуществления в/в болюсная инъекция или инфузия могут преимущественно позволить комплексу с металлом проникнуть в кровообращение и распределиться по всему организму, что позволяет маркировать клетки и ткани, которые характеризуются экспрессией PSMA.

Специалист в данной области техники поймет, что приведенные выше абзацы, посвященные фармацевтическим композициям, являются просто иллюстративными и ни в коем случае не должны интерпретироваться как исчерпывающий перечень вариантов осуществления изобретения. Действительно, специалистам в данной области хорошо известны многие дополнительные технологии приготовления составов и фармацевтически приемлемые эксципиенты и растворы растворителей, а также разработка подходящих режимов дозирования и лечения для использования конкретных композиций, описанных в настоящем документе, при различных схемах введения или лечения.

Дополнительный аспект изобретения относится к комплексу с металлом, описанному в настоящем документе, или к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного препарата. Изобретение также относится к применению комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта.

Кроме того, предложены способы лечения и способы диагностики, которые включают введение субъекту описанных в настоящем документе комплексов с металлом или описанных в настоящем документе фармацевтических композиций.

Другой аспект изобретения относится к комплексу с металлом, описанному в настоящем документе, или к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения при лечении или предотвращении злокачественного новообразования. Таким образом, в настоящем изобретении предложены также способы лечения или предотвращения злокачественного новообразования, включающие введение по меньшей мере одного комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Кроме того, также предложено применение эффективного количества комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения или предотвращения злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления изобретения предотвращение злокачественного новообразования означает ингибирование клинических проявлений злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления изобретения медицинское применение или способ лечения включает непрерывное введение субъекту комплексов с металлом, описанных в настоящем документе, или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. В альтернативных вариантах осуществления изобретения медицинское применение или способ лечения включает периодическое введение субъекту комплексов с

металлом, описанных в настоящем документе, или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Термины «лечение» или «лечить» следует интерпретировать как терапевтическое лечение заболевания или состояния, которое уже развилось, приводящее к клиническим проявлениям, например, но этим не ограничиваясь, терапию уже развившегося злокачественного новообразования, такого как рак предстательной железы, а также профилактические или превентивные меры, при которых целью лечения является предотвращение, уменьшение или снижение вероятности возникновения нежелательного клинического заболевания, например, предотвращение дальнейшего развития и прогрессирования клинического состояния или заболевания, такого как рак предстательной железы. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать, но этим не ограничиваясь, облегчение одного или нескольких симптомов, улучшение одного или нескольких биологических маркеров, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию (то есть не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или смягчение болезненного состояния, замедление роста опухоли, уменьшение массы (основного) тела опухоли, уменьшение количества и/или размера метастазов и тому подобное. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения, либо снижение риска смертности.

Как используется в настоящем документе, термины «терапевтическое лечение» или «терапия» и тому подобное, относятся к лечению, целью которого является изменение организма субъекта или части организма субъекта из нежелательного физиологического состояния, заболевания или расстройства, вызванного инфекционным агентом, в желаемое состояние, такое как менее тяжелое состояние (например, улучшение или паллиативное лечение) или даже обратно в его нормальное, здоровое состояние (например, восстановление здоровья, физической целостности и физического благополучия субъекта), чтобы поддерживать его (то есть не ухудшать) в указанном нежелательном физиологическом состоянии (например, стабилизировать) или замедлить прогрессирование до более тяжелого или худшего состояния по сравнению с указанным нежелательным физиологическим изменением или расстройством. Определяемое уменьшение включает любое статистически значимое снижение измеримого маркера или симптома. Термин «статистически значимый», как используется в настоящем документе, относится к значениям  $p$  ниже 0,05, что, как понимает специалист в данной области, является общепринятым пороговым показателем в статистическом анализе. «Лечение» включает как лечебные процедуры, так и способы лечения, направленные на уменьшение симптомов и/или замедление прогрессирования и/или стабилизацию заболевания.

Специалисту в данной области техники известно, что для достижения эффективного терапевтического лечения указанному субъекту необходимо ввести терапевтически эффективную дозу. Следовательно, в контексте настоящего изобретения, когда делается ссылка на комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, или на

фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, очевидно, что подразумевается «эффективное количество», причем «эффективное количество» относится к количеству, необходимому для получения физиологического эффекта. Физиологический эффект может быть достигнут за счет однократной дозы или за счет нескольких доз. «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» означает количество комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, которые при введении вызывают клинический положительный ответ в отношении лечения субъекта, страдающего злокачественным новообразованием, таким как, помимо прочего, рак предстательной железы. Специалисту в данной области техники известно, что такие термины, как «количество», «величина» и «уровень», являются синонимами и имеют четко определенное значение в данной области техники, и понятно, что они могут, в частности, относиться к абсолютному количественному определению комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, которое считается эффективным количеством для применений, описанных в настоящем документе, или к относительному количественному определению комплекса с металлом, такому как, например, концентрация комплекса с металлом в зависимости от массы тела субъекта. Подходящие значения или диапазоны значений могут быть получены от одного субъекта или от группы субъектов (то есть по меньшей мере от двух субъектов). Термин «вводить» обычно означает дозирование или применение и обычно включает как введение *in vivo*, так и введение *ex vivo* в ткань, предпочтительно, введение *in vivo*. Как правило, композиции можно вводить системно или местно.

Для терапевтического применения (например, с рением) предпочтительная доза (активность) составляет примерно 1-10 ГБк.

Что касается диагностического использования (например, с технецием), для введения обычно используется от 200 до 1000 МБк. Более предпочтительно, около 500-800 МБк.

В настоящем документе термин «рак» относится к злокачественному новообразованию (то есть «злокачественной опухоли»), характеризующемуся дерегулированным или нерегулируемым ростом клеток. Термин «рак» включает первичные злокачественные клетки или опухоли (например, клетки которых не мигрировали в участки тела субъекта, отличные от места исходного злокачественного новообразования или опухоли) и вторичные злокачественные клетки или опухоли (например, возникающие в результате метастазирования, миграции злокачественных клеток или опухолевых клеток ко вторичным участкам, которые отличаются от места первичной опухоли). Термин «метастатический» или «метастазирование» обычно относится к распространению рака из одного органа или ткани в другие не соседний орган или ткань. Возникновение неопластического заболевания в других не соседнем органе или ткани называется метастазированием. Термин «неопластическое заболевание» обычно относится к любому заболеванию или расстройству, характеризующемуся ростом и

пролиферацией неопластических клеток, будь то доброкачественное (не поражающее окружающие нормальные ткани, не образующее метастазов), пред-злокачественное (предраковое) или злокачественное (поражающее соседние ткани и способное давать метастазы). Термин «неопластическое заболевание» обычно включает все трансформированные клетки и ткани, а также все раковые клетки и ткани. Неопластические заболевания или расстройства включают, но этим не ограничиваются, аномальный рост клеток, доброкачественные опухоли, пред-злокачественные или предраковые поражения, злокачественные опухоли и рак. Как используется в настоящем документе, термины «опухоль» или «опухолевая ткань» относятся к аномальной массе ткани, возникающей в результате чрезмерного деления клеток. Опухоль или опухолевая ткань включает опухолевые клетки, которые представляют собой неопластические клетки со свойствами аномального роста и не выполняют полезных функций организма. Опухоли, опухолевая ткань и опухолевые клетки могут быть доброкачественными, пред-злокачественными или злокачественными или могут представлять собой поражение без какого-либо канцерогенного потенциала. Опухоль или опухолевая ткань также может содержать ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, например, сосудистые клетки, которые образуют кровеносные сосуды для снабжения опухоли или опухолевой ткани. Неопухолевые клетки могут быть индуцированы для репликации и развития опухолевыми клетками, например, путем индукции ангиогенеза в опухоли или опухолевой ткани. В данной области техники раковые заболевания обычно классифицируются по различным стадиям прогрессирования заболевания. Предполагается, что каждая из обычно обозначаемых стадий рака может получить пользу от лечения комплексом с металлом, описанным в настоящем документе, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе. Кроме того, предполагается, что настоящие комплексы с металлом и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, особенно полезны при раковых заболеваниях, классифицируемых системой стадирования TNM как стадии рака N (узел) и M (метастазирование) (Tio, Gastrointest Endosc, 1996). В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия рака, такая как, например, стадия рака предстательной железы, выбрана из одной или нескольких из следующих стадий рака: стадия I, стадия II, стадия IIA, стадия IIB, стадия IIC, стадия III, стадия IIIA, стадия IIIB, стадия IIIC, стадия IV, стадия IVA, стадия IVB. Для иллюстрации, при раке предстательной железы эти стадии соответствуют следующим клиническим картинам, представленным в таблице 1:

<b>Стадия рака предстательной железы</b>	<b>Клиническое проявление</b>
Стадия I	Медленно растет. Опухоль невозможно физически прощупать и поражает половину боковой поверхности предстательной железы или менее половины боковой поверхности предстательной

	железы. Уровни простатспецифического антигена (ПСА) низкие (то есть ПСА $\leq 10$ нг/мл). Раковые клетки не обнаруживают существенных морфологических аномалий.
Стадия II	Локализация опухоли ограничена предстательной железой. Уровни ПСА от низкого до среднего (то есть от 10 до 20 нг/мл).
- Стадия IIA	Опухоль физически не прощупывается и охватывает половину одной стороны предстательной железы или менее половины одной стороны предстательной железы. Средний уровень ПСА и хорошо дифференцированные раковые клетки. Эта стадия также включает более крупные опухоли, локализация которых ограничена предстательной железой.
- Стадия IIIB	Локализация опухоли ограничена предстательной железой и может ощущаться при пальцевом ректальном исследовании (DRE). Средний уровень ПСА. Умеренно дифференцированные раковые клетки.
- Стадия IIIC	Локализация опухоли ограничена предстательной железой и может ощущаться во время DRE. Уровень ПСА средний. Умеренно или плохо дифференцированные раковые клетки.
Стадия III	Высокий уровень ПСА. Растущая опухоль и/или высокая степень злокачественности. Разумный шанс на рост и риск распространения.
- Стадия IIIA	Утрата ограниченной локализации злокачественных клеток в предстательной железе (то есть опухолей) и их диссеминация в близлежащие ткани, необязательно, включая семенные пузырьки. Высокий уровень ПСА (то есть $\geq 20$ нг/мл).
- Стадия IIIB	Дальнейшее распространение злокачественных клеток (то есть опухолей) в близлежащие структуры, необязательно, включая мочевой пузырь и/или прямую кишку.
- Стадия IIIC	Плохо дифференцированные раковые клетки
Стадия IV	Метастазы за пределы предстательной железы.
- Стадия IVA	Метастазы в регионарные лимфатические узлы.
- Стадия IVB	Метастазы в отдаленные лимфатические узлы, другие части тела и/или кости.

Таблица 1. Стадии рака предстательной железы и связанные с ними клинические проявления. Информация взята с сайта [www.cancer.net](http://www.cancer.net).



В некоторых вариантах осуществления изобретения рак предстательной железы, подлежащий лечению комплексом с металлом, описанным в настоящем документе, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе, представляет собой рак предстательной железы, имеющий оценку по шкале Глисона от 2 до 10, предпочтительно, оценку по шкале Глисона от 4 до 10, более предпочтительно, оценка по шкале Глисона составляет от 6 до 10, наиболее предпочтительно, оценка по шкале Глисона составляет от 7 до 10. Система оценок по шкале Глисона известна специалисту в данной области техники (Munjal and Leslie, StatPearls, 2020).

Еще один аспект изобретения относится к комплексу с металлом, описанного в настоящем документе, или к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения в способе диагностики *in vivo*. Кроме того, предложены комплексы с металлом, описанные в настоящем документе, или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в качестве радиодиагностического агента в способе диагностики *in vivo*. Таким образом, настоящее изобретение также относится к способам диагностики PSMA-положительных типов рака, включающим введение субъекту обнаружимого количества комплексов с металлом или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, и последующую визуализацию указанного комплекса с металлом *in vivo*. Также предложено применение комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, для получения диагностической фармацевтической композиции *in vivo*. Дополнительный аспект изобретения относится к комплексу с металлом, описанного в настоящем документе, или к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения в способе мониторинга *in vivo* экспрессии PSMA и/или клеток, экспрессирующих PSMA, более предпочтительно, раковых клеток, экспрессирующих PSMA, наиболее предпочтительно, раковых клеток предстательной железы, экспрессирующих PSMA. Кроме того, предложены комплексы с металлом, описанные в настоящем документе, или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в качестве агента радиовизуализации в способе мониторинга *in vivo* экспрессии PSMA и/или клеток, экспрессирующих PSMA, предпочтительно, раковых клеток, экспрессирующих PSMA, наиболее предпочтительно, раковых клеток, экспрессирующих PSMA, наиболее предпочтительно, раковые клеток предстательной железы, экспрессирующих PSMA. Таким образом, настоящее изобретение также относится к способам мониторинга *in vivo* экспрессии PSMA и/или клеток, экспрессирующих PSMA, предпочтительно, PSMA-положительных раковых клеток, наиболее предпочтительно, PSMA-положительных раковых клеток предстательной железы, включающим введение субъекту определяемого количества комплекса с металлом, описанного в настоящем документе или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, и последующую визуализацию указанного комплекса с металлом *in vivo*. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения применение или способ включают проведение стадии введения определяемого количества комплекса с металлом или фармацевтической

композиции по меньшей мере в два различных момента времени. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления изобретения первый момент времени может быть до начала данной терапии, целью которой является уменьшение у субъекта аберрантного количества и/или локализации клеток, экспрессирующих PSMA. Соответственно, второй, последующий момент времени может быть определен во время или после терапии. В качестве иллюстрации, но не ограничения, временные точки визуализации могут быть запланированы до и после изменения типа и/или режима дозирования терапии. В качестве дополнительной иллюстрации, а не ограничения, временные точки визуализации могут быть запланированы до и после изменения типа и/или режима дозирования терапии. В качестве дополнительной иллюстрации, но не ограничения, временные точки визуализации могут быть запланированы до и после изменения одного или более изменений биомолекулярных параметров субъекта и/или до и после изменения клинических параметров субъекта. Например, временные точки визуализации могут быть запланированы по существу с регулярными интервалами во время или после терапии, например, для мониторинга регрессии рака, ремиссии или рецидива, предпочтительно, когда рак представляет собой тип рака, экспрессирующий PSMA, более предпочтительно, когда типом рака является рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления мониторинг *in vivo* проводят у субъекта в контексте превентивного скрининга для обнаружения образования аберрантных клеток, экспрессирующих PSMA (то есть превентивная и/или рутинная процедура скрининга рака). В альтернативных вариантах осуществления мониторинг *in vivo* проводят в контексте мониторинга терапии для оценки эффективности терапии, необязательно, эффективности терапии радионуклидом. В еще альтернативных вариантах осуществления изобретения мониторинг *in vivo* проводят в рамках периодического скрининга на предмет рецидива (то есть рецидива) злокачественного новообразования, экспрессирующего PSMA, такого как, но этим не ограничиваясь, рак предстательной железы. Другие подходящие варианты осуществления способов визуализации, адаптированных для диагностики и мониторинга любого из описанных в настоящем документе показаний, будут очевидны специалисту, который способен определить дополнительные подходящие временные моменты для визуализации.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комплексу с металлом, описанному в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения в качестве радиодиагностического агента, предпочтительно, для использования в качестве радиодиагностического агента для визуализации *in vivo* клеток, экспрессирующих PSMA, предпочтительно, для использования в качестве радиодиагностического агента для визуализации *in vivo* раковых клеток, экспрессирующих PSMA, наиболее предпочтительно, для использования в качестве радиодиагностического агента для визуализации *in vivo* клеток рака предстательной железы, экспрессирующих PSMA. Также предложено применение комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, для получения

радиодиагностического средства, необязательно включенного в радиодиагностическую композицию.

«Диагностика», «постановка диагноза» и диагноз указывают на процесс распознавания, принятия решения или заключения о заболевании, состоянии или (неблагоприятном побочном эффекте) у субъекта на основании симптомов и признаков и/или на основании результатов различных диагностических процедур (таких как, для например, из знания наличия, отсутствия и/или количества одного или нескольких биомаркеров или клинических симптомов, характерных для диагностированного заболевания или состояния). «Диагностика» у субъекта заболеваний, состояний или (неблагоприятных) побочных эффектов, как описано в настоящем документе, может, в частности, означать, что у субъекта имеется такое заболевание или состояние. У субъекта может быть диагностировано отсутствие такового, несмотря на проявление одного или нескольких обычных симптомов или признаков, напоминающих таковые. «Диагностика» у субъекта заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, может, в частности, означать, что у субъекта имеется респираторное инфекционное заболевание. «Прогнозирование» в контексте изобретения указывает на предвидение прогрессирования у субъекта злокачественного новообразования, такого как рак предстательной железы, и перспективу (например, вероятность, продолжительность и/или степень) выздоровления и/или тяжесть протекания или ослабления указанного инфицирования. Термин «хороший прогноз» обычно включает в себя ожидание удовлетворительного частичного или полного выздоровления от диагностированного заболевания или болевого состояния, необязательно, в течение приемлемого периода времени. Альтернативно, этот термин может охватывать ожидание отсутствия дальнейшего ухудшения или обострения ситуации, предпочтительно, в течение определенного периода времени. Термин «плохой прогноз» заболевания или состояния обычно включает ожидание некачественного выздоровления и/или неудовлетворительно медленного выздоровления, или отсутствия выздоровления вообще, или дальнейшего ухудшения злокачественного новообразования и/или любого клинического проявления, связанного с указанным злокачественным новообразованием. «Радиодиагностика» и «радиодиагностический агент», используемые в контексте настоящего изобретения, являются терминами, которые соответственно обозначают конкретные способы диагностики и диагностические агенты, которые позволяют квалифицированному практикующему врачу (медицинскому работнику) оценить, считается ли субъект имеющим или не имеющим определенного медицинского состояния с помощью метода клинической визуализации (то есть с помощью радиологии), как определено далее в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретения диагноз аберрантной экспрессии PSMA и, следовательно, диагноз типа рака, экспрессирующего PSMA, устанавливаются путем объединения изображений, полученных после введения субъекту рентгенодиагностического агента, с любыми другими средствами диагностики злокачественного неопластического заболевания, такого как рак предстательной железы. В дополнительных вариантах осуществления изобретения

диагноз абберантной экспрессии PSMA и, следовательно, диагноз типа рака, экспрессирующего PSMA, такого как рак предстательной железы, устанавливают путем объединения изображений, полученных после введения субъекту радиодиагностического агента, со способом диагностики, выбранным из группы способов диагностики, включающей: пальцевое ректальное исследование, тест на простатспецифический антиген (PSA), ультразвуковую визуализацию, магнитно-резонансную томографию, биопсию (например, трансперинеальную биопсию или трансректальную биопсию) или любую их комбинацию.

В связи с вышеизложенным термины «прогнозирование» или «предсказание» обычно относятся к заявлению, декларации, указанию или прогнозированию заболевания или состояния у субъекта, у которого (пока) не наблюдается какого-либо или ограниченного клинического проявления указанного заболевания, состояния или (неблагоприятных) побочных эффектов. Прогноз определенного клинического проявления заболевания, состояния или неблагоприятного эффекта у субъекта может указывать на вероятность, возможность или риск того, что у указанного субъекта разовьется указанное клиническое проявление, состояние или (неблагоприятный) побочный эффект, например, в течение определенного времени. период после диагностики злокачественного новообразования, такого как, но этим не ограничиваясь, рак предстательной железы. Указанная вероятность, возможность или риск могут быть указаны в виде любого подходящего качественного или количественного выражения, причем неограничивающие примеры количественного выражения включают абсолютные значения, диапазоны или статистические данные. Альтернативно, вероятности, возможности или риски могут быть указаны относительно подходящего контрольного субъекта или группы контрольных субъектов (то есть контрольной популяции субъектов (таких как, например, относительно обычного, нормального или здорового субъекта или популяции субъектов)). Таким образом, любая вероятность, возможность или риск могут быть преимущественно обозначены как повышенные или пониженные, повышенные или пониженные, кратно увеличенные или кратно уменьшенные по отношению к подходящему контрольному субъекту или популяции субъектов, или относительно исходного значения, которое может быть получено либо от контрольного субъекта (популяции), либо из справочных значений учебника. Очевидно, что когда для определения исходного значения используется популяция субъектов, указанное исходное значение будет центральной величиной одного или нескольких значений (параметров) популяции, таких как среднее значение или медиана указанного значения. Специалист в данной области также понимает, что мониторинг злокачественного новообразования, такого как, но этим не ограничиваясь, рак предстательной железы, может позволить предсказать прогрессирование, ухудшение, облегчение или рецидив клинической картины или тяжести указанного злокачественного новообразования. Кроме того, мониторинг может применяться в ходе лечения субъекта. Такой мониторинг может включать, например, принятие решения о том, может ли пациент быть выписан из контролируемой

клинической или медицинской практики, нуждается ли он в изменении лечения или терапии или требуется (длительная) госпитализация.

Следующий аспект изобретения относится к комплексу с металлом, описанному в настоящем документе, или к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения в качестве тераностического агента. Также предусмотрены способы одновременной диагностики и лечения, включающие введение субъекту комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в обнаруживаемом и фармацевтически активном количестве. Далее предполагается применение комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, при получении тераностической композиции. Термин «тераностический агент» известен специалисту (подробно описан, например, Langbein et al., *J Nucl Med*, 2019) и относится в контексте настоящего изобретения к пригодности одного комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, который предпочтительно или избирательно связывается с PSMA, который подходит для использования как в качестве диагностического агента, терапевтического агента, так и, необязательно, в качестве средства для мониторинга прогрессирования заболевания и/или эффективности терапии. Описано несколько атомов, подходящих для использования в тераностике, включая, но этим не ограничиваясь, лютеций-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), актиний-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ), иттрий-86, иттрий-90, тербий-152 ( $^{152}\text{Tb}$ ), тербий-155 ( $^{155}\text{Tb}$ ), тербий 149 ( $^{149}\text{Tb}$ ) и тербий-161 ( $^{161}\text{Tb}$ ). Критерии пригодности атома в составе тераностического агента описаны в данной области техники (Yordanova et al., *Oncotargets Ther*, 2017).

Еще один аспект изобретения относится к комплексу с металлом, описанному в настоящем документе, для использования в радиоуправляемой хирургии. Поэтому также предложены способы радиоуправляемой хирургии, включающие введение обнаруживаемого количества комплекса с металлом и последующую стадию инвазивной хирургии для удаления опухолевой ткани, экспрессирующей PSMA, которая радиоактивно мечена указанным зондом. Следовательно, соответственно, предложено применение комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, при получении фармацевтической маркировочной композиции для применения в радиохирургии. «Радиохирургия» представляет собой медицинскую процедуру, известную квалифицированному специалисту и описанную во многих случаях (например, Povoski et al., *World J Surg Oncol*, 2009). Коротко говоря, радиоуправляемая хирургия основана на мечении радиоактивной меткой определенной ткани-мишени или типа клеток-мишеней, в контексте настоящего изобретения обычно PSMA-экспрессирующих клеток и/или PSMA-экспрессирующих опухолевых клеток, после чего указанные радиоактивно меченные ткани или клетки удаляются хирургическим путем. Во время хирургической процедуры зонд используется для «сканирования» области хирургической раны на предмет тканей и клеток, меченных радиоактивным изотопом, что указывает хирургу(ам), какая ткань была

мечена радиоактивным изотопом, и, следовательно, в контексте раковых тканей или клеток, экспрессирующих PSMA, необходимо удалить хирургическим путем.

Термин «визуализация», повсеместно используемый в настоящем описании, следует интерпретировать в самом широком контексте и, следовательно, охватывает любую технику или процесс медицинской визуализации для создания визуальных представлений внутренней части тела и/или визуального представления функции органов или ткани субъекта. Неограничивающие примеры методов и методик визуализации, предусмотренных настоящим изобретением, включают рентгеновскую радиографию, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ-КТ и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). В предпочтительных вариантах осуществления изобретения метод визуализации может представлять собой ПЭТ, ПЭТ-КТ или ОФЭКТ, поскольку эти способы визуализации особенно подходят для визуализации детектируемого сигнала комплексов с металлом, описанных в настоящем документе. В более предпочтительных вариантах осуществления сигнал, излучаемый определяемым количеством комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, обнаруживается с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и генерируется ПЭТ-изображение. В альтернативных предпочтительных вариантах осуществления сигнал, излучаемый определяемым количеством комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, обнаруживается с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и генерируется ОФЭКТ-изображение. В некоторых вариантах осуществления способы визуализации, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать наложение изображения ПЭТ или ОФЭКТ на изображение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансное изображение (МРТ).

В некоторых вариантах осуществления способы визуализации, описанные в настоящем документе, могут использоваться для мониторинга, дальнейшего наблюдения с течением времени или отслеживания прогрессирования злокачественного новообразования, такого как, но этим не ограничиваясь, рак предстательной железы, путем создания изображений, которые поддаются параллельному сравнению (например, изображения, созданные с одинаковым количеством антитела на кг веса субъекта, одним и тем же путем и способом введения; с использованием по существу одинаковых настроек системы визуализации и т. д.) в двух или более последовательных точках времени, необязательно, когда пациент получал или мог получать лечение, направленное на замедление и/или подавление прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения два или более различных комплексов с металлом можно обнаружить с помощью способов визуализации, описанных в настоящем документе. Одновременное или последовательное обнаружение двух или более комплексов металлов позволяет обнаруживать и, необязательно, визуализировать множество объектов, таких как, но этим не ограничиваясь, отдельные молекулярные маркеры, разные типы клеток и/или разные ткани. Следовательно, в

некоторых вариантах осуществления способы визуализации, описанные в настоящем документе, включают обнаружение по меньшей мере двух комплексов с металлом, из которых по меньшей мере один комплекс с металлом предпочтительно или селективно связывается с PSMA. В альтернативных вариантах осуществления изобретения способы визуализации включают обнаружение по меньшей мере одного комплекса с металлом, который предпочтительно или избирательно связывается с PSMA, и еще одной молекулы, излучающей сигнал, которая не связывается предпочтительно или селективно с PSMA.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, где комплекс с металлом или фармацевтическую композицию используют для лечения, предупреждения и/или диагностики злокачественного новообразования или опухоли, рак или опухоль представляют собой рак или опухоль, экспрессирующие PSMA. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления изобретения рак, указанный в настоящем документе, выбран из группы раковых заболеваний, выбранных из группы, включающей: рак почки, рак мочевого пузыря, рак легких и рак полости рта, а также рак предстательной железы. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления изобретения рак, указанный в настоящем документе, выбран из группы раковых заболеваний, выбранных из группы, включающей: обычного почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, тестикулярно-эмбриональный рак, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы. В наиболее предпочтительных вариантах рак представляет собой рак предстательной железы.

Специалисту в данной области техники известно, что у некоторых индивидуумов может быть достигнут еще больший эффект от лечения комплексом с металлом при дальнейшей оптимизации дозы указанного компонента путем рассмотрения широкого диапазона параметров, включая, но не ограничиваясь этим, стадию заболевания субъекта, пол, возраст, вес тела, другие медицинские показания, питание, способ введения, метаболическое состояние, вмешательство или влияние или эффективность других фармацевтически активных ингредиентов и т. д. Кроме того, каждый человек может иметь определенную внутреннюю степень чувствительности к комплексу с металлом, который используется.

В настоящем изобретении предусматривается, что комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, могут быть объединены с одним или несколькими способами противоракового лечения или противораковыми методами лечения, включая, но этим не ограничиваясь, хирургию, лучевую терапию, химиотерапию, биологическую терапию или любые их комбинации. Поэтому в некоторых вариантах осуществления комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, необязательно включенный в фармацевтическую композицию, используется и/или вводится в качестве единственного активного фармацевтического агента. В равнозначных вариантах осуществления комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, необязательно содержащийся в

фармацевтической композиции, используется и/или вводится в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим агентом при условии, что совместное применение комплекса с металлом и дополнительного активного фармацевтического агента не вызывает каких-либо неблагоприятных последствий для субъекта. Термин «химиотерапия» следует интерпретировать широко и, следовательно, он охватывает любое лечение, основанное на использовании химического вещества или композиции. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтический агент, который сочетается с комплексом с металлом, описанным в настоящем документе, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе, выбран из группы, включающей: алкилирующие агенты, цитотоксических соединений, антиметаболитов, растительных алкалоиды, терпеноиды, ингибиторы топоизомеразы или любую их комбинацию. Термин «биологическая терапия» следует интерпретировать равным образом широко, и он охватывает способы лечения, основанные на использовании биологических веществ или композиций, содержащих одно или несколько биологических веществ, таких как биомолекулы или биологические агенты. В качестве иллюстрации такие биологические вещества включают вирусные клетки, и иллюстративные биомолекулы включают пептиды, полипептиды, белки, нуклеиновые кислоты, небольшие молекулы (например, метаболиты или натуральные продукты) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, где комплекс с металлом или фармацевтические композиции, содержащие комплекс с металлом, описанные в настоящем документе, используются в сочетании с биомолекулой, биомолекула выбрана из группы, включающей: интерлейкины, цитокины, антицитокины, фактор некроза опухоли (TNF), рецепторы цитокинов, вакцины, интерфероны, ферменты, терапевтические антитела, фрагменты антител, антителоподобные белковые каркасы или любую их комбинацию. В дополнительных вариантах осуществления изобретения биомолекула выбрана из группы, включающей: альдеслейкин, алемтузумаб, атезолизумаб, бевацизумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, ведотин, катумаксомаб, цетуксимаб, даратумумаб, денилейкин дифтитокс, деносумаб, динутуксимаб, элотузумаб, гемтузумаб озогамидин, 90Y-ибритумомаб, тиуксетан, идаруцизумаб, интерферон  $\alpha$ , ипилимумаб, нецитумумаб, ниволумаб, обинутузумаб, офатумумаб, оларатумаб, панитумумаб, пембролизумаб, рамуцирумаб, ритуксимаб, тасонермин, 131I-тозитумомаб, трастузумаб, адо-трастузумаб эмтансин и любую их комбинацию.

Дополнительные примеры стратегий противораковой терапии включают гормонотерапию, иммунотерапию и терапию стволовыми клетками, которые обычно рассматриваются как подпадающие под общий термин «биологическая терапия», и каждая из них подходит для использования в сочетании с комплексом с металлом, описано в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, описанным в настоящем документе. Поэтому в некоторых вариантах осуществления комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, описанная в



настоящем документе, могут использоваться в сочетании с гормональной терапией. Иллюстративные примеры таких веществ включают, но этим не ограничиваясь, тамоксифен, ингибиторы ароматазы, блокаторы лютеинизирующего гормона, антиандрогены, блокаторы гормона, высвобождающего гонадотропин, и любую их комбинацию. Поэтому в некоторых альтернативных вариантах осуществления изобретения комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, могут использоваться в сочетании с иммунотерапией, причем указанная терапия в широком смысле означает любое лечение, которое способно модулировать иммунную систему субъекта. В частности, термин «иммунотерапия» включает любое лечение, которое модулирует иммунный ответ, такой как гуморальный иммунный ответ, клеточно-опосредованный иммунный ответ или любую их комбинацию. «Иммунотерапия» дополнительно включает клеточную иммунотерапию, при которой пациенту переносят иммунные клетки, например Т-клетки и/или дендритные клетки. Этот термин также включает введение веществ или композиций, таких как химические соединения и/или биомолекулы (например, антитела, антигены, интерлейкины, цитокины или их комбинации), которые модулируют иммунную систему субъекта. Иллюстративные примеры включают использование моноклональных антител (например, моноклональных антител, сконструированных с помощью Fc, против белков, экспрессируемых опухолевыми клетками), ингибиторов иммунных контрольных точек, профилактических или терапевтических противораковых вакцин, адоптивной клеточной терапии и их комбинаций. Дополнительными примерами терапии, которая подходит для комбинации с комплексами с металлом, описанными в настоящем документе, или фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, является адоптивная клеточная терапия. Адоптивная клеточная терапия обычно относится к переносу клеток, таких как клетки иммунного происхождения (например, цитотоксические Т-клетки), обратно тому же пациенту или новому хозяину-реципиенту с целью передачи иммунологических функций и характеристик новому хозяину. Альтернативно, можно использовать химерные антигенные рецепторы для создания иммунореактивных клеток (таких как Т-клетки; CAR-T), специфичных к выбранным мишеням, таким как злокачественные клетки. Способы генетической модификации Т-клеток описаны в данной области техники (например, Li et al, Signal Transduct Target Ther, 2019). Следовательно, в некоторых вариантах осуществления комплекс с металлом, описанный в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, могут быть использованы в сочетании с адоптивной клеточной терапией или терапией CAR-T-клетками. Последней иллюстративной стратегией лечения, которую можно применять в сочетании с одним или несколькими описанными в настоящем документе комплексами с металлом или описанными в настоящем документе фармацевтическими композициями, является терапия стволовыми клетками. При лечении рака стволовыми клетками перед трансплантацией субъекту стволовых клеток

(аутологичных, сингенных или аллогенных) стволовые клетки костного мозга разрушаются, например, с помощью лучевой терапии или химиотерапии.

Специалист осведомлен о путях введения, дозах противораковых агентов и схемах лечения, известных в данной области техники, поскольку они были подробно описаны во многих случаях (например, Schellens et al., Oxford University Press «Cancer Clinical Pharmacology», 2005). Кроме того, очевидно, что любую из вышеуказанных комбинированных терапий можно применять до, одновременно или после введения комплекса с металлом, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включенной в настоящий документ.

Дополнительный аспект изобретения относится к набору для радиоактивного мечения, содержащему соединение (предшественник мечения) формулы (I) и подходящую буферную систему. В предпочтительных вариантах набор для радиоактивной метки предназначен для координации технеция-99m или рения-188. В предпочтительных вариантах соединение формулы (I) и/или подходящая буферная система, содержащаяся в наборе, содержатся в стеклянных флаконах, необязательно, снабженных деформируемой пробкой в качестве средства закрытия, предпочтительно, резиновой пробкой в качестве средства закрытия. В дополнительных предпочтительных вариантах соединение формулы (I) и/или подходящая буферная система, содержащаяся в наборе, содержатся в силиконизированных флаконах, таких как флаконы из боросиликатного стекла, более предпочтительно, флаконы из нейтрального боросиликатного стекла типа I. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления изобретения набор содержит воду для инъекций, которая может быть включена в набор в качестве подходящей буферной системы или в качестве дополнительного компонента набора. Квалифицированный специалист знаком с нормативными стандартами, установленными для воды для инъекций, и поэтому знает критерии, которых необходимо придерживаться в соответствии с USP 30 и/или дополнением 2001 к EP. В некоторых вариантах осуществления изобретения вода для инъекций представляет собой воду для инъекций USP 30. Альтернативно, вода для инъекций представляет собой воду для инъекций согласно дополнению EP 2001. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один из компонентов лиофилизирован (то есть лиофилизирован). В альтернативных вариантах осуществления изобретения набор из частей может содержать формиатный, фосфатный, HEPES и/или ацетатный буфер в качестве подходящей буферной системы. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления подходящая буферная система выбирается или включает буферный агент, выбранный из группы, включающей: воду для инъекций, одноосновной фосфат натрия, двухосновной фосфат натрия, ацетат натрия, уксусную кислоту или любую их комбинации. Очевидно, что любой из компонентов набора может дополнительно содержать дополнительные эксципиенты для улучшения длительного хранения указанного компонента(ов), улучшения диапазона возможных условий хранения, стабильности компонента(ов) до, во

время или после смешивания или приготовления конечного фармацевтического продукта или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит следующие компоненты:

- предшественник мечения (или соединение), определенный в настоящем документе в любом из аспектов или вариантов осуществления изобретения;
- восстанавливающий агент, позволяющий восстановить пертехнетат/перренат до  $Tc(V)O/Re(V)O$ , такой как аскорбиновая кислота, боргидрид натрия, дитионит натрия, фосфины, такие как ТСЕР, и хлорид олова (хлорид олова(II) ), предпочтительно, хлорид олова, наиболее предпочтительно, хлорид олова (хлорид олова(II)),
- антиоксидант, обеспечивающий защиту продукта от окисления радиоактивными веществами, такой как аскорбиновая кислота, боргидрид натрия, дитионит натрия и хлорид олова,
- необязательно вспомогательные агенты или лиганды, обеспечивающие защиту от повторного окисления  $Tc(V)O/Re(V)O$  как конкурирующей реакции координации, например, для тартрата/цитрата/глюкогептоната,
- необязательно, стабилизатор, известный в данной области, обеспечивающий хранение набора,
- необязательно, дополнительные наполнители, известные в данной области, такие как лиофилизирующие агенты, матричные реагенты или солюбилизаторы.

Также могут присутствовать дополнительные вещества, такие как улавливатели металлических примесей, получаемых из радионуклидного генератора. Неограничивающими примерами таких соединений, связывающих ион металла в хелатный комплекс могут быть моно-, ди- или олигосахариды, как описано, например, в WO2016030103A1 и WO2016030104A1 или полисахариды и другие полиядерные изолирующие агенты, как описано, например, в WO2013024013A2. Такие изолирующие агенты обычно будут конкурировать с хелаторной частью предшественника мечения за примеси, полученные из генератора радионуклидов, тем самым избегая необходимости в трудоемкой очистке после мечения радиоактивным изотопом.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, очевидно, что специалистам в данной области техники в свете приведенного выше описания будут очевидны многие альтернативы, модификации и вариации. Соответственно, предполагается, что оно охватывает все такие альтернативы, модификации и вариации, как указано ниже, в духе и широком объеме прилагаемой формулы изобретения. Описанные в настоящем документе аспекты и варианты осуществления изобретения дополнительно подтверждаются следующими неограничивающими примерами.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1: Синтез предшественников для мечения**

Синтез фармакофора осуществлялся с помощью хорошо известного способа, такого как описан Eder et al., 2014 (Prostate 2014 May;74(6):659-68): Изоцианат глутамильной группы получали *in situ* путем добавления смеси 3 ммоль гидрохлорида бис(трет-бутил) L-глутамата и 1,5 мл N-этилдиизопропиламина (DIPEA) в 200 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  к раствору 1 ммоль трифосгена в 10 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре 0°C в течение 4 часов. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 часа при температуре 25°C добавляли 0,5 ммоль иммобилизованного в смоле (2-хлортритилсмолы)  $\epsilon$ -аллилоксикарбонил-защищенного лизина в 4 мл ДХМ и проводили реакцию в течение 16 часов при осторожном перемешивании. Затем смолу отфильтровывали и сушили.

Синтезы предшественников для мечения проводился с аликвотами смолы, содержащими прибл. 50 мкмоль фармакофора. Для снятия защиты смолу подвергали набуханию в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (дихлорметан, ДХМ) и подвергали взаимодействию со смесью 10 мг  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}^0$  и 60 мг диметиламиноборана в 3 мл ДХМ в течение 15-30 минут. Затем смолу промывали ДХМ, 5% аминоэтанолом в ДХМ (5-минутное встряхивание), метанол, диметилформамид (ДМФ) (3-5 каждый раз).

Линкеры создавали с помощью стандартного твердофазного пептидного синтеза (SPPS) с использованием флуоренилметоксикарбонила (Fmoc) в качестве защитной группы. Защитными группами для боковых цепей были трет-бутил для карбоновых кислот и трет-бутоксикарбонил (Boc) для аминогрупп. Каждое связывание проводили с 3 эквивалентами соответствующей Fmoc-защищенной аминокислоты, 2,96 эквивалентами HATU и 8-12 эквивалентами диизопропиламина (DIPEA) в течение 30 минут при комнатной температуре при перемешивании в ДМФ. Удаление Fmoc-группы проводили взаимодействием с 20% пиперидином в ДМФ в течение 5 минут при комнатной температуре (по 3 раза). Между отдельными этапами смолу промывали ДМФ (5 каждый раз).

Хелатор, обычно состоящий из 2-3 аминокислот и концевой меркаптоацетильной группы, был построен с использованием того же способа, что описан для линкера. Присоединение меркаптоацетильной группы проводили с использованием ацетилзащищенной 2-меркаптоуксусной кислоты (тот же способ, что и для линкера/хелатора). Для удаления концевой ацетильной защитной группы растворитель меняли на ацетонитрил (MeCN) и удаление защиты проводили с помощью 35 мкл гидразингидрата в 2 мл MeCN в течение 20-20 минут при комнатной температуре и перемешивании. Затем смолу промывали MeCN, ДМФ и ДХМ (по 5 раз). Наконец, соединения отщепляли от смолы с использованием ТФУ, содержащего 2,5% воды и 2,5% триизопропилсилана (TIS) (2-3 мл) в течение 30-45 минут при комнатной температуре. Коктейль для расщепления фильтровали, разбавляли 20 мл ДХМ и растворители удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Идентичность соединений подтверждали методом ВЭЖХ/МС.

### **Пример 2: Синтез $^{nat}\text{Re}$ - координированных эталонных соединений**

Прибл. 0,1-0,2 мкмоль соответствующего предшественника (GCK-XX) подвергали взаимодействию с 2 экв. трихлор-оксо-бис-(трифенилфосфин)-рения(V) в 200 мкл вода/метанол (1:1) при температуре 96°C в течение 90 минут. pH раствора доводили до 8,0-8,5 с помощью NaOH. Продукт экстрагировали твердофазной экстракцией (Waters SepPak Plus Light tC18, предварительно кондиционированный 5 мл EtOH и 10 мл воды), промывали прибл. 2 мл физиологического раствора и элюировали 1 мл 70% этанола. Продукт анализировали с помощью ВЭЖХ/МС и использовали для демонстрации совместного элюирования с соответствующими мечеными соединениями.

**Пример 3: Радиосинтез  $^{99m}\text{Tc}$ -координированных соединений для применения *in vitro***

Фосфатный буфер готовили из 890 мг  $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 9,5 мл воды для инъекций и 0,5 мл 2 М NaOH. После растворения солей буфер стерильно фильтровали, pH определяли с помощью pH-полосок (pH=11,5-12,0). Смесь для мечения состояла из 1 мкл раствора предшественника (1 мг/мл в MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  20:50; прибл. 1 нмоль), 20 мкл фосфатного буфера, 10 мкл трис-карбоксифенилфосфина (ТСЕР; 28,7 мг/мл в фосфатном буфере; 0,1 молярный раствор) и 4-10 мкл пертехнетата в физиологическом растворе (0,9% NaCl; генераторный элюент), содержащего активность прибл. 7,5 МБк. Смесь заполняли до 100 мкл физиологическим раствором (0,9% NaCl; 59-65 мкл). pH реакционной смеси составлял 8,0-8,5 (тенденция к 8,5). Смесь нагревали при температуре 98°C в течение 10 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили до 1 мл добавлением физиологического раствора (0,9% NaCl, концентрация лиганда 1 мкм). Аликвоту анализировали с помощью ВЭЖХ для определения радиохимического выхода (RCY) (способ В, см. пример 9). Аликвоты смеси продуктов, содержащей лиганд, меченный  $^{99m}\text{Tc}$ , дополнительно разбавляли до концентрации прибл. 100 нМ (предшественник) в PBS с 10000-кратным избытком 2-(фосфонометил)-пентандиевой кислоты и без нее, 2-фосфонометилпентандиевой кислоты (2-PMPA) в качестве конкурента.

RCY и RCP определяли с помощью аналитической ВЭЖХ. Поскольку RCY обычно составлял >95%, продукт можно было использовать без дальнейшей очистки (в данном случае RCY=RCP).

**Пример 4: Эксперименты по клеточному поглощению/конкурентное связывание**

Эксперименты по клеточному поглощению проводили аналогично ранее описанным процедурам (Lindner et al., Doi.: 10.2967/jnumed.118.210443). Вкратце, клетки LNCaP высевали в 6-луночные планшеты в среде RPMI, содержащей 20% FBS (два дня инкубации перед экспериментом), и выращивали до конfluence 70-80%. Для эксперимента по поглощению среду удаляли и клетки инкубировали с 1 мл разведения 1:99 100 нМ разведений смеси продуктов (вместе и без конкурента), описанных в примере 3. После инкубационного периода в 1 час среду, содержащую  $^{99m}\text{Tc}$ -лиганд, удаляли, клетки дважды промывали 1 мл PBS и лизировали с использованием лизирующего буфера (дважды по 700 мкл каждый; 3,0 М NaOH, содержащего 0,2% SDS). Поглощение клетками

определяли по активности лизированной фракции. Неспецифическое поглощение определяли по клеточному поглощению клеток, инкубированных с лигандом в присутствии конкурента. Для определения специфического поглощения неспецифическое поглощение вычитали из клеточного поглощения. Каждый эксперимент проводился в трехкратной повторности. Результаты представлены в таблице 2.

Для определения  $K_i$  проводили эксперименты по конкурентному связыванию. Четыре шестилуночных планшета засеивали, как описано выше. Клетки инкубировали с 1 мл разведения 1:99 100 нМ смеси продуктов, описанной в примере 3, в среде, содержащей различные концентрации конкурента (2-PMPA, 10E-4/-5/-6/-7/-8/-9 моль/л). После инкубации в течение 1 часа среду удаляли, клетки дважды промывали PBS по 1 мл и лизировали с использованием лизирующего буфера (дважды по 700 мкл каждый; 3,0 М NaOH, содержащего 0,2% SDS). Поглощение клетками определяли по активности лизированной фракции. На основе этого набора данных определяли 50% ингибирующую концентрацию ( $IC_{50}$ ) и рассчитывали  $K_i$  с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа.

Вещество	Поглощение [%AD/ $10^6$ клеток]	Неспецифическое поглощение [%AD/ $10^6$ клеток]	Специфическое поглощение [%AD/ $10^6$ клеток]	$K_i$ [нМ]
[ $^{99m}Tc$ ]TLX-598 (эталонное соединение)	20,3±0,3	1,64±0,07	18,7±0,3	(38)
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK01	19,6±4,8	1,2±0,6	18,4±4,2	(26)
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK02	16,5±0,9	3,3±0,2	13,2±1,0	
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK03	25,3±3,7	6,1±0,4	19,2±3,3	
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK05	22,8±1,1	1,2±0,1	21,5±1,2	
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK06	25,3±1,4	7,6±0,9	17,7±2,3	
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK07	8,2±1,6	1,3±0,1	6,9±1,6	
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK09	30,0±10,7	3,8±1,5	26,2±9,3	
[ $^{99m}Tc$ ]Tc- GCK011	57,8±12,4	11,9±3,9	45,9±8,5	

Таблица 2. Поглощение клетками синтезированных молекул-кандидатов.

**Пример 5: Мечение  $^{99m}\text{Tc}$  для применения *in vivo***

Фосфатный буфер готовили из 890 мг  $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 9,5 мл воды для инъекций и 0,5 мл 2 М  $\text{NaOH}$ . После растворения солей буфер стерильно фильтровали, рН определяли с помощью рН-полосок (рН=11,5-12,0). Смесь для мечения состояла из 20 мкл раствора предшественника (1 мг/мл в  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  20:50), 200 мкл фосфатного буфера, 100 мкл трис-карбоксифенилфосфина (ТСЕР; 28,7 мг/мл в фосфатном буфере; 0,1 молярный раствор) и 500-800 мкл пертехнетата в физиологическом растворе (0,9%  $\text{NaCl}$ ; элюент генератора). рН реакционной смеси составлял 8,0-8,5 (тенденция к 8,5). Смесь нагревали при температуре 98°C в течение 10 минут. После охлаждения до комнатной температуры аликвоту анализировали с помощью ВЭЖХ для определения радиохимического выхода (способ В, см. пример 9). Оставшийся раствор разбавляли прибл. 0,5-1,0 мл физиологического раствора (0,9%  $\text{NaCl}$ ), пропущенного через картридж SepPak Plus Light tC18 (Waters corp., Eschborn, Germany), предварительно кондиционированного 5 мл этанола и 10 мл воды для инъекций), промытого 2 мл физиологического раствора (0,9%  $\text{NaCl}$ ) и элюировали в 1 мл 70% этанола (полученного из этанола Ph. Eur. (VWR) и воды *ad injectabilia* (BBraun)). Аликвоту элюата анализировали с помощью ВЭЖХ для определения количества оставшегося ТСЕР (обнаруживаемого не во всех случаях; пик можно было обнаружить). Оставшийся раствор разбавляли 9 мл PBS (полученного из 9 мл 0,9%  $\text{NaCl}$  и 1 мл концентрата фосфата натрия; BBraun и средства для инъекций, оба) и фильтровали через стерильный фильтр 0,22 мкм в стеклянный флакон объемом 15 мл.

**Пример 6:  $^{188}\text{Re}$  Изменение маркировки для применения *in vivo***

$^{188}\text{Re}$  элюировали из радионуклидного генератора  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  (OnkoBeta, OnkoBeta GmbH, Garching, Munich) с использованием 10 мл 0,9%  $\text{NaCl}$  (BBraun). Элюент генератора подвергали постобработке в соответствии со способами, описанными Guhlke et al. (S. Guhlke et al. JNM 2000, 41, 1271-1278). Коротко говоря, потенциальный вольфрамовый прорыв сохранился на картридже SepPak Alumina(N). Элюат дехлорировали с использованием картриджа Dionex OnGuard II Ag, а перренат концентрировали с использованием картриджа SepPak QMA, предварительно кондиционированного 5 мл 1 М  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , а затем 10 мл деионизированной воды. Перренат элюировали из картриджа с помощью 1 мл 0,9%  $\text{NaCl}$  (BBraun). Восстановление во время этого процесса обычно составляло >80%.

Типичная смесь для мечения  $^{188}\text{Re}$  состояла из 30 мкл раствора цитрата (100 мг/мл), 10 мкл раствора предшественника GSK-XX (1 мг/мл в  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  50:50 по объему), 10 мкл 30% раствора аскорбиновой кислоты (в воде), 200 мкл перрената в 0,9%  $\text{NaCl}$  (последующая обработка, как описано выше) и 12 мкл  $\text{SnCl}_2$  (50 мг/мл в 1 М  $\text{HCl}$ ). рН смеси обычно составлял 2,0-3,5. Смесь нагревали в течение 60 мин при температуре 96°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли 1 мл 0,9%  $\text{NaCl}$  и пропускали через картридж SepPak plus Light tC18. Картридж промывали 2-3 мл 0,9%  $\text{NaCl}$  и элюировали продукт 1 мл 70%  $\text{EtOH}$ . Раствор, содержащий продукт,

обычно разбавляли в соотношении не менее 1:9 в PBS (приготовленном из 9 мл 0,9% NaCl и 1 мл концентрата фосфата натрия; ВВгаип для инъекции, оба), содержащем 1-3 об.% 30% раствора аскорбиновой кислоты.

(Радиохимический) выход определяли путем деления активности выделенного продукта на исходную активность. Из-за длительного периода полураспада коррекция затухания была опущена (приблизительно 4% затухания в час). Радиохимическую чистоту выделенного продукта определяли с помощью радиоВЭЖХ (после отделения картриджа и приготовления). (Радиохимический) выход определяли путем деления активности выделенного продукта на исходную активность. Из-за длительного периода полураспада коррекция затухания была опущена (приблизительно 4% затухания в час). Радиохимическую чистоту выделенного продукта определяли методом радиоВЭЖХ (после отделения картриджа и приготовления препарата).

#### **Пример 7: Планарная визуализация *in vivo***

Для планарной визуализации *in vivo* 100 мкл состава, содержащего 5-10 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -меченного соединения (прибл. 0,1 мкг предшественника, 1 мкг предшественника/мл; состав в PBS, как описано в примере 5), инъецировали в хвостовую вену мыши с опухолью LnCAP. Животных анестезировали севораном (Abbvie, Wiesbaden, Germany), помещали на Gamma IMAGER-S/C (Paris, France) в положении лежа для выполнения планарной визуализации (с использованием программного обеспечения Gamma Acquisition и GammaVision+). Стандарт активности (около 1 МБк соответствующего индикатора) готовили в закрытой колбе для ВЭЖХ-образца и помещали рядом с животным во все временные моменты измерения. Результаты планарной визуализации в разные временные моменты с помощью [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-GCK01, 6, 9 и 11 показаны на рисунке 1.

Из этого мы можем сделать вывод, что все соединения обладают хорошими способностями к радиоактивному мечению опухолей и демонстрируют быстрый клиренс.

#### **Пример 8: Распределение органов *ex-vivo***

Для биораспределения *ex-vivo* мышам с опухолями LnCAP вводили 100 мкл состава, содержащего прибл. 1 МБк соответствующего  $^{188}\text{Re}$ -меченного соединения GCK01 (прибл. 0,1 мкг предшественника, 1 мкг предшественника/мл; состав в PBS, как описано в примере 6), каждый. Животных забивали через 1 час после начала эксперимента (р.і.) и 3 ч р.і., соответственно. Органы, представляющие интерес, препарировали, сушили, взвешивали и радиоактивность определяли на гамма-счетчике (Packard Cobra II, GMI, Minnesota, USA) и рассчитывали в% ID/г. Результаты представлены в таблице 3.

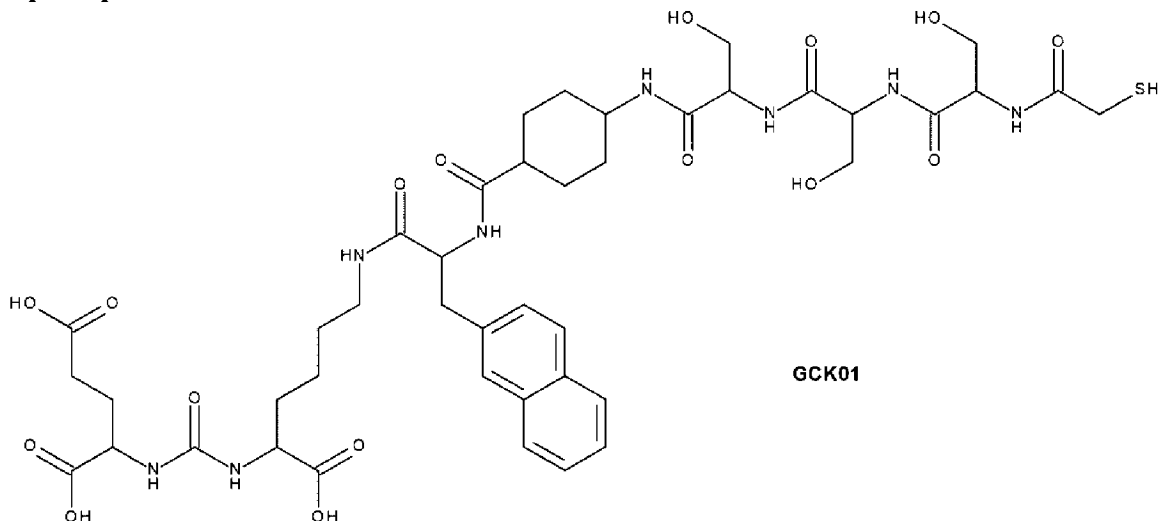
Орган	%ID/г 1 ч р.і.	%ID/г 3 ч р.і.
Моча	36±24	71±18
Кровь	2,1±0,7	0,74±0,08
Сердце	0,9±0,3	0,46±0,03



Легкое	2,0±0,6	1,01±0,08
Селезенка	11±3	3,9±1,7
Печень	0,68±0,05	0,28±0,01
Почки	70±23	91±7
Мышцы	0,3±0,1	0,18±0,06
Кишечник	0,36±0,06	0,24±0,04
Мозг	0,04±0,02	0,030±0,004
Желудок	1,0±0,5	0,8±0,5
Опухоль	5,1±1,4	10,7±1,9

Таблица 3. Биораспределение *ex-vivo* прибл. 1 МБк соответствующего [<sup>188</sup>Re]-GСК01.

**Пример 9: GСК01**



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-tACHC-ser-ser-ser-MA (\*=связь с ε-амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; tACHC=транс-4-аминоциклогексан карбоновая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>16</sub>S (Мм 977,04 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS): m/z ([M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>)=977,26 (найдено); 977,37 (вычисл.); t<sub>r</sub>=11,66 мин (градиент А: 0% А (0 мин) 100% А (20 мин) линейный градиент, 0,2 мл/мин; А+В=100%; растворитель А: MeCN+0,1% трифторуксусная кислота, растворитель В: вода+0,1% трифторуксусная кислота; колонка: Hypersil Gold aQ 200×2,1 мм, размер частиц 1,9 мкм)

Чистота (ВЭЖХ): >90%, t<sub>r</sub>=2,24 мин (градиент В: 0% А (0 мин) 100% А (5 мин) линейный градиент, 2 мл/мин; А+В=100%; растворитель А: MeCN+0,1% трифторуксусная

кислота, растворитель В: вода+0,1% трифторуксусная кислота; колонка: Chromolith Performance C18e 100×3 мм)

Холодный эталонный стандарт (координируемый <sup>nat</sup>Re)

Химическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>N<sub>8</sub>O<sub>17</sub>ReS (Мм 1176,23 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS): m/z=1177,29 (найдено); 1177,32 (вычисл.); t<sub>r</sub>=11,64 мин (градиент А смотри выше)

Чистота (ВЭЖХ): >90%, t<sub>r</sub>=2,30 мин (градиент В смотри выше)

[<sup>188</sup>Re]Re-GCK01

RCY/RCP: 75%/>95%

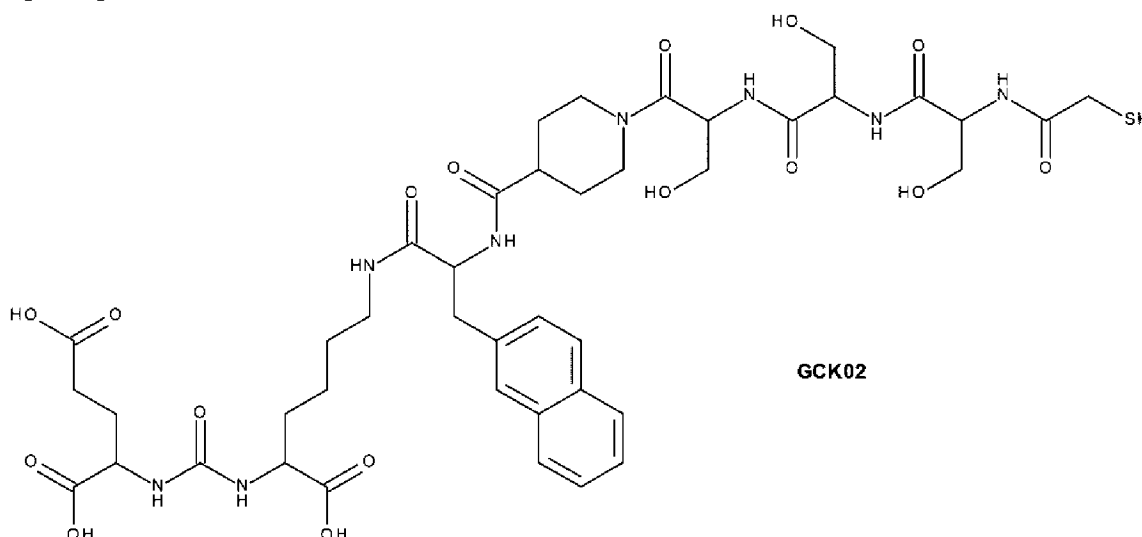
ВЭЖХ (градиент В): t<sub>r</sub>=2,12/2,17 мин

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-GCK01

RCY/RCP:>95%

ВЭЖХ (градиент В): t<sub>r</sub>=2,33 мин

**Пример 10: GCK02**



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-Inp-ser-ser-ser-MA (\*=связь с ε-амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; Inp=изонипекотиновая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула: C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>16</sub>S (Мм 963,02 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS): m/z ([M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>)=963,38 (найдено); 963,35 (вычисл.); t<sub>r</sub>=11.58 мин (градиент А смотри пример 9)

Чистота (ВЭЖХ): >95%, t<sub>r</sub>=2,455 мин (градиент В смотри пример 9)

[<sup>188</sup>Re]Re-GCK02

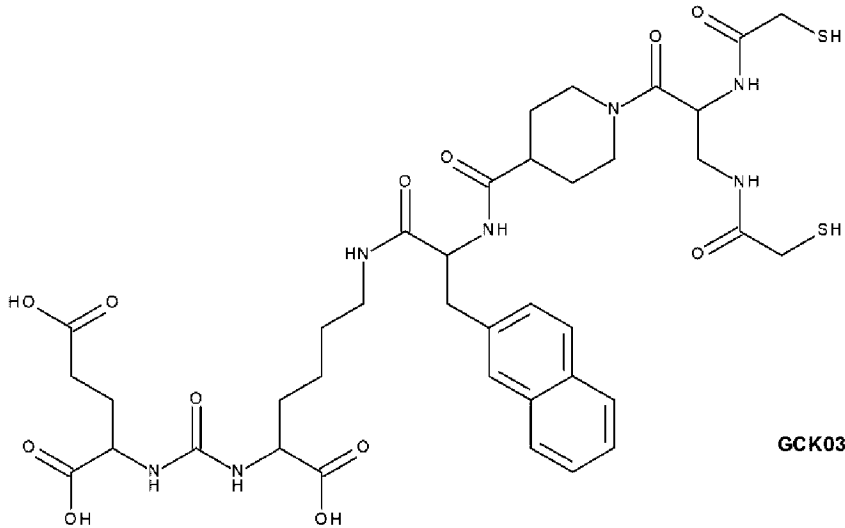
RCY/RCP: не указано/>90%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9): t<sub>r</sub>=2,216 мин

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-GCK02

RCY/RCP: >90%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9): t<sub>r</sub>=2,212 мин

**Пример 11: GCK03**

Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-(Inp)-Dap(MA)-MA (\*=связь с ε-амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; Inp=изонипекотиновая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула:  $C_{38}H_{51}N_7O_{12}S_2$  (Мм 861,91 г/моль); Дисульфид  $C_{38}H_{49}N_7O_{12}S_2$  (Мм 859,96 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS):  $m/z$  ( $[M+H]^+$ )=860,270 (найдено); 860, 860,296 (вычисл., дисульфид);  $t_r$ =12,5 мин (градиент А смотри пример 9)

Чистота (ВЭЖХ): >90%,  $t_r$ =2,222 мин (градиент В смотри пример 9)

$[^{188}\text{Re}]\text{Re-GCK03}$

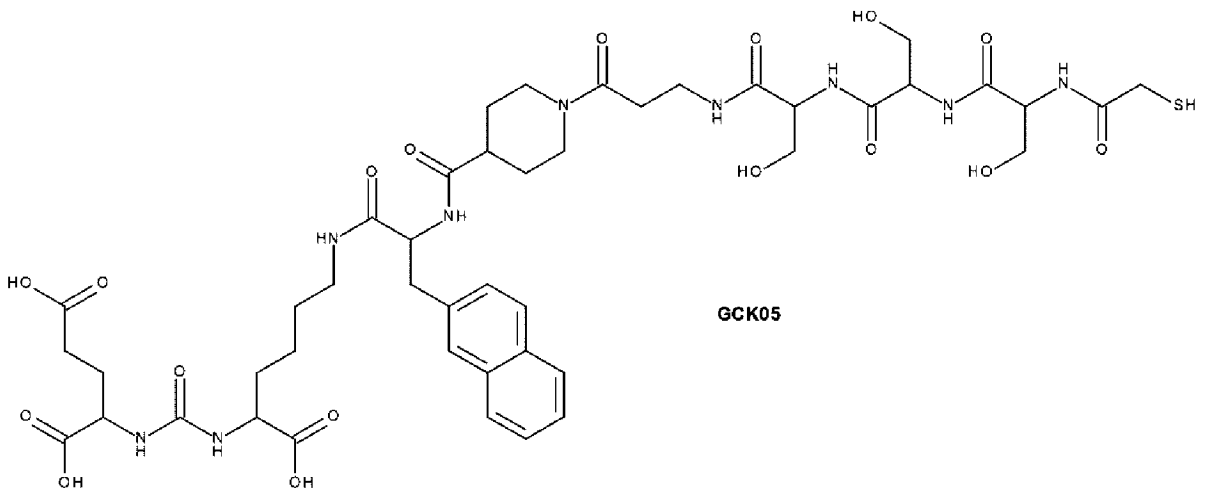
RCY/RCP: не указано/>90%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9):  $t_r$ =2,523 мин

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-GCK03}$

RCY/RCP: >95%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9):  $t_r$ =2,52 мин

**Пример 12: GCK05**

Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-Inp-βAla-ser-ser-ser-MA (\*=связь с ε-амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; Inp=изонипекотиновая кислота; βAla=бета-аланин; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула: C<sub>45</sub>H<sub>63</sub>N<sub>9</sub>O<sub>17</sub>S (Мм 1034,10 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS): m/z ([M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>)=1034,39 (найдено); 1034,41 (вычисл.); t<sub>r</sub>=11.7 мин (градиент А смотри пример 9)

Чистота (ВЭЖХ): >95%, t<sub>r</sub>=2,147 мин (градиент В смотри пример 9)

[<sup>188</sup>Re]Re-GCK05

RCY/RCP: 81%/>90%

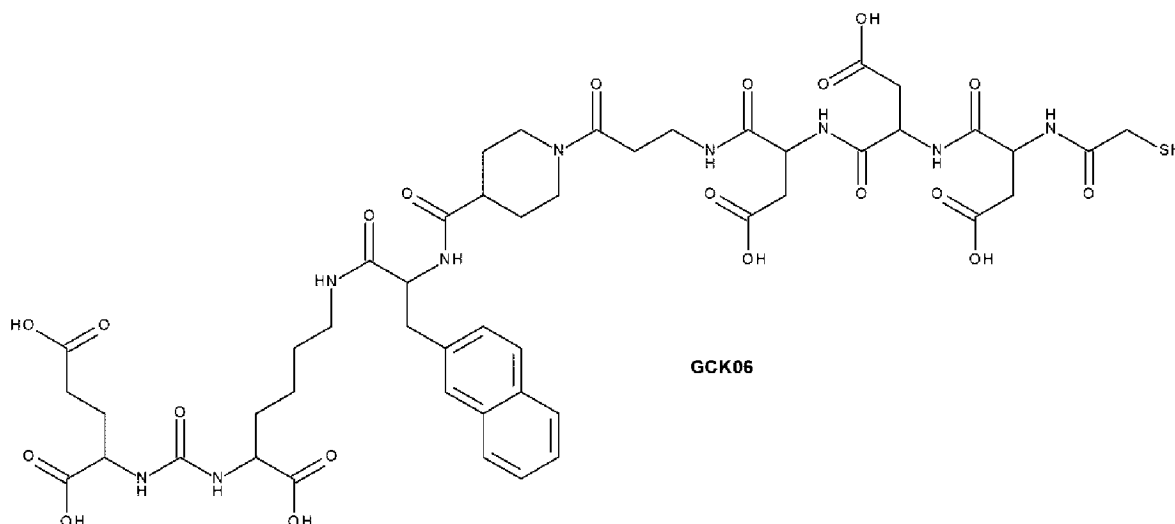
ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9): t<sub>r</sub>=2,210 мин

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-GCK05

RCY/RCP: >95%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9): t<sub>r</sub>=2,203 мин

### Пример 13: GCK06



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-Inp-βAla-asp-asp-MA (\*=связь с ε-амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; Inp=изонипекотиновая кислота; βAla=бета-аланин; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула: C<sub>48</sub>H<sub>63</sub>N<sub>9</sub>O<sub>20</sub>S (Мм 1118,13 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS): m/z ([M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>)=1118,37 (найдено); 1118,40 (вычисл.); t<sub>r</sub>=11.9 мин (градиент А смотри пример 9)

Чистота (ВЭЖХ): >95%, t<sub>r</sub>=2,173 мин (градиент В смотри пример 9)

[<sup>188</sup>Re]Re-GCK06

RCY/RCP: 66%/>90%

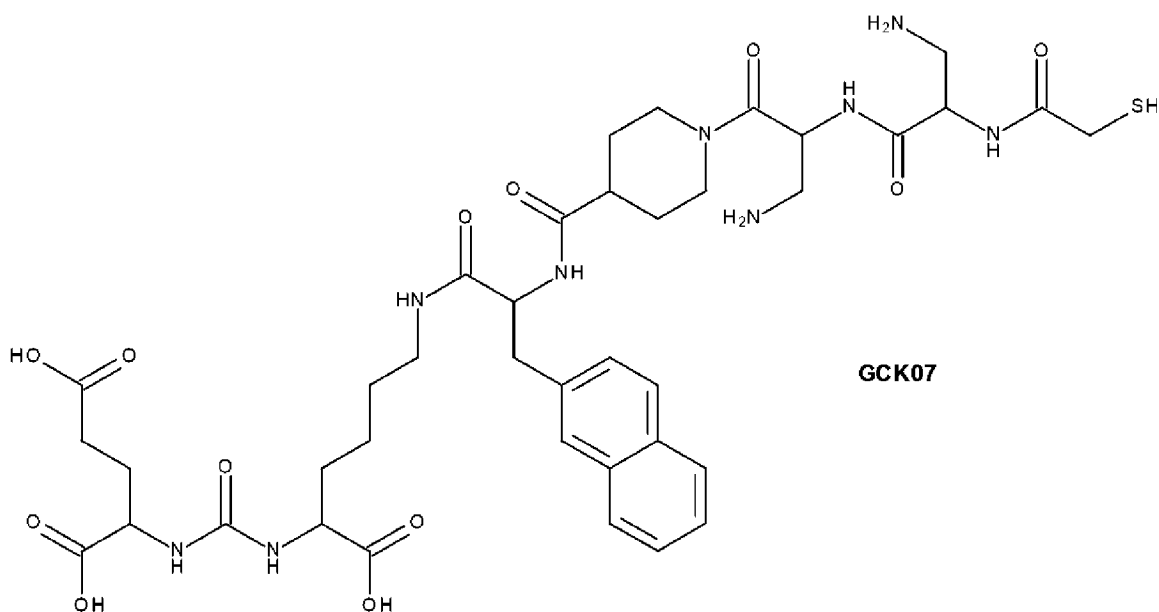
ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9): t<sub>r</sub>=2,278 мин

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-GCK06

RCY/RCP: >98%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9):  $t_r=2,237$  мин

**Пример 14: GCK07**



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-Inp-dap-dap-MA (\*=связь с  $\epsilon$ -амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; Inp=изонипекотиновая кислота; dap=2,3-диаминопропионовая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула:  $C_{39}H_{55}N_9O_{12}S$  (Мм 873,97 г/моль)

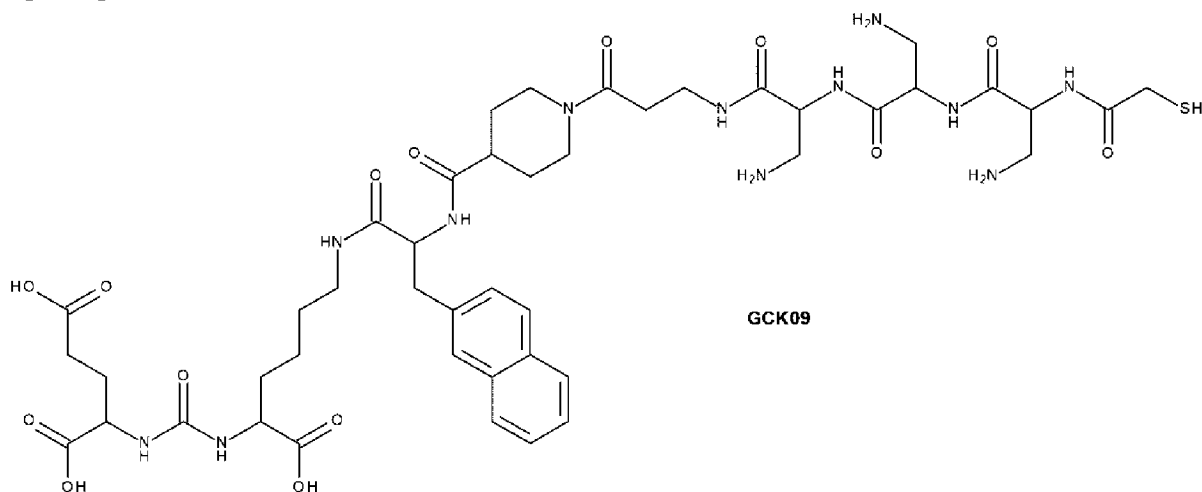
Чистота (ВЭЖХ): >95%,  $t_r=2,010$  мин (градиент В смотри пример 9)

$[^{99m}Tc]Tc-GCK07$

RCY/RCP: >98%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9):  $t_r=2,260$  мин

**Пример 15: GCK09**



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-Inp- $\beta$ Ala-dap-dap-MA (\*=связь с  $\epsilon$ -амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин;

Inp=изонипекотиновая кислота;  $\beta$ Ala=бета-аланин; dar=2,3-диаминопропионовая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула:  $C_{45}H_{66}N_{12}O_{14}S$  (Мм 1031,14 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS):  $m/z=1031,471$  (найдено); 1031,462 (вычисл.);  $t_r=10,99$  мин (градиент А смотри пример 9)

Чистота (ВЭЖХ): >90%,  $t_r=2,051$  мин (градиент В смотри пример 9)

$[^{188}\text{Re}]\text{Re-GCK09}$

RCY/RCP: 81%/>80%

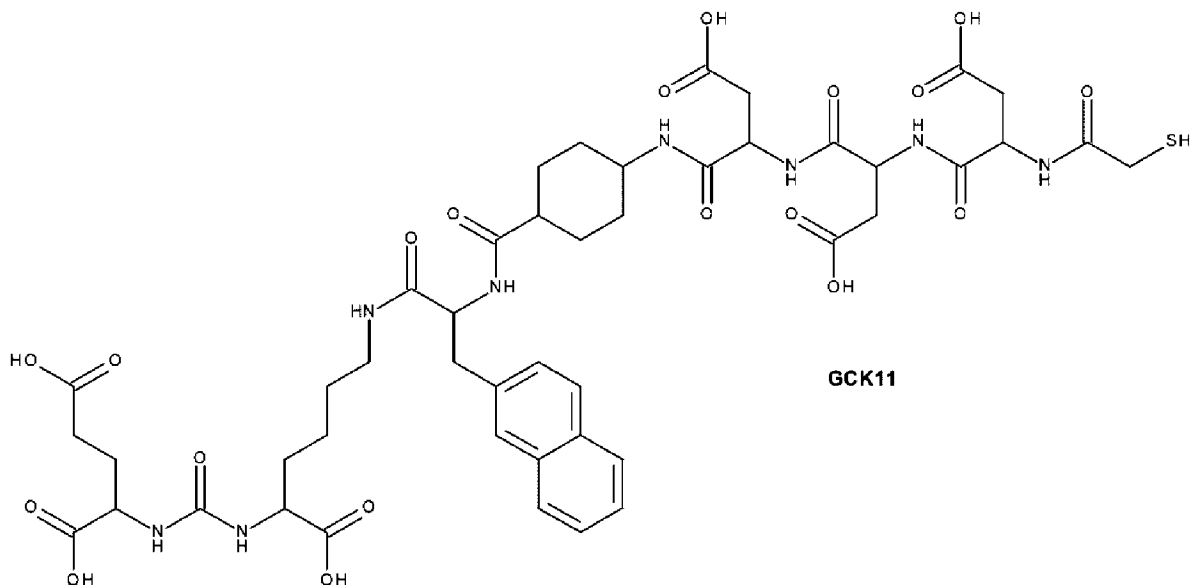
ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9):  $t_r=2,063$  мин

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-GCK09}$

RCY/RCP: >90%

ВЭЖХ (градиент В смотри пример 9):  $t_r=2,085$  мин

### Пример 16: GCK11



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-tACHC-asp-asp-asp-MA (\*=связь с  $\epsilon$ -амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; tACHC=транс-4-аминоциклогексан карбоновая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула:  $C_{46}H_{60}N_8O_{19}S$  (Мм 1061,08 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS):  $m/z=1061,345$  (найдено); 1061,377 (вычисл.);  $t_r=12,04$  мин (градиент А смотри пример 9)

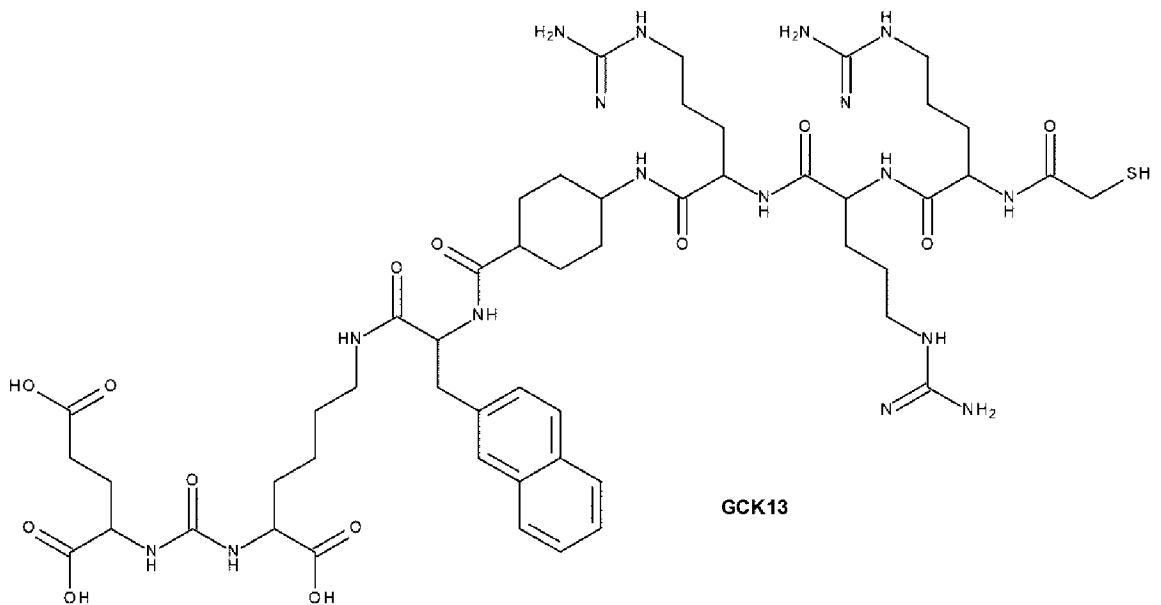
Чистота (ВЭЖХ): >95%,  $t_r=2,219$  мин (градиент В смотри пример 9)

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-GCK11}$

RCY/RCP: >95%

ВЭЖХ (градиент В, смотри пример 9):  $t_r=2,361$  мин

### Пример 17: GCK13



Все синтезы проводили, как описано в примерах 1-5.

Предшественник (последовательность): Glu-(мочевина)-Lys-2Nal\*-tACHC-arg-arg-arg-MA (\*=связь с ε-амино группой соседнего лизина; 2Nal=L-2-нафтилаланин; tACHC=транс-4-аминоциклогексан карбоновая кислота; MA=2-меркаптоуксусная кислота)

Химическая формула:  $C_{52}H_{81}N_{17}O_{13}S$  (Мм 1184,37 г/моль)

MS (ВЭЖХ-ESI-MS):  $m/z=1184,574$  (найдено); 1184,600 (вычисл.);  $t_r=10,98$  мин (градиент А смотри пример 9)

Чистота (ВЭЖХ): >90%,  $t_r=2,294$  мин (градиент В смотри пример 9)

$[^{188}\text{Re}]\text{Re-GCK13}$

RCY/RCP: 79%/>90%

ВЭЖХ (градиент В, смотри пример 9):  $t_r=2,234$  мин

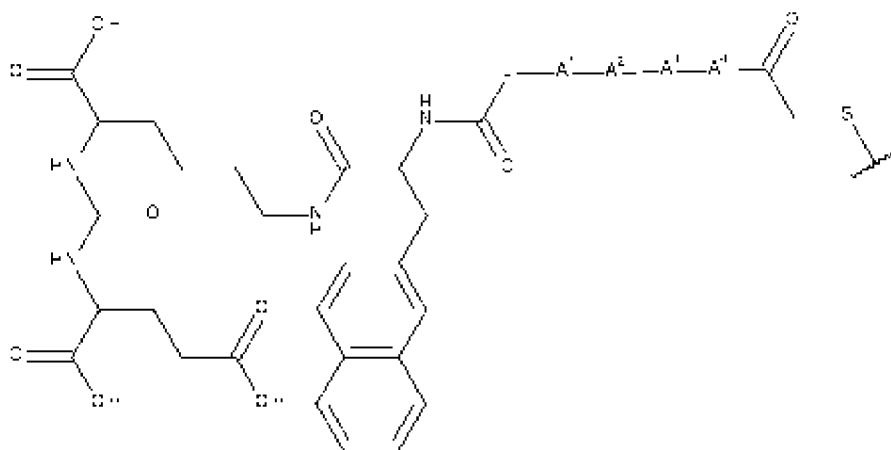
$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-GCK13}$

RCY/RCP: >90%

ВЭЖХ (градиент В, смотри пример 9):  $t_r=2,382$  мин

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

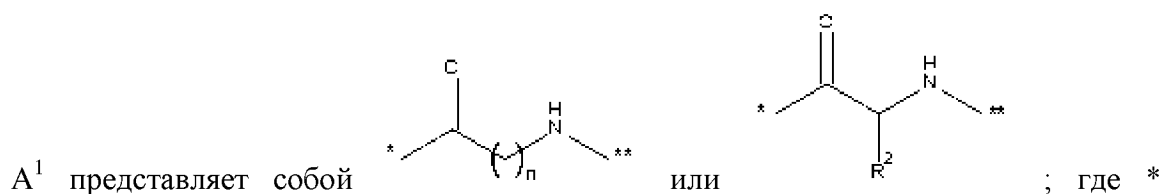
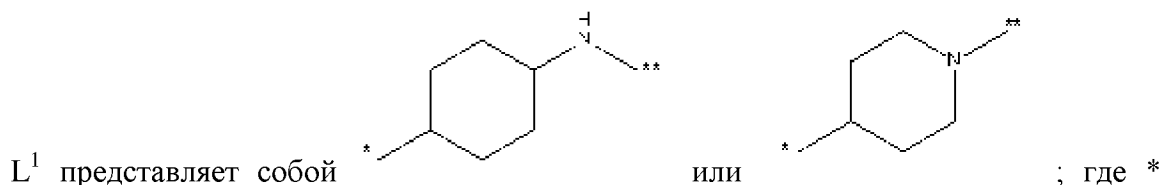
1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер,



(I)

где

R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей водород, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, арилC<sub>1-6</sub>алкил, гетероарилC<sub>1-6</sub>алкил, гетероциклилC<sub>1-6</sub>алкил, арил, гетероарил, гетероциклил; где указанный C<sub>1-6</sub>алкил, арилC<sub>1-6</sub>алкил, гетероарилC<sub>1-6</sub>алкил, гетероциклилC<sub>1-6</sub>алкил, арил, гетероарил или гетероциклил может быть незамещенным или замещен одним или несколькими Z<sup>1</sup>;



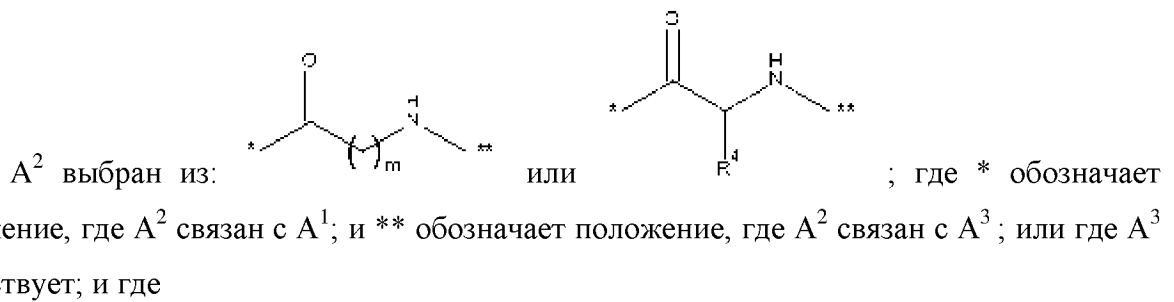
и где

n обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

R<sup>2</sup> выбран из группы, включающей гидроксиC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилNHR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилC(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, аминоC<sub>1-6</sub>алкил, меркаптоC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилтиоC<sub>1-6</sub>алкилен, арилC<sub>1-6</sub>алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, C<sub>1-6</sub>алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил, C<sub>1-6</sub>алкилSeH, C<sub>1-6</sub>алкилS(O)CH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилNHC(O)гетероцикл и C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;

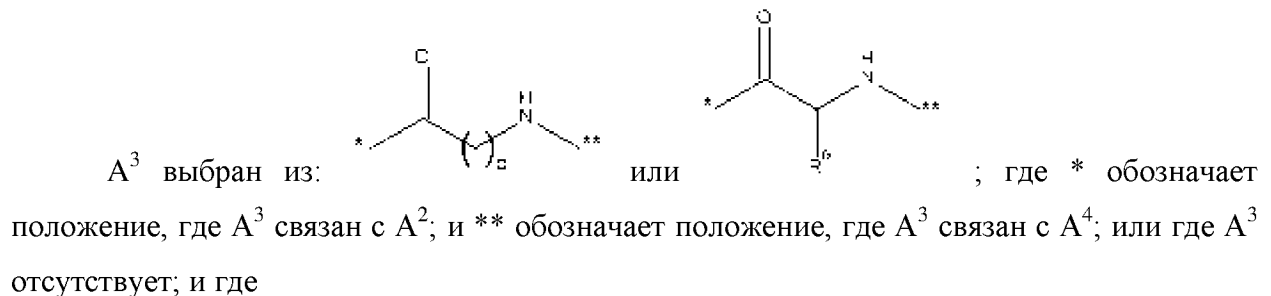




$m$  обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^4$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>5</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкилSeH,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>,  $C_{1-6}$ алкилNHC(O)гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>;

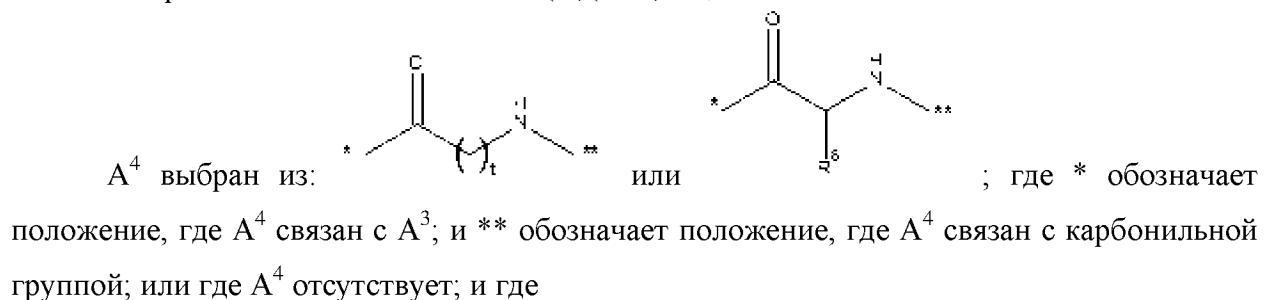
$R^5$  представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;



$o$  обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^6$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>7</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкилSeH,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>,  $C_{1-6}$ алкилNHC(O)гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>;

$R^7$  представляет собой H или -C(O)(CH<sub>2</sub>)SH;

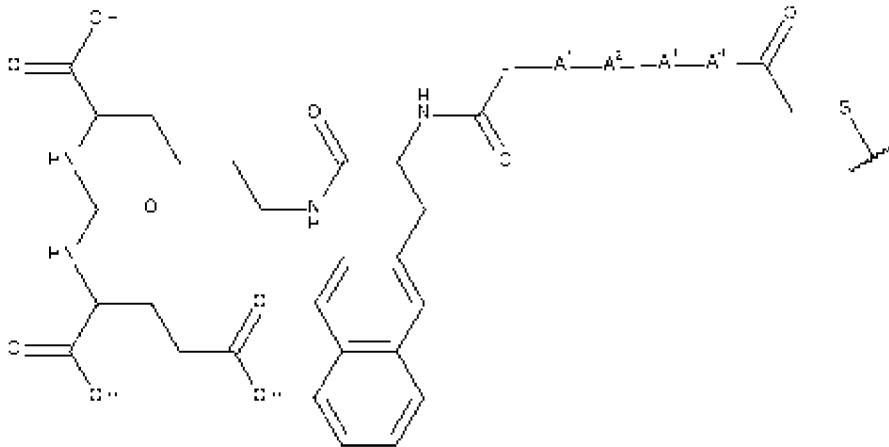


$t$  обозначает целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^8$  выбран из группы, включающей гидрокси $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилNHR<sup>9</sup>,  $C_{1-6}$ алкилC(O)OH,  $C_{1-6}$ алкилNHC(NH)NH<sub>2</sub>, водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, амино $C_{1-6}$ алкил, меркапто $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтио $C_{1-6}$ алкилен, арил $C_{1-6}$ алкил, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)OH,  $C_{1-6}$ алкил(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $C_{1-6}$ алкилSeH,  $C_{1-6}$ алкилS(O)CH<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ алкилS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>,  $C_{1-6}$ алкилNHC(O)гетероцикл и  $C_{1-6}$ алкилC(O)NH<sub>2</sub>;

$R^9$  представляет собой H или  $-C(O)(CH_2)SH$ ;

$R^{10}$  выбран из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, гетероцикл, арил и гетероарил;  
или  $R^{10}$  представляет собой группу формулы (I);



(I)

где волнистая линия ( ~~~ ) указывает точку присоединения к атому S и  $L^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , и  $A^4$  имеют такие же значения, как определено для структуры (I);

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил, гетероарил;

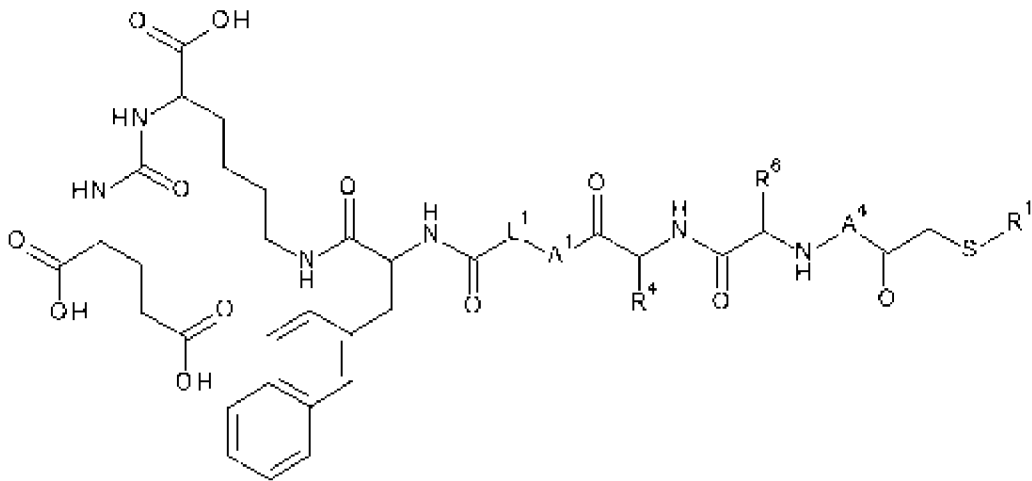
каждый  $R^{12}$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил, арил, галоген $C_{1-6}$ алкил,  $CH_2CCl_3$ ,  $CH_2OCH_3$ , арил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил, гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил, арил, галоген $C_{1-6}$ алкил, арил $C_{1-6}$ алкил, гетероциклил, гетероарил;

каждый  $Z^1$  независимо выбран из группы, включающей  $-OR^{11}$ ,  $-C(O)R^{11}$ , нитро, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкил, арил, гетероарил,  $-SR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)_2R^{12}$ , циано,  $-S(O)_2R^{10}$ , галоген, галоген $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкилокси, гетероциклил, amino,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2N R^{12}R^{13}$ ; где указанный  $C_{1-6}$ алкил или арил, может быть незамещенным или замещен одним или несколькими  $C_{1-4}$ алкил, метокси, нитро,  $-C(O)$ арил, галоген, трифторметил, трифторметокси;

или его сольват, гидрат, соль или пролекарство.

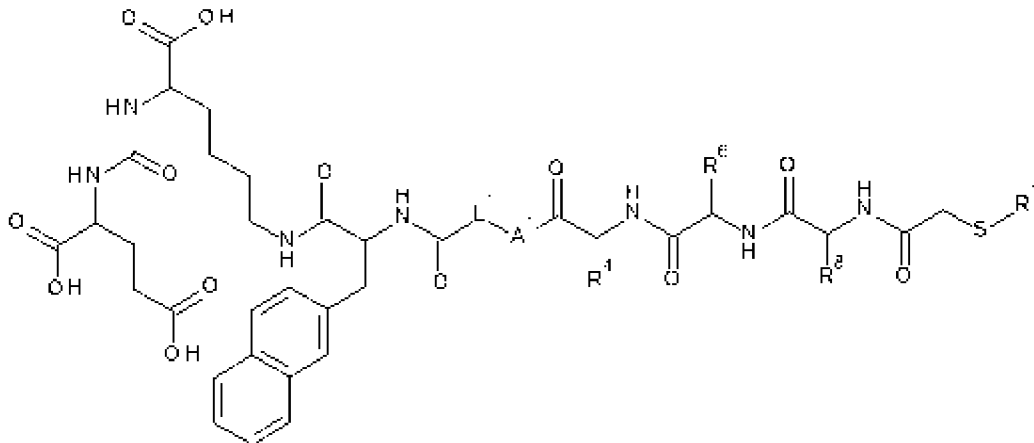
2. Соединение по п.1, имеющее структурную формулу (IA),



(IA)

где  $L^1$ ,  $A^1$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ , и  $R^6$  имеют значения, определенные в пункте 1.

3. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структурную формулу (IB),



(IB)

где  $L^1$ ,  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , и  $R^8$  имеют значения, определенные в пункте 1.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где

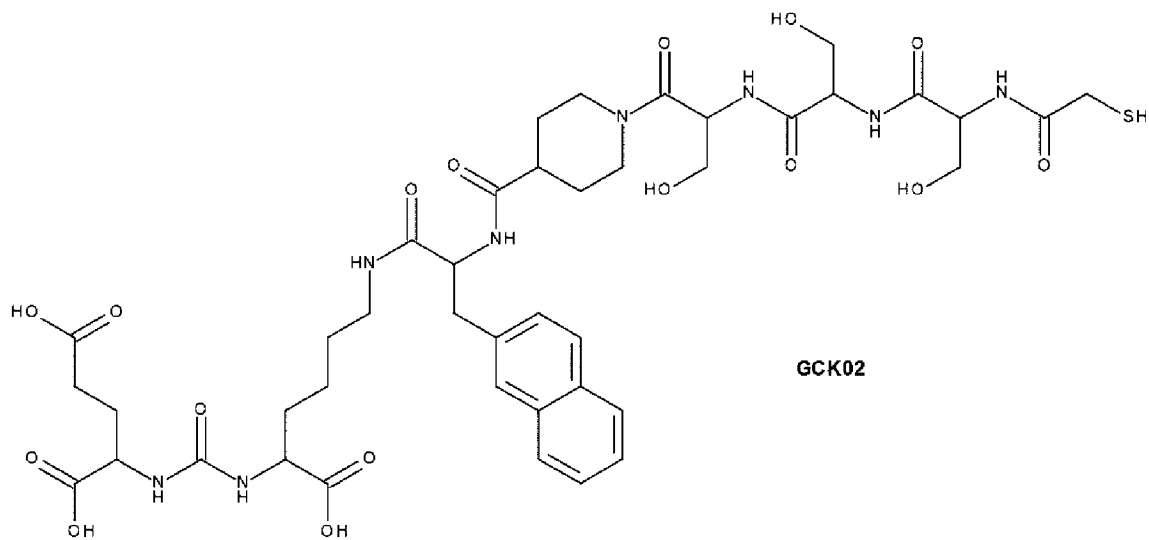
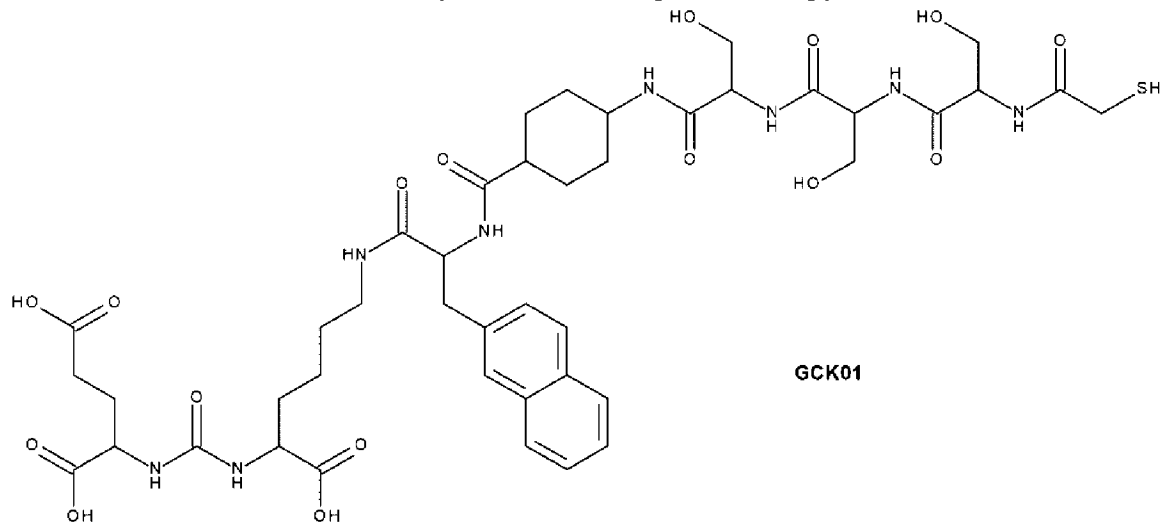
$R^2$  выбран из группы, включающей  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , арил $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  и  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

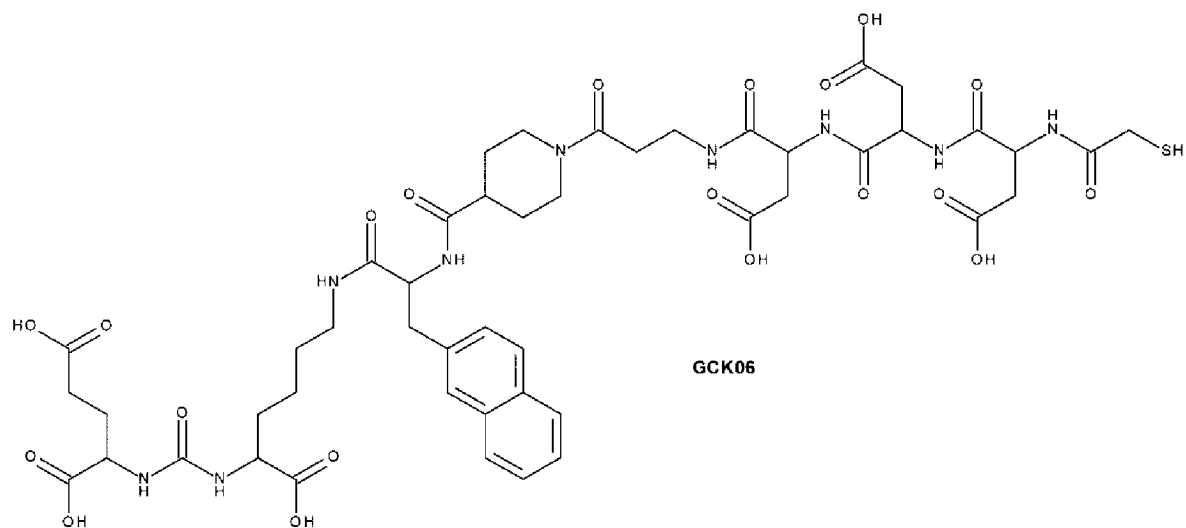
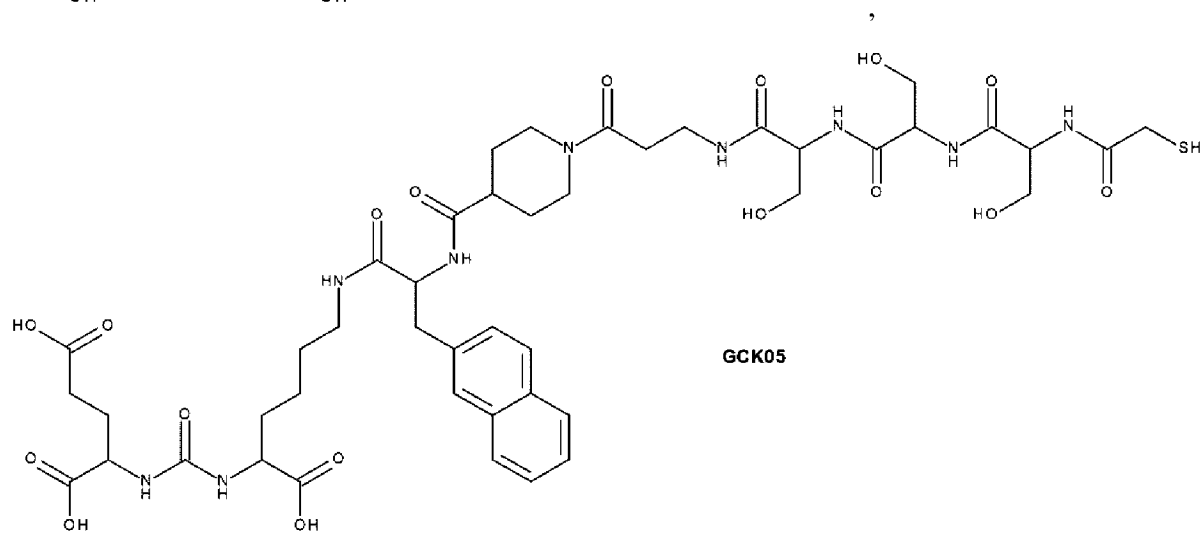
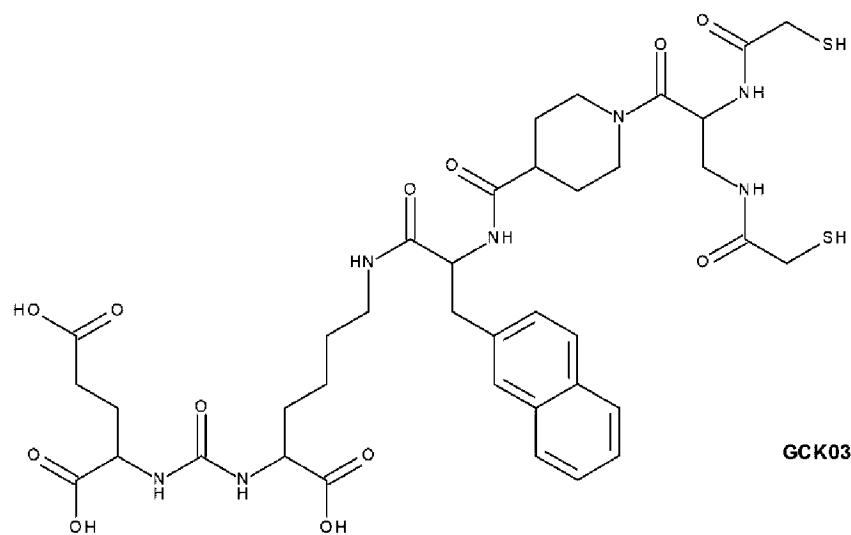
$R^4$  выбран из группы, включающей  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}^5$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , арил $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  и  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

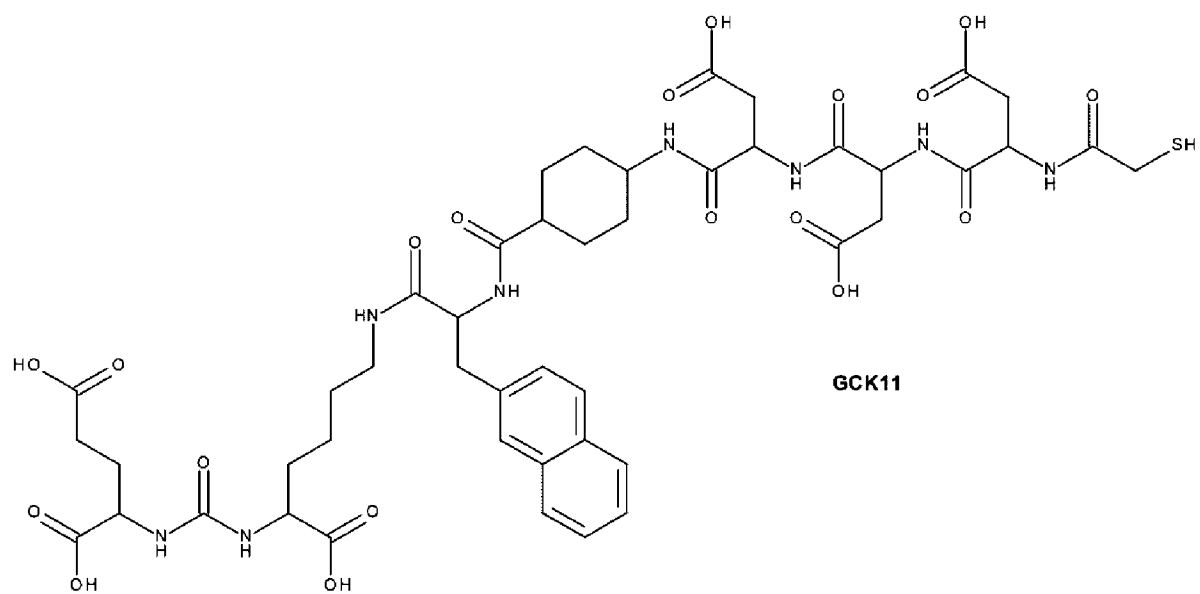
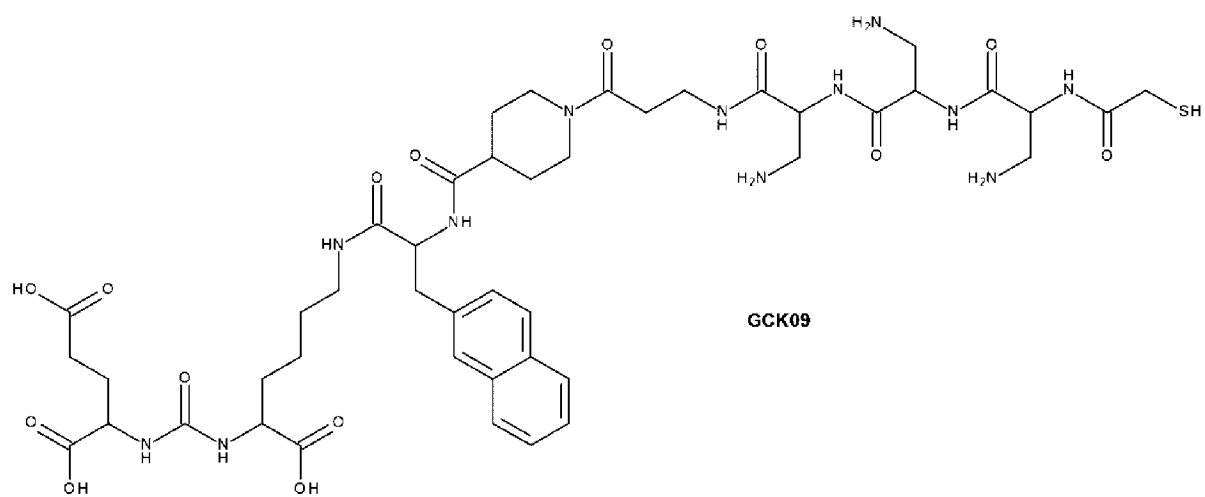
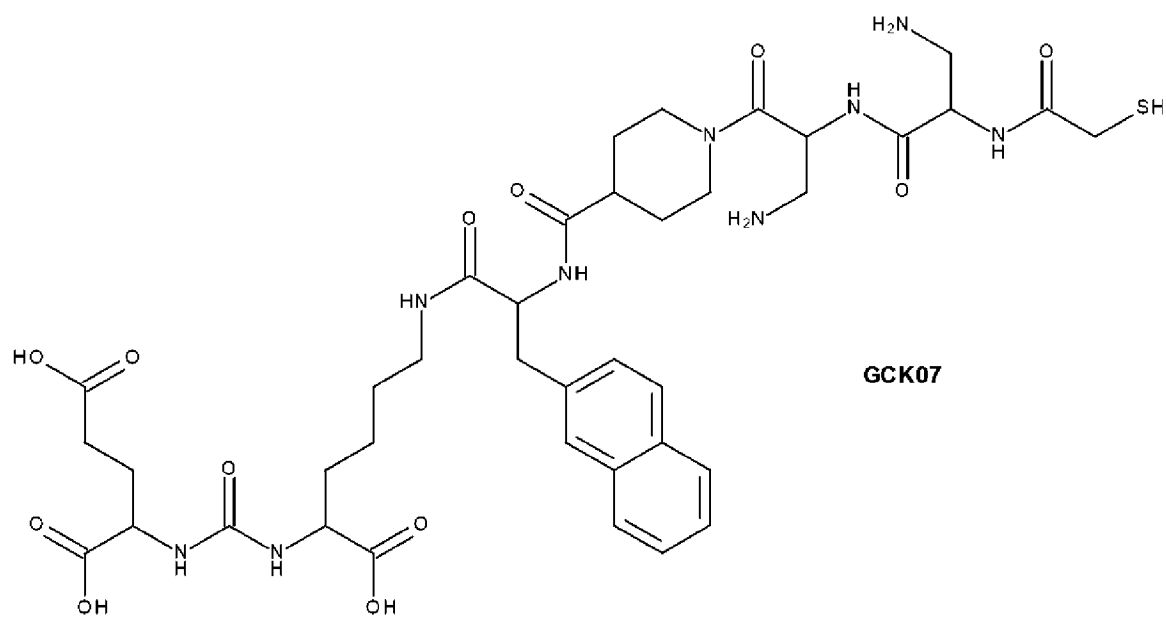
$R^6$  выбран из группы, включающей  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}^7$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , арил $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  и  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

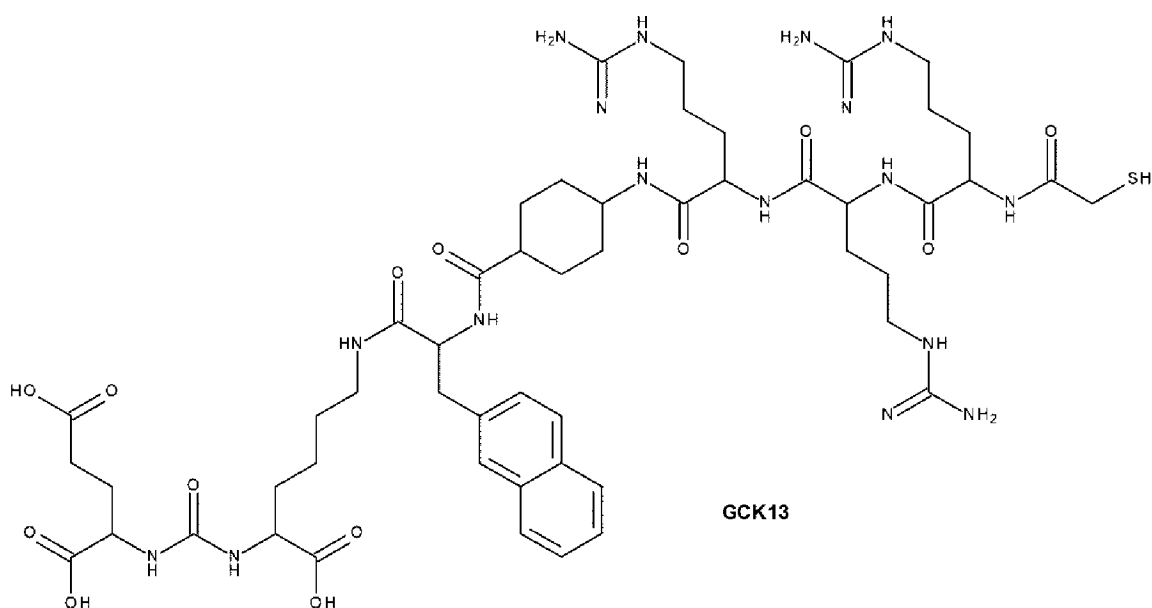
$R^8$  выбран из группы, включающей  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NHR^9$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ , водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ , арил $C_{1-6}$ алкил,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ алкилгетероарил,  $-CH_2C(O)NH_2$  и  $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ ; предпочтительно, где  $R^1$  представляет собой водород, ацетил или  $-SR^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой группу формулы (I).

5. Соединение по любому из пп.1-4, выбранное из группы, включающей:









6. Сольват, гидрат, соль или пролекарство соединения по любому из пп. 1-5.
7. Комплекс с металлом, содержащий соединение формулы (I) по любому из пп. 1-6 и элемент группы VII периодической таблицы.
8. Комплекс с металлом по п.7 где элемент представляет собой радионуклид.
9. Комплекс с металлом по п.7 где элемент представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .
10. Фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и комплекс с металлом в соответствии с пп. 7-9.
11. Комплекс с металлом по пп. 7-10 или фармацевтическая композиция по п.9 для применения в качестве лекарственного препарата.
12. Комплекс с металлом по пп. 7-10 или фармацевтическая композиция по п.8 для применения при лечении или предотвращении злокачественного новообразования.
13. Комплекс с металлом по пп. 7-10 или фармацевтическая композиция по п.8 для применения в качестве радиодиагностического агента для визуализации опухолевых клеток *in vivo*.
14. Комплекс с металлом или фармацевтическая композиция для применения по п.12 или 13, где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак или опухоль, экспрессирующую PSMA.
15. Комплекс с металлом или фармацевтическая композиция для применения по п.14, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей: обычный почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, эмбриональный рак яичек, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы, предпочтительно, рак предстательной железы.
16. Способ лечения или предотвращения у субъекта злокачественного новообразования, включающий введение указанному пациенту терапевтически

эффективного количества комплекса с металлом в соответствии с любым из пп.7-9 или фармацевтической композиции по п.10.

17. Способ по п.16, где радионуклид, используемый для терапевтического применения, представляет собой  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .

18. Способ визуализации или обнаружения опухолевых или раковых клеток *in vivo* или диагностики рака *in vivo* у субъекта, включающий введение указанному пациенту подходящего количества комплекса с металлом в соответствии с любым из пп.7-9 или фармацевтической композиции по п.10 и визуализацию указанного комплекса с металлом с использованием метода радиовизуализации *in vivo*.

19. Способ по п.18, где методом визуализации является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) или однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ).

20. Способ по п.18 или 19, где радионуклид, используемый для визуализации, представляет собой  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

21. Способ по любому из пп.16-20, где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак или опухоль, экспрессирующую PSMA, более предпочтительно, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей: обычный почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, эмбриональный рак яичек, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы, предпочтительно, рак предстательной железы.

22. Набор для мечения радиоактивным изотопом, содержащий:

- соединение в соответствии с любым из пп.1-6,
- подходящую буферную систему, предпочтительно выбранную из группы, включающей: фосфатные буферы, ацетатные буферы, формиатные буферы и буферы  $\text{HEPES}$ , более предпочтительно, фосфатные буферы, даже более предпочтительно, натрий-фосфатный буфер; и
- подходящий восстанавливающий агент, позволяющий восстановить пертехнетат/перренат до  $\text{Tc(V)O/Re(V)O}$ , такой как, но этим не ограничиваясь: аскорбиновая кислота, борогидрид натрия, дитионит натрия, фосфины, такие как  $\text{TSEP}$ , и хлорид олова (хлорид олова(II)), предпочтительно, хлорид олова, наиболее предпочтительно, хлорид олова (хлорид олова(II)).

23. Набор для мечения радиоактивным изотопом по п.22, дополнительные, содержащий любой один или несколько из следующих:

- подходящий антиоксидант такой как, но этим не ограничиваясь: смеси аскорбата натрия/аскорбиновой кислоты, борогидрид натрия, дитионит натрия и хлорид олова,
- подходящий вспомогательный агент или лиганд, обеспечивающий защиту от повторного окисления  $\text{Tc(V)O/Re(V)O}$  как конкурирующей реакции координации, такой как: тартрат, цитрат или глюкогептонат,



- соединение, связывающее ион металла в хелатный комплекс, конкурирующий с хелатором в отношении примесей радиометаллов,
- стабилизатор, позволяющий сохранять набор, и/или
- эксципиент, такой как лиофилизирующий агент, матричный реагент или солюбилизатор.

24. Способ мечения радиоактивным изотопом соединение по любому из пп.1-6, включающий стадии:

- предоставление соединения или предшественника для мечения по любому из пп.1-6,
- предоставление подходящей буферной системы,
- предоставление радионуклида, предпочтительно, выбранного из  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{188}\text{Re}$  и  $^{186}\text{Re}$ ,
- предоставление подходящего восстанавливающего агента,
- смешивание всех компонентов при подходящем рН и обеспечение комплексообразования радионуклида и предшественника для мечения, тем самым получая радиоактивно меченное соединение.

25. Способ по п.24, где указанная буферная система выбрана из группы, включающей: фосфатные буферы, ацетатные буферы, формиатные буферы и буферы  $\text{HEPES}$ , более предпочтительно, фосфатные буферы, даже более предпочтительно, натрий-фосфатный буфер.

26. Способ по пп.24 или 25, где, когда используемый радионуклид представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$ , смешивают предшественник и буфер и подходящее количество пертехнетата элюируют физиологическим раствором из генератора молибдена-99 ( $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$ ) в указанную смесь.

27. Способ по любому из пп.24-25, где, когда используемый радионуклид представляет собой  $^{188}\text{Re}$ , смешивают предшественник и буфер и подходящее количество рения элюируют физиологическим раствором из генератора вольфрама-188 ( $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ) в указанную смесь.

28. Способ по любому из пп.24-25, где, когда используемый радионуклид представляет собой  $^{186}\text{Re}$ , смешивают предшественник и буфер и подходящее количество рения-186 получают из циклотрона или реактора и добавляю в указанную смесь.

29. Применение комплекса с металлом по любому из пп.7-9 или фармацевтической композиции по п.10 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения у субъекта злокачественного новообразования, предпочтительно, радионуклид, используемый для терапевтического применения, представляет собой  $^{188}\text{Re}$  или  $^{186}\text{Re}$ .

30. Применение комплекса с металлом по любому из пп.7-9 или фармацевтической композиции по п.10 для изготовления лекарственного препарата для визуализации *in vivo* или обнаружения опухолевых или раковых клеток или диагностики рака *in vivo* у субъекта. Предпочтительными методами визуализации являются: позитронно-

эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) или однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ). В предпочтительном варианте указанного аспекта радионуклид, используемый для визуализации, представляет собой  $^{99m}\text{Tc}$ .

31. Применение по п.29 или 30, где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак или опухоль, экспрессирующую PSMA, более предпочтительно, где указанное злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей: обычный почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, эмбриональный рак яичек, нейроэндокринный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы и рак молочной железы, предпочтительно, рак предстательной железы.

По доверенности

ФИГ.1

