

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490033 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.17(22) Дата подачи заявки
2022.08.04(51) Int. Cl. A61K 51/04 (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07F 7/12 (2006.01)

(54) ЛИГАНДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ХЕЛАТИРУЮЩУЮ ГРУППУ В КАЧЕСТВЕ МОСТИКОВОЙ ГРУППЫ

(31) 21189855.6

(32) 2021.08.05

(33) EP

(86) PCT/EP2022/071964

(87) WO 2023/012282 2023.02.09

(71) Заявитель:
ТЕХНИШЕ УНИВЕРЗИТЕТ
МЮНХЕН (DE)

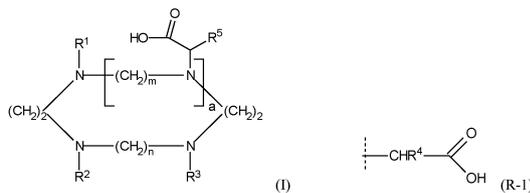
(72) Изобретатель:

Парцингер Мара, Вендлингер
Леннард, Вестер Ханс-Йюрген (DE)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Предложено соединение, выбранное из: (а) соединения формулы (I), где a равно 0 или 1; m равно 2 или 3; n равно 2 или 3; одна группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу, содержащую эффекторную группировку R^B ; другая группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу, содержащую группировку акцептора фторида на основе кремния ($SiFA$) R^S ; и оставшаяся группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу формулы (R-1), где R^4 выбран из -H, -OH и C_1 - C_3 -алкила; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения; R^5 выбран из -H, -OH и C_1 - C_3 -алкила; (б) его соли, и (в) хелатного соединения, образованного из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона. Соединения по изобретению подходят для терапевтических и диагностических целей, таких как радионуклидная терапия или ядерная диагностическая визуализация.



A1

202490033

202490033

A1

ЛИГАНДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ХЕЛАТИРУЮЩУЮ ГРУППУ В КАЧЕСТВЕ МОСТИКОВОЙ ГРУППЫ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, происходящих из нейроэндокринной системы. Эта система состоит из нейроэндокринных клеток в ряде различных тканей, таких как эндокринные железы (гипофиз, паращитовидные железы, надпочечники), ткань поджелудочной железы или эндокринные клетки, расположенные в пищеварительной и дыхательной системе (диффузная эндокринная система: легкие, желудочно-кишечный тракт) [1]. НЭО являются редким заболеванием с частотой 2-5/100000 (0,5% впервые диагностированных злокачественных новообразований в год), в зависимости от этнического происхождения пациентов. Наиболее распространенными являются опухоли желудочно-кишечного тракта (67%), за ними следуют НЭО дыхательной системы (25%). Несмотря на то что заболеваемость может быть низкой, число диагностированных заболеваний увеличилось за последние 30 лет вследствие оптимизированных методов диагностики [1-4].

Для диагностических и терапевтических целей НЭО используется рецептор соматостатина (SST), точнее, его пять подтипов SST₁₋₅ [5, 6]. Эти рецепторы, сопряженные с G-белком, естественным образом экспрессируются на нейроэндокринных клетках в различных тканях, но сверхэкспрессируются на различных типах НЭО и их метастазах [5, 7, 8]. Таким образом, рецепторы SST являются привлекательными мишенями для уточнения диагноза с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [6]. Тем не менее, применение не является тривиальным, поскольку уровень экспрессии каждого подтипа варьирует в зависимости от происхождения и типа опухоли. Кроме того, многочисленные лиганды могут быть высокоаффинными к одному или двум подтипам, но не способны нацеливаться на все рецепторы SST с достаточной аффинностью. Однако, SST₂ особенно сверхэкспрессируется на различных NET, поэтому представляет большой интерес для разработки новых радиофармацевтических препаратов [5, 6].

Среди радиоактивных индикаторов SST на основе ¹⁸F в последние годы особый интерес приобрел, в частности, [¹⁸F]SiFAlinTATE [9, 10]. Мечение с помощью ¹⁸F достигается с помощью структурного звена на основе SiFA SiFAlin-альдегид, который

содержит постоянный положительный заряд. Параметры *in vitro* и *in vivo* оказались многообещающими, что привело к первым клиническим испытаниям на людях [11, 12].

Мультимодальные подходы, т.е. возможность объединения более одного метода мечения в одном пептиде или небольшой молекуле, исследовали различными путями.

В последние годы на кафедре фармацевтической радиохимии Мюнхенского Технического Университета была разработана методология радиогибридного (rh) мечения биомолекул, которая обеспечивает мечение универсальной молекулы-прекурсора либо фторидом ^{18}F (для ПЭТ), либо трехвалентным радиометаллом (таким как $^{68}\text{Ga}^{3+}$ для ПЭТ, $^{177}\text{Lu}^{3+}$ для пептидной рецепторной целевой лучевой терапии (ПРПТ)). Когда rh-лиганд метят фторидом ^{18}F , холодный металл может образовывать комплекс в молекуле - при мечении радиометаллом присутствует холодный фтор ^{19}F . Таким образом, пептид, меченный с помощью ^{18}F , и соответствующий меченный радиометаллом аналог обладают одинаковой химической структурой и, следовательно, идентичными свойствами *in vitro* и *in vivo*, что позволяет генерировать структурно идентичные лечебно-диагностические радиоактивные индикаторы с одинаковыми *in vivo* свойствами диагностических и терапевтических радиоактивных индикаторов (например, аналоги $^{18}\text{F}/^{177}\text{Lu}$).

Комбинация хелатора и другой модальности для другого подхода к мечению может быть применена с использованием различных способов, поэтому в прошлом исследовали различные мультимодальные подходы. Schottelius *et al.* объединили уже известный PSMA-лиганд PSMA I&T с флуоресцентным красителем сульфо-Су5, в результате чего получили флуоресцентно-радиогибридную структуру (PSMA I&F) [13]. Roxin *et al.* разработали свою собственную версию радиогибридной концепции: пептид, нацеленный на VLA-4, состоящий из хелатора DOTA и структуры на основе BF_3 (DOTA-AMBF₃-LLP2A). Аналогично уже представленной радиогибридной концепции, DOTA-AMBF₃-LLP2A также может быть меченным с помощью ^{18}F и трехвалентного радиометалла (первые исследования ограничивались некомплексным соединением) [14].

Часто эти две модальности конъюгируют через трехвалентное звено, например диаминопропионовую кислоту (rhPSMA7) или звено лизина (PSMA I&F, DOTA-AMBF₃-LLP2A), что обычно приводит к образованию стерически требовательных радиогибридных или флуоресцентно-радиогибридных группировок.

Другой подход был выбран Gai *et al.* Они разработали более сложные структурные звенья на основе DOTA и NOTA, которые можно непосредственно вводить в пептидную основу либо с помощью стандартной химии пептидов, либо путем применения комбинации пептидов и клик-химии [15].

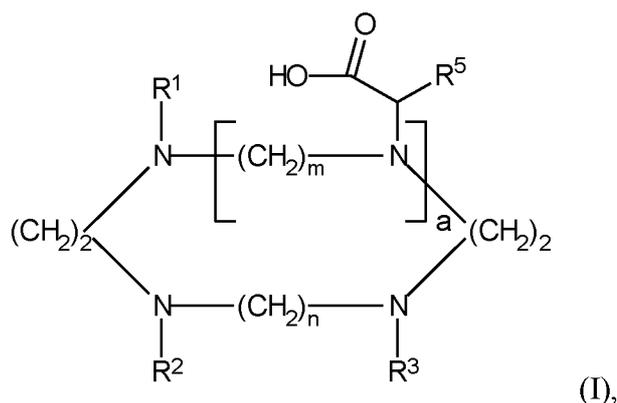
Хелатор DOTPI использовали для создания симметричных тетрамерных PSMA-лигандов DOTPI(Trz-KuE)₄ и DOTPI(DBCO-KuE)₄ или в качестве мостикового звена в направленном на интегрин $\alpha\beta 3$ тетрамере DOTPI(RGD)₄ [16,17]. Аналогичные примеры описаны для мультивалентных пептидов TRAP. Кроме того, был опубликован мультимодальный подход, в котором димерный конъюгат TRAP также оснащен флуорофором родамином 6G для флуоресцентных применений [18].

Применение хелаторов, таких как TRAP и DOTPI, в качестве мультимерных мостиков обычно приводит к получению пептидов с высокой аффинностью вследствие общей концепции avidности [19]. Комбинация карбоксилатов для конъюгации с пептидами направленной доставки и гидрофильными фосфинатами для комплексообразования радиометаллов приводит к получению пептидов с общей высокой гидрофильностью [16, 18].

Хотя типичные параметры, такие как аффинность к мишени и липофильность, в целом являются многообещающими, синтетическая доступность самих хелаторов, а также мультимерных/мультимодальных пептидов сложна и часто неблагоприятна.

В настоящем изобретении предложен новый подход к разработке радиогибридных лигандных соединений на основе хелаторов. В этих соединениях гетероциклическая кольцевая структура хелатора действует как мостиковая структура между связывающим мотивом и группой SiFA в качестве второй метящей структуры. Поскольку хелатирующая структура служит в качестве линкера, дополнительная линкерная структура, действующая в качестве спейсера между связывающим мотивом и хелатором, не требуется, так что общая структура лигандного соединения упрощается. Полученные соединения обладают высокой аффинностью, высокой гидрофильностью и низким уровнем связывания с сывороточным альбумином человека, что приводит к благоприятным результатам *in vivo* на мышинной модели.

В частности, в данном изобретении предложено соединение, выбранное из:
соединения следующей формулы (I):



где

a равно 0 или 1, предпочтительно 1;

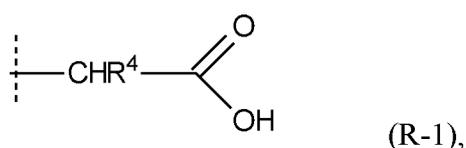
m равно 2 или 3, предпочтительно 2;

n равно 2 или 3, предпочтительно 2;

одна группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу, содержащую эффекторную группировку R^B ;

другая группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу, содержащую группировку акцептора фторида на основе кремния (SiFA) R^S , которая содержит атом кремния и атом фтора, где указанный атом фтора присоединен непосредственно к атому кремния ковалентной связью, и которая может быть меченной с помощью ^{18}F путем изотопного обмена ^{19}F на ^{18}F или которая является меченной с помощью ^{18}F ;

и оставшаяся группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу формулы (R-1):



где

R^4 выбран из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляет собой -H; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения;

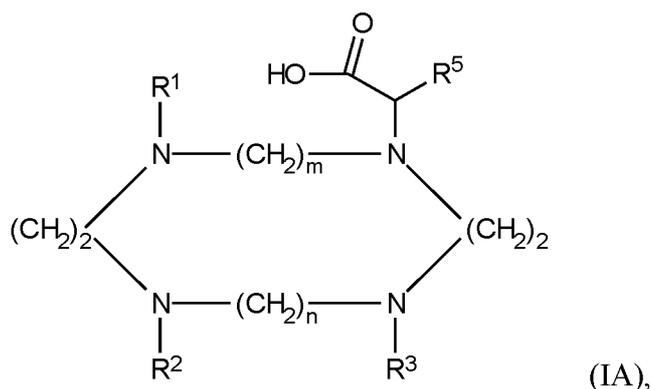
R^5 выбран из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляет собой -H; его соли,

и хелатного соединения, образованного из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Как объяснено выше, соединения по изобретению выбраны из соединений формулы (I), их солей (т.е. солей соединения формулы (I), обычно фармацевтически приемлемых солей) и хелатных соединений, образованных из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона. Таким образом, если не указано иное, любая ссылка на соединение по изобретению здесь охватывает соединения формулы (I) (и предпочтительные воплощения этой формулы, раскрытые здесь), их соли и хелатные соединения. Подобным образом, охватываются любые рацематы, энантиомеры или диастереомеры любых хиральных соединений формулы (I) и их солей, если только конкретная стереохимия рассматриваемого соединения не указана в конкретном контексте. Соединения по изобретению также могут быть названы здесь лигандными соединениями по изобретению или, кратко, лигандами.

Ниже будут дополнительно обсуждены структурные элементы соединений по изобретению. Как будет понятно специалисту в данной области техники, информация, представленная в данном контексте относительно (предпочтительной) структуры соединений формулы (I), также применима к солям соединений формулы (I) и хелатному соединению, образованному из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

В формуле (I) a равно 0 или 1 и предпочтительно равно 1. Таким образом, предпочтительно, когда соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (IA):



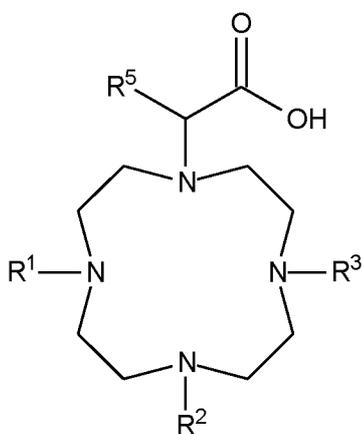
где переменные m , n и R^1 - R^5 определены как указано выше.

Как проиллюстрировано формулой (I), соединения по изобретению содержат замещенный гетероцикл, который включает 3 атома азота (если a равно 0) или 4 атома азота (если a равно 1) в качестве членов кольца. Атомы азота, присутствующие в качестве членов кольца в гетероцикле, связаны этандиильными группами $-CH_2-CH_2-$ (если m равно 2, и n равно 2) или этандиильными группами и одной или двумя пропандиильными группами $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (если m равно 3, n равно 3, или оба m и n равны 3). Гетероцикл,

образованный атомами азота и этандиильными группами или этандиильными группами и пропандиильной(ыми) группой(ами), также называют здесь азотсодержащим макроциклом.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, если a равно 0, то группировка, содержащаяся в скобках [...], несущая индекс a в формуле (I), отсутствует, и прямая связь образуется между атомом азота, несущим заместитель R^1 , и группой $-CH_2-CH_2-$, показанной с двух сторон данной группировки в скобках в формуле.

Принимая во внимание указанные выше предпочтения для a , m и n , следует понимать, что комбинация a равно 1, m равно 2, и n равно 2 представляет собой дополнительную предпочтительную комбинацию для соединений формулы (I), как проиллюстрировано в следующей предпочтительной формуле (IB):



где переменные R^1-R^3 и R^5 определены как указано выше.

В формуле (I) и ее предпочтительных воплощениях одна группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 (т.е. либо R^1 , либо R^2 , либо R^3), содержит эффекторную группировку R^B . Предпочтительным примером такой эффекторной группировки R^B является связывающий мотив, который позволяет осуществлять взаимодействие лиганд/рецептор между соединениями по изобретению и рецептором, представляющим терапевтический и/или диагностический интерес. Предпочтительным примером такого рецептора является рецептор соматостатина (SST). Такой связывающий мотив может служить фундаментальным якорем аффинности соединений к данному рецептору. Более предпочтительно, R^B представляет собой связывающий мотив, который способен связываться по меньшей мере с рецептором соматостатина 2, или SST_2 , или с другими подтипами рецепторов соматостатина, или даже со всеми подтипами рецепторов соматостатина, что приводит к образованию так называемых лигандов пан-рецептора SST.

Если R^B представляет собой связывающий мотив в соответствии с вышесказанным, он обычно способен связываться с рецептором с высокой аффинностью. В этом контексте

высокая аффинность связывания означает, что соединение, содержащее связывающий мотив, демонстрирует IC₅₀ в низком наномолярном диапазоне, предпочтительно 50 нМ или менее, более предпочтительно 10 нМ или менее, еще более предпочтительно 5 нМ или менее. Для ясности полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) определена здесь как количественная мера молярной концентрации связывающего мотива R^B или содержащего его соединения по изобретению, которая необходима для ингибирования связывания радиоактивного референсного лиганда к рецептору *in vitro* на 50%. Например, в качестве референсного лиганда для связывания с рецепторами SST можно использовать [¹²⁵I]Тур³-Октреотид.

Следует понимать, что предпочтительный связывающий мотив в качестве эффекторной группировки, которая способна связываться с высокой аффинностью к рецептору SST, как указано здесь, может проявлять высокую аффинность к более чем одному типу рецептора SST. Предпочтительно, связывающая группировка R^B является такой, которая демонстрирует самую высокую аффинность связывания с SST₂ среди подтипов рецепторов SST.

Подходящие связывающие мотивы включают агонисты и антагонисты рецептора SST.

Эффекторная молекула R^B обычно содержит связующую группу, т.е. функциональную группу, которая позволяет R^B присоединяться к остальной части соединения по изобретению через ковалентную связь. Связующая группа может состоять из одного или более атомов. Примеры связующих групп могут быть выбраны из NH, -NR-, где группа R представляет собой C1-Сбалкил и предпочтительно представляет собой метил, -C(O)-, -O-, -S-, четвертичной аммониевой группы и тиомочевинного мостика или группы, которая образует такой тиомочевинный мостик вместе с комплементарной группой, к которой R^B присоединена. В этом контексте, а также в других случаях, когда здесь упоминается четверичная аммониевая группа как возможная связующая группа, данная четверичная аммониевая группа предпочтительно является связующей группой формулы -N(R)₂⁺-, где группы R независимо представляют собой C1-Сбалкил и предпочтительно представляют собой метил. Как будет понятно, связующая группа, содержащая R^B, может быть ковалентно связана с дополнительной комплементарной связующей группой, содержащейся в соединении по изобретению, так что две связующие группы объединены с образованием связующего звена, такого как амидная связь (-C(O)-NH-), алкилированная амидная связь (-C(O)-NR-) или тиомочевинный мостик (-NH-C(S)-NH-). Как указано здесь, а также в дополнительных случаях ниже, заместитель R в

алкилированной амидной связи $-C(O)NR-$ представляет собой C1-Сбалкил, предпочтительно метил. Предпочтительно, когда R^B содержит связующую группу $-NH-$ и когда эта связующая группа образует амидную связь $-C(O)-NH-$ с группой $-C(O)-$, содержащейся в соединении по изобретению. Например, в формулах (R-2a), (R-2b), (IC) и (ID), раскрытых здесь, предпочтительно, когда R^B содержит связующую группу $-NH-$ или $NR-$, предпочтительно $-NH-$, и когда эта связующая группа связана с группой $-C(O)-$, к которой R^B присоединена в этих формулах, с образованием амидной связи ($-C(O)-NH-$) или алкилированной амидной связи ($-C(O)-NR-$), предпочтительно амидной связи.

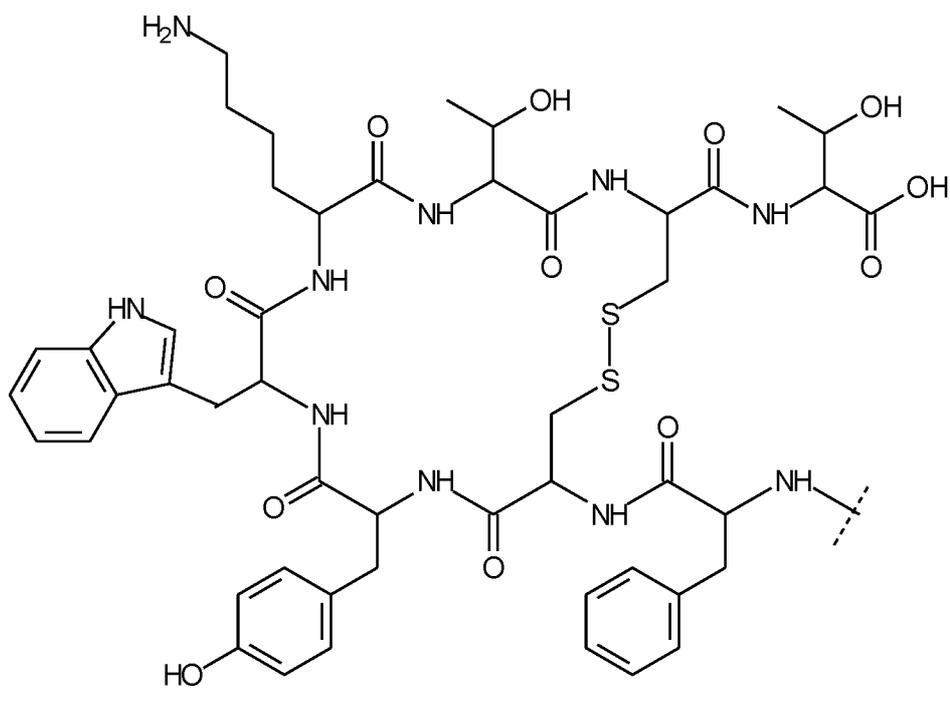
Предпочтительно, эффекторная группировка R^B представляет собой пептидный связывающий мотив, т.е. связывающий мотив, который содержит пептидную структуру, которая способна связываться с рецептором. Пептидный связывающий мотив предпочтительно включает циклическую пептидную структуру или пептид, циклизованный дисульфидным мостиком. Как отмечено выше, связывающий мотив предпочтительно является мотивом, который способен связываться с SST. Различные пептиды, способные связываться с SST, известны и описаны в литературе. Их можно использовать для получения группы R^B в соединении по изобретению, например, путем образования амидной связи с остальной частью соединения с использованием группы карбоновой кислоты или аминокислоты, содержащейся в пептиде.

Таким образом, R^B может содержать группу и предпочтительно является группой, которая может быть получена из агониста рецептора или антагониста рецептора, выбранных из следующих: Tyr³-Октреотат (TATE, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-OH), Thr⁸-Октреотид (ATE), Phe¹-Tyr³-Октреотид (ТОС, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), NaI³-Октреотид (NOC, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-1-NaI-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), 1-NaI³,Thr⁸-Октреотид (NOCATE), BzThi³-Октреотид (BOC), BzThi³,Thr⁸-Октреотид (BOCATE), JR11 (H-L-Cpa-цикло(D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂), BASS (H-L-Phe(4-NO₂)-цикло(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂) и KE121 (цикло(D-Dab-L-Arg-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe)), более предпочтительно из TATE или JR11, и наиболее предпочтительно из TATE. Как будет понятно специалисту в данной области техники, группу R^B можно удобным образом получить из агонистов или антагонистов рецептора, перечисленных выше, используя функциональную группу, такую как группа карбоновой кислоты или аминокислоты, содержащуюся в агонисте или антагонисте рецептора, с получением связующей группы, которая присоединяет группу R^B к остальной части соединения. Предпочтительно, эти пептидные агонисты или антагонисты рецепторов

образуют группу R^B путем использования содержащейся в них аминогруппы, например, в возможно замещенном фенилаланиновом звене, содержащемся в пептиде, с образованием амидной связи с остальной частью соединения по изобретению. Например, в формулах (R-2a), (R-2b), (ID), (IE), (IF) и (IG), раскрытых здесь, ковалентная связь между R^B и карбонильной группой $-C(O)-$, к которой R^B присоединена, может быть образована с использованием связующей группы $-NH-$, полученной из аминогруппы, содержащейся в вышеуказанных агонистах рецептора или антагонистах рецептора.

Альтернативно, как будет понятно специалисту в данной области техники, группу R^B можно удобным образом получить из агониста рецептора или антагониста рецептора, перечисленных выше, путем введения в группу R^B дополнительной функциональной группировки, которая предоставляет функциональную группу, обеспечивающую химическую связь, необходимую для связывания с остальной частью соединения по изобретению, такую как группировка с изотиоцианатом, который может связываться с амином с образованием тиомочевинного мостика. Как будет понятно специалисту в данной области техники, другие стратегии конъюгации, обычно обозначаемые как «стратегии биоконъюгации», также могут быть использованы для связывания группы R^B в соединении по изобретению с остальной частью соединения по изобретению.

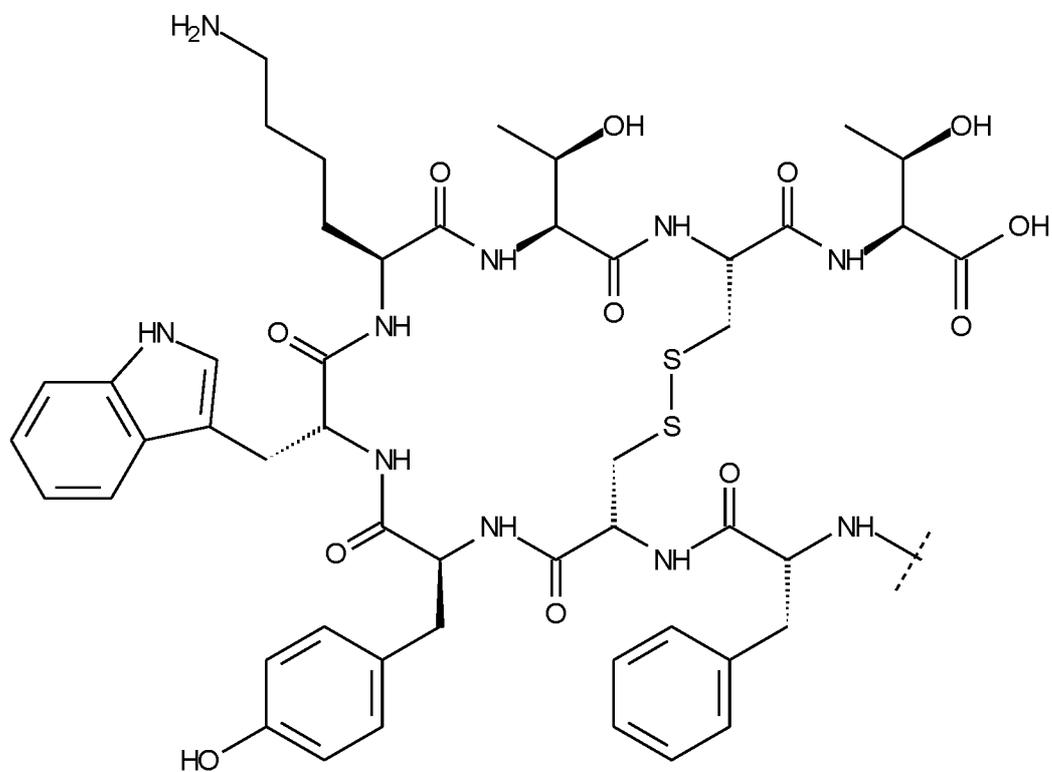
В соответствии с вышесказанным, предпочтительно, когда R^B представляет собой группу формулы (B-1):



где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения. Как будет понятно специалисту в данной

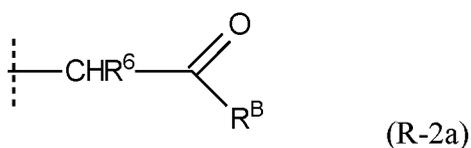
области техники, связь, отмеченная пунктирной линией в формуле (B-1), не несет метильную группу на своем конце, противоположном атому азота, но представляет собой связь, которая присоединяет группу R^B к остальной части соединения формулы (I). Предпочтительно, связь, отмеченная пунктирной линией в формуле (B-1), представляет собой ковалентную связь, которая присутствует в соединении по изобретению между атомом азота группы $-NH-$, указанной в формуле (B-1), и атомом углерода карбонильной группы, к которой R^B может быть присоединена, например как в формулах (R-2a), (R-2b), (ID), (IE), (IF) и (IG), раскрытых здесь. Таким образом, может быть обеспечена амидная связь.

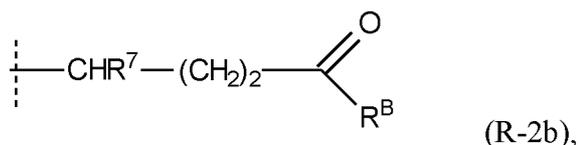
Более предпочтительно, R^B представляет собой группу формулы (B-1a):



где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

Предпочтительно, группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , которая представляет собой группу, содержащую эффекторную группировку R^B , представляет собой группу формулы (R-2a) или (R-2b), более предпочтительно формулы (R-2a):





где

R^B представляет собой эффекторную группировку, как определено здесь, включая любые ее предпочтительные воплощения;

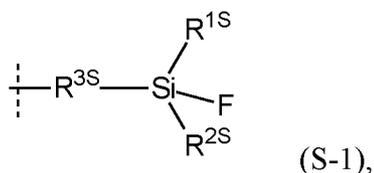
R^6 выбран из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляет собой -H; и

R^7 представляет собой -COOH;

и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения. Таким образом, как будет понятно специалисту в данной области техники, связь, обозначенная пунктирной линией, не несет метильную группу на ее конце, противоположном группе CHR^6 и CHR^7 , соответственно, но представляет собой ковалентную связь, которая присутствует в соединении по изобретению между группой CHR^6 или CHR^7 , соответственно, и атомом азота в формуле (I) или ее предпочтительных воплощениях, к которому группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , которая представляет собой группу, содержащую эффекторную группировку R^B , присоединена.

Другая группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , т.е. одна из двух групп, которые не являются группой, содержащей группировку R^B , обсуждаемую выше, представляет собой группу, содержащую группировку акцептора фторида на основе кремния (SiFA) R^S . Такая SiFA-группировка содержит атом кремния и атом фтора, и указанный атом фтора присоединен непосредственно к атому кремния ковалентной связью. SiFA-группировка может быть меченной с помощью ^{18}F путем изотопного обмена ^{19}F на ^{18}F или является меченной с помощью ^{18}F .

Предпочтительно, SiFA-группировка R^S содержит группу формулы (S-1):



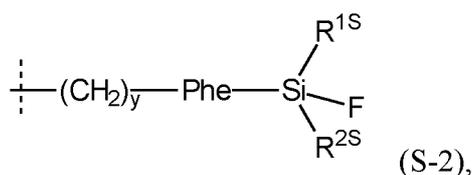
где

R^{1S} и R^{2S} независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную C3-C10алкильную группу, предпочтительно R^{1S} и R^{2S} выбраны из изопропила и *трет*-бутила, и более предпочтительно R^{1S} и R^{2S} представляют собой *трет*-бутил; и

R^{3S} представляет собой двухвалентную C1-C20 углеводородную группу, которая содержит одну или более ароматических и/или алифатических группировок и которая возможно содержит вплоть до 3 гетероатомов, выбранных из O и S, предпочтительно R^{3S} представляет собой двухвалентную C6-C12 углеводородную группу, которая содержит ароматическое кольцо и которая может содержать одну или более алифатических группировок;

и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

Более предпочтительно, SiFA-группировка R^S содержит группу формулы (S-2):



где

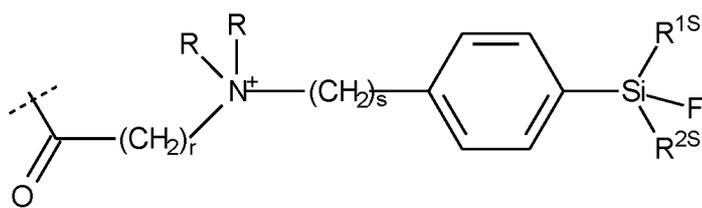
R^{1S} и R^{2S} независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную C3-C10алкильную группу, предпочтительно R^{1S} и R^{2S} выбраны из изопропила и *трет*-бутила, и более предпочтительно R^{1S} и R^{2S} представляют собой *трет*-бутил, Phe представляет собой фениленовую группу, у равно целому числу от 0 до 6, предпочтительно 0 или 1 и более предпочтительно 1, и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения. Два заместителя на фениленовой группе предпочтительно находятся в *пара*-положении относительно друг друга. Особенно предпочтительно, когда группа R^S содержит группу формулы (S-2), где R^{1S} и R^{2S} представляют собой *трет*-бутил, и где у равно 1.

Вместе с атомом Si и F, предпочтительно в виде группы, как показано выше, SiFA-группа R^S может содержать связующую группу, которая позволяет R^S присоединяться к остальной части соединения по изобретению посредством ковалентной связи, которая образуется между группой R^S и ее точкой присоединения в формуле (I). Связующая группа может состоять из одного или более атомов. Примеры связующих групп выбраны из -NH-, -NR-, -C(O)-, -O-, -S-, -N(R)₂⁺-(CH₂)_r-C(O)- и тиомочевинного мостика или группы, которая образует такой тиомочевинный мостик вместе с комплементарной группой, к которой R^S присоединена. В вышеуказанных репрезентативных группах R представляет собой C1-Cбалкил и предпочтительно представляет собой метил, и r равно 1, 2 или 3 и предпочтительно равно 1. Связующая группа может быть ковалентно присоединена к дополнительной комплементарной связующей группе, предусмотренной в соединении по

изобретению, в точке присоединения R^S , так что две связующие группы объединены с образованием связующего звена, такого как амидная связь $-C(O)-NH-$, алкилированная амидная связь $-C(O)-NR-$ или тиомочевинный мостик $-NH-C(S)-NH-$, предпочтительно амидная связь. Предпочтительными в качестве связующей группы являются $-C(O)-$ и $-N(R)_2^+-(CH_2)_r-C(O)-$. Подобным образом, предпочтительно, когда эти связующие группы, содержащие R^S , образуют амидную связь с комплементарной связующей группой, представленной в соединении по изобретению, в точке присоединения R^S .

Альтернативно, группа R^S может быть присоединена к остальной части соединения по изобретению посредством ковалентной связи, образованной с четвертичной аммониевой группой в качестве связующей группы, которая присутствует в точке присоединения R^S в соединении формулы (I). Как отмечено выше, указанная четвертичная аммониевая группа предпочтительно представляет собой связующую группу формулы $-N(R)_2^+$, где группы R независимо представляют собой C1-Сбалкил и предпочтительно представляют собой метил. Как будет понятно специалисту в данной области техники, это может быть достигнуто, например, если звено, несущее R^S , обеспечивается с использованием соединения с третичной аминогруппой, которая превращается в четвертичную аминогруппу при конъюгации с SiFA-группой.

В соответствии с вышесказанным, особенно предпочтительно, когда SiFA-группировка R^S представляет собой группу формулы (S-3):



(S-3),

где

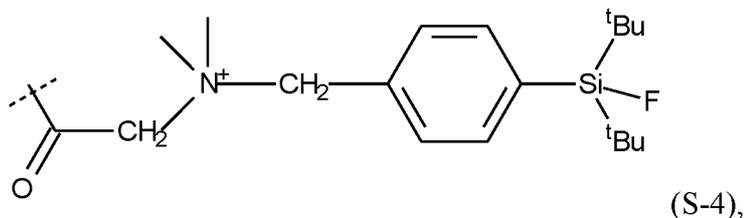
r равно 1, 2 или 3, предпочтительно 1, s в $-(CH_2)_s-$ равно целому числу от 1 до 6 и предпочтительно равно 1,

R независимо представляет собой C1-Сбалкил и предпочтительно представляет собой метил, и

R^{1S} и R^{2S} независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную C3-C10алкильную группу, предпочтительно R^{1S} и R^{2S} выбраны из изопропила и *трет*-бутила, и более предпочтительно R^{1S} и R^{2S} представляют собой *трет*-

бутил; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

Кроме того, в соответствии с вышесказанным, группа формулы (S-3) и, таким образом, SiFA-группировка R^S наиболее предпочтительно представляет собой группу формулы (S-4):



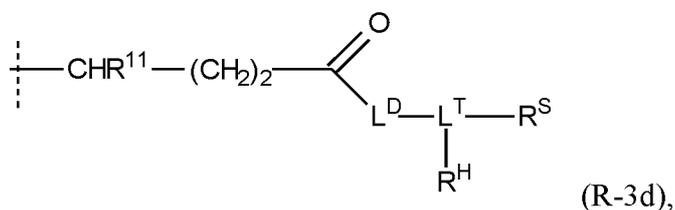
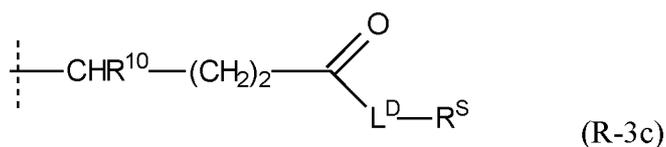
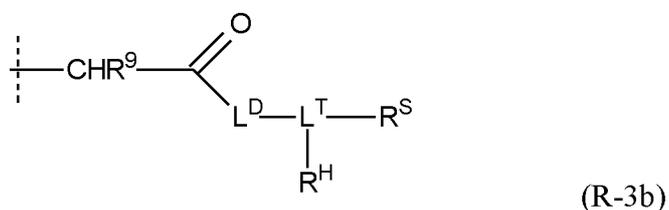
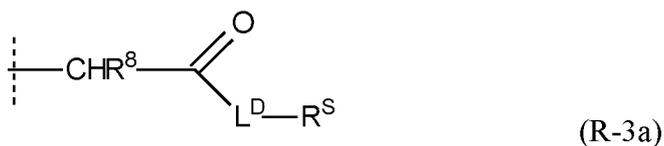
где $t\text{Bu}$ означает *tert*-бутильную группу, и пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, связь, отмеченная пунктирной линией в формулах (S-3) и (S-4), не несет метильную группу на своем конце, противоположном группе $-\text{C}(\text{O})-$, но скорее служит для присоединения группы к остальной части соединения. Предпочтительно, связь, отмеченная пунктирной линией в формулах (S-3) и (S-4), представляет собой ковалентную связь, которая присутствует в соединении по изобретению между атомом углерода группы $-\text{C}(\text{O})-$, указанной в формулы (S-3) и (S-4), и атомом азота группы $-\text{NH}-$, который может находиться в точке присоединения R^S в соединениях по изобретению, например, группы $-\text{NH}-$, которая может содержаться в связывающей группе L^D , присутствующей в формуле (R-3a), (R-3c) или (ID), показанной ниже, к которой R^S присоединена в соответствующих формулах, или группы $-\text{NH}-$, которая может содержаться в связывающей группе L^T , присутствующей в формуле (R-3b), (R-3d) или (IE), показанной ниже, к которой R^S присоединена в соответствующих формулах, или группы $-\text{NH}-$, содержащейся в формуле (IF) или (IG), к которой R^{S1} присоединена. Таким образом, амидная связь может быть обеспечена в качестве связывающего звена.

Репрезентативные противоионы для положительно заряженной четвертичной аммониевой группы, указанной в формулах (S-3) и (S-4), которая несет два заместителя R (в формуле (S-3)) или два метильных заместителя (в формуле (S-4)), соответственно, представляют собой анионы, как они обсуждаются здесь в отношении форм солей соединения формулы (I), которые включают, например, анионы трифторацетата или анионы ацетата.

Атом фтора, указанный в формулах с (S-1) по (S-4), может представлять собой атом ^{18}F или атом ^{19}F , который может быть подвергнут обмену с получением ^{18}F путем изотопного обмена ^{19}F на ^{18}F .

Предпочтительно, группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , которая представляет собой группу, содержащую SiFA-группировку R^S , представляет собой группу формулы (R-3a), (R-3b), (R-3c) или (R-3d), более предпочтительно формулы (R-3a) или (R-3b):



где

R^S представляет собой SiFA-группировку, как определено здесь, включая любые ее предпочтительные воплощения;

R^8 и R^9 выбраны из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляют собой -H;

R^{10} и R^{11} представляют собой -COOH;

L^D представляет собой двухвалентную связывающую группу;

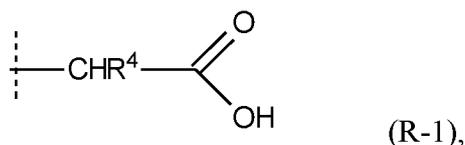
L^T представляет собой трехвалентную связывающую группу;

R^H представляет собой гидрофильную модифицирующую группу;

и пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения. Таким образом, как будет понятно специалисту в данной области техники, связь, обозначенная пунктирной линией, не несет метильную группу на ее конце, противоположном группе CHR^8 , CHR^9 , CHR^{10} , и CHR^{11} , соответственно, но

представляет собой ковалентную связь, которая присутствует в соединении по изобретению между группой CHR^8 , CHR^9 , CHR^{10} или CHR^{11} , соответственно, и атомом азота в формуле (I) или ее предпочтительных воплощениях, к которой присоединена группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , которая представляет собой группу, содержащую SiFA-группировку R^S .

Оставшаяся группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 (т.е. группа, которая не представляет собой ни группу, содержащую эффекторную группировку R^B , ни группу, содержащую SiFA-группировку), представляет собой группу формулы (R-1):



где

R^4 выбран из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляет собой -H; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения. Таким образом, как будет понятно специалисту в данной области техники, связь, обозначенная пунктирной линией в формуле (R-1), не несет метильную группу на ее конце, противоположном группе CHR^4 , а скорее служит для присоединения этой группы к атому азота, показанному в формуле (I) или ее предпочтительных воплощениях.

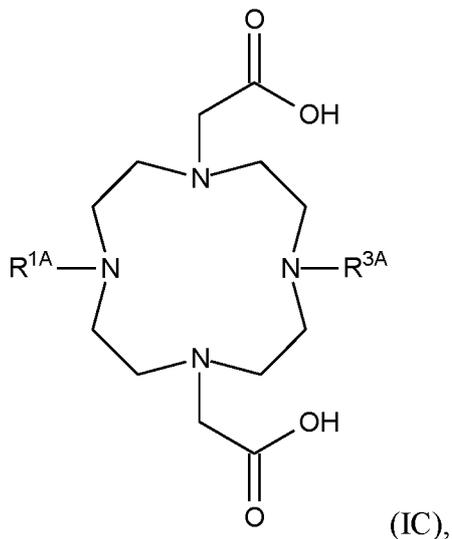
В соответствии с вышесказанным, различные репрезентативные комбинации R^1 , R^2 и R^3 охватываются формулой (I) и (IA), как перечислено в следующей таблице.

№.	R^1 представляет собой	R^2 представляет собой	R^3 представляет собой
1	группу, содержащую R^B	группу, содержащую R^S	группу (R-1)
2	группу, содержащую R^B	группу (R-1)	группу, содержащую R^S
3	группу, содержащую R^S	группу, содержащую R^B	группу (R-1)
4	группу (R-1)	группу, содержащую R^B	группу, содержащую R^S
5	группу, содержащую R^S	группу (R-1)	группу, содержащую R^B
6	группу (R-1)	группу, содержащую R^S	группу, содержащую R^B

Следует понимать, что ссылка на «группу, содержащую R^B » и «группу, содержащую R^S » в данной таблице охватывает предпочтительные варианты этих групп и R^B и R^S сами по себе.

Предпочтительными среди этих репрезентативных комбинаций являются комбинации No. 2 и No. 5. Таким образом, особенно предпочтительными являются комбинации No. 2 и No. 5, где a равно 1.

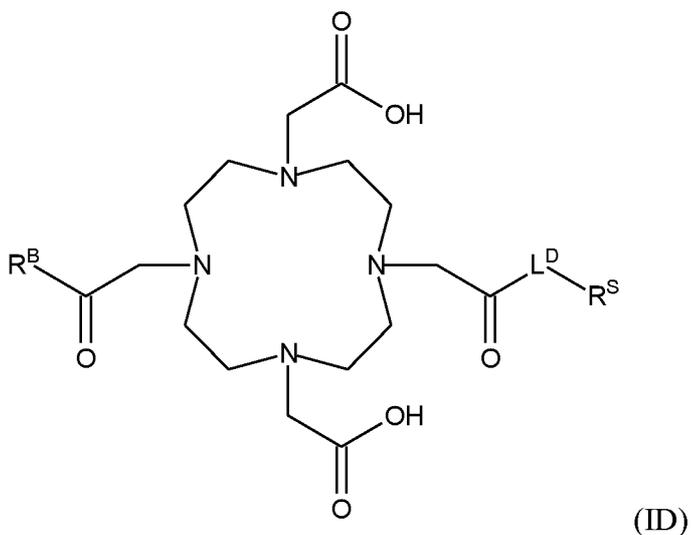
В соответствии с вышесказанным, соединение формулы (I) предпочтительно представляет собой соединение формулы (IC):

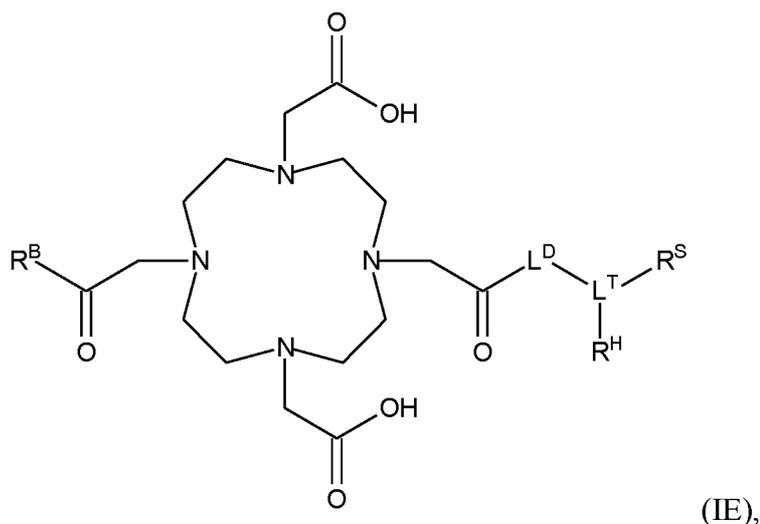


где

- 1) R^{1A} представляет собой группу формулы (R-2a), как определено здесь, и R^{3A} выбран из групп формулы (R-3a), (R-3b), (R-3c) и (R-3d), как определено здесь; или
- 2) R^{1A} выбран из групп формулы (R-2a) и (R-2b), как определено здесь, и R^{3A} выбран из групп формулы (R-3a) и (R-3b), как определено здесь.

Кроме того, соединение формулы (I) более предпочтительно представляет собой соединение формулы (ID) или (IE):





где

R^B представляет собой эффекторную группировку, как определено здесь, включая любые ее предпочтительные воплощения, R^S представляет собой SiFA-группировку, как определено здесь, включая любые ее предпочтительные воплощения,

L^D представляет собой двухвалентную связывающую группу;

L^T представляет собой трехвалентную связывающую группу; и

R^H представляет собой гидрофильную модифицирующую группу.

Таким образом, следует понимать, что также в тех случаях, когда соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IC), или предпочтительно соединение формулы (ID) или (IE), дополнительно является предпочтительным в формуле (IC), (ID) и (IE), когда

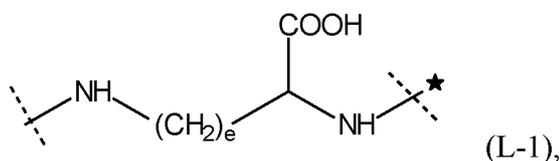
R^B представляет собой группировку, которая может быть получена из агониста рецептора или антагониста рецептора, выбранного из следующих: Tyr³-Октреотат (TATE, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-OH), Thr⁸-Октреотид (ATE), Phe¹-Tyr³-Октреотид (ТОС, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), NaI³-Октреотид (НОС, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-1-NaI-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), 1-NaI³,Thr⁸-Октреотид (НОСАТЕ), BzThi³-Октреотид (ВОС), BzThi³,Thr⁸-Октреотид (ВОСАТЕ), JR11 (H-L-Сра-цикло(D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂), BASS (H-L-Phe(4-NO₂)-цикло(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂) и KE121 (цикло(D-Dab-L-Arg-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe)); и

R^S представляет собой группу формулы (S-3), как определено выше, но где R^{1S} и R^{2S} оба представляют собой *трет*-бутил.

Еще более предпочтительно в формуле (IC), (ID) и (IE), R^B представляет собой группу формулы (B-1a), как определено выше, и R^S представляет собой группу формулы (S-4), как определено выше.

Группа L^D , показанная выше в формулах (R-3a), (R-3b), (R-3c), (R-3d), (ID) и (IE), представляет собой двухвалентную связывающую группу. Указанная двухвалентная связывающая группа L^D может содержать, например, группу -NH- или группу -NR- (где R представляет собой C1-Сбалкил, предпочтительно метил), в качестве связывающей группы по каждому из ее двух концов для присоединения к соседним группам. Более предпочтительно, каждая из групп -NH- или -NR- объединена с карбонильной группой (-C(O)-) в качестве соседней группы с образованием амидной связи -NH-C(O)- или алкилированной амидной связи -NR-C(O)-. Среди групп -NH- и -NR- предпочтение дается группе -NH-. Например, связывающая группа L^D может содержать или состоять из группы -NH- R^{L1} -NH-, где R^{L1} представляет собой алкандиильную группу, такую как C1-Сбалкандиильную группу, и где указанная алкандиильная группа может нести один или более, например один, два или три, заместителей, выбранных из -OH, -COOH, -CONH₂ или -NH₂.

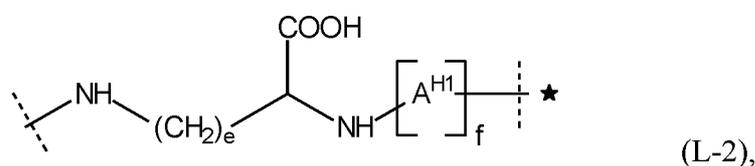
Предпочтительно, двухвалентная связывающая группа L^D содержит или состоит из группы (L-1):



где e равно целому числу от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, пунктирные линии означают связи, которые присоединяют данную группу к соседним группам, и связь, дополнительно отмеченная звездочкой, предпочтительно присоединена к R^S или L^T , соответственно. Такая группа (L-1) может удобным образом быть получена из аминокислоты, выбранной из диаминопропионовой кислоты (Dap), диаминомасляной кислоты (Dab), орнитина (Orn) и лизина (Lys), путем использования групп -NH₂, содержащихся в этих аминокислотах, с получением связывающей группы -NH-, где связь с одним атомом водорода в группе -NH₂, заменена на связь с другим соседним атомом или группой. Если группа (L-1) присутствует и получена из аминокислоты, как упомянуто выше, указанная аминокислота предпочтительно находится в D-конфигурации.

Двухвалентная связывающая группа L^D может также содержать или состоять из одного или более гидрофильных звеньев, выбранных из углеводного звена, звена поливалентного спирта, звена поливалентной карбоновой кислоты и аминокислотного звена, полученного из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу, в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе. Как будет понятно специалисту в данной области техники, также в этом контексте звенья называют по химическим структурам, из которых они получены. Например, эти одно или более гидрофильных звеньев могут быть объединены с группой формулы (L-1) с получением связывающей группы L^D .

В соответствии с вышеизложенным, предпочтительная структура двухвалентной связывающей группы L^D представляет собой группу формулы (L-2):



где

e равно целому числу от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4,

f равно целому числу от 0 до 5, предпочтительно 0 или 1,

A^{H1} представляет собой, независимо в каждом случае когда f больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу, в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе,

пунктирными линиями отмечены связи, присоединяющие данную группу к соседним группам, а связь, дополнительно отмеченная звездочкой, присоединена к R^S или R^T , соответственно.

A^{H1} представляет собой аминокислотное звено. Как будет понятно специалисту в данной области техники, аминокислотное звено представляет собой группу, которая может быть получена из аминокислоты, т.е. из соединения, содержащего аминогруппу и группу карбоновой кислоты в одной и той же молекуле. Конкретное аминокислотное звено обычно идентифицируют по названию аминокислоты, из которой она может быть получена, например, как звено орнитина, звено лизина и т.д. Если не указано иное в конкретном контексте, аминокислоты, из которых могут быть получены аминокислотные звенья, предпочтительно являются α -аминокислотами. Если аминокислотное звено может быть получено из хиральной аминокислоты, предпочтение дается D-конфигурации.

Как будет далее понятно, аминокислотное звено может быть получено из аминокислоты путем использования одной или более ее функциональных групп с получением связующей группы, которая образует связь с соседним атомом или группой, к которой данное аминокислотное звено присоединено. Например, аминогруппа аминокислоты может быть использована для получения связующей группы $-NH-$, где связь с одним атомом водорода в аминогруппе заменена на связь с другим соседним атомом или группой. Карбоксильная группа аминокислоты может быть использована для получения связующей группы $-C(O)-$, где связь с группой $-OH$ заменена на связь с другим соседним атомом или группой. Предпочтительно, любая связующая группа, обеспечиваемая аминокислотой, ковалентно связана с дополнительной комплементарной связующей группой в соединении по изобретению, так что две комплементарные связующие группы объединены с образованием связывающего звена, такого как амидная связь ($-C(O)-NH-$) или алкилированная амидная связь $-C(O)-NR-$, предпочтительно амидная связь. R представляет собой C1-Сбалкил, предпочтительно метил.

В частности, в формуле (L-2) A^{H1} , независимо для каждого случая когда f больше 1, представляет собой аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит, в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе, дополнительную гидрофильную функциональную группу. Такое звено можно кратко назвать здесь «гидрофильным аминокислотным звеном».

Например, дополнительная гидрофильная функциональная группа аминокислотного(ых) звена(ьев) A^{H1} может быть выбрана, независимо для каждого случая когда f больше 1, из $-NH_2$, $-COOH$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-OH$ и $-P(=O)(OH)_2$.

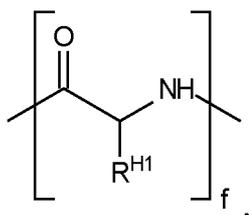
Предпочтительно, каждое из аминокислотного(ых) звена(ьев) A^{H1} содержит, независимо для каждого случая когда f больше 1, боковую цепь, имеющую концевую гидрофильную функциональную группу, где боковая цепь выбрана из $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ и $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$, где v равно от 1 до 4.

Таким образом, предпочтительно когда аминокислотное(ые) звено(ья), независимо для каждого случая когда f больше 1, выбрано(ы) из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit), звена тиоцитруллина, звена метилизотиоцитруллина, звена канаванина,

звена тиоканаванина, звена α -амино- γ -(тиомочевинаокси)-*n*-масляной кислоты, звена α -амино- γ -(тиомочевина)-*n*-масляной кислоты и звена фосфонометилаланина (Pma). Они предпочтительно представляют собой звенья, которые могут быть получены из аминокислот в D-конфигурации. Особенно предпочтительные звенья (звено) выбраны из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit) и звена фосфонометилаланина (Pma). Таким образом, например, предпочтительная группа $[A^{H1}]_f$, где f равно 1, может быть обеспечена звеном Asp или звеном Glu.

Предпочтительно, группа $-[A^{H1}]_f$ – обеспечивает С-конец, который образует амидную связь с группой NH, к которой группа $-[A^{H1}]_f$ – присоединена в формуле (L-2), и N-конец, который образует амидную связь с L^T или R^S , соответственно.

В соответствии с вышесказанным, звено $-[A^{H1}]_f$ – предпочтительно представляет собой звено формулы:



где f является таким, как определено выше. Каждая из f групп R^{H1} , независимо для каждого случая когда f больше 1, выбрана из

$-(\text{CH}_2)_v\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-C(=O)NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-N-H-C(=O)-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-OH}$ и $-(\text{CH}_2)_v\text{-P(=O)(OH)}_2$, где v равно от 1 до 4.

Более предпочтительно, когда аминокислотное(ые) звено(ья) $-\text{C(O)-CH(R}^{H1}\text{)-NH-}$ вышеуказанной формулы выбрано(ы), независимо для каждого случая когда f больше 1, из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit) и звена фосфонометилаланина (Pma). Они предпочтительно представляют собой звенья, которые могут быть получены из аминокислот в D-конфигурации. Таким образом, например, предпочтительная группа $-[C(O)-CH(R^{H1})-NH]_f$ –, где f равно 1, может быть обеспечена звеном Asp или звеном Glu.

Указанный С-конец группы $-\text{[C(O)-CH(R}^{\text{H1}}\text{)-NH]}_f-$ обычно образует амидную связь с группой NH, к которой группа $-\text{[A}^{\text{H1}}\text{]}_f-$ присоединена в формуле (L-2), и указанный N-конец предпочтительно образует амидную связь с L^{T} или R^{S} , соответственно.

Группа L^{T} , показанная в формулах (R-3b), (R-3d) и (IE), представляет собой трехвалентную связывающую группу.

Предпочтительно, L^{T} представляет собой трехвалентное аминокислотное звено, т.е. звено, полученное из аминокислоты, содержащей дополнительную функциональную группу в дополнение к аминогруппе и группе карбоновой кислоты, необходимой для аминокислоты. Предпочтительно, когда дополнительная функциональная группа также представляет собой аминогруппу или группу карбоновой кислоты, и когда звено присоединено в соединении по изобретению с помощью трех амидных связей, образованных с использованием аминогруппы, группы карбоновой кислоты и указанной дополнительной функциональной группы, обеспечиваемой аминокислотой, из которой аминокислотное звено получено.

Более предпочтительно, L^{T} представляет собой трехвалентное аминокислотное звено, выбранное из следующих (1) и (2), причем (1) является предпочтительным:

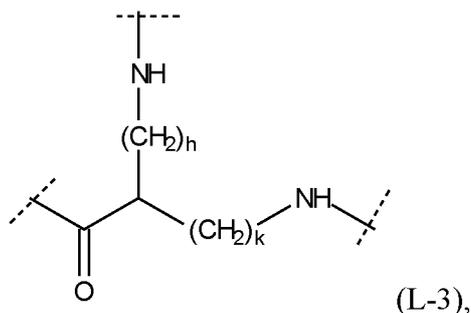
(1) трехвалентное аминокислотное звено, которое может быть получено из аминокислоты, содержащей вместе с группой карбоновой кислоты и аминогруппой дополнительную функциональную группу, выбранную из группы карбоновой кислоты и аминогруппы;

(2) трехвалентное аминокислотное звено, содержащее группу $-\text{N(R)}_2^+$, которое может быть получено из трехфункциональной аминокислоты, содержащей третичную аминогруппу в качестве третьей функциональной группы в дополнение к ее группе $-\text{NH}_2$ и ее группе $-\text{COOH}$, и где R независимо представляет собой C1-Сбалкид, предпочтительно метил.

Например, трехвалентное аминокислотное звено в соответствии с подпунктом (1) выше, которое может быть получено из аминокислоты, содержащей вместе с группой карбоновой кислоты и аминогруппой дополнительную функциональную группу, выбранную из группы карбоновой кислоты и аминогруппы, может представлять собой аминокислотное звено, выбранное из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn) и звена лизина (Lys), наиболее предпочтительно звена Dap. С точки зрения стереохимии аминокислоты, из которых получены эти звенья, предпочтительно находятся в D-конфигурации.

Например, трехвалентное звено, содержащее группу $-N(R)_2^+$, в соответствии с подпунктом (2) выше, может быть получено из N-диалкилированной 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), N-ди-диалкилированной 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), N-диалкилированного орнитина (Orn) и N-диалкилированного лизина (Lys).

В соответствии с вышесказанным, предпочтительная структура трехвалентного связывающего звена L^T может быть проиллюстрирована следующей формулой (L-3):

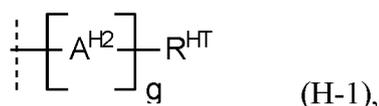


где либо h равно 0, и k равно целому числу от 1 до 4, более предпочтительно 1, либо k равно 0, и h равно целому числу от 1 до 4, более предпочтительно 1, где пунктирными линиями отмечены связи, присоединенные к соседним атомам или звеньям, и где связь, отмеченная пунктирной линией при карбонильной группе $-C(O)-$, образована с L^D .

Гидрофильная модифицирующая группа $-R^H$ содержит одно или более гидрофильных звеньев, выбранных из углеводного звена, звена поливалентного спирта, звена поливалентной карбоновой кислоты и аминокислотного звена, полученного из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе.

Группа R^H , показанная в вышеуказанных формулах (R-3b), (R-3d) и (IE), представляет собой гидрофильную модифицирующую группу, т.е. группу, которая усиливает гидрофильные характеристики соединений по изобретению.

Предпочтительно, гидрофильная модифицирующая группа $-R^H$ представляет собой группу формулы (H-1):



где

g равно целому числу от 0 до 5, предпочтительно от 1 до 3, еще более предпочтительно 2 или 3,

A^{H2} представляет собой, независимо для каждого случая когда g больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит

дополнительную гидрофильную функциональную группу в дополнение к ее $-\text{NH}_2$ и ее $-\text{COOH}$ функциональной группе,

R^{HT} выбран из концевого атома водорода, присоединенного к аминокислотному звену A^{H_2} , ацетильной группы или гидрофильного звена, выбранного из углеводной группы, звена поливалентного спирта и звена поливалентной карбоновой кислоты, и

пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

Таким образом, как будет понятно специалисту в данной области техники, связь, отмеченная пунктирной линией, не несет метильную группу, противоположную A^{H_2} , но представляет собой ковалентную связь, которая присоединяет R^{H} к L^{T} в вышеуказанных формулах.

Как будет понятно из вышеизложенного, если g равно 1 или более, R^{HT} может представлять собой любое из концевого атома водорода, ацетильной группы или гидрофильного звена, выбранного из углеводной группы, звена поливалентного спирта (например, обеспечиваемого ацильной группой, получаемой из хинной кислоты) и звена поливалентной карбоновой кислоты. Если g равно 0, R^{HT} предпочтительно представляет собой гидрофильное звено, выбранное из углеводной группы, звена поливалентного спирта и звена поливалентной карбоновой кислоты.

A^{H_2} представляет собой аминокислотное звено, т.е. группу, которая может быть получена из аминокислоты. Если не указано иное в конкретном контексте, аминокислоты, из которых могут быть получены аминокислотные звенья, предпочтительно являются α -аминокислотами. Если аминокислотное звено может быть получено из хиральной аминокислоты, предпочтение дается D-конфигурации.

Как будет далее понятно, аминокислотное звено может быть получено из аминокислоты путем использования одной или более ее функциональных групп с получением связующей группы, которая образует связь с соседним атомом или группой, к которой данное аминокислотное звено присоединено. Например, аминогруппа аминокислоты может быть использована для получения связующей группы $-\text{NH}-$, где связь с одним атомом водорода в аминогруппе заменена связью с другим соседним атомом или группой. Карбоксильная группа аминокислоты может быть использована для получения связующей группы $-\text{C}(\text{O})-$, где связь с группой $-\text{OH}$ заменена связью с другим соседним атомом или группой. Предпочтительно, любая связующая группа, обеспечиваемая аминокислотой, ковалентно связана с дополнительной комплементарной связующей группой в соединении по изобретению, так что две комплементарные связующие группы

объединены с образованием связывающего звена, такого как амидная связь (-C(O)-NH-) или алкилированная амидная связь -C(O)-NR-, предпочтительно амидная связь. R представляет собой C1-Сбалкил, например метил.

Конкретно в формуле (H-1), A^{H2} представляет собой, независимо для каждого случая когда g больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит, в дополнение к ее -NH₂ и ее -COOH функциональной группе, дополнительную гидрофильную функциональную группу.

Например, дополнительная гидрофильная функциональная группа аминокислотного(ых) звена(ьев) A^{H2} может быть выбрана, независимо для каждого случая когда g больше 1, из -NH₂, -COOH, -NH-C(=NH)-NH₂, -C(=O)NH₂, -NH-C(=O)-NH₂, -OH и -P(=O)(OH)₂.

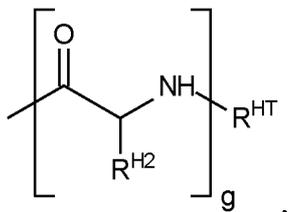
Предпочтительно, каждое из g аминокислотного(ых) звена(ьев) A^{H2} содержит, независимо для каждого случая когда g больше 1, боковую цепь, имеющую концевую гидрофильную функциональную группу, выбранную из

$-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ и $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$, где v равно от 1 до 4.

Таким образом, предпочтительно когда аминокислотное(ые) звено(ья) A^{H2} независимо для каждого случая когда g больше 1, выбрано(ы) из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit), звена тиоцитруллина, звена метилизотиоцитруллина, звена канаванина, звена тиоканаванина, звена α -амино- γ -(тиомочевинаокси)-*n*-масляной кислоты, звена α -амино- γ -(тиомочевина)-*n*-масляной кислоты и звена фосфометилаланина (Pma). Они предпочтительно представляют собой звенья, которые могут быть получены из аминокислот в D-конфигурации. Особенно предпочтительные звенья (звено) выбраны из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit) и звена фосфометилаланина (Pma). Таким образом, например, предпочтительная группа $[A^{H2}]_g$, где g равно 1, может быть обеспечена звеном Asp или звеном Glu.

Предпочтительно, группа $-[A^{H2}]_g-$ обеспечивает С-конец, который образует амидную связь с группой NH, к которой группа $-[A^{H2}]_g-$ присоединена в формуле (H-1), и N-конец, который образует амидную связь с L^T или R^S , соответственно.

В соответствии с вышесказанным, группа $-R^H$ предпочтительно представляет собой группу формулы:

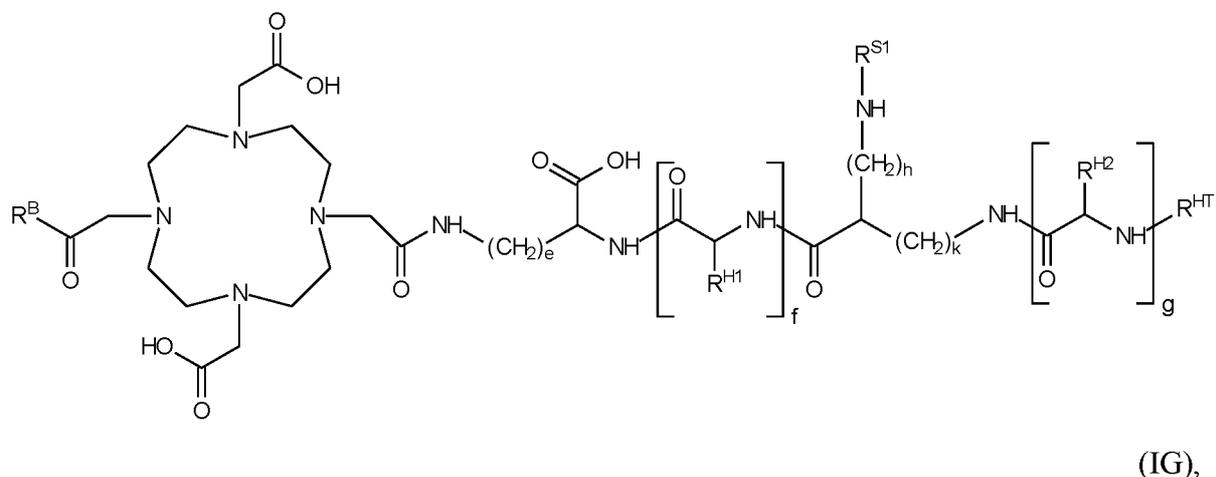
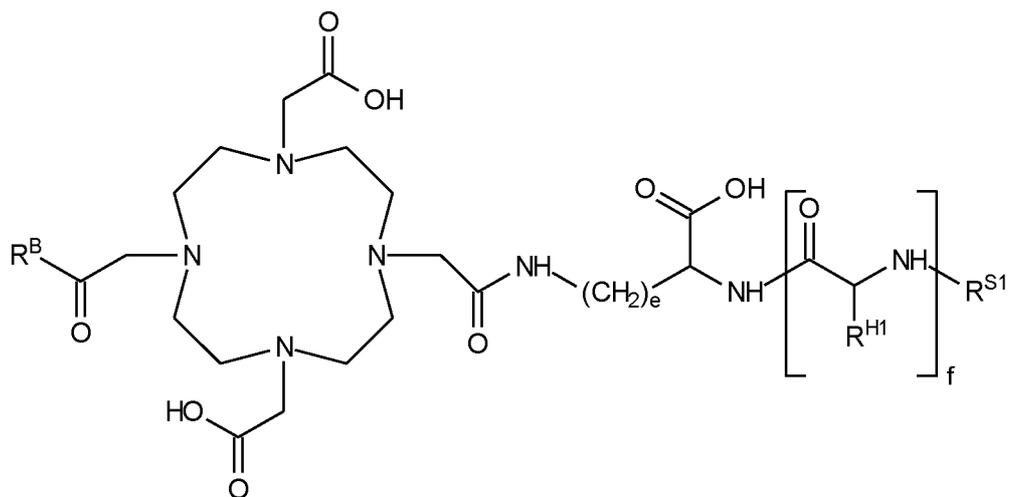


где g является таким, как определено выше. Каждая из g групп R^{H2} , независимо для каждого случая когда g больше 1, выбрана из

$-(\text{CH}_2)_v\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-C(=O)NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-N-H-C(=O)-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_v\text{-OH}$ и $-(\text{CH}_2)_v\text{-P(=O)(OH)}_2$, где v равно от 1 до 4.

Предпочтительно, когда аминокислотное(ые) звено(ья) $-\text{C(O)-CH(R}^{H2})\text{-NH-}$ вышеуказанной формулы выбрано(ы), независимо для каждого случая когда g больше 1, из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit) и звена фосфометилаланина (Pma). Они предпочтительно представляют собой звенья, которые могут быть получены из аминокислот в D-конфигурации. Таким образом, предпочтительная группа $-[C(O)-CH(R^{H2})-NH]_g-$ может быть обеспечена 3 гидрофильными аминокислотными звеньями, содержащими два звена Glu или два звена Cit и третье звено, выбранное из звена Cit, звена Glu, звена Dap и звена Lys.

Дополнительно в соответствии с вышесказанным, особенно предпочтительные соединения формулы (I) могут быть проиллюстрированы следующими формулами (IF) и (IG)



где переменные имеют значения, как определено здесь, включая любые их предпочтительные воплощения, и R^{S1} представляет собой SiFA-группу формулы (S-3), как определено здесь, предпочтительно формулы (S-4), как определено здесь.

Как отмечалось выше, соединения по изобретению охватывают соединения формулы (I), их соли и хелатные соединения, образованные из соединений формулы (I) или их солей и радиоактивного или нерадиоактивного катиона. Указанные соли предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли, т.е. образованные фармацевтически приемлемыми анионами или катионами. Соли могут быть образованы, например, протонированием атома, несущего неподеленную пару электронов, которая восприимчива к протонированию, например, атома азота, с неорганической или органической кислотой, или путем отделения протона от кислотной группы, такой как карбоксильная группа, например, путем нейтрализации основанием. Другие заряженные группы, которые могут присутствовать в соединениях по изобретению и которые могут образовывать соединения в форме соли, включают группы, которые имеют постоянный

заряд, такие как четвертичная аммониевая группа, содержащая катион аммония, где азот замещен четырьмя органическими группами, или заряженные хелатные комплексы.

В качестве типичных анионов, которые могут присутствовать в виде противоионов в солевых формах соединений по изобретению, можно упомянуть, например, анион, выбранный из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, фосфата (такого как, например, соли фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат), карбоната, гидрокарбоната или перхлората; ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, пентаноата, гексаноата, гептаноата, октаноата, циклопентанпропионата, ундеканоата, лактата, малеата, оксалата, фумарата, тартрата, малата, цитрата, никотината, бензоата, салицилата или аскорбата; сульфонов, таких как метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат, *para*-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат, 3-фенилсульфонат или камфорсульфонат. Как показано в примерах, представленных в заявке, трифторуксусную кислоту можно использовать во время синтеза соединений по изобретению, так что можно удобным образом получать трифторацетатные соли или при желании можно легко превращать в ацетатные соли, так что трифторацетатные соли и ацетатные соли могут быть упомянуты в качестве предпочтительных солевых форм.

В качестве типичных катионов, которые могут присутствовать в виде противоионов в солевых формах соединений по изобретению, если солевая форма включает отрицательно заряженную форму соединения формулы (I) или (II), можно упомянуть, например, катион, выбранный из катионов щелочных металлов, таких как литий, натрий или калий, катионов щелочноземельных металлов, таких как кальций или магний; и аммоний (в том числе ионы аммония, замещенные органическими группами).

Как отмечено выше, соединения по изобретению также включают хелатные соединения, которые образованы из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Как проиллюстрировано формулой (I) (или ее предпочтительными воплощениями, такими как от (IA) до (IF)), соединения по изобретению включают замещенный азотсодержащий гетероцикл, и специалисту в данной области техники будет понятно, что замещенный азотсодержащий гетероцикл может подходящим образом обеспечивать хелатирующий лиганд для катиона. Таким образом, в соединениях по изобретению хелатное соединение может быть удобным образом получено путем предоставления хелатного лиганда с использованием замещенного азотсодержащего гетероцикла, содержащегося в формуле (I) (или в ее предпочтительных воплощениях, таких как (IA)-(IF)). Хелатное соединение содержит радиоактивный или нерадиоактивный катион в виде

хелатного катиона. Как будет понятно, хелатный лиганд действует как лиганд для радиоактивного или нерадиоактивного катиона в хелатном соединении.

Поскольку соединения по изобретению содержат замещенный азотсодержащий гетероцикл, подходящий в качестве хелатирующего лиганда в качестве мостиковой группы между эффекторной группировкой R^B (или группой, содержащей такую группировку, соответственно) и SiFA-группировкой R^S (или группой, содержащей такую группировку, соответственно), соединения по изобретению можно рассматривать в качестве соединений, содержащих хелатирующую группу в качестве мостиковой группы.

В качестве примеров радиоактивных или нерадиоактивных катионов, которые могут содержаться в виде хелатированных катионов таким хелатным соединением, можно назвать катионы ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{52m}Mn , ^{55}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{52}Fe , ^{56}Ni , ^{57}Ni , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{94m}Tc , ^{99m}Tc , ^{97}Ru , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}Ag , ^{110m}In , ^{111}In , ^{113m}In , ^{114m}In , ^{117m}Sn , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{147}Nd , ^{149}Gd , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{153}Sm , ^{156}Eu , ^{157}Gd , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{164}Tb , ^{161}Ho , ^{166}Ho , ^{157}Dy , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{160}Er , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{171}Er , ^{166}Yb , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{167}Tm , ^{172}Tm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{186g}Re , ^{188}Re , ^{188}W , ^{191}Pt , ^{195m}Pt , ^{194}Ir , ^{197}Hg , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{212}Pb , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{225}Ac , ^{226}Th и ^{227}Th , катионы нерадиоактивных изотопов этих металлов или катионную молекулу, содержащую ^{18}F или ^{19}F , такую как $^{18}\text{F}-[\text{AlF}]^{2+}$.

Предпочтительно, радиоактивный или нерадиоактивный катион представляет собой катион Lu, такой как катион ^{177}Lu или нерадиоактивного изотопа Lu, катион Y, такой как катион ^{90}Y или нерадиоактивного изотопа Y, или катион Ga, такой как катион ^{68}Ga или нерадиоактивного изотопа Ga. Особенно предпочтительным является катион Ga, такой как катион ^{68}Ga или нерадиоактивного изотопа Ga.

Соединения по изобретению предпочтительно демонстрируют коэффициент распределения октанол-вода (также называемый значением $\log D_{7,4}$ или $\log P$), равный $-1,0$ или менее, более предпочтительно $-2,0$ или менее. Обычно он не ниже $-4,0$.

Этот коэффициент распределения может быть определен путем измерения равновесного распределения, например, при комнатной температуре (20°C), соединения по изобретению в двухфазной системе, содержащей равные количества, например по 1,00 мл каждого, *n*-октанола и PBS (pH 7,4), и расчета значения $\log D_{7,4}$ в виде $\log_{10}(\text{концентрация в октанол}/\text{концентрация в PBS})$. Вместо (абсолютной) концентрации соединения по изобретению в октанол и PBS для расчета также может быть использован параметр, который пропорционален концентрации соединения в каждой фазе, такой как активность излучения, если соединение содержит радиоактивную группировку, например радиоактивный хелат.

Соединения по изобретению могут обеспечить полезные характеристики связывания с сывороточным альбумином человека (HSA). Могут быть достигнуты значения связывания HSA от умеренных до низких, выраженные как кажущаяся молекулярная масса в кДа и определенные с помощью радио-обращенной аффинной хроматографии (radio inversed affinity chromatography, RIAC), как описано в разделе примеров ниже. Предпочтительно, значение связывания HSA составляет менее 22 кДа, более предпочтительно ниже 10 кДа.

В качестве репрезентативных соединений по изобретению дополнительно упомянуты следующие.

Лигандное соединение **01**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **02**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **03**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **04**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **05**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **06**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **07**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **08**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

Лигандное соединение **09**, имеющее формулу, показанную в разделе Примеров ниже, или его соль, или хелатное соединение, образованное из лигандного соединения или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

В качестве примера радиоактивного или нерадиоактивного катиона, хелатированного в репрезентативных хелатных соединениях, образованных из лигандных соединений с 01 по 09 или их солей, соответственно, могут быть упомянуты катионы Ga, такие как катион ^{68}Ga , или катион нерадиоактивного изотопа Ga, и катионы Lu, такие как катион ^{177}Lu или катион нерадиоактивного изотопа Lu.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция (также называемая терапевтической композицией), содержащая или состоящая из одного или более типов, предпочтительно одного типа, соединения по изобретению. Как отмечено выше, соединение может представлять собой соединение формулы (I) или его предпочтительные воплощения, раскрытые здесь, соль соединения формулы (I) или его предпочтительные воплощения, или хелатное соединение, образованное из соединения формулы (I) или его предпочтительных воплощений или из его соли. В родственном аспекте соединение по изобретению предложено для использования в терапии или для использования в качестве лекарственного средства. Таким образом, соединение по изобретению можно использовать в терапевтическом способе, который может включать введение субъекту лигандного соединения. Субъект может быть человеком или животным и предпочтительно представляет собой человека. Предпочтительно соединение по изобретению предусмотрено для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии, где терапия представляет собой радионуклидную терапию.

Терапия или терапевтический способ, упомянутые выше, направлены на лечение или предупреждение заболевания или расстройства организма человека или животного, например, рака.

В случаях, когда эффекторная группировка R^B , содержащаяся в формуле (I), представляет собой связывающий мотив, который способен связываться с рецептором соматостатина, заболевание или расстройство может представлять собой заболевание или расстройство, которое ассоциировано с повышенной или aberrантной экспрессией рецептора соматостатина. Например, такое заболевание или расстройство может представлять собой опухоль, которая сверхэкспрессирует по меньшей мере один из SST₁-SST₅, такой как SST₂. Например, такая опухоль может быть нейроэндокринной опухолью.

Например, соединение по изобретению, которое представляет собой хелатное соединение, содержащее хелатированный радиоактивный катион, такой как катион ^{177}Lu или катион ^{90}Y , может быть преимущественно использовано в радионуклидной терапии, такой как радионуклидная терапия заболевания или расстройства, как обсуждалось выше.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена диагностическая композиция, содержащая или состоящая из одного или более типов, предпочтительно одного типа, соединения по изобретению. Как отмечено выше, соединение может представлять собой соединение формулы (I) или его предпочтительные воплощения, раскрытые здесь, соль соединения формулы (I) или его предпочтительные воплощения, или хелатное соединение, образованное из соединения формулы (I) или его предпочтительных воплощений или из его соли. В родственном аспекте соединение по изобретению предложено для использования в способе диагностики *in vivo* заболевания или расстройства. Таким образом, соединение по изобретению можно использовать в способе диагностики, включающем введение лигандного соединения субъекту и обнаружение соединения у субъекта или мониторинг распределения соединения у субъекта, тем самым выявляя или контролируя заболевание, подлежащее диагностике. Например, ядерная визуализация, например с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), соответственно, может быть использована для обнаружения или мониторинга соединения по изобретению. Субъект может быть человеком или животным и предпочтительно представляет собой человека. Альтернативно, способ диагностики может также включать добавление соединения к образцу, например физиологическому образцу, полученному от субъекта *in vitro* или *ex vivo*, и обнаружение соединения в образце.

Упомянутый выше способ диагностики направлен на выявление заболевания или расстройства организма человека или животного, такого как рак. Таким образом, в контексте диагностического применения, соединения по изобретению предпочтительно предложены для использования в способе диагностики рака *in vivo*.

В случаях, когда эффекторная группировка R^B , содержащаяся в формуле (I), представляет собой связывающий мотив, который способен связываться с рецептором соматостатина, заболевание или расстройство может представлять собой заболевание или расстройство, которое ассоциировано с повышенной или аберрантной экспрессией рецептора соматостатина. Например, такое заболевание или расстройство может представлять собой опухоль, которая сверхэкспрессирует по меньшей мере один из SST₁-SST₅, такой как SST₂. Например, такая опухоль может быть нейроэндокринной опухолью.

Например, соединение по изобретению, где SiFA-группа содержит фторид ^{18}F , или соединение по изобретению представляет собой хелатное соединение, содержащее хелатированный радиоактивный катион, например катион ^{68}Ga , может быть преимущественно использовано для ядерной диагностической визуализации, такой как диагностика с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Следует понимать, что пригодность для терапевтического и диагностического применения не является взаимоисключающей, т.е. соединение по изобретению может подходить для обоих применений. Например, соединение, содержащее хелатированный катион ^{177}Lu , можно использовать как для терапевтических, так и для диагностических целей визуализации. Более того, благодаря присутствию хелатирующей группы и SiFA-группы соединения по изобретению пригодны в качестве радиогибридных (rh) лигандов. Такой rh-лиганд альтернативно может быть меченным с помощью [^{18}F] фторида (например, для ПЭТ) или радиометаллом (таким как катион ^{68}Ga для ПЭТ или катион ^{177}Lu для лучевой терапии). Когда rh-лиганд является меченным с помощью [^{18}F] фторида, холодный (нерадиоактивный) катион металла может, но не обязательно должен, образовывать комплекс в каком-либо месте молекулы, а когда он является меченным с помощью соответствующего катиона радиоактивного металла, холодный [^{19}F] фтор может быть включен. Таким образом, соединение, меченное с помощью ^{18}F , и соответствующий меченный радиометаллом аналог могут иметь одну и ту же химическую структуру и, следовательно, идентичные свойства *in vitro* и *in vivo*, что позволяет генерировать структурно идентичные лечебно-диагностические индикаторы с точно такими же свойствами *in vivo* диагностических и терапевтических индикаторов (например, аналоги $^{18}\text{F}/^{177}\text{Lu}$) [20].

Таким образом, в соответствии с этим подходом соединения по изобретению включают соединения, в которых группа акцептора фторида на основе кремния является меченной с помощью ^{18}F , а хелатирующая группа содержит хелатированный нерадиоактивный катион (такой как $^{\text{nat}}\text{Lu}$ или $^{\text{nat}}\text{Ga}$), и соединения, где хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный катион (такой как ^{177}Lu или ^{68}Ga) и группа акцептора фторида на основе кремния не является меченной с помощью ^{18}F (то есть, несет ^{19}F). Подобным образом, в изобретении предложены соединения по изобретению для использования в гибридном способе диагностики *in vivo* и терапии заболевания или расстройства, ассоциированного с повышенной или aberrантной экспрессией рецептора соматостатина, как обсуждалось выше, где способ включает сначала введение соединения

по изобретению, где группа акцептора фторида-кремния является меченной с помощью ^{18}F , и хелатирующая группа содержит хелатированный нерадиоактивный катион (такой как $^{\text{nat}}\text{Lu}$ или $^{\text{nat}}\text{Ga}$), а затем соединения, где хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный катион и группа акцептора фторида-кремния не является меченной с помощью ^{18}F .

Таким образом, в другом аспекте в настоящем изобретении предложена специально разработанная композиция, содержащая или состоящая из одного или более типов, предпочтительно одного типа, соединения по изобретению, для использования в способе визуализации заболевания или расстройства *in vivo*. Как отмечено выше, соединение может представлять собой соединение формулы (I) или его предпочтительные воплощения, раскрытые здесь, соль соединения формулы (I) или его предпочтительные воплощения, или хелатное соединение, образованное из соединения формулы (I) или его предпочтительных воплощений или из его соли. Соединение по изобретению можно использовать в способе визуализации, включающем введение лигандного соединения субъекту и обнаружение лигандного соединения у субъекта и мониторинг распределения лигандного соединения *in vivo* в различные моменты времени после инъекции для расчета дозиметрии до или во время терапевтического лечения. Субъект может быть человеком или животным и предпочтительно представляет собой человека. Способ визуализации можно использовать для расчета дозиметрии до или во время терапевтического лечения заболевания или расстройства организма человека или животного, такого как рак. В случаях, когда эффекторная группировка R^{B} , составляющая формулу (I), представляет собой связывающий мотив, который способен связываться с рецептором соматостатина, заболевание или расстройство может представлять собой заболевание или расстройство, которое ассоциировано с повышенной или аберрантной экспрессией рецептора соматостатина. Например, такое заболевание или расстройство может представлять собой опухоль, которая сверхэкспрессирует по меньшей мере один из SST_1 - SST_5 , такой как SST_2 . Например, такая опухоль может быть нейроэндокринной опухолью.

Например, соединение по изобретению, где SiFA-группа содержит фторид ^{18}F и нерадиоактивный $^{\text{nat}}\text{Lu}$, или соединение по изобретению, где хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный катион, например катион ^{177}Lu , тогда как SiFA является нерадиоактивной, может быть преимущественно использовано для ядерной визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), соответственно, для мониторинга

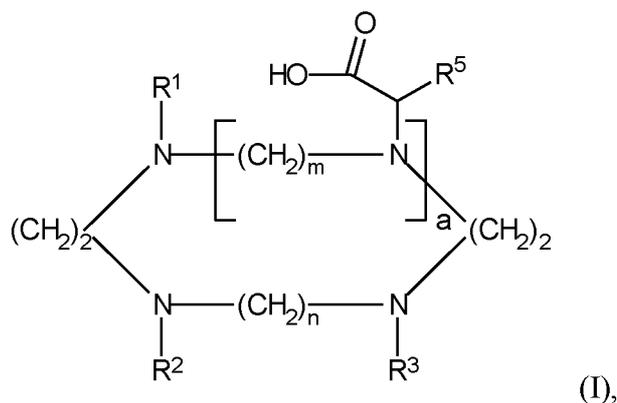
распределения применяемого соединения и после этого расчета индивидуальной дозиметрии посредством кинетики количественного распределения.

Фармацевтическая или диагностическая композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов и/или разбавителей. Примеры подходящих фармацевтических носителей, эксципиентов и/или разбавителей хорошо известны в данной области техники и включают забуференные фосфатом физиологические растворы, забуференные аминокислотой растворы (с физиологическим раствором или без него), воду для инъекций, эмульсии, такие как эмульсии масло/вода, различные типы смачивающих агентов, стерильные растворы и т.д. Композиции, содержащие такие носители, могут быть приготовлены хорошо известными традиционными способами. Эти композиции можно вводить субъекту в подходящей дозе. Введение подходящих композиций можно осуществлять различными способами, например, путем внутривенного, внутривентриального, подкожного, внутримышечного, местного, внутрикожного, интраназального или интратрахеального введения. Особенно предпочтительно, когда указанное введение осуществляют путем внутривенной инъекции и/или доставки. Композиции можно вводить непосредственно в целевой участок. Режим дозирования будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в области медицины, дозировки для любого пациента зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное соединение, которое необходимо вводить, дозиметрию, пол, время и способ введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, принимаемые одновременно. Соединения можно вводить, например, в количествах от 0,1 нг до 10 мкг/кг массы тела. Например, в диагностических применениях типичная дозировка соединений по изобретению или их солей составляет <100 мкг/пациента, например в диапазоне от 0,1 до 30 мкг/пациента, однако, при необходимости, можно предусмотреть более высокие или более низкие дозировки. Типичная дозировка соединений по изобретению или их солей при радиотерапевтическом применении находится в диапазоне от 50 до 200 мкг/пациента, обычно от 75 до 150 мкг/пациента, однако, при необходимости, могут быть предусмотрены более высокие или более низкие дозировки.

Следующие подпункты суммируют аспекты изобретения. Следует понимать, что эти подпункты тесно связаны с вышеуказанными частями описания, и что информация, представленная в этих подпунктах, может дополнять вышеуказанные части описания и наоборот.

1. Соединение, выбранное из:

(а) соединения формулы (I)



где

a равно 0 или 1, предпочтительно 1;

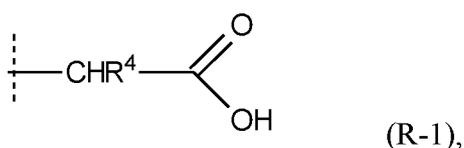
m равно 2 или 3, предпочтительно 2;

n равно 2 или 3, предпочтительно 2;

одна группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу, содержащую эффекторную группировку R^B ;

другая группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу, содержащую группировку акцептора фторида на основе кремния (SiFA) R^S , которая содержит атом кремния и атом фтора, где указанный атом фтора присоединен непосредственно к атому кремния ковалентной связью, и которая может быть меченной с помощью ^{18}F путем изотопного обмена ^{19}F на ^{18}F или которая является меченной с помощью ^{18}F ;

и оставшаяся группа, выбранная из R^1 , R^2 и R^3 , представляет собой группу формулы (R-1):



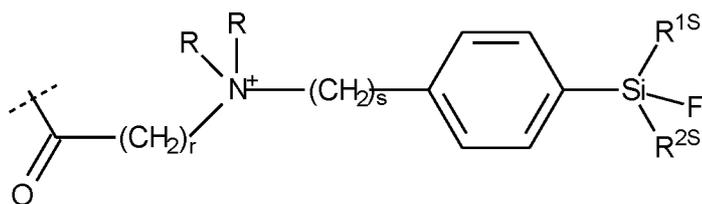
где

R^4 выбран из -H, -OH и C1-СЗалкила и предпочтительно представляет собой -H; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения;

R^5 выбран из -H, -OH и C1-СЗалкила и предпочтительно представляет собой -H;

(б) его соли, и

(в) хелатного соединения, образованного из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.



(S-3),

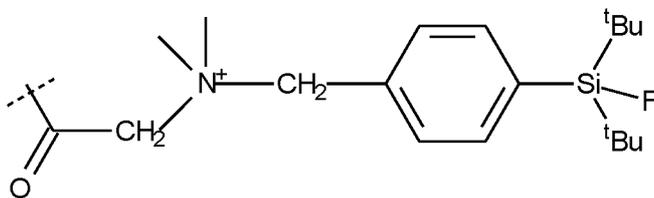
где

r равно 1, 2 или 3, предпочтительно 1, s равно целому числу от 1 до 6 и предпочтительно равно 1,

R независимо представляет собой C1-Сбалкил и предпочтительно представляет собой метил, и

R^{1S} и R^{2S} независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную C3-C10алкильную группу, предпочтительно R^{1S} и R^{2S} выбраны из изопропила и *трет*-бутила, и более предпочтительно R^{1S} и R^{2S} представляют собой *трет*-бутил; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

5. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-4, где SiFA-группировка R^S представляет собой группу формулы (S-4):



(S-4),

где ${}^t\text{Bu}$ означает *трет*-бутильную группу, и пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

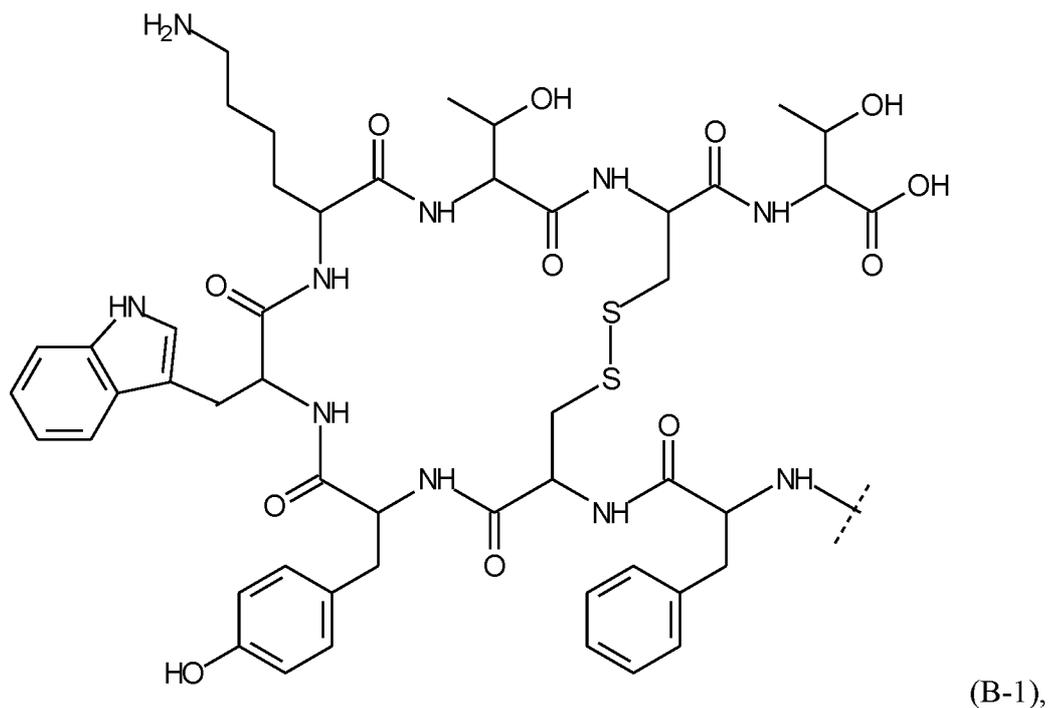
6. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-5, где эффекторная группировка R^B представляет собой пептидный связывающий мотив, который способен связываться с рецептором.

7. Соединение в соответствии с подпунктом 6, где R^B представляет собой пептидный связывающий мотив, который способен связываться с рецептором соматостатина, предпочтительно с рецептором соматостатина 2 (SST₂).

8. Соединение в соответствии с подпунктом 7, где R^B представляет собой группировку, которая может быть получена из агониста рецептора или антагониста рецептора, выбранного из следующих: Tyr³-Октреотат (ТАТЕ, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-OH), Thr⁸-Октреотид (АТЕ), Phe¹-Tyr³-Октреотид (ТОС, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), NaI³-Октреотид (НОС,

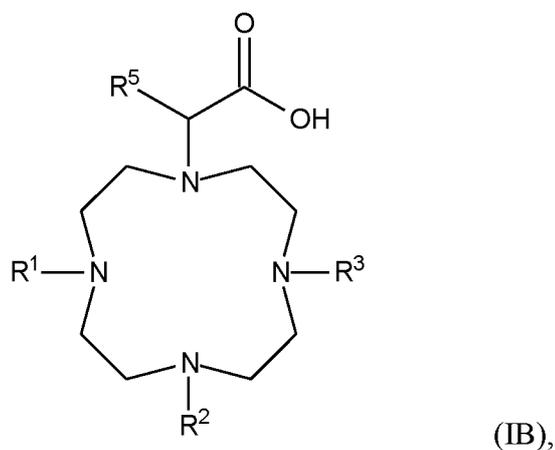
H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-1-Nal-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), 1-Nal³,Thr⁸-Октреотид (NOCATE), BzThi³-Октреотид (BOC), BzThi³,Thr⁸-Октреотид (BOCATE), JR11 (H-L-Сра-цикло(D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂), BASS (H-L-Phe(4-NO₂)-цикло(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂) и KE121 (цикло(D-Dab-L-Arg-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe).

9. Соединение в соответствии с подпунктом 8, где R^B представляет собой группу формулы (B-1):



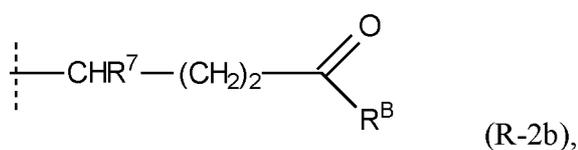
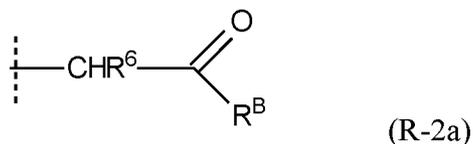
где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

10. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-9, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB):



где R^1 , R^2 , R^3 и R^5 являются такими, как определено в любом из предшествующих подпунктов.

11. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-10, где группа, содержащая эффекторную группировку R^B , представляет собой группу формулы (R-2a) или (R-2b), предпочтительно формулы (R-2a):



где

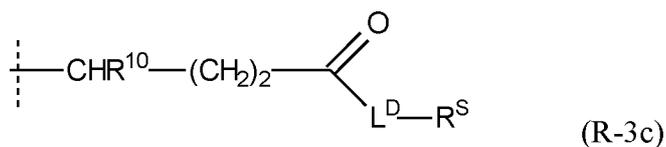
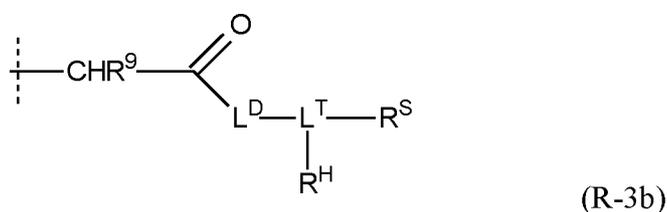
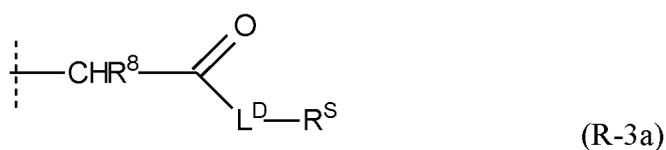
R^B является таким, как определено в любом из предшествующих подпунктов;

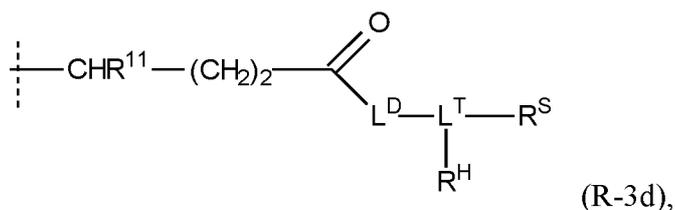
R^6 выбран из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляет собой -H; и

R^7 представляет собой -COOH;

и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

12. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-11, где группа, содержащая SiFA-группировку R^S , представляет собой группу формулы (R-3a), (R-3b), (R-3c) или (R-3d), предпочтительно формулы (R-3a) или (R-3b)





где

R^S является таким, как определено в любом из предшествующих подпунктов;

R^8 и R^9 выбраны из -H, -OH и C1-C3алкила и предпочтительно представляют собой -H;

R^{10} и R^{11} представляют собой -COOH;

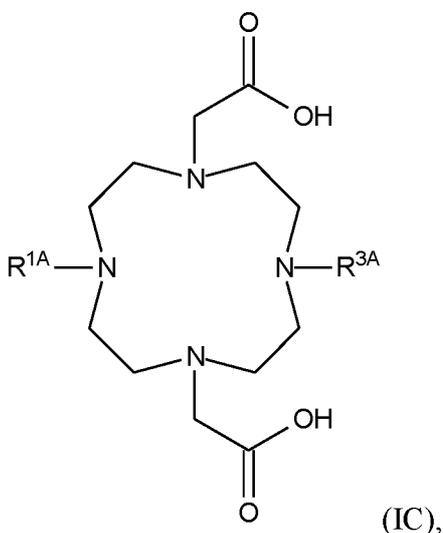
L^D представляет собой двухвалентную связывающую группу;

L^T представляет собой трехвалентную связывающую группу;

R^H представляет собой гидрофильную модифицирующую группу;

и пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

13. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 11 или 12, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IC):

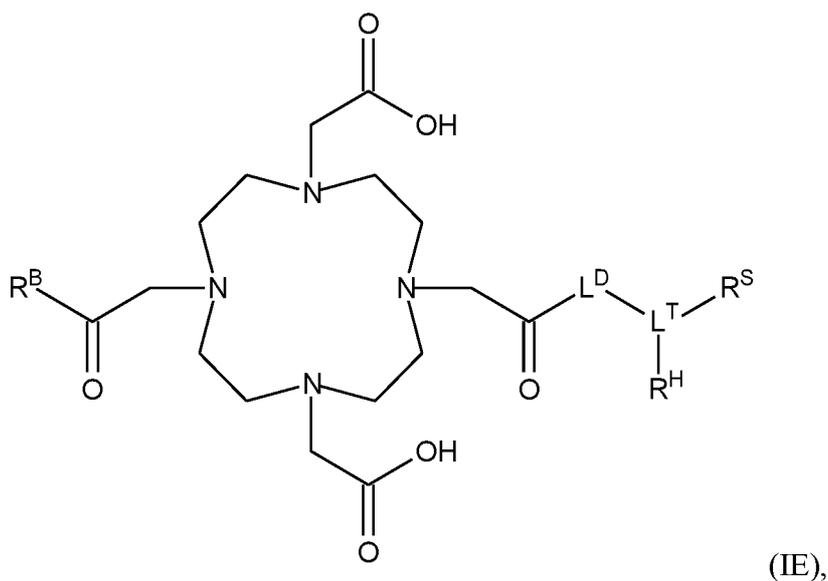
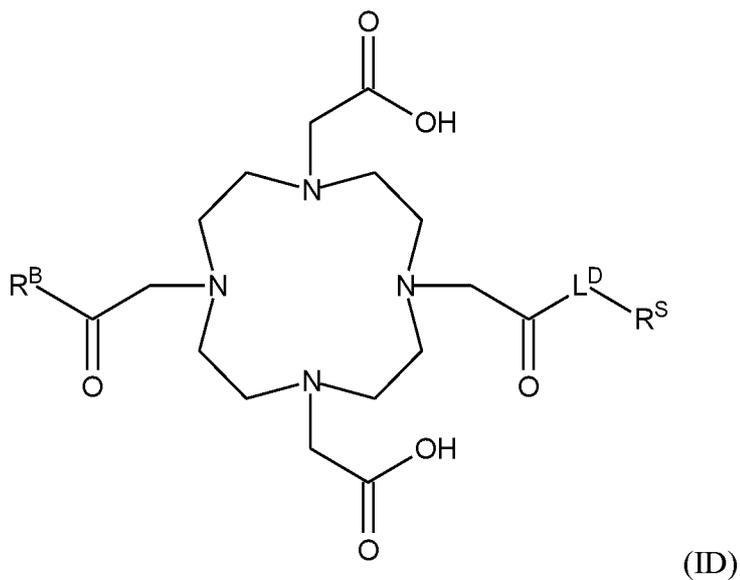


где

1) R^{1A} представляет собой группу формулы (R-2a), как определено в подпункте 11, и R^{3A} выбран из групп формулы (R-3a), (R-3b), (R-3c) и (R-3d), как определено в подпункте 12; или

2) R^{1A} выбран из групп формулы (R-2a) и (R-2b), как определено в подпункте 11, и R^{3A} выбран из групп формулы (R-3a) и (R-3b), как определено в подпункте 12.

14. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-13, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (ID) или (IE):



где

R^B и R^S являются такими, как определено в любом из предшествующих подпунктов;

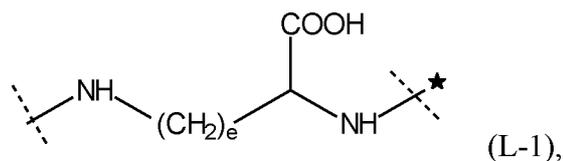
L^D представляет собой двухвалентную связывающую группу;

L^T представляет собой трехвалентную связывающую группу; и

R^H представляет собой гидрофильную модифицирующую группу.

15. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-14, где двухвалентная связывающая группа L^D содержит группу -NH- по каждому из ее двух концов для присоединения соседних групп.

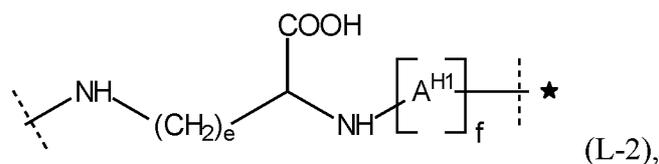
16. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-15, где двухвалентная связывающая группа L^D содержит или состоит из группы (L-1):



где e равно целому числу от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, пунктирные линии означают связи, которые присоединяют группу к соседним группам, и связь, дополнительно отмеченная звездочкой, предпочтительно присоединена к R^S или L^T , соответственно.

17. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-16, где двухвалентная связывающая группа L^D содержит одно или более гидрофильных звеньев, выбранных из углеводного звена, звена поливалентного спирта, звена поливалентной карбоновой кислоты и аминокислотного звена, полученного из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу, в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе.

18. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-17, где двухвалентная связывающая группа L^D представляет собой группу формулы (L-2):



где

e равно целому числу от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4,

f равно целому числу от 0 до 5, предпочтительно 0 или 1,

A^{H1} представляет собой, независимо в каждом случае когда f больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу, в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе,

пунктирными линиями отмечены связи, присоединяющие группу к соседним группам, а связь, дополнительно отмеченная звездочкой, присоединена к R^S или R^T , соответственно.

19. Соединение в соответствии с подпунктом 17 или 18, где гидрофильное аминокислотное звено выбрано, независимо для каждого случая когда более одного из этих звеньев присутствует в L^D , из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена

аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit) и звена фосфонометилаланина (Pma).

20. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-19, где L^T представляет собой трехвалентное аминокислотное звено.

21. Соединение в соответствии с подпунктом 20, где L^T представляет собой трехвалентное аминокислотное звено, выбранное из следующих (1) и (2), причем (1) является предпочтительным:

(1) трехвалентное аминокислотное звено, которое может быть получено из аминокислоты, содержащей вместе с группой карбоновой кислоты и аминогруппой дополнительную функциональную группу, выбранную из группы карбоновой кислоты и аминогруппы;

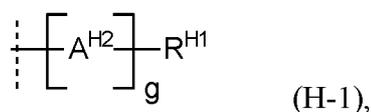
(2) трехвалентное аминокислотное звено, содержащее группу $-N(R)_2^+$, которое может быть получено из трехфункциональной аминокислоты, содержащей третичную аминогруппу в качестве третьей функциональной группы в дополнение к ее $-NH_2$ группе и ее $-COOH$ группе, и где R независимо представляет собой C1-Сбалкид, предпочтительно метил.

22. Соединение в соответствии с подпунктом 21, где трехвалентное аминокислотное звено, которое может быть получено из аминокислоты, содержащей вместе с группой карбоновой кислоты и аминогруппой дополнительную функциональную группу, выбранную из группы карбоновой кислоты и аминогруппы, представляет собой аминокислотное звено, выбранное из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn) и звена лизина (Lys), более предпочтительно звена Dap.

23. Соединение в соответствии с подпунктом 21, где трехвалентное аминокислотное звено, содержащее группу $-N(R)_2^+$, получено из N-диалкилированной 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), N-диалкилированной 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), N-диалкилированного орнитина (Orn) и N-диалкилированного лизина (Lys).

24. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-23, где гидрофильная модифицирующая группа $-R^H$ содержит одно или более гидрофильных звеньев, выбранных из углеводного звена, звена поливалентного спирта, звена поливалентной карбоновой кислоты и аминокислотного звена, полученного из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе.

25. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 12-24, где гидрофильная модифицирующая группа $-R^H$ представляет собой группу формулы (H-1):



где

g равно целому числу от 0 до 5, предпочтительно от 1 до 3,

A^{H2} представляет собой, независимо в каждом случае когда f больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу, в дополнение к ее $-NH_2$ и ее $-COOH$ функциональной группе,

R^H выбран из концевых атомов водорода, присоединенного к аминокислотному звену A^{H2} , ацетильной группы или гидрофильного звена, выбранного из углеводной группы, звена поливалентного спирта и звена поливалентной карбоновой кислоты, и

пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

26. Соединение в соответствии с подпунктом 25, где гидрофильное аминокислотное звено A^{H2} выбрано, независимо в каждом случае когда g больше 1, из звена 2,3-диаминопропионовой кислоты (Dap), звена 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), звена орнитина (Orn), звена лизина (Lys), звена аргинина (Arg), звена глутаминовой кислоты (Glu), звена аспарагиновой кислоты (Asp), звена аспарагина (Asn), звена глутамина (Gln), звена серина (Ser), звена цитруллина (Cit) и звена фосфонометилаланина (Pma).

27. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-26, где радиоактивный или нерадиоактивный катион хелатного соединения выбран из катионов ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{52m}Mn , ^{55}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{52}Fe , ^{56}Ni , ^{57}Ni , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{94m}Tc , ^{99m}Tc , ^{97}Ru , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}Ag , ^{110m}In , ^{111}In , ^{113m}In , ^{114m}In , ^{117m}Sn , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{147}Nd , ^{149}Gd , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{153}Sm , ^{156}Eu , ^{157}Gd , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{164}Tb , ^{161}Ho , ^{166}Ho , ^{157}Dy , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{160}Er , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{171}Er , ^{166}Yb , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{167}Tm , ^{172}Tm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{186g}Re , ^{188}Re , ^{188}W , ^{191}Pt , ^{195m}Pt , ^{194}Ir , ^{197}Hg , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{212}Pb , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{225}Ac , ^{226}Th и ^{227}Th и из катионов их нерадиоактивных изотопов, или представляет собой катионную молекулу, содержащую ^{18}F или ^{19}F , такую как $^{18}\text{F}-[\text{AlF}]^{2+}$, и более предпочтительно выбран из катиона ^{68}Ga , ^{90}Y или ^{177}Lu и из катионов нерадиоактивных изотопов Ga, Y или Lu.

28. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-27, которое представляет собой хелатное соединение, содержащее хелатированный радиоактивный или нерадиоактивный катион галлия.

29. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-28, которое представляет собой хелатное соединение, содержащее хелатированный радиоактивный катион, и где группа SiFA не является меченной с помощью ^{18}F .

30. Соединение в соответствии с подпунктом 29, где хелатированный радиоактивный катион представляет собой катион ^{68}Ga .

31. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-28, которое представляет собой хелатное соединение, содержащее хелатированный нерадиоактивный катион, или которое не содержит хелатированный катион, и где группа SiFA является меченной с помощью ^{18}F .

32. Фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из одного или более соединений в соответствии с любым из подпунктов 1-31.

33. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-31 для применения в качестве лекарственного средства.

34. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-31 или фармацевтическая композиция в соответствии с подпунктом 32 для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии, где указанная терапия представляет собой радионуклидную терапию.

35. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-31 или фармацевтическая композиция в соответствии с подпунктом 32 для применения в лечении рака.

36. Соединение или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с подпунктом 35, где рак представляет собой опухоль, которая сверхэкспрессирует по меньшей мере один из SST₁ - SST₅.

37. Диагностическая композиция, содержащая или состоящая из одного или более соединений в соответствии с любым из подпунктов 1-31.

38. Соединение в соответствии с любым из подпунктов 1-31 или диагностическая композиция в соответствии с подпунктом 36 для применения в способе диагностики *in vivo* заболевания или расстройства.

39. Соединение или диагностическая композиция для применения в соответствии с подпунктом 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак.

40. Соединение или диагностическая композиция для применения в соответствии с подпунктом 38, где рак представляет собой опухоль, которая сверхэкспрессирует по меньшей мере один из SST₁ - SST₅.

41. Соединение или соль или диагностическая композиция для применения в соответствии с любым из подпунктов 37-39, где способ диагностики включает ядерную диагностическую визуализацию, где ядерная диагностическая визуализация предпочтительно представляет собой позитронно-эмиссионную томографию или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию.

В данном описании цитирован ряд документов, включая заявки на патенты и руководства производителя. Раскрытие этих документов, хотя и не считается релевантным для патентоспособности данного изобретения, включено в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. Более конкретно, все ссылочные документы включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый отдельный документ был специально и индивидуально указан как включенный посредством ссылки.

Ссылки

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors [eng]. *Endocr Rev.* 2004; doi:10.1210/er.2003-0014.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors [eng]. *Cancer.* 2003; doi:10.1002/cncr.11105.
3. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours [eng]. *Neuroendocrinology.* 2004; doi:10.1159/000080731.
4. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas [eng]. *Neoplasia.* 2017; doi:10.1016/j.neo.2017.09.002.
5. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands [eng]. *Eur J Nucl Med.* 2001; doi:10.1007/s002590100541.
6. Xu C, Zhang H. Somatostatin receptor based imaging and radionuclide therapy [eng]. *Biomed Res Int.* 2015; doi:10.1155/2015/917968.
7. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study [eng]. *Endocr J.* 2005; doi:10.1507/endocrj.52.605.
8. Patel YC. Somatostatin and its receptor family [eng]. *Front Neuroendocrinol.* 1999; doi:10.1006/frne.1999.0183.

9. Goffin K. Al¹⁸F-NOTA-octreotide and ¹⁸F-SiFAlin-TATE: two 'new kids on the block' in somatostatin receptor imaging [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; doi:10.1007/s00259-019-04474-6.
10. Ilhan H, Todica A, Lindner S, Boening G, Gosewisch A, Wängler C, et al. First-in-human ¹⁸F-SiFAlin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; doi:10.1007/s00259-019-04448-8.
11. Litau S, Niedermoser S, Vogler N, Roscher M, Schirmacher R, Fricker G, et al. Next Generation of SiFAlin-Based TATE Derivatives for PET Imaging of SSTR-Positive Tumors: Influence of Molecular Design on In Vitro SSTR Binding and In Vivo Pharmacokinetics [eng]. *Bioconjug Chem*. 2015; doi:10.1021/acs.bioconjchem.5b00510.
12. Niedermoser S, Chin J, Wängler C, Kostikov A, Bernard-Gauthier V, Vogler N, et al. In Vivo Evaluation of ¹⁸F-SiFAlin-Modified TATE: A Potential Challenge for ⁶⁸Ga-DOTATATE, the Clinical Gold Standard for Somatostatin Receptor Imaging with PET [eng]. *J Nucl Med*. 2015; doi:10.2967/jnumed.114.149583.
13. Schottelius M, Wurzer A, Wissmiller K, Beck R, Koch M, Gorpas D, et al. Synthesis and Preclinical Characterization of the PSMA-Targeted Hybrid Tracer PSMA-I&F for Nuclear and Fluorescence Imaging of Prostate Cancer [eng]. *J Nucl Med*. 2019; doi:10.2967/jnumed.118.212720.
14. Roxin Á, Zhang C, Huh S, Lepage M, Zhang Z, Lin K-S, et al. A Metal-Free DOTA-Conjugated ¹⁸F-Labeled Radiotracer: ¹⁸FDOTA-AMBF3-LLP2A for Imaging VLA-4 Over-Expression in Murine Melanoma with Improved Tumor Uptake and Greatly Enhanced Renal Clearance [eng]. *Bioconjug Chem*. 2019; doi:10.1021/acs.bioconjchem.9b00146.
15. Gai Y, Xiang G, Ma X, Hui W, Ouyang Q, Sun L, et al. Universal Molecular Scaffold for Facile Construction of Multivalent and Multimodal Imaging Probes [eng]. *Bioconjug Chem*. 2016; doi:10.1021/acs.bioconjchem.6b00034.
16. Wurzer A, Vágner A, Horváth D, Fellegi F, Wester H-J, Kálmán FK, et al. Synthesis of Symmetrical Tetrameric Conjugates of the Radiolanthanide Chelator DOTPI for Application in Endoradiotherapy by Means of Click Chemistry [eng]. *Frontiers in chemistry*. 2018; doi:10.3389/fchem.2018.00107.
17. Šimeček J, Hermann P, Havlíčková J, Herdtweck E, Kapp TG, Engelbogen N, et al. A cyclen-based tetraphosphinate chelator for the preparation of radiolabeled tetrameric bioconjugates [eng]. *Chemistry*. 2013; doi:10.1002/chem.201300338.

18. Notni J, Šimeček J, Hermann P, Wester H-J. TRAP, a powerful and versatile framework for gallium-68 radiopharmaceuticals [eng]. *Chemistry – A European Journal*. 2011; doi:10.1002/chem.201103503.
19. Poethko T, Schottelius M, Thumshirn G, Herz M, Haubner R, Henriksen G, et al. Chemoselective pre-conjugate radiohalogenation of unprotected mono- and multimeric peptides via oxime formation. *Radiochimica Acta*. 2004; doi:10.1524/ract.92.4.317.35591.
20. Wurzer A, DiCarlo D, Schmidt A, Beck R, Eiber M, Schwaiger M, et al. Radiohybrid ligands: a novel tracer concept exemplified by ¹⁸F- or ⁶⁸Ga-labeled rhPSMA-inhibitors [eng]. *J Nucl Med*. 2019; doi:10.2967/jnumed.119.234922.
21. Notni J, Pohle K, Wester H-J. Comparative gallium-68 labeling of TRAP-, NOTA-, and DOTA-peptides: practical consequences for the future of gallium-68-PET [eng]. *EJNMMI Res*. 2012; doi:10.1186/2191-219X-2-28.
22. Wängler C, Niedermoser S, Chin J, Orchowski K, Schirmacher E, Jurkschat K, et al. One-step (¹⁸F)-labeling of peptides for positron emission tomography imaging using the SiFA methodology [eng]. *Nat Protoc*. 2012; doi:10.1038/nprot.2012.109.

Сокращения

2-CT	2-Хлортритиловая смола
2-CTC	2-Хлортритилхлоридная смола
AA	Аминокислота
Acм	Ацетамидометил
Вос	<i>трет</i> -Бутилоксикарбонил
BSA	Бычий сывороточный альбумин
СНО	Яичник китайского хомячка
Cit	Цитруллин
Cys	Цистеин
Dap	2,3-Диаминопропионовая кислота
DCM	Дихлорметан
Dde	<i>N</i> -(1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)этил)
DIC	<i>N,N'</i> -Диизопропилкарбодиимид
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMEM/F12	Модифицированная Дульбекко среда Игла/Питательная смесь F12
	Хэма
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид

DMSO	Диметилсульфоксид
DOTA(<i>t</i> Bu) ₂	<i>транс</i> -(Ди- <i>трет</i> -бутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота
DOTA	1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
экв.	Эквиваленты
ESI	Ионизация электрораспылением
FCS	Фетальная телячья сыворотка
Fmoc	Флуоренилметоксикарбонил
Glu	Глутаминовая кислота
Gly	Глицин
GSP	Общая методика синтеза
HATU	Гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония
HBSA	HBSS с 1% BSA
HBSS	Сбалансированный солевой раствор Хэнка
HFIP	Гексафторизопропанол
HOAt	1-Гидрокси-7-азабензотриазол
HPAC	Высокоэффективная аффинная хроматография
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HSA	Человеческий сывороточный альбумин
IC ₅₀	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
K'	Коэффициент емкости
LogD _{pH=7.4}	Логарифмический коэффициент распределения при pH 7,4
Lys	Лизин
м	Молярный
М	Молекулярная масса
m/z	Отношение массы к заряду
MS	Масс-спектрометрия
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
Охума	Этилцианогидроксииминоацетат
p.i.	После инъекции
PBS	Забуференный фосфатом физиологический раствор
PEG	Полиэтиленгликоль

PFP	Пентафторфенил
PG	Защитная группа
Phe	Фенилаланин
QC	Контроль качества
RP	Обращенная фаза
rpm	Число оборотов в минуту
RT	Комнатная температура
SiFA	Акцептор фторида на основе кремния
SiFA-Br	(4-(бромметил)фенил)ди- <i>трет</i> -бутилфторсилан
SiFA _{lin} -TATE	[¹⁸ F]SiFA-Glc-L-Asp ₂ -PEG ₁ -TATE
SST	Соматостатин
SST ₂	Трансмембранный рецептор соматостатина 2
TATE	Туг ³ -Октреотат
TBTU	Тетрафторборат <i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
Thr	Треонин
TIPS	Триизопропилсилан
TLC	Тонкослойная хроматография
TOC	Туг ³ -Октреотид
<i>t</i> _R	Время удерживания
Trp	Триптофан
TTFA	Трифторацетат таллия(III)
Tyr	Тирозин
UV/VIS	Ультрафиолетовый/видимый свет

Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации изобретения.

Примеры

I. Материалы и методы

1. Органический синтез: Синтез SiFA-Br

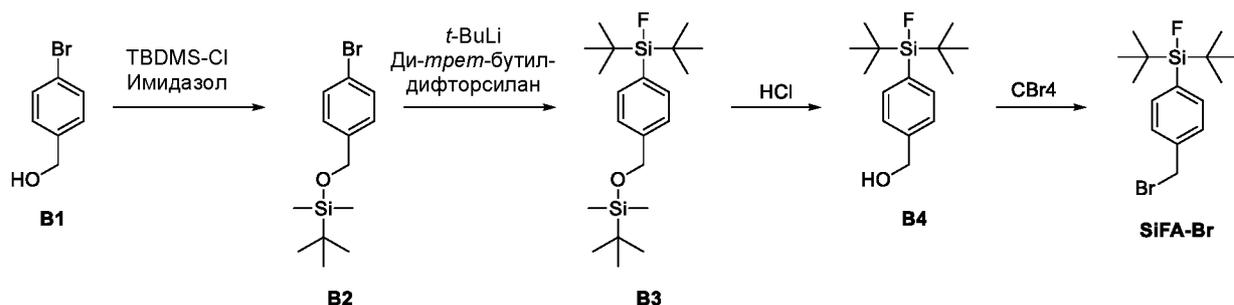
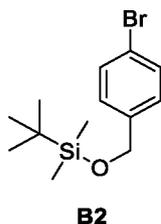


Схема 1: Общая стратегия синтеза SiFA-бромида (SiFA-Br).
((4-Бромбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (B2)



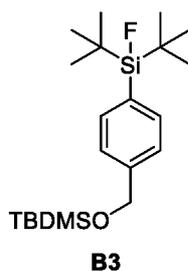
В круглодонной колбе растворяют 4,68 г 4-бромбензилового спирта (**B1**, 25,0 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивают в 70 мл безводного DMF. Добавляют при перемешивании 2,04 г имидазола (30,0 ммоль, 1,20 экв.) и 4,52 г TBDMSC-хлорида (30,0 ммоль, 1,20 экв.). Смесь оставляют для взаимодействия на 20 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь вливают в 250 мл охлажденной на льду H₂O и органическую фазу экстрагируют Et₂O (5×50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), рассолом (100 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (5% EtOAc в петролейном эфире). После удаления растворителей при пониженном давлении получают 7,24 г продукта **B2** (24,1 ммоль, 96%) в виде бесцветного масла.

TLC (SiO₂, 5% EtOAc/петролейный эфир): **R_f** = 0,97 [UV]

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 7.45 (d, ³J=8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.20 (d, ³J=8 Гц, 2H, H_{Ar}), 4.68 (s, 2H, Ar-CH₂), 0.94 (s, 9H, C-CH₃), 0.10 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 140.3 (s, C_i), 130.1 (s, C_m), 127.5 (s, C_o) 120.4 (s, C_p), 64.2, (s, CH₂), 25.8 (s, C-CH₃), 18.2, (s, C-CH₃) 5.4 (s, Si-CH₃).

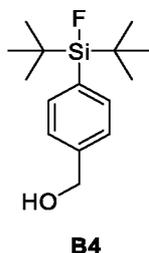
Ди-*трет*-бутил(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)-фторсилан (B3)



В атмосфере аргона 7,24 г **B2** (24,1 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в 67 мл безводного THF и охлаждают до -78°C (сухой лед и ацетон). В течение 1,5 ч к раствору **B2** в THF медленно по каплям добавляют 32,6 мл 1,7 М раствора *t*BuLi в пентане (55,4 ммоль, 2,30 экв.). Смесь оставляют перемешиваться при -78°C еще на 30 мин. В другой круглодонной колбе 5,00 г ди-*трет*-бутилдифторсилана (27,7 ммоль, 1,10 экв.) растворяют в 44 мл безводного THF и также охлаждают до -78°C . В течение 2 ч при постоянном перемешивании смесь **B2** и *t*BuLi в THF медленно по каплям добавляют к раствору ди-*трет*-бутилдифторсилана. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и оставляют при перемешивании еще на 15 часов. Реакцию останавливают добавлением 120 мл рассола и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют Et₂O (3×100 мл), объединенные органические фазы сушат над MgSO₄ и растворители удаляют при пониженном давлении. Продукт **B3** получают в виде желтоватого масла (9,14 г, 23,9 ммоль, 99%).

¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 143.0 (s, C_i), 134.1 (d, ³J(¹³C, ¹⁹F) = 12 Гц, C_m), 132.0 (d, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 56 Гц, C_p), 125.3 (s, C_o), 65.0 (s, CH₂), 27.5 (s, CH₃), 26.8 (s, C-CH₃), 26.1 (s, CH₃), 20.4 (d, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 8 Гц, C-CH₃), 5.11 (s, Si-CH₃).

(4-(Ди-трет-бутилфторсилил)фенил)метанол (B4)



Соединение **B3** (9,14 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в 50 мл MeOH. После добавления 3,00 мл концентрированной HCl (97,9 ммоль, 4,10 экв.) раствор оставляют для взаимодействия на 18 ч при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении, осадок растворяют в 50 мл Et₂O и органическую фазу промывают 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагируют Et₂O (3×50 мл), объединенные органические фазы объединяют и сушат над MgSO₄. Растворители удаляют

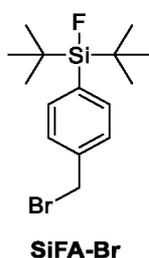
при пониженном давлении и получают продукт **B4** (5,90 г, 22,0 ммоль, 92%) в виде желтоватого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ [м.д.] = 7.61 (d, 2H, ³J=8 Гц, H_{Ar}), 7.38 (d, 2H, ³J=8 Гц, H_{Ar}), 4.72 (s, 2H, Ar-CH₂), 1.06 (s, 18 H, C-CH₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ [м.д.] = 142.3 (s, C_i), 134.4 (d, ³J(¹³C, ¹⁹F) = 12 Гц, C_m), 133.1 (d, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 56 Гц, C_p), 125.6 (s, C_o), 65.4 (s, CH₂), 27.4 (s, CH₃), 20.4 (d, ²J(¹³C, ¹⁹F) = 8 Гц, C-CH₃).

HPLC (50-100% В за 15 мин) *t*_R = 10,7 мин.

(4-(Бромметил)фенил)ди-*tert*-бутилфторсилан (SiFA-Br)



К охлажденному до 0°C раствору **B4** (3,08 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромметана (4,18 г, 12,6 ммоль, 1,1 экв.) в 100 мл DCM добавляли трифенилфосфин (3,30 г, 12,6 ммоль, 1,1 экв.) в течение 30 мин небольшими порциями. Раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме, а остаток промывали холодным *n*-гексаном (3×50 мл). Белый осадок удаляли фильтрованием и раствор концентрировали в вакууме. Очистку проводили колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 5% EtOAc в петролейном эфире, об./об.). Соединение **SiFA-Br** выделили в виде бесцветного масла (3,06 г, 9,20 ммоль, 80%).

RP-HPLC (от 50 до 100% В за 15 мин): *t*_R = 9,2 мин, K' = 3,73.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 7.58 (2H, d, C₆H₄), 7.40 (2H, d, C₆H₄), 4.49 (2H, s, CH₂OSi), 1.05 (18 H, s, Si(*t*Bu)₂).

2. Общие способы

2.1 Растворители и реагенты

Растворители

Все растворители используют без дополнительной очистки. Их приобретают у *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* (Мюнхен, Германия) или *VWR International GmbH* (Брухзаль, Германия). Перед использованием H₂O очищают с помощью системы Barnstead MicroPure от компании *Thermo Fischer Scientific Inc.* (Уолтем, США). Окончательную очистку продуктов для контроля качества или комплексообразования с ^{nat}Ga осуществляют в

небольшом количестве очищенной воды от компании *Merck Millipore* (Дармштадт, Германия).

Реагенты для синтеза пептидов

АА приобретают у *Iris Biotech GmbH* (Марктредвиц, Германия), *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* (Мюнхен, Германия) или *Merck Millipore* (Дармштадт, Германия). Реагенты для связывания и химические реагенты приобретают у *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* (Штайнхайм, Германия), *Molekula GmbH* (Гарчинг, Германия) и *Macrocyclics Inc.* (Даллас, США).

Реагенты для общего синтеза

Химические реагенты для общего синтеза приобретают у *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* (Штайнхайм, Германия) и *Merck KGaA* (Дармштадт, Германия). Если не указано иное, реагенты используют без дополнительной очистки.

Хелаторы

Хелатор DOTA(*t*Bu)₂ приобретают у *CheMatech* (Дижон, Франция).

Биохимические реагенты

Таблица 1: Биохимические реагенты и содержание

Продукт	Содержание [Поставщик]
DMEM/F12	Модифицированная Дульбекко среда Игла/Питательная смесь F12 Хэма (1:1) (1X) + GlutaMAX™ [<i>Gibco</i>]
FCS	Фетальная тельячья сыворотка, высшего качества [<i>Gibco</i>]
HBSS	Сбалансированный солевой раствор Хэнка, модифицированный NaHCO ₃ , без фенолового красного [<i>Sigma Aldrich</i>]
HBSA	HBSS с 1% масс./об. бычьего сывороточного альбумина (BSA) [<i>Sigma Aldrich</i>]
PBS	Забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко без Ca ²⁺ и Mg ²⁺ , свободный от эндотоксина [<i>Sigma Aldrich</i>]
RPMI	Среда RPMI 1640 (1x) + L-Глутамин [<i>Gibco</i>]
Трипановый синий	0,4%-ный раствор трипанового синего [<i>Sigma Aldrich</i>]
Трипсин/EDTA	0,05% трипсин, 0,02% этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA) в PBS без Ca ²⁺ и Mg ²⁺ [<i>PAN Biotech</i>]

2.2 Оборудование и программное обеспечение

Высокоэффективная жидкостная хроматография

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) выполняют с использованием аналитической обращенно-фазовой (RT)-HPLC с линейным градиентом MeCN (с 2% H₂O и 0,1% трифторуксусной кислоты (TFA); об./об.) в H₂O (с 0,1% TFA) за 15 мин и последующей изократической смесью растворителей 95% MeCN в H₂O (об./об.) до завершения (стандарт: 5 мин). Детектирование проводят при $\lambda=220$ нм (пептидные связи) или $\lambda=254$ нм (ароматические системы). Хроматограммы RP-HPLC анализируют с использованием программного обеспечения LabSolution от *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония). Для аналитических исследований используют две разные системы:

- 1) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащую два градиентных насоса LC-20AD, модуль сообщения CBM-20A, колоночную печь CTO-20A, детектор ультрафиолетового/видимого света (UV/VIS) SPD-20A и C₁₈-колонок MultoKrom[®] 100-5 (125×4,6 мм, размер частиц 5 мкм, *CS Chromatographie GmbH*) со скоростью потока 1 мл/мин;
- 2) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащую два градиентных насоса LC-20AD, модуль сообщения CBM-20A, Smartline UV-детектор 2500 от фирмы *Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH* (Берлин, Германия) и C₁₈-колонок MultoKrom[®] 100-5 (125×4,6 мм, размер частиц 5 мкм, *CS Chromatographie GmbH*) со скоростью потока 1 мл/мин.

Очистку конечных продуктов выполняют с использованием препаративной RP-HPLC с линейным градиентом MeCN (с 5% H₂O и 0,1% TFA; об./об.) в H₂O (с 0,1% TFA; об./об.) за 15 или 20 мин и последующей изократической смесью растворителей 95% MeCN в H₂O (об./об.) до завершения (стандарт: 5 мин). Детектирование проводят при $\lambda=220$ нм (пептидные связи) или $\lambda=254$ нм (ароматические системы). Хроматограммы RP-HPLC анализируют с использованием программного обеспечения LabSolution от *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония). Для аналитических исследований используют две разные системы:

- 1) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащую два градиентных насоса LC-20AP, дегазирующий блок DGU-20A, модуль сообщения CBM-20A, колоночную печь CTO-20A, UV/VIS-детектор SPD-20A и C₁₈-колонок multospher 100 (5 мкм, 250×20 мм, *CS Chromatographie GmbH*) со скоростью потока 8 мл/мин;
- 2) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащую два градиентных насоса LC-20AT, дегазирующий блок DGU-20A, модуль сообщения CBM-20A, UV/VIS-детектор SPD-20A и C₁₈-колонок multospher 100 (5 мкм, 250×10 мм, *CS Chromatographie GmbH*) со скоростью потока 5 мл/мин;

- 3) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащую два градиентных насоса LC-20AP, модуль сообщения CBM-20A, UV/VIS-детектор SPD-20A, аутоэмплер SIL-10AP, коллектор фракций FRC-10A и C₁₈-колонку multospher 100 (5 мкм, 250×20 мм, *CS Chromatographie GmbH*) со скоростью потока 8 мл/мин.

Исследование радиоактивных веществ выполняют с использованием двух разных аналитических радиосистем RP-HPLC с линейным градиентом MeCN (с 2% H₂O и 0,1% TFA; об./об.) в H₂O (с 0,1% TFA; об./об.) за 15 мин с последующей изократической смесью растворителей 95% MeCN в H₂O (об./об.) до завершения (стандарт: 5 мин). Детектирование проводят при λ=220 нм (пептидные связи) или λ=254 нм (ароматические системы) или используют радиодетектор. Эти две системы состоят из:

- 1) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащей два градиентных насоса LC-20AD, дегазирующий блок DGU-20A, аутоэмплер SIL-20A, колоночную печь CTO-10AS, коллектор фракций FRC-10A, UV/VIS-детектор SPD-20A, радиодетектор HERM LB500 (NaI-сцинтилляционный кристалл) от фирмы *Berthold Technologies GmbH* (Бад-Вильдбад, Германия), модуль сообщения CBM-20A и колонку Multospher® 100 RP18 (5 мкм, 125×4,6 мм, *CS Chromatographie GmbH*);
- 2) *Shimadzu Corp.* (Киото, Япония): содержащей два градиентных насоса LC-20AD, UV/VIS-детектор SPD-20A, радиодетектор HERM LB500 (NaI-сцинтилляционный кристалл) от фирмы *Berthold Technologies GmbH* (Бад-Вильдбад, Германия), модуль сообщения CBM-20A и C₁₈-колонку MultoKrom® 100-5 (125×4,6 мм, размер частиц 5 мкм, *CS Chromatographie GmbH*).

Коэффициенты емкости (K') рассчитывают следующим образом:

$$K' = \frac{t_R[\text{МИН}] - t_0[\text{МИН}]}{t_0[\text{МИН}]}$$

с экспериментально определенным временем удерживания (t_R) и экспериментально определенным мертвым временем (t_0) соответствующей колонки.

Определение связывания HSA

Для определения процентного связывания HSA используют аналитическую хроматографическую систему *Shimadzu 1* в сочетании с хиральной HSA-колонкой (5 мкм, 50×3 мм) от *Chiral Technologies Europa SAS* (Иллкирхен-Граффенстаден, Франция) со скоростью потока 0,5 мл/мин. Растворители заменяют водным 50 мМ раствором NH₄OAc (pH 6,9) и *i*PrOH. Градиент: 0–3 мин: 0–100 % NH₄OAc в *i*PrOH; затем изократически 80% NH₄OAc в *i*PrOH.

Ионизация электрораспылением - масс-спектрометрия

Масс-спектрометрию (MS) выполняют с использованием масс-спектрометра Varian 500-MS IT с ионизацией электрораспылением (ESI) и ионной ловушкой-детектором фирмы *Agilent Technologies* (Санта-Клара, США).

Радио-ОФ-тонкослойная хроматография

Радио-ОФ-тонкослойную хроматографию (TLC) выполняют на TLC-полосках Silicagel 60 RP-18 F_{254s} (1×10 см) фирмы *Merck Millipore* (Дармштадт, Германия) и анализируют с помощью TLC-детектора Scan-RAM Radio и программного обеспечения Laura от *LabLogic Systems Ltd* (Шеффилд, Великобритания).

γ-Счетчик

Для количественного определения радиоактивных образцов используют γ-счетчик модели 2480 Wizard² компании *PerkinElmer Inc.* (Уолтем, США).

Калибратор дозы

Для оценки активности радиоактивных образцов используют калибратор дозы/счетчик CRC®-55tW фирмы *Mirion Technologies* (Флорем-Парк, США).

Инкубатор

Культивирование и инкубацию яичников китайского хомячка (CHO) и AR42J-клеток проводят в HERAcell 150i-инкубаторе от *Thermo Fischer Scientific Inc.* (Уолтем, США) при 37°C и в атмосфере, содержащей 5% CO₂.

Лиофилизатор

Лиофильную сушку промежуточных и конечных продуктов осуществляют на лиофилизаторе Alpha 1-2 от фирмы *Christ* (Остероде-ам-Гарц, Германия) с подсоединенным вакуумным насосом Edwards nXDS10i от фирмы *Edwards Limited* (Берджесс-Хилл, Великобритания).

1.3 Радиоактивные нуклиды

¹⁸F

Радиоактивный [¹⁸F]F⁻ приобретали у клиники *Rechts der Isar* (Мюнхен, Германия) и доставляли в 2,5 мл водном растворе (приблизительно 4-10 ГБк).

¹²⁵I

Радиоактивные йодирования с помощью ¹²⁵I проводили с использованием [¹²⁵I]NaI-раствора в 40 мМ NaOH (74 ТБк/ммоль) от компании *HARTMANN ANALYTIC GmbH* (Брауншвейг, Германия).

3. Общие методики синтеза (GSP)

GSP1 Загрузка 2-СТС смолы

2-Хлортритилхлоридную смолу (2-СТС; максимальная емкость: 1,6 ммоль/г) (1 эквивалент (экв.), 1 г) добавляли к раствору *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA, 2,25 экв.) и Fmoc-защищенной АА в *N,N*-диметилформамиде (DMF, общий объем: приблизительно 15 мл) и перемешивали при комнатной температуре (RT) в течение 3 ч. К этому раствору добавляли MeOH (4 мл) и перемешивали в течение 15 мин при RT. Смолу промывали в растворах с возрастающим процентом MeOH в DMF (25%, 50%, 75%, 100%) и дихлорметана (DCM, 5×15 мл). Смолу сушили в сушильном шкафу в течение ночи.

Емкость смолы определяли по следующему уравнению:

$$l \left[\frac{\text{ммоль}}{\text{г}} \right] = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 1000}{(M - M_{\text{HCl}}) \cdot m_2}$$

при емкости $l \left[\frac{\text{ммоль}}{\text{г}} \right]$, массе смолы до загрузки m_1 [г], массе смолы после загрузки m_2 [г], молярной массе загрузочной молекулы $M \left[\frac{\text{г}}{\text{моль}} \right]$ и молярной массе HCl $M_{\text{HCl}} = 36,461 \frac{\text{г}}{\text{моль}}$.

GSP2 Снятие Fmoc-защиты

Снятие *N*-концевой Fmoc-защиты с защищенных аминов проводят путем добавления 10 мл пиперидина (20% в DMF; об./об.). Добавление раствора проводят дважды (1×15 мин, 1×5 мин) с последующей промывкой смолы (6×5 мл DMF, 4×5 мл DCM). Смолу затем либо используют в следующей реакции, либо сушат в сушильном шкафу в течение ночи.

Для предотвращения реакции элиминации в SiFAlin-содержащих молекулах окончательное снятие Fmoc-защиты с защищенных аминов проводят в течение не более 5 мин ранее описанным способом с использованием пиперидина (20% в DMF; об./об.).

GSP3 Снятие Dde-защиты

Для снятия защиты Dde-группы готовили раствор гидрохлорида гидроксиламина (1,25 г) и имидазола (0,92 г) в *N*-метил-2-пирролидине (NMP; 5 мл) и DCM (1 мл). Смолу подвергали набуханию в DMF и встряхивали в смеси в течение 3 ч. Смолу промывали NMP (4×5 мл), DMF (4×5 мл), DCM (4×5 мл) и сушили в сушильном шкафу.

GSP4 Стандартное твердофазное связывание пептида

Загруженную смолу подвергают набуханию в DMF в течение 30 мин. Раствор Fmoc-защищенной АА (1,5 экв.), тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (TBTU; 1,5 экв.), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt, 1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF предварительно активируют (10 мин) и добавляют к смоле. Раствор встряхивают в течение 2 ч и смолу промывают DMF (6×5 мл) и DCM (4×5 мл). Шприцы, содержащие смолу, сушат в сушильном шкафу в течение ночи.

GSP5 Присоединение Fmoc-L-Cys(Asm)-OH аминокислот (AA)

Загруженную смолу подвергают набуханию в DMF в течение 30 мин. Раствор Fmoc-L-Cys(Asm)-OH (2,0 экв.), *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (DIC, 4,0 экв.), этилцианогидроксииминоацетата (Охута) (2,0 экв.) и DIPEA (0,8 экв.) в DMF предварительно активируют (2 мин) и добавляют к смоле. Раствор встряхивают в течение 2 ч и смолу промывают DMF (6×5 мл) и DCM (4×5 мл). Шприцы, содержащие смолу, сушат в сушильном шкафу в течение ночи.

GSP6 Присоединение Dar аминокислот (AA)

Загруженную смолу подвергают набуханию в DMF в течение 30 мин. Раствор Fmoc-защищенной Dar AA (1,5 экв.), TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и *sum*-коллидина (5,0 экв.) в DMF предварительно активируют (2 мин) и добавляют к смоле. Раствор встряхивают в течение 2 ч и смолу промывают DMF (6×5 мл) и DCM (4×5 мл). Шприцы, содержащие смолу, сушат в сушильном шкафу в течение ночи.

*GSP7 Присоединение DOTA(*t*Bu)₂*

Для присоединения *транс*-(ди-*трет*-бутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOTA(*t*Bu)₂) готовят раствор DOTA(*t*Bu)₂ (3,0 экв.), HOAt (3,0 экв.) и TBTU (3,0 экв.) с *sum*-коллидином (11,0 экв.) в DMF и предварительно активируют в течение 10 мин. Этот раствор добавляют к Fmoc-защищенной набухшей смоле и перемешивают в течение ночи. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и DCM (4×5 мл). Шприцы, содержащие смолу, сушат в сушильном шкафу в течение ночи.

GSP8 Присоединение SiFA-Br

Для связывания с (4-(бромметил)фенил)ди-*трет*-бутилфторсиланом (SiFA-Br) смолу подвергали набуханию в DCM. Раствор DIPEA (6 экв.) и SiFA-Br (3 экв.) добавляли к этому раствору в DCM (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Смолу промывали DCM (5×5 мл) и сушили в сушильном шкафу.

GSP9 Циклизация с трифторацетатом таллия(III)

Смолу подвергают набуханию в DMF в течение 30 мин. Готовят раствор трифторацетата таллия(III) (TTFA) (2 экв.) и глицерина (4 экв.) в DMF (8 мл + 2 мл) и добавляют к набухшей смоле. Суспензию перемешивают в течение 1 ч. Затем этот раствор заменяют на свежий раствор и перемешивают в течение 1 ч. Смолу промывают DMF (10×8 мл) и DCM (5×8 мл) и сушат в сушильном шкафу в течение ночи.

GSP10 Отщепление от смолы при сохранении кислотолабильных защитных групп

К высушенной смоле добавляют 10 мл раствора гексафторизопропанола (HFIP; 20% в DCM; об./об.) и встряхивают в течение 45 мин. Эту методику повторяют и смолу

промывают DCM (3×5 мл). Объединенные растворы собирают в круглодонной колбе и летучие компоненты подвергают выпариванию при пониженном давлении.

GSP11 Отщепление от смолы при расщеплении кислотолабильных защитных групп

К смоле добавляют раствор TFA (87,5%), триизопропилсилана (TIPS; 2,5%) и H₂O (10%). После инкубации (2×45 мин) смолу промывают TFA (5 мл) и все фракции собирают в круглодонную колбу. Летучие компоненты подвергают выпариванию в потоке N₂ с получением неочищенного продукта.

GSP12 Комплексообразование с ^{nat}Ga

Для включения ^{nat}Ga в хелатор 2 mM раствор соединения в диметилсульфоксиде (DMSO) объединяют с раствором Ga(NO₃)₃ (20 mM в H₂O, 1,5 экв.) и растворяют до 1 mM путем добавления DMSO. Смесь инкубируют при 70°C в течение 1 ч с получением продукта.

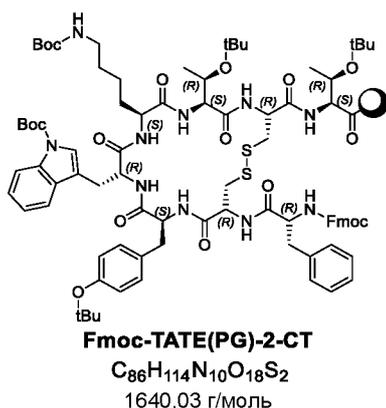
GSP13 Лиофильная сушка

Высушенный продукт растворяют в небольшом количестве *t*BuOH и H₂O и замораживают при -80°C. Летучие компоненты полностью удаляют в вакууме (лиофилизируют).

GSP14 Комплексообразование с ^{nat}Lu

Для включения ^{nat}Lu в хелатор 2 mM раствор соединения в диметилсульфоксиде (DMSO) объединяют с раствором LuCl₃ (20 mM в H₂O, 1,5 экв.) и растворяют до 1 mM путем добавления DMSO. Смесь инкубируют при 90°C в течение 1 ч с получением продукта.

4. Синтез Fmoc-TATE(PG)-2-CT



Структура связанного со смолой Fmoc-TATE(PG)-2-CT.

Синтез связанного со смолой Fmoc-TATE(PG)-2-CT проводят согласно методике *Niedermoser et al* [23]. 2-CTC смолу загружают Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH согласно GSP1 (емкость смолы: 0,5-0,7 ммоль/г). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-L-Cys(Acm)-OH (GSP5), а затем Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4), Fmoc-L-Lys(Boc)-OH

(GSP2, GSP4), Fmoc-D-Trp(Boc)-OH (GSP2, GSP4), Fmoc-L-Tyr(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4), Fmoc-L-Cys(Acm)-OH (GSP2, GSP5) и Fmoc-D-Phe-OH (GSP2, GSP4). Окислительную циклизацию полученной пептидной цепи с одновременным снятием защиты Ас^t-защитных групп проводят согласно GSP9 с получением связанного со смолой Fmoc-TATE(PG)-2-CT. Тестовое расщепление проводят в кислых условиях с использованием TFA (10 мин, RT). Образование правильного продукта подтверждают с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

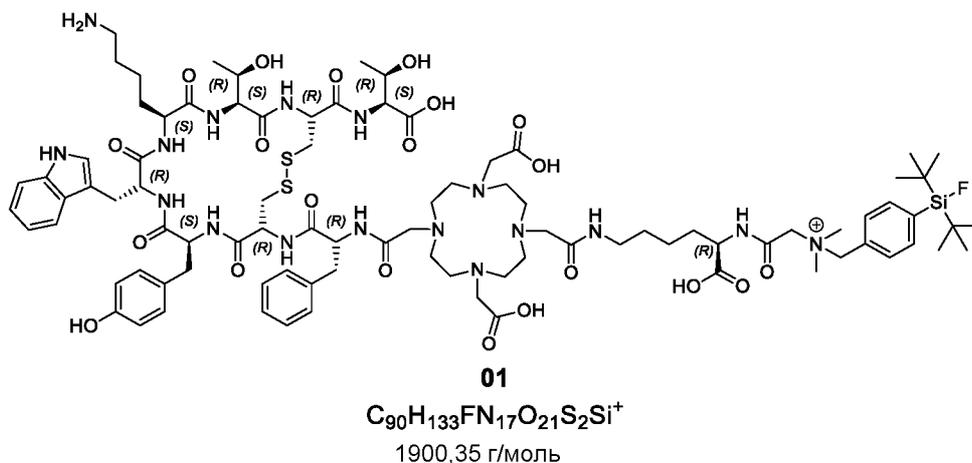
Fmoc-D-Phe-цикло[L-Cys-L-Tyr(*t*Bu)-D-Trp(Boc)-L-Lys(Boc)-L-Thr(*t*Bu)-L-Cys]-L-Thr-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-90% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин): $t_R = 10,8$ мин; $K' = 4,1$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₆₄H₇₄N₁₀O₁₄S₂: 1270,48, экспериментально обнаружено: 1315,1 [M+CO₂+H]⁺.

5. Синтез лигандов

5.1 Синтез соединения 01



Структура лигандного соединения **01**.

Соединение **01** синтезируют, начиная с 2-CT-TATE(PG)-Fmoc прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*O**t*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (5×10 мл). Присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP2, GSP4), а затем SiFA-Br (GSP8). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотолабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и

подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

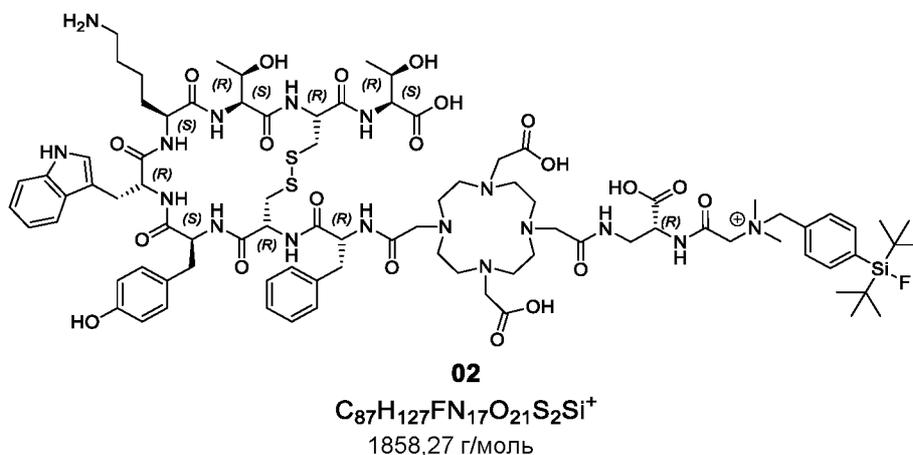
01 (*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly-*D*-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
t_R = 12,7 мин; K' = 5,0.

RP-HPLC (препаративная): (33-50% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
t_R = 18,5 мин; K' = 5,5.

MS (ESI-положительная): *m/z* рассчитано для C₉₀H₁₃₃FN₁₇O₂₁S₂Si⁺: 1898,91, экспериментально обнаружено: 634,0 [M+3H]³⁺, 950,3 [M+2H]²⁺, 1899,8 [M+H]⁺.

5.2 Синтез соединения 02



Структура лигандного соединения **02**.

Лиганд **02** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Dap-O*t*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (5×10 мл). Присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP2, GSP4), а затем SiFA-Br (GSP8). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотлабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством контроля качества (QC) с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

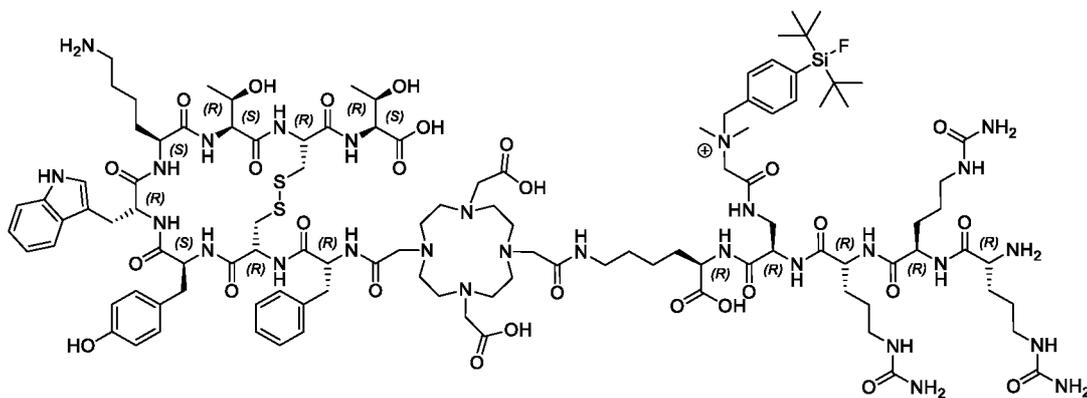
02 (*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly-*D*-Dap(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
t_R = 12,6 мин; K' = 5,0.

RP-HPLC (препаративная):(35-47% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 17,2$ мин; $K' = 5,2$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₈₇H₁₂₇FN₁₇O₂₁S₂Si⁺: 1856,86,
 экспериментально обнаружено: 619,9 [M+3H]³⁺, 929,3 [M+2H]²⁺.

5.3 Синтез соединения 03



03

C₁₁₁H₁₇₂FN₂₈O₂₈S₂Si⁺
 2457,97 г/моль |

Структура лигандного соединения **03**.

Соединение **03** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*O**t*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и присоединяют Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-D-Cit-OH (GSP4), а затем Fmoc-D-Cit-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Cit-OH (GSP2, GSP4). Присоединяют SiFA-Br (GSP8) и конечную Fmoc-группу удаляют (GSP2). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотолабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

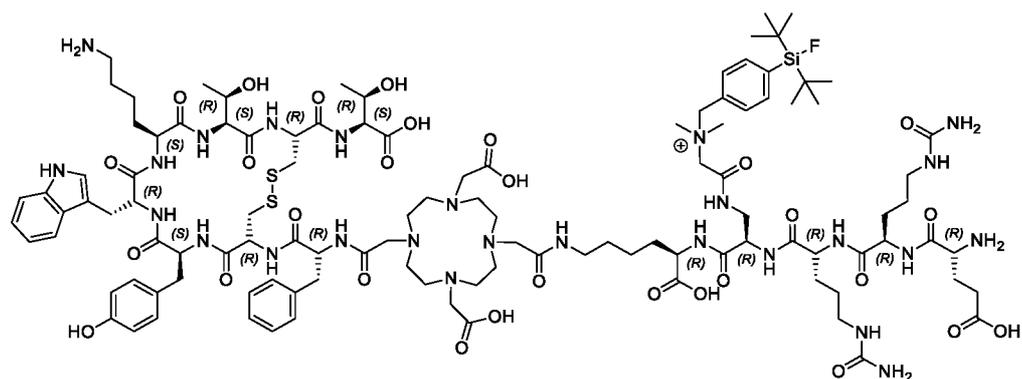
03 (H-D-Cit-D-Cit-D-Cit-D-Dap(*N*-SiFA_{lin}-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,2$ мин; $K' = 4,3$.

RP-HPLC (препаративная):(33-41% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 15,9$ мин; $K' = 5,1$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₁H₁₇₂FN₂₈O₂₈S₂Si⁺: 2456,21,
 экспериментально обнаружено: 819,9 [M+3H]³⁺, 1229,1 [M+2H]²⁺, 1639,2 [2M+3H]³⁺,
 1843,9 [3M+4H]⁴⁺.

5.4 Синтез соединения 04



04

C₁₁₀H₁₆₈FN₂₆O₂₉S₂Si⁺

2429,91 г/моль

Структура лигандного соединения 04.

Соединение **04** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*O*(*t*Bu) (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и присоединяют Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-D-Cit-OH (GSP4), а затем Fmoc-D-Cit-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4). Присоединяют SiFA-Br (GSP8) и конечную Fmoc-группу удаляют (GSP2). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотолабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

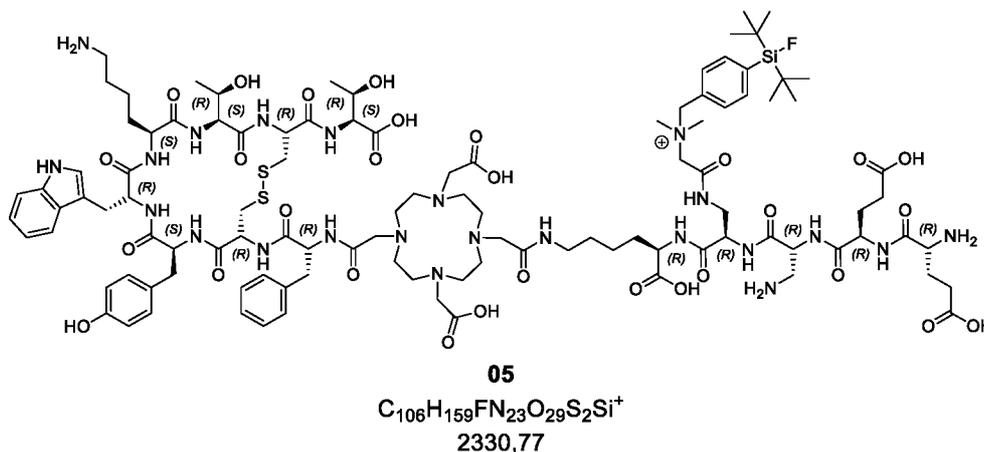
04 (H-D-Glu-D-Cit-D-Cit-D-Dap(*N*-SiFA/*lin*-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,3$ мин; $K' = 4,4$.

RP-HPLC (препаративная):(33-40% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 17,1$ мин; $K' = 5,4$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₀H₁₆₈FN₂₆O₂₉S₂Si⁺: 2428,17,
 экспериментально обнаружено: 810,3 [M+3H]³⁺, 1215,2 [M+2H]²⁺, 1619,9 [2M+3H]³⁺.

5.5 Синтез соединения 05



Структура лигандного соединения 05.

Соединение **05** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*O**t*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и присоединяют Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-D-Dap(Boc)-OH (GSP6), а затем Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4). Присоединяют SiFA-Br (GSP8) и конечную Fmoc-группу удаляют (GSP2). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотолабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

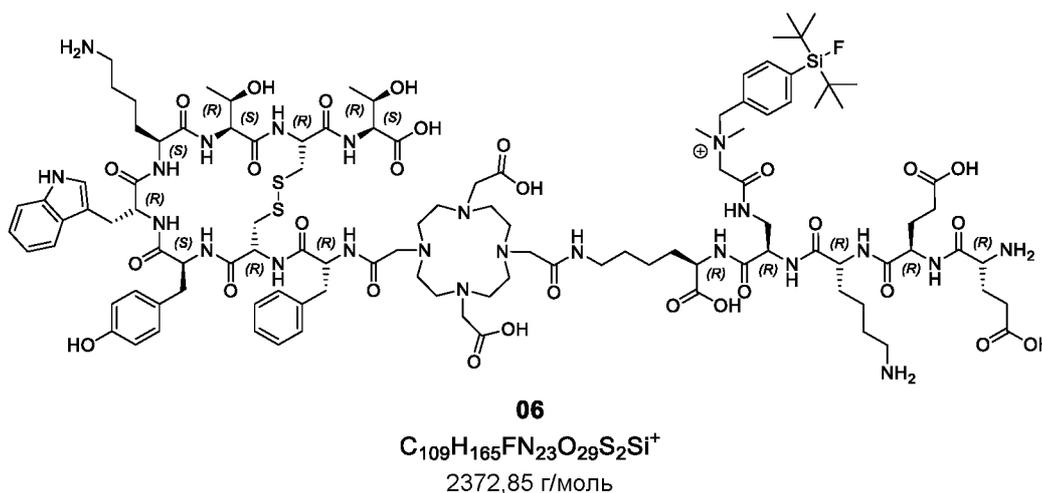
05 (H-D-Glu-D-Glu-D-Dap-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,2$ мин; $K' = 4,3$.

RP-HPLC (препаративная):(30-43% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 17,6$ мин; $K' = 5,8$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₆H₁₅₉FN₂₃O₂₉S₂Si⁺: 2329,09,
 экспериментально обнаружено: 583,2 [M+4H]⁴⁺, 777,1 [M+3H]³⁺, 1165,2 [M+2H]²⁺,
 1553,6 [2M+3H]³⁺, 1748,9 [3M+4H]⁴⁺.

5.6 Синтез соединения 06



Структура лигандного соединения 06.

Соединение **06** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*O*tBu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и присоединяют Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-D-Lys(Boc)-OH (GSP4), а затем Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4). Присоединяют SiFA-Br (GSP8) и конечную Fmoc-группу удаляют (GSP2). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотолабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

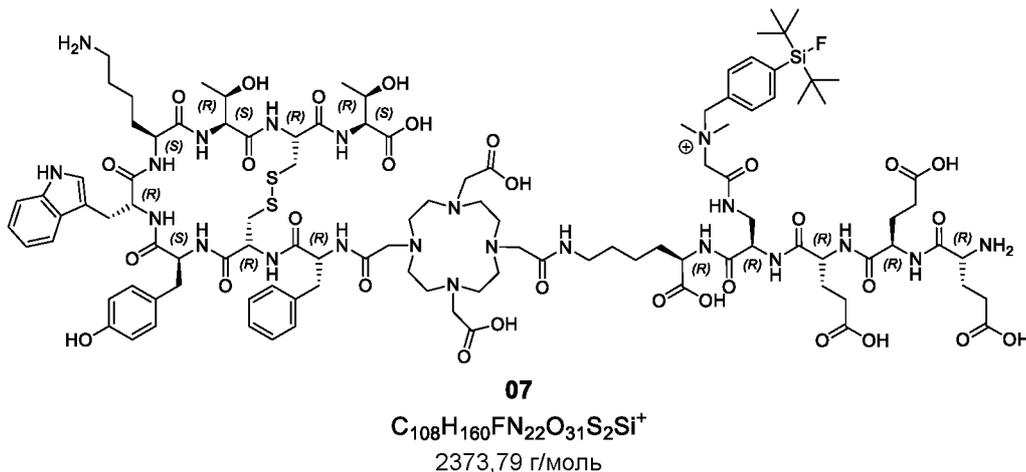
06 (H-D-Glu-D-Glu-D-Lys-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,1$ мин; $K^c = 4.3$.

RP-HPLC (препаративная):(30-47% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 15,7$ мин; $K^c = 4.7$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₉H₁₆₅FN₂₃O₂₉S₂Si⁺: 2371,13,
 экспериментально обнаружено: 791,2 [M+3H]³⁺, 1186,8 [M+2H]²⁺, 1582,5 [2M+3H]³⁺.

5.7 Синтез соединения 07



Структура лигандного соединения 07.

Соединение **07** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*O**t*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и присоединяют Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP4), а затем Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4). Присоединяют SiFA-Br (GSP8) и конечную Fmoc-группу удаляют (GSP2). Продукт отщепляют от смолы с одновременным снятием защиты со всех кислотолабильных групп (GSP11), очищают посредством препаративной RP-HPLC и подвергают лиофильной сушке (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

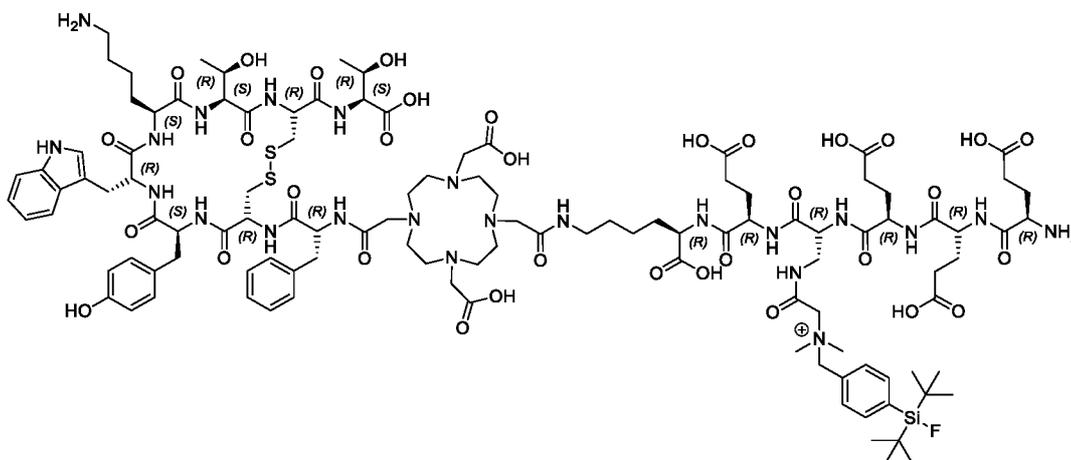
07 (H-D-Glu-D-Glu-D-Glu-D-Dap(*N*-SiFA_{lin}-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,5$ мин; $K' = 4,5$.

RP-HPLC (препаративная):(30-43% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 17,2$ мин; $K' = 5,3$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₈H₁₆₀FN₂₂O₃₁S₂Si⁺: 2372,08, экспериментально обнаружено: 593,2 [M+4H]⁴⁺, 791,0 [M+3H]³⁺, 1185,9 [M+2H]²⁺, 1581,1 [2M+3H]³⁺, 1779,2 [3M+4H]⁴⁺.

5.8 Синтез соединения 08



08

C₁₁₃H₁₆₇FN₂₃O₃₄S₂Si⁺
 2502,91 г/моль

Структура лигандного соединения **08**.

Соединение **08** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-O*t*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. После промывки DMF (6×5 мл) соединение присоединяют к Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP2, GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют три раза Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP4) с промежуточным снятием Fmoc-защиты (GSP2). После присоединения SiFA-Br (GSP8) конечную Fmoc-группу удаляют (GSP2). Продукт отщепляют от смолы с одновременным расщеплением кислотоллабильных защитных групп (GSP11), очищают посредством RP-HPLC и лиофилизируют. Образование правильного

продукта подтверждают посредством QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

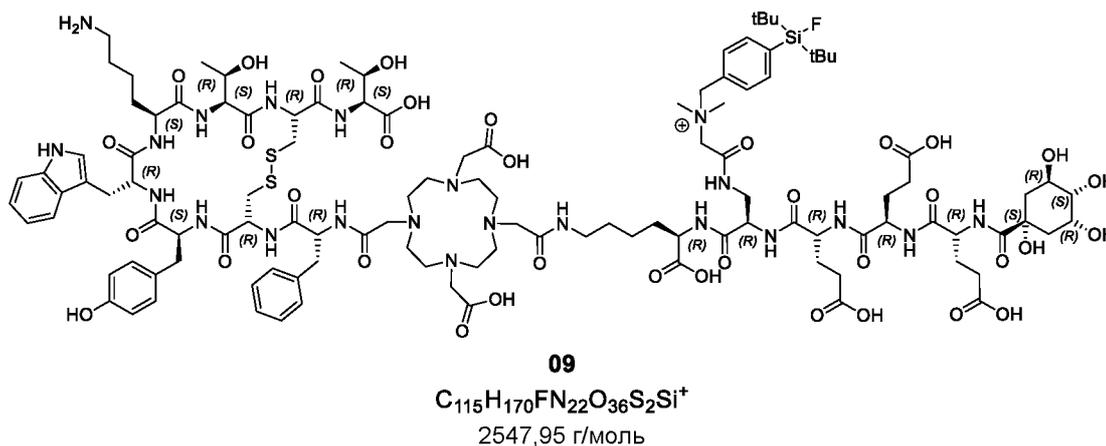
08 (H-D-Glu-D-Glu-D-Glu-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Glu-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,2$ мин; $K^c = 4,3$.

RP-HPLC (препаративная): (30-60% MeCN/H₂O с 0,1%TFA, об./об., 20 мин):
 $t_R = 18,1$ мин; $K^c = 2,1$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₃H₁₆₇FN₂₃O₃₄S₂Si⁺: 2501,12, экспериментально обнаружено: 625,8 [M+4H]⁴⁺, 834,0 [M+3H]³⁺, 1250,5 [M+2H]²⁺, 1667,1 [2M+3H]³⁺, 1875,3 [3M+4H]⁴⁺.

5.9 Синтез соединения 09



Структура лигандного соединения **09**.

Соединение **09** синтезируют, начиная с Fmoc-TATE(PG)-2-CT прекурсора, описанного в Разделе 4. Этот прекурсор подвергают снятию Fmoc-защиты (GSP2) и присоединяют к DOTA(*t*Bu)₂ (GSP7). Раствор TBTU (1,5 экв.), HOAt (1,5 экв.) и DIPEA (4,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к смоле и подвергают предварительной активации в течение 10 мин. Раствор Fmoc-D-Lys-*Ot*Bu (1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) добавляют к предварительно активированной смоле и перемешивают в течение 2 ч. Смолу промывают DMF (6×5 мл) и присоединяют Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (GSP6). Dde-группу отщепляют (GSP3) и присоединяют гидрохлорид диметилглицина (GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) присоединяют Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP4), а затем Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4) и Fmoc-D-Glu(*t*Bu)-OH (GSP2, GSP4). После снятия Fmoc-защиты (GSP2) дважды проводят связывание с хинной кислотой (2×GSP4), а затем SiFA-Br (GSP8). Соединение отщепляют от смолы с расщеплением всех кислотолабильных защитных групп (GSP11),

очищают посредством препаративной RP-HPLC и лиофилизируют (GSP13). Образование правильного продукта подтверждают с помощью QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

09 (D-(-)-хинная кислота-D-Glu-D-Glu-D-Glu-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-DOTA-TATE)-OH):

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,6$ мин; $K' = 4,5$.

RP-HPLC (препаративная): (38-42% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 30 мин):
 $t_R = 24,4$ мин; $K' = 3,4$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₅H₁₇₀FN₂₂O₃₆S₂Si⁺: 2546,13, экспериментально обнаружено: 849,1 [M+3H]³⁺, 1272,9 [M+2H]²⁺, 1696,8 [2M+3H]³⁺.

5. Комплексообразование с ^{nat}Ga или ^{nat}Lu

Комплексообразование с ^{nat}Ga или ^{nat}Lu проводят в соответствии с GSP12 или GSP14. Образование правильного продукта подтверждают с помощью QC с использованием аналитической RP-HPLC и ESI-MS.

[^{nat}Ga]01:

N-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly-D-Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 13,2$ мин; $K' = 5,3$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₉₀H₁₃₁FGaN₁₇O₂₁S₂Si⁺: 1965,82, экспериментально обнаружено: 656,2 [M+3H]³⁺, 983,8 [M+2H]²⁺, 1311,8 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Ga]02:

N-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly-D-Dap(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 13,1$ мин; $K' = 5,2$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₈₇H₁₂₅FGaN₁₇O₂₁S₂Si⁺: 1923,77, экспериментально обнаружено: 642,2 [M+3H]³⁺, 962,7 [M+2H]²⁺, 1283,5 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Ga]03:

H-D-Cit-D-Cit-D-Cit-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,5$ мин; $K' = 4,5$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₁H₁₇₀FGaN₂₈O₂₈S₂Si⁺: 2523,12, экспериментально обнаружено: 841,7 [M+3H]³⁺, 1262,3 [M+2H]²⁺, 1682,8 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Ga]04:

H-D-Glu-D-Cit-D-Cit-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,5$ мин; $K' = 4,5$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₀H₁₆₆FGaN₂₆O₂₉S₂Si⁺: 2495,08, экспериментально обнаружено: 832,3 [M+3H]³⁺, 1248,3 [M+2H]²⁺, 1664,2 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Ga]05:

H-D-Glu-D-Glu-D-Dap-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,3$ мин; $K' = 4,4$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₆H₁₅₇FGaN₂₃O₂₉S₂Si⁺: 2396,00, экспериментально обнаружено: 600,3 [M+4H]⁴⁺, 799,7 [M+3H]³⁺, 1199,1 [M+2H]²⁺, 1598,5 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Lu]05:

H-D-Glu-D-Glu-D-Dap-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-[^{nat}Lu]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 8,10$ мин; $K' = 4,4$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₆H₁₅₇FLuN₂₃O₂₉S₂Si⁺: 2502,01, экспериментально обнаружено: 834,6 [M+3H]³⁺, 861,0 [M+DMSO+3H]³⁺, 1251,8 [M+2H]²⁺.

[^{nat}Ga]06:

H-D-Glu-D-Glu-D-Lys-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,2$ мин; $K' = 4,3$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₉H₁₆₃FGaN₂₃O₂₉S₂Si⁺: 2438,04, экспериментально обнаружено: 610,6 [M+4H]⁴⁺, 813,9 [M+3H]³⁺, 1220,3 [M+2H]²⁺, 1626,7 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Ga]07:

H-D-Glu-D-Glu-D-Glu-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,7$ мин; $K' = 4,6$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₀₈H₁₅₈FGaN₂₂O₃₁S₂Si⁺: 2438,99,
 экспериментально обнаружено: 610,2 [M+4H]⁴⁺, 813,2 [M+3H]³⁺, 1219,2 [M+2H]²⁺,
 1625,4 [2M+3H]³⁺, 1828,7 [3M+4H]⁴⁺.

[^{nat}Ga]08:

H-D-Glu-D-Glu-D-Glu-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-Glu-D-Lys(*транс*-
 [^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,5$ мин; $K' = 4,5$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₃H₁₆₃FGaN₂₃O₃₄S₂Si⁺: 2568,03,
 экспериментально обнаружено: 856,4 [M+3H]³⁺, 1283,7 [M+2H]²⁺, 1711,6 [2M+3H]³⁺.

[^{nat}Ga]09:

D-(-)-хинная кислота-D-Glu-D-Glu-D-Glu-D-Dap(*N*-SiFAlin-*N,N*-Me₂-Gly)-D-
 Lys(*транс*-[^{nat}Ga]DOTA-TATE)-OH

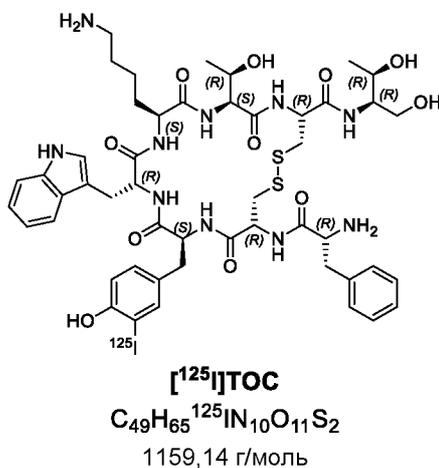
RP-HPLC (аналитическая): (10-60% MeCN/H₂O с 0,1% TFA, об./об., 15 мин):
 $t_R = 11,9$ мин; $K' = 4,7$.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₅H₁₆₈FGaN₂₂O₃₆S₂Si⁺: 2613,04,
 экспериментально обнаружено: 871,7 [M+3H]³⁺, 1306,9 [M+2H]²⁺, 1742,3 [2M+3H]³⁺,
 1960,5 [3M+4H]⁴⁺.

MS (ESI-положительная): m/z рассчитано для C₁₁₇H₁₇₆FGaN₂₆O₃₄S₂Si⁺: 2669,13,
 экспериментально обнаружено: 890,3 [M+3H]³⁺, 1334,9 [M+2H]²⁺, 1779,5 [2M+3H]³⁺.

6. Синтез радиоактивных лигандов

6.1 Синтез [¹²⁵I]ТОС



Структура [¹²⁵I]ТОС.

Референсный лиганд для исследований *in vitro* [^{125}I]ТОС получали согласно ранее опубликованной методике [21]. Вкратце, 50-150 мкг нейодированного предшественника ТОС растворяли в 20 мкл DMSO и 280 мкл буфера для йодирования TRIS (25 мМ TRIS-HCl, 0,4 мМ NaCl, pH 7,5). После добавления 5,00 мкл (15-20 МБк) [^{125}I]NaI (74 ТБк/ммоль, 3,1 ГБк/мл, 40 мМ NaOH, Hartmann Analytic, Брауншвейг, Германия) раствор переносили в реакционный флакон, покрытый 150 мкг IodoGen®. Реакционную смесь инкубировали в течение 15 мин при RT и останавливали реакцию отделением раствора от окислителя. Неочищенный продукт [^{125}I]I-ТОС очищали с помощью RP-HPLC [(от 20% до 50% В за 15 мин): t_R 9,4 мин] и конечный растворенный продукт обрабатывали 10 об.% 100 мМ раствора Na-аскорбата в H₂O для предотвращения радиолиза.

6.2 ^{18}F -Фторирование путем реакции обмена

Для ^{18}F -мечения применяли ранее опубликованную методику [22].

7. Эксперименты *in vitro*

7.1 Культура клеток

Перед культивированием клеток AR42J или CHO-SST₂ все используемые биохимические реагенты нагревали до 37°C.

Культивирование клеток AR42J

Клетки AR42J культивировали в среде RPMI 1640 (с 2 мМ L-Glu, 10% FCS; об./об.) и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Чтобы обеспечить постоянную скорость клеточного роста, клетки разделяли каждые 3-4 суток.

Обедненную среду отбрасывали, а прикрепившиеся клетки промывали PBS (10 мл). Затем клетки вытесняли из флакона с клеточной культурой путем обработки 0,1% EDTA в PBS (5 мл, 10 мин, 37°C) и ресуспендировали добавлением 5 мл среды RPMI 1640 (с 2 мМ L-Glu, 10% FCS; об./об.). Суспензию центрифугируют (1300 оборотов в минуту (об/мин), 3 мин, RT), супернатант отбрасывают, а клеточный осадок ресуспендируют в свежей среде RPMI 1640 (с 2 мМ L-Glu, 10% FCS; об./об.). 10-50% суспензии переносят в новую колбу для культуры клеток и доводят объем до 25 мл свежей средой RPMI 1640 (с 2 мМ L-Glu, 10% FCS; об./об.).

Для оценки интернализации клеточный осадок ресуспендируют в 20 мл среды RPMI 1640 (с 2 мМ L-Glu, 10% FCS; об./об.). 10 мкл суспензии смешивают с 10 мкл раствора трипанового синего. 10 мкл полученной смеси помещают в счетную камеру Нойбауэра (глубина 0,1 мм, площадь 0,0025 мм²). Клетки подсчитывают под световым микроскопом и концентрацию клеток в 20 мл суспензии определяют по следующей формуле:

$$\frac{\text{клетки}}{\text{мл}} = \frac{\text{подсчитанные клетки}}{4} \cdot 20000$$

Затем клетки высевали в 24-луночные планшеты с поли-L-лизином ($2,0 \times 10^5$ клеток) и инкубировали в 1 мл среды RPMI 1640 (с 2 mM L-Glu, 10% FCS; об./об.) в течение 24 ± 2 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с содержанием CO_2 5%.

Культивирование клеток CHO-SST₂

Трансфицированные SST₂ клетки CHO-SST₂ культивировали в DMEM/F12 (с 10% FCS; об./об.) и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 . Чтобы обеспечить постоянную скорость клеточного роста, клетки разделяли каждые 2-3 суток.

Обедненную среду отбрасывали, а прикрепившиеся клетки промывали PBS (10 мл). Затем клетки удаляли из колбы с клеточной культурой путем обработки трипсином/EDTA (5 мл, 5 мин, 37°C) и ресуспендировали добавлением 5 мл среды DMEM/F-12 (с 10% FCS; об./об.). Суспензию центрифугировали (1300 об/мин, 3 мин, RT), супернатант отбрасывали, а клеточный осадок ресуспендировали в 20 мл свежей среды DMEM/F-12 (с 10% FCS; об./об.). Часть суспензии переносили в новую колбу для культуры клеток и доводили объем до 25 мл свежей средой DMEM/F-12 (с 10% FCS; об./об.).

Для определения значений IC_{50} клеточный осадок ресуспендируют в 20 мл среды DMEM/F-12 (с 10% FCS; об./об.). 10 мкл суспензии смешивают с 10 мкл раствора трипанового синего. 10 мкл полученной смеси помещают в счетную камеру Нойбауэра (глубина 0,1 мм, площадь 0,0025 мм²). Клетки подсчитывают под световым микроскопом и концентрацию клеток в 20 мл суспензии определяют по следующей формуле:

$$\frac{\text{клетки}}{\text{мл}} = \frac{\text{подсчитанные клетки}}{4} \cdot 20000$$

Затем клетки высевали в 24-луночные планшеты ($1,0 \times 10^5$ клеток) и инкубировали в 1 мл среды DMEM/F-12 (с 10% FCS; об./об.) в течение 24 ± 2 ч при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO_2 .

7.2 Оценка IC_{50}

Трансфицированные SST₂ клетки CHO культивировали в DMEM/F12 (с 10% FCS) и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 . Для определения IC_{50} клетки собирали за 24 ± 2 ч до эксперимента, высевали в 24-луночные планшеты ($1,0 \times 10^5$ клеток) и инкубировали в 1 мл/лунку культуральной среды.

После удаления культуральной среды клетки один раз промывали 400 мкл HBSA и добавляли 200 мкл свежего HBSA. Далее добавляли по 25 мкл любого HBSA (контроль) соответствующего лиганда в возрастающих концентрациях (от 10^{-10} до 10^{-4} М в HBSA) с последующим добавлением 25 мкл [¹²⁵I]ТОС (1,0 нМ в HBSA) на лунку. Каждую

концентрацию исследовали в трех экземплярах. После 60-минутной инкубации при комнатной температуре эксперимент останавливали удалением среды для анализа с последующим промыванием 300 мкл холодного PBS. Среда с обеих стадий объединяли в одну фракцию, и они представляют количество несвязанного радиолиганда. После этого клетки лизировали 300 мкл 1 м NaOH (15 мин, RT) и объединяли с 300 мкл 1 м NaOH на следующей стадии промывки.

Количественное определение связанного и несвязанного радиолиганда осуществляли на γ -счетчике. Математический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM.

7.3 Исследования интернализации

Клетки AR42J культивировали в среде RPMI 1640 (с 2 mM L-Glu, 10% FCS; об./об.) и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Для количественной оценки интернализации клетки собирали за 24 ± 2 часа до эксперимента, высевали в 24-луночные планшеты с поли-L-лизинем (2,0 × 10⁵ клеток) и инкубировали в 1 мл/лунку культуральной среды.

После удаления культуральной среды клетки промывали 300 мкл среды для анализа (среда RPMI 1640 с 2 mM L-Glu, 5% BSA; об./об.) и предварительно инкубировали при 37°C в 200 мкл среды для анализа в течение по меньшей мере 15 мин. В лунки добавляли 25 мкл смеси ¹⁸F-меченного лиганда (20 нМ) и ¹²⁵I-ТОС (1 нМ) в аналитической среде, а затем либо 25 мкл ТОС в аналитической среде (100 мкМ, конкурентный эксперимент), либо 25 мкл аналитической среды (эксперимент по интернализации). Один 24-луночный планшет за исследуемое время (15, 30 и 60 мин) инкубировали в течение соответствующего времени (37°C, 5% CO₂). Планшет охлаждали на льду, собирали надосадочную жидкость и лунку промывали 300 мкл охлажденного на льду промывочного раствора (среда RPMI 1640), который объединяли с надосадочной жидкостью. Добавляли 300 мкл промывочного раствора кислоты (0,9% NaCl, 50 mM буфер ацетат натрия/уксусная кислота, pH 4,6) и инкубировали на льду в течение 15 мин. Супернатант собирали и клетки промывали 300 мкл охлажденного на льду промывочного раствора кислоты. К клеткам добавляли 300 мкл водного раствора NaOH (1 мкл) и инкубировали в течение по меньшей мере 15 мин при комнатной температуре. Раствор собирали и лунку промывали 300 мкл раствора NaOH.

¹⁸F-Активность количественно определяли с помощью γ -счетчика с последующим определением ¹²⁵I-активности тех же образцов.

8. Эксперименты *in vivo*

8.1 Мышиная модель и модель опухоли

Все эксперименты на животных проводили в соответствии с общими правилами защиты животных в Германии и институциональными рекомендациями по уходу и использованию животных. Для создания опухолевых ксенотрансплантатов клетки AR42J (5×10^6 клеток/100 мкл) суспендировали в модифицированной Дульбекко среде Игла/питательной смеси F-12 с глутамаксом-I (1:1) и инокулировали подкожно в правое плечо 8-недельной самки мышей CD1 nu/nu (Чарльз Ривер, Зульцфельд, Германия). Мышей использовали для экспериментов, когда опухоли достигали диаметра 5–9 мм (7–15 суток после инокуляции).

8.2 Биораспределение

Приблизительно 0,5-2,0 МБк (0,05-0,20 нмоль) ^{18}F -меченных SST₂-лигандов вводили в хвостовую вену самок мышей CD1 nu/nu, несущих опухоли AR42J. Мышей умерщвляли через 1 час после инъекции (n=3-5). Отобранные органы извлекали, взвешивали и измеряли на γ -счетчике.

9. Дополнительные исследования

9.1 Исследования связывания с HSA

Метод RIAC

Колонку для гель-фильтрации Superdex 75 Increase 10/300 GL (GE Healthcare, Уппсала, Швеция) предварительно калибровали в соответствии с рекомендациями производителя с помощью коммерчески доступного калибровочного набора для гель-фильтрации (GE Healthcare, Бакингемшир, Великобритания), содержащего кональбумин (ММ: 75 кДа), овальбумин (44 кДа), карбоангидразу (29 кДа), рибонуклеазу А (13,7 кДа) и апротинин (6,5 кДа) в качестве референсных белков с известной молекулярной массой. Эксперименты AMSEC проводили с использованием постоянной скорости потока 0,8 мл/мин при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы использовали раствор HSA в PBS в физиологической концентрации (700 мкМ). Лиганды PSMA метили, как описано, с молярной активностью 10-20 ГБк/мкмоль. Зонды по 1,0 МБк радиолиганда вводили непосредственно из раствора для мечения. Связывание HSA выражали в виде кажущейся молекулярной массы MW, рассчитанной по времени удерживания радиолиганда с использованием определенной калибровочной кривой.

На Фиг. 1 показан калибровочный график колонки для гель-фильтрации Superdex 75 Enhance с использованием калибровочного набора для гель-фильтрации с низкой молекулярной массой. MW: молекулярная масса; t_R : экспериментально определенное время удерживания; V: объем элюирования; K_{av} : коэффициент распределения.

Для оценки экспериментально определенное время удерживания t_R сначала преобразовали в объемы элюирования V_e путем умножения на скорость потока, а затем преобразовали в коэффициенты распределения K_{av} согласно уравнению

$$K_{av} = \frac{V_e - V_0}{V_c - V_0},$$

где V_0 представляет собой свободный объем колонки (8,027 мл), и V_c представляет собой геометрический объем колонки (24 мл). Используя уравнение, данное на графике линии тренда калибровки колонки

$$K_{av} = -0,18 \ln(MW) + 2,0967,$$

кажущуюся молекулярную массу MW рассчитывают как

$$MW = e^{\frac{2,0967 - K_{av}}{0,18}}.$$

9.2 Коэффициент распределения октанол-вода

Представляющий интерес радиоактивный лиганд (0,7–1,0 МБк) помещают в смесь *n*-октанола и PBS (1 мл, 1/1; об./об.) в реакционную пробирку объемом 1,5 мл и энергично встряхивают в течение 3 мин. Полученную смесь центрифугируют (9000 об/мин, 5 мин, RT) и по 100 мкл фаз октанола и PBS выделяют отдельно.

Количественную оценку проводят путем определения активности каждого изолированного зонда в γ -счетчике. Значение $\text{LogD}_{pH=7.4}$ определяют согласно следующему уравнению:

$$\text{LogD}_{pH=7.4} = \log_{10} \frac{cpm(\text{октанол})}{cpm(\text{PBS})}$$

Определение конечного значения $\text{LogD}_{pH=7.4}$ выполняют в октетах. Среднее значение и стандартное отклонение определяют после удаления выпадающих значений.

II. Результаты

Соединение	IC ₅₀ [нМ]	LogD _{pH=7.4}	HSA [кДа]	Интернализация в % относительно [¹²⁵ I]ТОС
[Ga]01	5,69 ± 0,23	-1,19 ± 0,07		
[Ga]02	5,59 ± 1,38	-1,03 ± 0,04		
03	9,24 ± 1,39			
[Ga]03	3,69 ± 0,54	-2,27 ± 0,04	6656	536
04	10,58 ± 1,01			
[Ga]04	3,31 ± 0,51	-2,30 ± 0,03	6023	550
05	7,38 ± 1,01	-1,96 ± 0,06		
[Ga]05	2,57 ± 0,20	-2,12 ± 0,06	6678	619

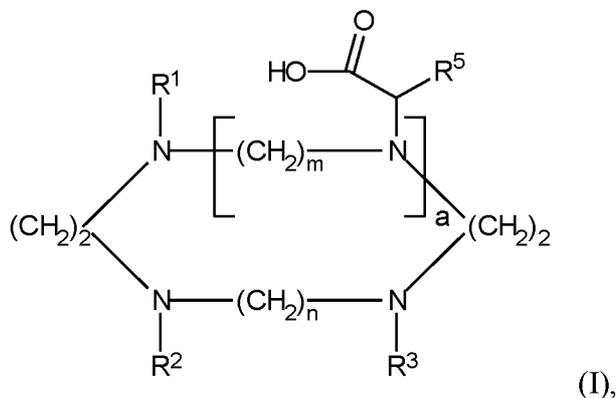
06	5,93	±	1,14	-2,36	±	0,03		
[Ga]06	3,17	±	0,56	-2,28	±	0,04	6794	841
07	12,07	±	0,74					
[Ga]07	2,75	±	0,20	-2,30	±	0,04	7068	357
[Ga]08	4,06	±	0,22	-2,07	±	0,04	5687	707
[Ga]09	5,62	±	0,25	-2,28	±	0,04	7038	335

Результаты исследования биораспределения показаны на Фиг. 2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

(а) соединения формулы (I)



где

a равно 0 или 1;

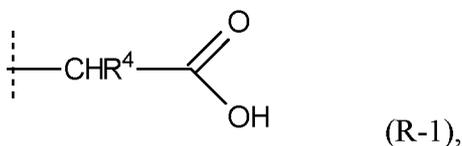
m равно 2 или 3;

n равно 2 или 3;

одна группа, выбранная из R¹, R² и R³, представляет собой группу, содержащую эффекторную группировку R^B;

другая группа, выбранная из R¹, R² и R³, представляет собой группу, содержащую группировку акцептора фторида на основе кремния (SiFA) R^S, которая содержит атом кремния и атом фтора, где указанный атом фтора присоединен непосредственно к атому кремния ковалентной связью, и которая может быть меченной с помощью ¹⁸F путем изотопного обмена ¹⁹F на ¹⁸F или которая является меченной с помощью ¹⁸F;

и оставшаяся группа, выбранная из R¹, R² и R³, представляет собой группу формулы (R-1):



где

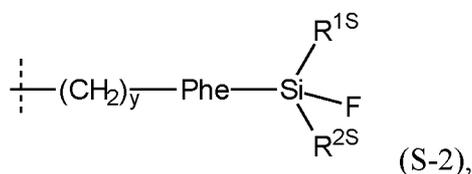
R⁴ выбран из -H, -OH и C1-C3алкила; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения;

R⁵ выбран из -H, -OH и C1-C3алкила;

(б) его соли, и

(в) хелатного соединения, образованного из соединения формулы (I) или его соли и радиоактивного или нерадиоактивного катиона.

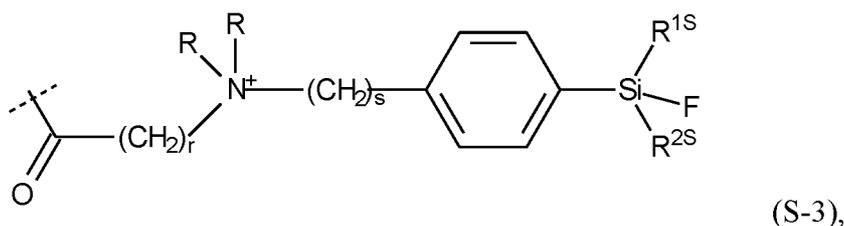
2. Соединение по п. 1, где указанная SiFA-группировка R^S содержит группу формулы (S-2):



где

$R^{1\text{S}}$ и $R^{2\text{S}}$ независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную C3-C10алкильную группу, Phe представляет собой фениленовую группу, у равно целому числу от 0 до 6, и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

3. Соединение по п. 1 или 2, где указанная SiFA-группировка R^S представляет собой группу формулы (S-3):



где

r равно 1, 2 или 3, s равно целому числу от 1 до 6,

R независимо представляет собой C1-C6алкил, и

$R^{1\text{S}}$ и $R^{2\text{S}}$ независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную C3-C10алкильную группу; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

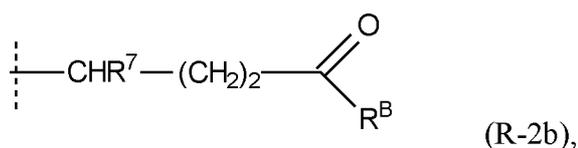
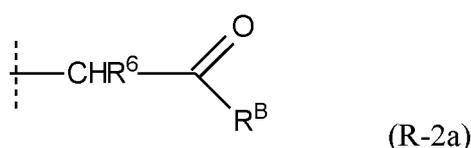
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где эффекторная группировка R^B представляет собой пептидный связывающий мотив, который способен связываться с рецептором.

5. Соединение по п. 4, где R^B представляет собой пептидный связывающий мотив, который способен связываться с рецептором соматостатина.

6. Соединение по п. 5, где R^B представляет собой группировку, которая может быть получена из агониста рецептора или антагониста рецептора, выбранного из следующих: Tug³-Октреотат (ТАТЕ, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tуг-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-OH), Thr⁸-Октреотид (АТЕ), Phe¹-Tug³-Октреотид (ТОС, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-

L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), NaI³-Октреотид (NOC, H-D-Phe-цикло(L-Cys-L-1-NaI-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), 1-NaI³,Thr⁸-Октреотид (NOCATE), VzThi³-Октреотид (BOC), VzThi³,Thr⁸-Октреотид (BOCATE), JR11 (H-L-Сра-цикло(D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂), BASS (H-L-Phe(4-NO₂)-цикло(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂) и KE121 (цикло(D-Dab-L-Arg-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe).

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где группа, содержащая эффекторную группировку R^B, представляет собой группу формулы (R-2a) или (R-2b), предпочтительно формулы (R-2a):



где

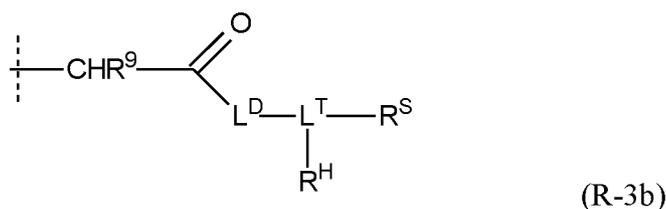
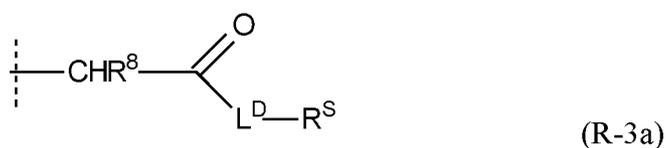
R^B является такой, как определено в любом из пп. 1-6;

R⁶ выбран из -H, -OH и C1-С3алкила и предпочтительно представляет собой -H; и

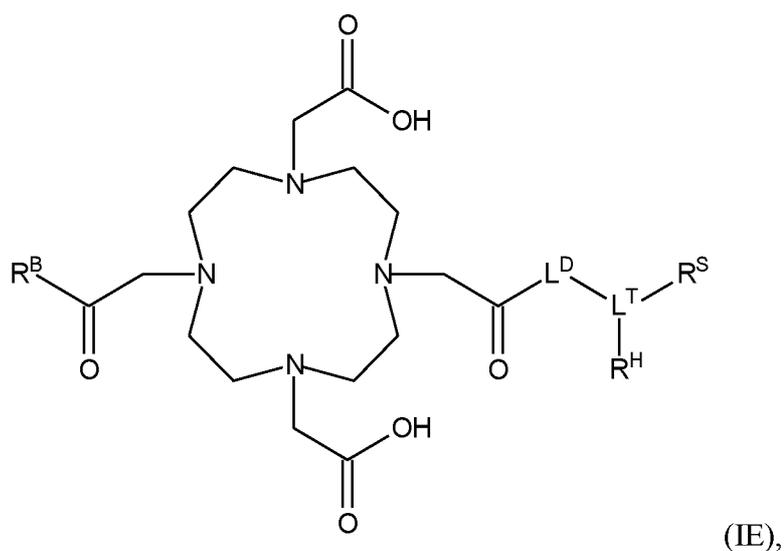
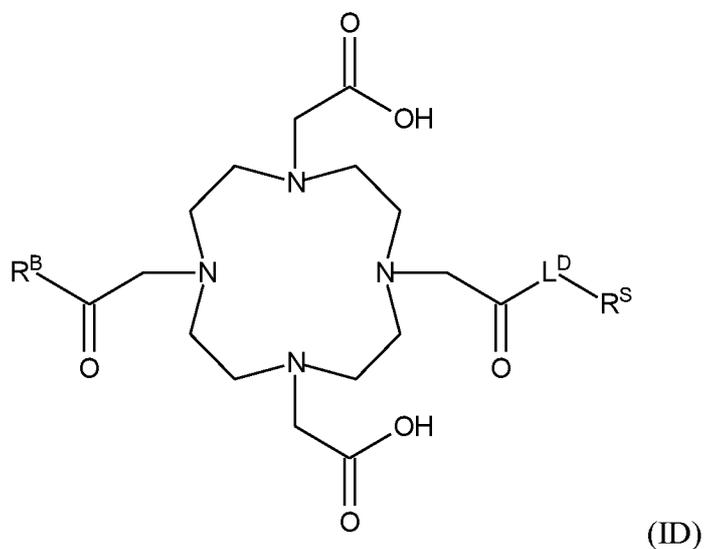
R⁷ представляет собой -COOH;

и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где группа, содержащая SiFA-группировку R^S представляет собой группу формулы (R-3a), (R-3b), (R-3c) или (R-3d), предпочтительно формулы (R-3a) или (R-3b):



10. Соединение по любому из пп. 1-9, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (ID) или (IE):



где

R^B и R^S являются такими, как определено в любом из пп. 1-9;

L^D представляет собой двухвалентную связывающую группу;

L^T представляет собой трехвалентную связывающую группу; и

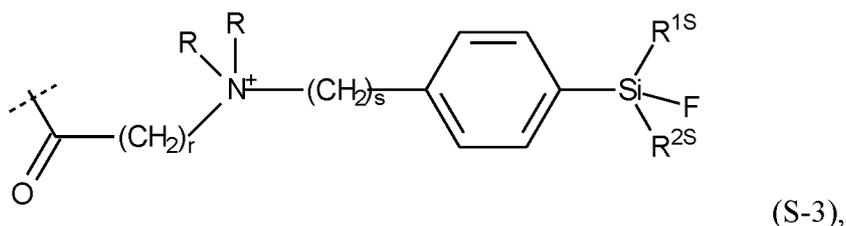
R^H представляет собой гидрофильную модифицирующую группу.

11. Соединение по п. 9 или 10, где

R^B представляет собой группировку, которая может быть получена из агониста рецептора или антагониста рецептора, выбранного из следующих: Tyr³-Октреотат (ТАТЕ, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-OH), Thr⁸-Октреотид (АТЕ),

Phe¹-Tyr³-Октреотид (ТОС, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), NaI³-Октреотид (НОС, Н-D-Phe-цикло(L-Cys-L-1-NaI-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-ол), 1-NaI³,Thr⁸-Октреотид (НОСАТЕ), BzThi³-Октреотид (ВОС), BzThi³,Thr⁸-Октреотид (ВОСАТЕ), JR11 (Н-L-Сра-цикло(D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂), BASS (Н-L-Phe(4-NO₂)-цикло(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH₂) и KE121 (цикло(D-Dab-L-Arg-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe); и

R^S представляет собой группу формулы (S-3):

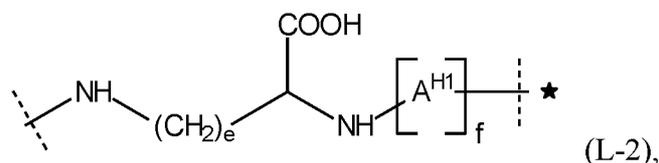


где

r равно 1, 2 или 3, s равно целому числу от 1 до 6,

R независимо представляет собой C1-Сбалкил, R^{1S} и R^{2S} оба представляют собой *трет*-бутил; и где пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

12. Соединение по любому из пп. 8-11, где двухвалентная связывающая группа L^D представляет собой группу формулы (L-2):



где

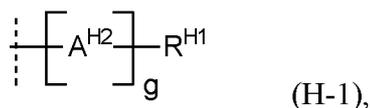
e равно целому числу от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4,

f равно целому числу от 0 до 5, предпочтительно 0 или 1,

A^{H1} представляет собой, независимо в каждом случае когда f больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу в дополнение к ее -NH₂ и ее -COOH функциональной группе,

пунктирные линии означают связи, которые присоединяют данную группу к соседним группам, и связь, дополнительно отмеченная звездочкой, присоединена к R^S или R^T, соответственно.

13. Соединение по любому из пп. 8-12, где гидрофильная модифицирующая группа -R^H представляет собой группу формулы (H-1):



где

g равно целому числу от 0 до 5, предпочтительно от 1 до 3,

A^{H2} представляет собой, независимо в каждом случае когда f больше 1, аминокислотное звено, полученное из гидрофильной аминокислоты, которая содержит дополнительную гидрофильную функциональную группу в дополнение к ее -NH₂ и ее -COOH функциональной группе,

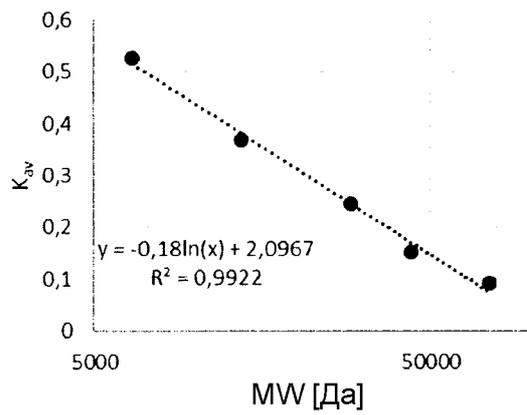
R^{H1} выбран из концевого атома водорода, присоединенного к аминокислотному звену A^{H2}, ацетильной группы или гидрофильного звена, выбранного из углеводной группы, звена поливалентного спирта и звена поливалентной карбоновой кислоты, и

пунктирная линия означает связь, с помощью которой данная группа присоединена к остальной части соединения.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где радиоактивный или нерадиоактивный катион хелатного соединения выбран из катионов ⁴³Sc, ⁴⁴Sc, ⁴⁷Sc, ⁵¹Cr, ^{52m}Mn, ⁵⁵Co, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵²Fe, ⁵⁶Ni, ⁵⁷Ni, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga, ⁸⁹Zr, ⁹⁰Y, ⁸⁶Y, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ⁹⁷Ru, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹Ag, ^{110m}In, ¹¹¹In, ^{113m}In, ^{114m}In, ^{117m}Sn, ¹²¹Sn, ¹²⁷Te, ¹⁴²Pr, ¹⁴³Pr, ¹⁴⁷Nd, ¹⁴⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵¹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵⁵Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁶Eu, ¹⁵⁷Gd, ¹⁵⁵Tb, ¹⁶¹Tb, ¹⁶⁴Tb, ¹⁶¹Ho, ¹⁶⁶Ho, ¹⁵⁷Dy, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁰Er, ¹⁶⁵Er, ¹⁶⁹Er, ¹⁷¹Er, ¹⁶⁶Yb, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁷Tm, ¹⁷²Tm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ^{186g}Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁸W, ¹⁹¹Pt, ^{195m}Pt, ¹⁹⁴Ir, ¹⁹⁷Hg, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²¹²Pb, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ²²⁵Ac, ²²⁶Th и ²²⁷Th и из катионов их нерадиоактивных изотопов, или представляет собой катионную молекулу, содержащую ¹⁸F или ¹⁹F, такую как ¹⁸F-[AlF]²⁺, и предпочтительно выбран из катиона ⁶⁸Ga, ⁹⁰Y или ¹⁷⁷Lu и из катионов радиоактивных изотопов Ga, Y или Lu.

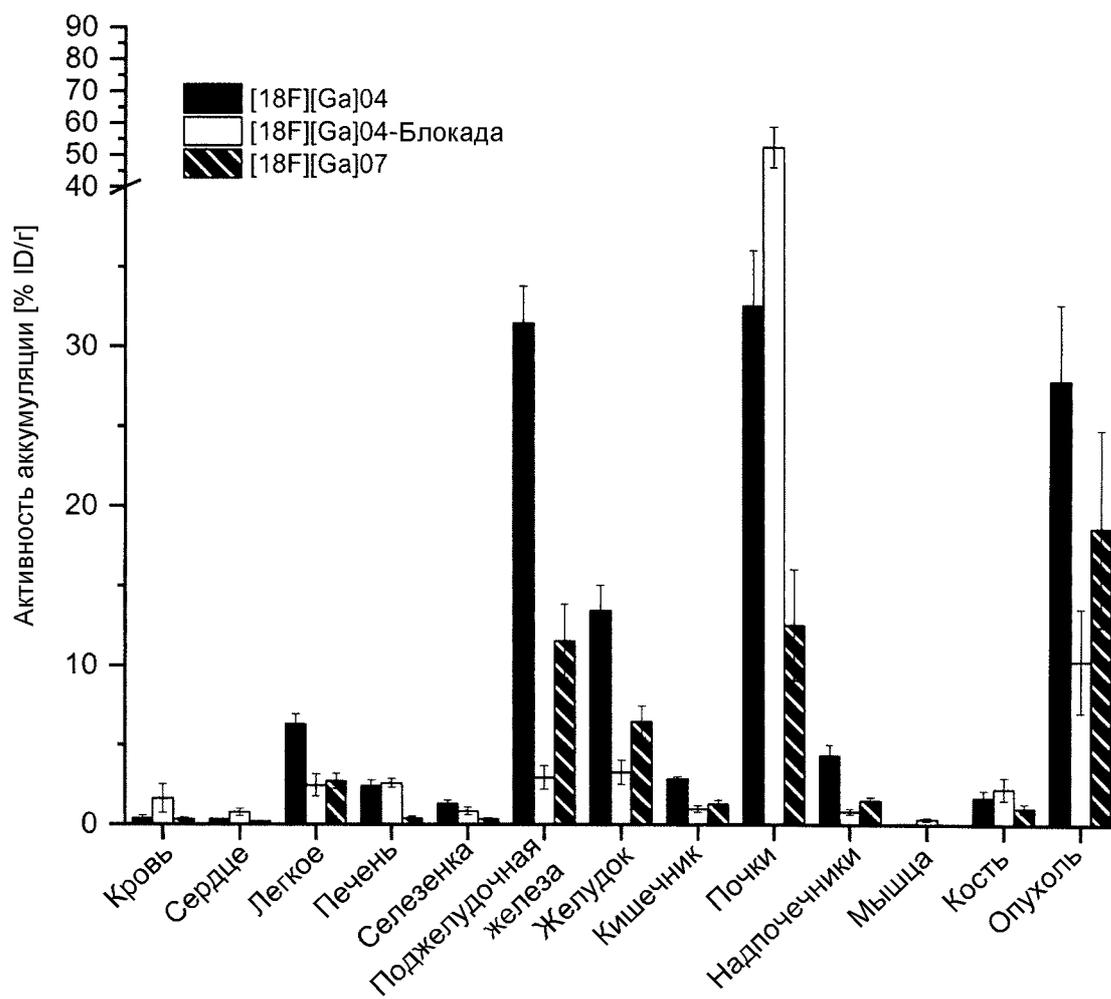
15. Фармацевтическая или диагностическая композиция, содержащая или состоящая из одного или более соединений по любому из пп. 1-14.

1 Лигандные соединения, содержащие хелатирующую группу в качестве мостиковой группы



референсный белок	MW	t_R	V	K_{av}
голубой декстран 2000		10,034	8,027	
кональбумин	75000	11,859	9,487	0,0914
овальбумин	44000	13,034	10,427	0,1503
карбоангидраза	29000	14,912	11,930	0,2443
рибонуклеаза А	13700	17,398	13,918	0,3688
апротинин	6500	20,531	16,425	0,5257

Фиг. 1



Фиг. 2