

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490354 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.13(51) Int. Cl. A61K 51/04 (2006.01)  
A61K 31/547 (2006.01)  
C07D 265/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.09.01

## (54) ИНГИБИТОР ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111018447.8; 202111649840.7;  
202210488768.2(72) Изобретатель:  
Ван Мэнчжэ, Чжоу Шуньгуан, Юй  
Лян, Ван Лидун, Чжао Либо, Сунь  
Циюнь, Го Фэйху, Ли Синь (CN)

(32) 2021.09.01; 2021.12.30; 2022.05.06

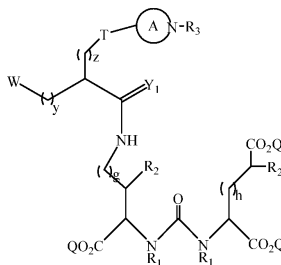
(33) CN

(86) PCT/CN2022/116453

(87) WO 2023/030434 2023.03.09

(74) Представитель:  
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,  
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)(71) Заявитель:  
ТЯНЬЦЗИНЬ ХЭНЖУЙ МЕДСИН  
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.  
(CN)

(57) Изобретение относится к ингибитору простатического специфического мембранного антигена и его фармацевтическому применению. В частности, настоящее изобретение относится к области радиофармацевтики и относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202490354

202490354

A1

## ИНГИБИТОР ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области радиофармацевтики и, в частности, относится к ингибитору простатического специфического мембранного антигена (PSMA) и его фармацевтическому применению.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) стал вторым наиболее распространенным раком у мужчин и уступает только раку легких с точки зрения заболеваемости и смертности с почти 1,6 миллионами новых случаев во всем мире каждый год. Хотя в 2018 году с раком предстательной железы было связано 366 тысяч смертей, смертность от рака предстательной железы во многих развитых странах снижается, в первую очередь из-за широкораспространенного применения анализов крови на простатический специфический антиген (PSA). Считается, что PSA произвел революцию в скрининге РПЖ, поскольку он является достоверным индикатором рецидивов, возникающих после начального лечения, такого как радикальная простатэктомия (РП) или местная лучевая терапия (ЛТ). Это болезненное состояние, определяемое как биохимический рецидив (BCR), характеризуется повышением уровня PSA, возникающего после начального лечения РПЖ.

За последние несколько десятилетий в клинической практике были внедрены новые диагностические/прогностические инструменты, в частности, визуализирующие исследования, для обеспечения более качественного сопровождения для диагностики и лечения рака предстательной железы у пациентов и преодоления некоторых ограничений измерения уровня PSA. В настоящее время клинические методы визуализирующих исследований включают трансректальное ультразвуковое исследование (TRUS) для направления биопсии и размещения частиц для брахитерапии, магнитно-резонансную визуализацию (MRI) и компьютерную томографию (КТ) для определения стадии рака предстательной железы и выявления метастазов и распространения, а также визуализирующее исследование кости для оценки метастазов в кости. Эти традиционные

методы визуализирующих исследований менее чувствительны и специфичны при обнаружении ранних/небольших рецидивов или метастазов, таких как метастазы в лимфатические узлы и склеротические метастазы в костях. За последние несколько лет методы рентгенологических визуализирующих исследований и использование радиофармацевтических препаратов сыграли важную роль в диагностике и лечении заболеваний мочеполовой системы, особенно РПЖ.

Новые средства обнаружения, пригодные для определения стадии, диагностики и классификации заболевания, несомненно, имеют решающее значение для мониторинга рецидивов и оценки эффективности. При постоянном использовании научных открытий и технологических усовершенствований исследователи изучили новые биохимические пути и клеточные структуры, которые могут служить мишенями для лечения заболевания. Среди них простатический специфический мембранный антиген (PSMA) приобретает все большее значение в качестве мишени для специфического действия лекарственных средств, особенно радиофармацевтических препаратов.

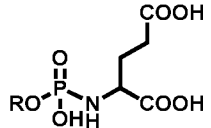
PSMA, также известный как фолат-гидролаза I (FOLH1) или глутамат карбоксипептидаза II (GCP II), представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа из 750 аминокислот, который в некоторой степени экспрессируется в здоровых тканях человека, таких как слезные и слюнные железы, эпидидимис, яичники, нормальный эпителий предстательной железы человека, центральная нервная система (ЦНС), а также астроциты и клетки Шванна в пределах щеточной каемки тощей кишки тонкого кишечника. PSMA обладает двумя основными ферментативными функциями: гидролитическое расщепление  $\gamma$ -биглутаминовой кислоты из поли  $\gamma$ -глутамилфолата и протеолиз нейропептида N-ацетил-L-аспартил-L-глутаминовой кислоты (NAAG). В дополнение к наличию ферментативных функций PSMA также положительно регулируется (в 1000 раз выше физиологического уровня) и сильно экспрессируется в клетках рака предстательной железы, особенно при кастрационно-резистентном и метастатическом раке предстательной железы, а также в метастатических опухолевых тканях лимфатических узлов, костей, прямой кишки и легких. Наблюдается значительное увеличение экспрессии PSMA в новых кровеносных сосудах опухолевых тканей, и уровень его экспрессии значительно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, метастатическим потенциалом и чувствительностью к гормональному лечению. Данные исследований показывают, что

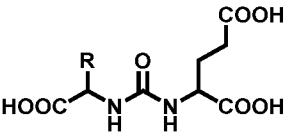
PSMA высоко экспрессируется почти во всех тканях рака предстательной железы. Это делает PSMA потенциальной мишенью, которая является высокочувствительной и высокоспецифичной для метастатических очагов рака предстательной железы, что является идеальным биомаркером; кроме того, он может использоваться в таргетной радионуклидной терапии для лечения распространенного рака. За последние несколько десятилетий разработка новых радиофармацевтических препаратов, нацеленных на PSMA, в основном шла двумя разными путями.

Первоначально исследования были сосредоточены главным образом на структуре макромолекулярного белка PSMA, обеспечивая специфические моноклональные антитела к эпитомам PSMA. Первым клинически используемым радиоиндикатором, нацеленным на PSMA, был [ $^{111}\text{In}$ ]-капромаб пендетид под торговой маркой ProstaScint<sup>TM</sup>, который был одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) в качестве визуализирующего средства для PSMA в 1997 году. Капромаб (7E11-C5) представляет собой моноклональное антитело, разработанное на основе клеточной мембраны клетки рака предстательной железы человека LNCaP и меченное индием-111 с использованием диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA) в качестве хелатирующего агента. Другие лекарственные средства второго поколения на основе нацеленных на PSMA моноклональных антител и производных антител в настоящее время находятся в стадии разработки, при этом J591 является наиболее широко изученным на сегодняшний день. Такое деиммунизированное моноклональное антитело обладает высокой аффинностью к живым клеткам, которые экспрессируют PSMA на своих мембранах. Это позволяет преодолеть основные ограничения капромаба, который может эффективно нацеливаться на PSMA только через разрушение клеточной мембраны и приводит к длительному удержанию радиоактивности в нецелевых органах. Будучи связанным с металл-хелатирующим агентом, 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислотой (DOTA), J591 успешно используется при введении метки, диагностике и лечении с использованием радиоактивных металлических элементов, таких как  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{225}\text{Ac}$ . Однако антитела имеют серьезные ограничения в качестве клинически традиционного средства молекулярной визуализации, поскольку для их метаболизации *in vivo* требуется относительно много времени (обычно 3-7 дней), чтобы уменьшить фон кровообращения и, таким образом, достичь адекватного соотношения

сигнал/шум; их размер также ограничивает их проникновение в опухоли.

Поскольку была установлена кристаллическая структура PSMA, различные ингибиторы PSMA с низкой молекулярной массой и потенциалом в качестве радиофармацевтических препаратов были синтезированы и оценены на основе ферментативных функций PSMA. Лиганды с низкой молекулярной массой легче получать в больших масштабах, чем антитела, и они обладают хорошими фармакокинетическими свойствами (такими как биодоступность и биологический период полувыведения). Среди

них глутаминовая кислота-фосфорамиды (  ) и глутаминовая кислота-

уреидопроизводные (  ) являются двумя широко исследуемыми

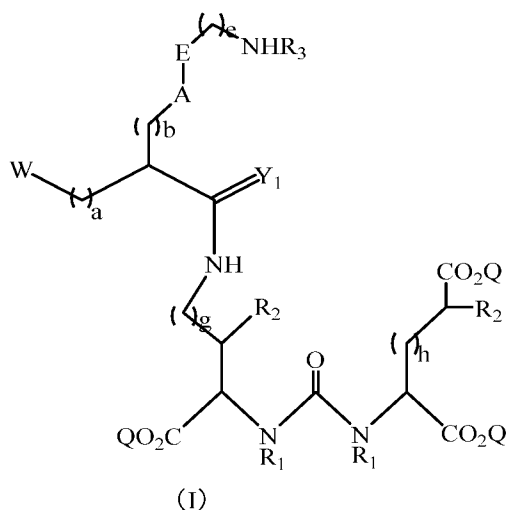
классами химических соединений, и было изучено использование соответствующих ингибиторов PSMA в ядерной медицине. Среди этих соединений ингибиторы на основе уреидопроизводных являются наиболее часто используемыми в настоящее время молекулами, нацеленными на PSMA. В 2021 году FDA одобрило использование [<sup>18</sup>F]DCFPyL для ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)-визуализации рака предстательной железы; он имеет не только короткое время пребывания в крови, но также высокую аффинность в отношении связывания с PSMA и, таким образом, относительно высокое поглощение опухолью. [<sup>18</sup>F]PSMA-1007, другой радиоактивный лиганд, меченный F-18, обладает хорошими характеристиками связывания и интернализации *in vitro* и имеет относительно высокое специфическое поглощение *in vivo*. Кроме того, по сравнению с другими известными лигандами PSMA, PSMA-1007 обладает уникальным биораспределением и почти исключительно выводится гепатобилиарным путем. Это означает, что он способствует выявлению метастатических рецидивов РПЖ в лимфатических узлах на основе радиоактивности мочи или выявлению местных рецидивов в мочевом пузыре. Наиболее широко используемым меченым Ga-68 PSMA-специфическим индикатором является [<sup>68</sup>Ga]PSMA-11 (также известный как [<sup>68</sup>Ga]Glu-Urea-Lys(Ahx)-HBED-CC), который в структуре содержит фармакофор на основе мочевины и комплекс [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC и способен непосредственно взаимодействовать с гидрофобным карманом связывания S1 PSMA. [<sup>68</sup>Ga]PSMA-11 быстро выводится из крови

и нецелевых органов, слабо накапливается в печени и имеет высокоспецифическое поглощение в органах и опухолях, которые значительно экспрессируют PSMA. Кроме того, Benešová et al. сообщили о синтезе и доклинической оценке лиганда PSMA-617. PSMA-617 представляет собой тераностический лиганд. Хелатирующий агент DOTA связан с фармакофором Glu-Urea-Lys через содержащий нафталин линкер. Меченный Lu-177 PSMA-617 обладает высокой аффинностью связывания и интернализирующими свойствами, относительно высокой степенью поглощения опухолью в более поздний момент времени и относительно низким накоплением в селезенке и выводится из почки с относительно высокой эффективностью.

Несмотря на наличие сообщений о разработке большого количества ингибиторов PSMA, среди пациентов с раком предстательной железы сохраняется значительная потребность в более эффективных лекарственных средствах, нацеленных на PSMA. Следовательно, разработка ингибитора PSMA, который является стабильным *in vivo* и имеет более высокую аффинность и специфичность, имеет большую научную ценность, и такой ингибитор имеет широкий спектр перспектив применения.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H;  
каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1-4</sub> алкила, и

предпочтительно оба из них представляют собой H; причем указанный C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

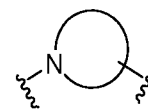
Q, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> в каждом случае могут быть одинаковыми или различными;

R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub> алкила, 6-10-членного арила и 5-12-членного гетероарила; причем указанный C<sub>1-6</sub> алкил, 6-10-членный арил или 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

Y<sub>1</sub> представляет собой S или O, предпочтительно O;

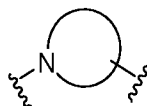
A выбран из группы, состоящей из -NR<sub>4</sub>(CO)-, -NR<sub>4</sub>(SO<sub>2</sub>)-, -NR<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)- и отсутствующего;

E выбран из группы, состоящей из 3-12-членного циклоалкила,



и

отсутствующего, причем указанный



представляет собой гетероциклил или

гетероарил, содержащий один или более атомов N, где указанный 3-12-членный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

когда A выбран из группы, состоящей из -NR<sub>4</sub>(CO)- и отсутствующего, E не представляет собой циклогексан;

W выбран из группы, состоящей из 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила и 5-12-членного гетероарила; причем указанный C<sub>3-12</sub> циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил или 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

заместители R выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидроксид, сульфгидрида, -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, оксо, тио, -C(O)R<sub>k</sub>, -C(O)OR<sub>k</sub>, -S(O)R<sub>k</sub>, -S(O)OR<sub>k</sub>, -S(O)(O)R<sub>k</sub>, -S(O)(O)OR<sub>k</sub>, -C(S)R<sub>k</sub>, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтиоэфирной группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

каждый из R<sub>i</sub> и R<sub>j</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,

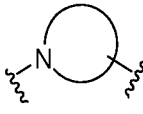
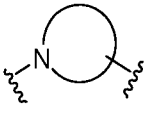
гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; R<sub>k</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидрокси и -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, где указанный алкил, алкокси или галогеналкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, водорода, сульфгидрила, -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, оксо, тио, карбоксила, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтиоэфирной группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

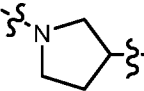
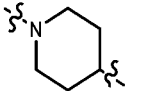
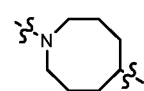
каждый из a, b, e, g и h независимо представляет собой целое число от 0 до 6;

когда A и E оба отсутствуют, W не является нафтилом;

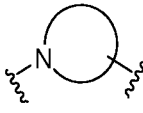
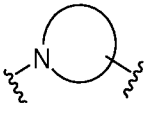
R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой -NH(CO)-, и E выбран

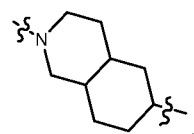
из  ; причем указанный  представляет собой гетероциклил, содержащий один или более атомов N, и указанный гетероциклил предпочтительно представляет собой 3-12-членный гетероциклил, более предпочтительно 3-8-членный

моногетероцикл и наиболее предпочтительно ,  или .

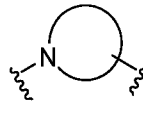
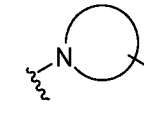
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой -NH(CO)-, и E выбран

из  ; причем указанный  представляет собой гетероциклил, содержащий один или более атомов N, представляющий собой 5-12-членный

конденсированный гетероциклил, предпочтительно ,  или

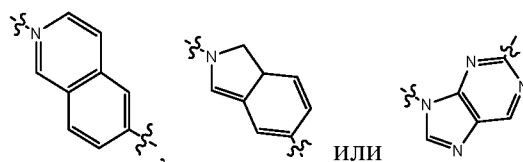


В некоторых вариантах осуществления A представляет собой -NH(CO)-, и E выбран

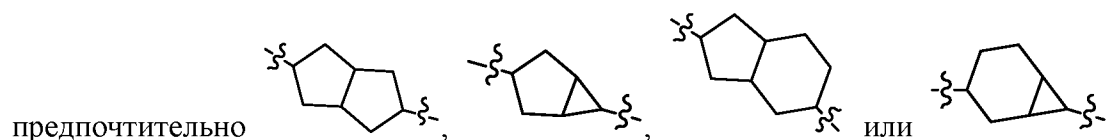
из  ; причем указанный  представляет собой гетероарил, содержащий один или более атомов N, представляющий собой 5-12-членный



конденсированный гетероарил, предпочтительно



В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила и не представляет собой циклогексан; причем указанный 3-12-членный циклоалкил представляет собой 5-12-членный конденсированный циклоалкил,

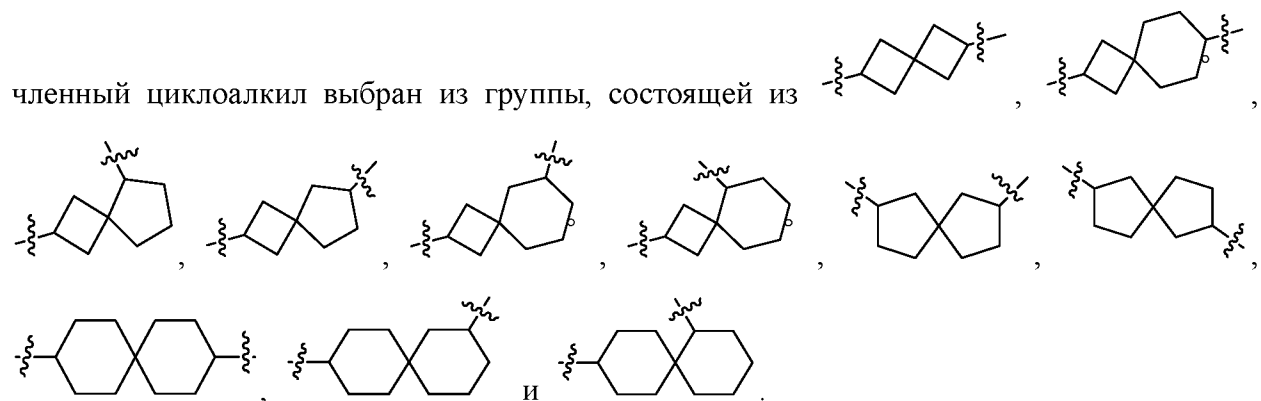


В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , е представляет собой 1, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила; причем указанный 3-12-членный циклоалкил представляет собой спироциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , е представляет собой 1, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила; причем указанный 3-12-членный циклоалкил представляет собой 5-12-членный моноспироциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , е представляет собой 1, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила; причем указанный 3-12-членный циклоалкил представляет собой 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный или 6-членный/6-членный моноспироциклоалкил.

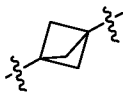
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , е представляет собой 1, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила; причем указанный 3-12-

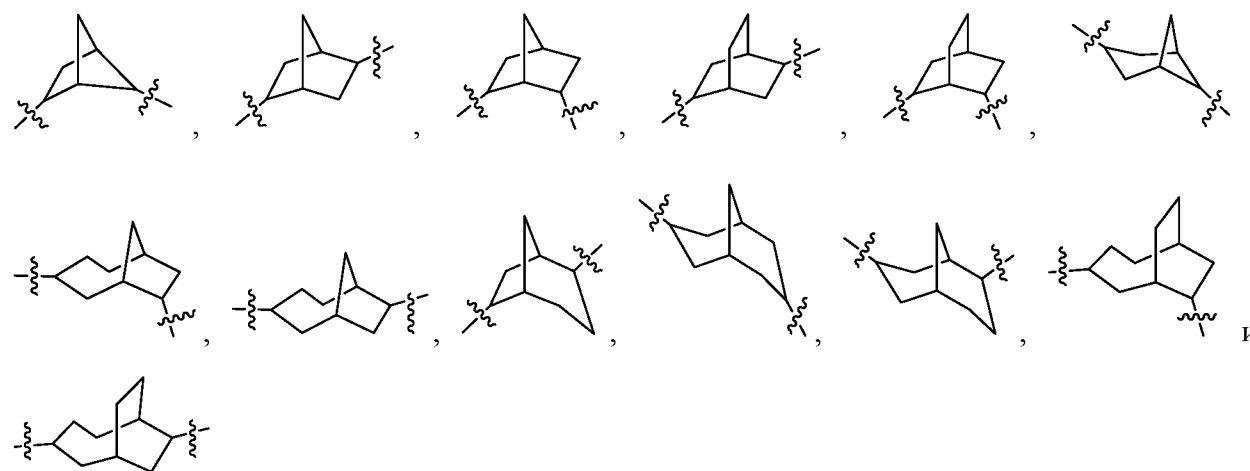


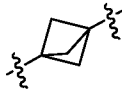
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , е представляет собой 1, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила; причем указанный 3-12-

членный циклоалкил представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой -NH(CO)-, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила; причем указанный 3-12-членный циклоалкил представляет собой мостиковый циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой -NH(CO)-, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из ,



В некоторых вариантах осуществления А представляет собой -NH(CO)-, и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила, представляющего собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой -NH(CO)-, и Е отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, а представляет собой 1, и W выбран из группы, состоящей из фенила и нафтила.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, а представляет собой 1, и W представляет собой нафтил.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, Q

представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, каждый R<sub>1</sub> независимо представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, h выбран из группы, состоящей из 1 и 2.

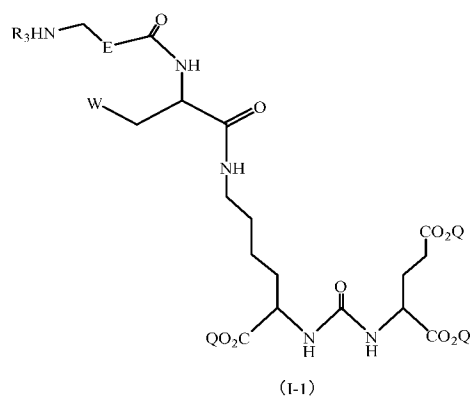
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, h представляет собой 1.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, g выбран из группы, состоящей из 3 и 4.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, g представляет собой 3.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, a представляет собой 1, W представляет собой нафтил, и каждый из Q, R<sub>2</sub> и R<sub>1</sub> независимо представляет собой H.

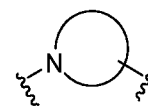
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, представленное формулой (I-1), или его фармацевтически приемлемую соль



где:

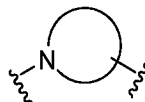
Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H, и в каждом случае он может быть одинаковым или различным;

E выбран из группы, состоящей из 3-12-членного циклоалкила,



и

отсутствующего, причем указанный



представляет собой гетероцикл, содержащий один атом N, где указанный 3-12-членный циклоалкил или гетероцикл, содержащий один атом N, необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным, и указанный 3-12-членный циклоалкил не является циклогексаном; указанный 3-12-членный циклоалкил предпочтительно представляет собой конденсированный циклоалкил; указанный гетероцикл, содержащий один атом N, предпочтительно представляет собой 6-членное кольцо;

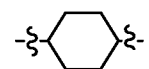
W выбран из 6-10-членного арила, причем указанный 6-10-членный арил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

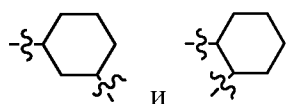
заместители R выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидрокси и сульфгидрила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

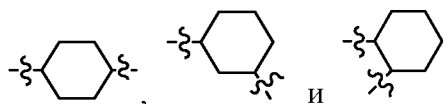
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-1), или его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой фенил или нафтил.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли A представляет собой -NH(SO<sub>2</sub>)-, и E выбран из C<sub>3-12</sub> циклоалкила, предпочтительно из 3-8-членного циклоалкила, более предпочтительно из циклогексана и наиболее предпочтительно из группы, состоящей из

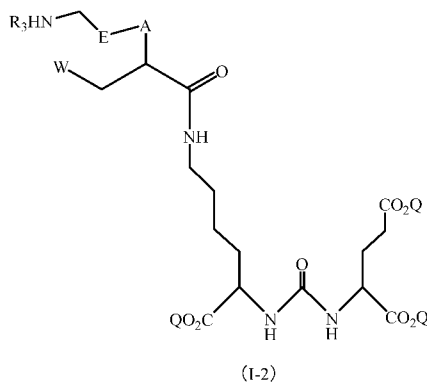




В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли А представляет собой  $-N(CH_2)-$ , и Е выбран из 3-12-членного циклоалкила, предпочтительно из 3-12-членного циклоалкила, более предпочтительно из циклогексана и наиболее предпочтительно из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (I-2), или его фармацевтически приемлемую соль



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H, и в каждом случае он может быть одинаковым или различным;

А выбран из группы, состоящей из  $-NH(SO_2)-$  и  $-N(CH_2)-$ ;

Е выбран из группы, состоящей из 3-12-членного циклоалкила и отсутствующего, где указанный 3-12-членный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

W выбран из 6-10-членного арила, причем указанный 6-10-членный арил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

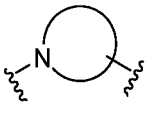
заместители Р выбраны из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила, галогена, дейтерия, гидрокси и сульфгидрила;

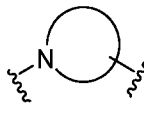
$R_3$  выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

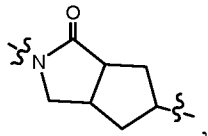
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-

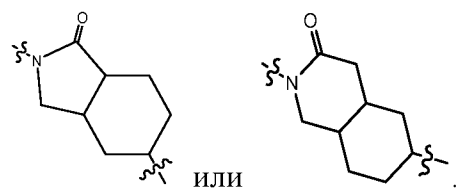
2), или его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой нафтил.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I),

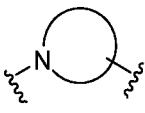
или его фармацевтически приемлемой соли A отсутствует, и E выбран из  ;

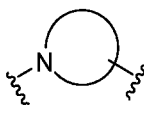
причем указанный  представляет собой 5-12-членный конденсированный

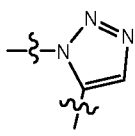
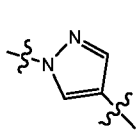
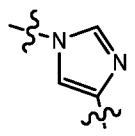
гетероцикл, содержащий один или более атомов N, предпочтительно  ,



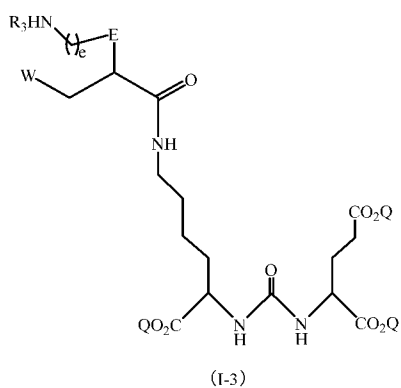
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I),

или его фармацевтически приемлемой соли A отсутствует, и E выбран из  ;

причем указанный  представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий

один или более атомов N, предпочтительно  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (I-3), или его фармацевтически приемлемую соль



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H, и в

каждом случае он может быть одинаковым или различным;

Е выбран из , причем указанный  представляет собой 5-12-

членный конденсированный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, содержащий один или более атомов N; причем указанный 5-12-членный конденсированный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, содержащий один или более атомов N, необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

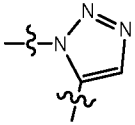
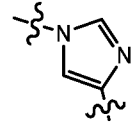
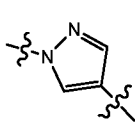
W выбран из 6-10-членного арила, причем указанный 6-10-членный арил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

заместители R выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида и карбонила;

e выбран из группы, состоящей из 0 и 1;

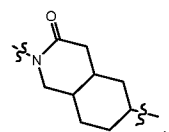
R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-3), или его фармацевтически приемлемой соли E представляет собой 5-12-членный гетероарил, содержащий один или более атомов N, и является незамещенным, и

предпочтительно представляет собой ,  или .

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-3), или его фармацевтически приемлемой соли E представляет собой 5-12-членный конденсированный гетероцикл, содержащий один или более атомов N, причем указанный 5-12-членный конденсированный гетероцикл, содержащий один атом N, замещен

карбонилем и предпочтительно представляет собой ,  или

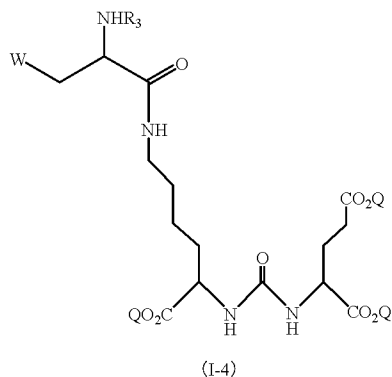


В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-3), или его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой фенил или нафтил.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I),

или его фармацевтически приемлемой соли оба А и Е отсутствуют.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (I-4), или его фармацевтически приемлемую соль



где:

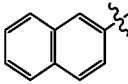
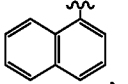
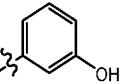
Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H, и в каждом случае он может быть одинаковым или различным;

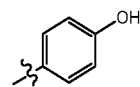
W выбран из группы, состоящей из 6-10-членного арила и 5-12-членного гетероарила; причем указанный 6-10-членный арил или 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями R или является незамещенным;

заместители R выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидроксид и сульфгидрида;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

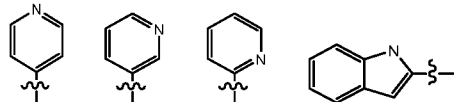


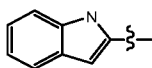
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-4), или его фармацевтически приемлемой соли W выбран из 6-10-членного арила, предпочтительно из группы, состоящей из фенила, нафтила, бифенила и фенилгидрокси, и

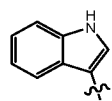

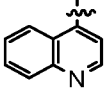
более предпочтительно из группы, состоящей из фенила, , ,  и



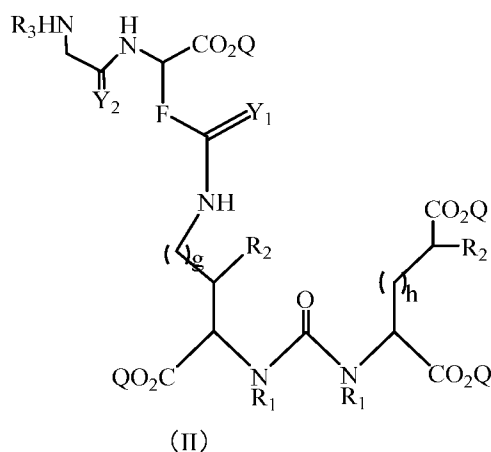
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (I-4), или его фармацевтически приемлемой соли W выбран из 5-12-членного гетероарила, предпочтительно из 5-6-членного гетероарила или конденсированного гетероарила, более предпочтительно из группы, состоящей из индола, пиридина, имидазола и хинолина, и



наиболее предпочтительно из группы, состоящей из , , , ,

,  и .

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, представленному формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H;

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного C<sub>1-4</sub> алкила, и предпочтительно оба из них представляют собой H;

Q, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> в каждом случае могут быть одинаковыми или различными;

F выбран из группы, состоящей из -N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- и -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OG(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

Y<sub>1</sub> и Y<sub>2</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из S и O, предпочтительно из O;

каждый из g, h, n и m независимо выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 6;

G выбран из группы, состоящей из 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила и 5-12-членного гетероарила; причем указанный 3-12-членный циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил или 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

заместители Р выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, оксо, тио, -C(O)R<sub>k</sub>, -C(O)OR<sub>k</sub>, -S(O)R<sub>k</sub>, -S(O)OR<sub>k</sub>, -S(O)(O)R<sub>k</sub>, -S(O)(O)OR<sub>k</sub>, -C(S)R<sub>k</sub>, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтиоэфирной группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного

гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

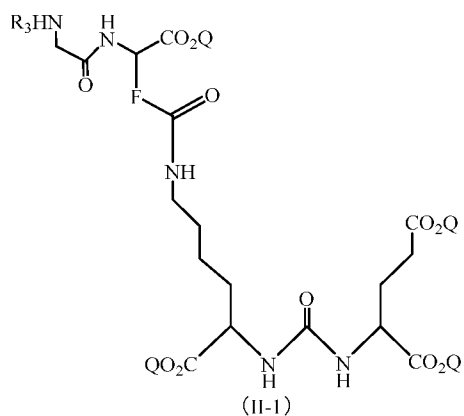
каждый из  $R_i$  и  $R_j$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_k$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  галогеналкила,  $C_1-C_6$  алкокси, гидрокси и  $-NR_iR_j$ , где указанный алкил, алкокси или галогеналкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила, галогена, водорода, сульфгидрила,  $-NR_iR_j$ , оксо, тио, карбоксила, нитро, циано,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  алкилтиоэфирной группы,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_2-C_6$  алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли F выбран из  $-N(CH_2)_n-$ .

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли F выбран из  $-(CH_2)_mOG(CH_2)_n-$ , и G выбран из 6-10-членного арила, предпочтительно из фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), представляет собой соединение, представленное формулой (II-1), или его фармацевтически приемлемую соль



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H, и в каждом случае он может быть одинаковым или различным;

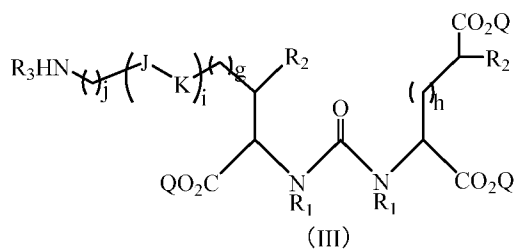
F выбран из группы, состоящей из  $-N(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_mOG(CH_2)_n-$ ;

G выбран из 6-10-членного арила;

каждый из  $n$  и  $m$  независимо выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 6;  
 $R_3$  выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (II-1), G представляет собой фенил.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, представленному формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H;

$R_1$  и  $R_2$  независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного  $C_{1-4}$  алкила, и предпочтительно оба из них представляют собой H;

Q,  $R_1$  и  $R_2$  в каждом случае могут быть одинаковыми или различными;

каждый из  $g$ ,  $h$  и  $j$  независимо выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 6;

$i$  выбран из группы, состоящей из целых чисел от 1 до 3;

J представляет собой линкерную группу, выбранную из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкилена,  $C_3-C_6$  циклоалкилена, арилена и гетероарилена; причем указанные  $C_1-C_6$  алкилен,  $C_3-C_6$  циклоалкилен, арилен и гетероарилен необязательно замещены одним или более заместителями P или являются незамещенными;

заместители P выбраны из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила, галогена, дейтерия, гидрокси, сульфгидрила,  $-NR_iR_j$ , оксо, тио,  $-C(O)R_k$ ,  $-C(O)OR_k$ ,  $-S(O)R_k$ ,  $-S(O)OR_k$ ,  $-S(O)(O)R_k$ ,  $-S(O)(O)OR_k$ ,  $-C(S)R_k$ , нитро, циано,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  алкилтиоэфирной группы,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_2-C_6$  алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

каждый из  $R_i$  и  $R_j$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_k$  независимо выбран из группы, состоящей из

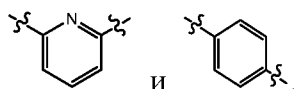
атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидроксид и -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, где указанный алкил, алкокси или галогеналкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, водорода, сульфгидрида, -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, оксо, тио, карбоксила, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтиоэфирной группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

К выбран из группы, состоящей из -NR<sub>5</sub>-(C=O)-, -NR<sub>5</sub>-(C=S)-, -(C=O)-NR<sub>5</sub>- и -(C=S)-NR<sub>5</sub>-;

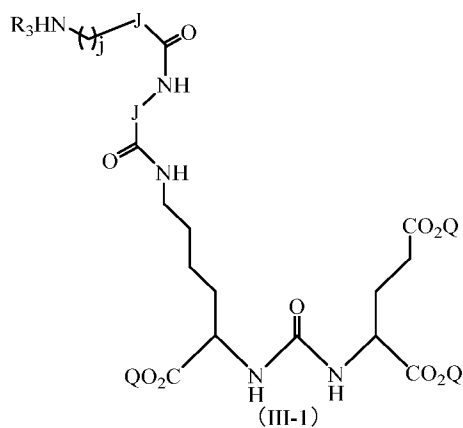
R<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли i выбран из 2, К выбран из -NH-(C=O)-, и J выбран из группы, состоящей из арилена и гетероарилена, предпочтительно из группы, состоящей из пиридина и фенила, и более предпочтительно из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (III), представляет собой соединение, представленное формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемую соль



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H;

J представляет собой линкерную группу, выбранную из группы, состоящей из арилена и гетероарилена; причем указанные арилен и гетероарилен необязательно замещены одним или более заместителями R или являются незамещенными;

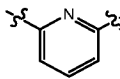
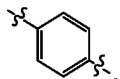
заместители Р выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, оксо и тио;

где Q и J в каждом случае могут быть одинаковыми или различными;

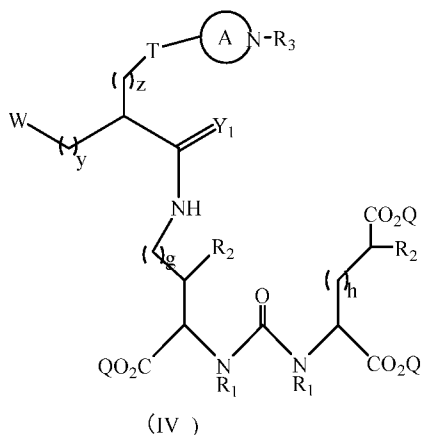
j выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 6;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли J выбран из группы, состоящей из

пиридина и фенила, предпочтительно из группы, состоящей из  и , где J в каждом случае различен, и j выбран из 1.

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли



где:

Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы;

каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1-4</sub> алкила, причем указанный C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

Q, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> в каждом случае могут быть одинаковыми или различными;

Y<sub>1</sub> представляет собой S или O;

T выбран из группы, состоящей из -NR<sub>4</sub>(CO)-, -NR<sub>4</sub>(SO<sub>2</sub>)- и -NR<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)-;

R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub> алкила, 6-10-членного арила и 5-12-членного гетероарила; причем указанный C<sub>1-6</sub> алкил, 6-10-членный арил или 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

кольцо А выбрано из 3-12-членного азотсодержащего гетероциклила, причем указанный 3-12-членный азотсодержащий гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

W выбран из группы, состоящей из 6-10-членного арила и 5-12-членного гетероарила; причем указанный -10-членный арил или 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Р или является незамещенным;

заместители Р выбраны из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, дейтерия, гидроксид, сульфгидрида, -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, оксо, тио, -C(O)R<sub>k</sub>, -C(O)OR<sub>k</sub>, -S(O)R<sub>k</sub>, -S(O)OR<sub>k</sub>, -S(O)(O)R<sub>k</sub>, -S(O)(O)OR<sub>k</sub>, -C(S)R<sub>k</sub>, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтиоэфирной группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

каждый из R<sub>i</sub> и R<sub>j</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; R<sub>k</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидроксид и -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, где указанный алкил, алкокси или галогеналкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, галогена, водорода, сульфгидрида, -NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, оксо, тио, карбоксила, нитро, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтиоэфирной группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из у, z, g и h независимо представляет собой целое число от 0 до 6;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из Н и хелатирующего агента.

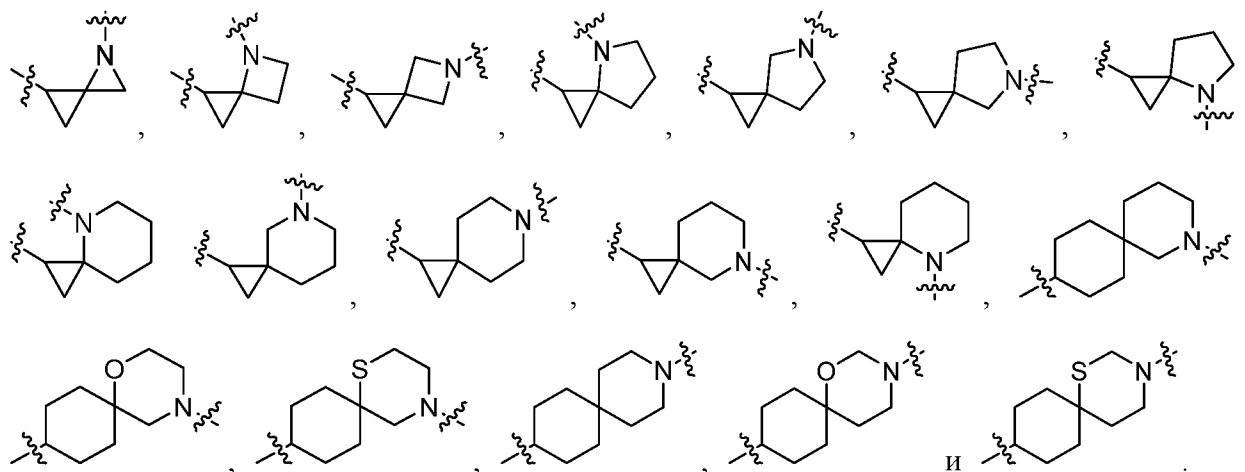
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли Q представляет собой защитную группу; в частности, Q может представлять собой гидроксизащитную группу; причем указанная гидроксизащитная группа включает все группы, которые обычно могут быть использованы в качестве защитных групп для гидроксигрупп, и примеры включают группы, описанные в W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, pp. 16-366, 2007, John Wiley & Sons, INC. Конкретные примеры включают C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, арил C<sub>1-6</sub> алкильную группу, C<sub>1-6</sub> алкокси C<sub>1-6</sub> алкил, ацил, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонил, арилсульфонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, силлил или тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Т представляет собой -NH(CO)-, и кольцо А представляет собой 5-12-членный азотсодержащий спирогетероцикл.

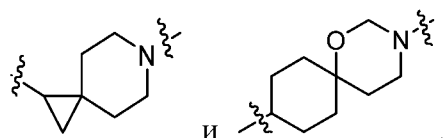
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Т представляет собой -NH(CO)-, и кольцо А выбрано из 5-12-членного азотсодержащего моноспирогетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Т представляет собой -NH(CO)-, и кольцо А выбрано из группы, состоящей из 3-членных/4-членных, 3-членных/5-членных, 3-членных/6-членных, 4-членных/4-членных, 4-членных/5-членных, 4-членных/6-членных, 5-членных/5-членных, 5-членных/6-членных и 6-членных/6-членных азотсодержащих моноспирогетероциклических групп.

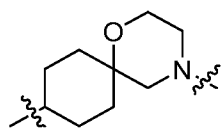
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Т представляет собой -NH(CO)-, и кольцо А выбрано из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Т представляет собой -NH(CO)-, и кольцо А выбрано из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, T представляет собой  $-\text{NH}(\text{CO})-$ , и кольцо A представляет собой



В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, W выбран из 6-10-членного арила.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, W представляет собой нафтил.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании,  $Y_1$  представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем изобретении, Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, Q представляет собой H.

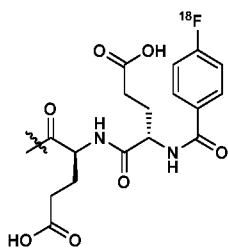
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, каждый из u и h независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представленных в настоящем описании, u представляет собой 1.

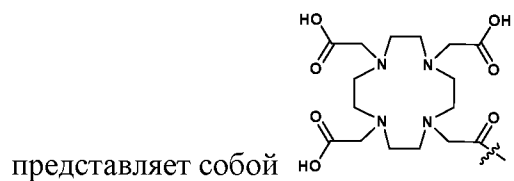
В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном формулой



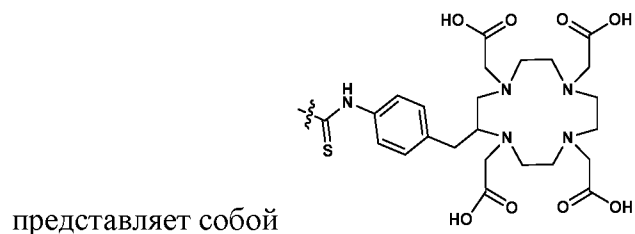




В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутый хелатирующий агент



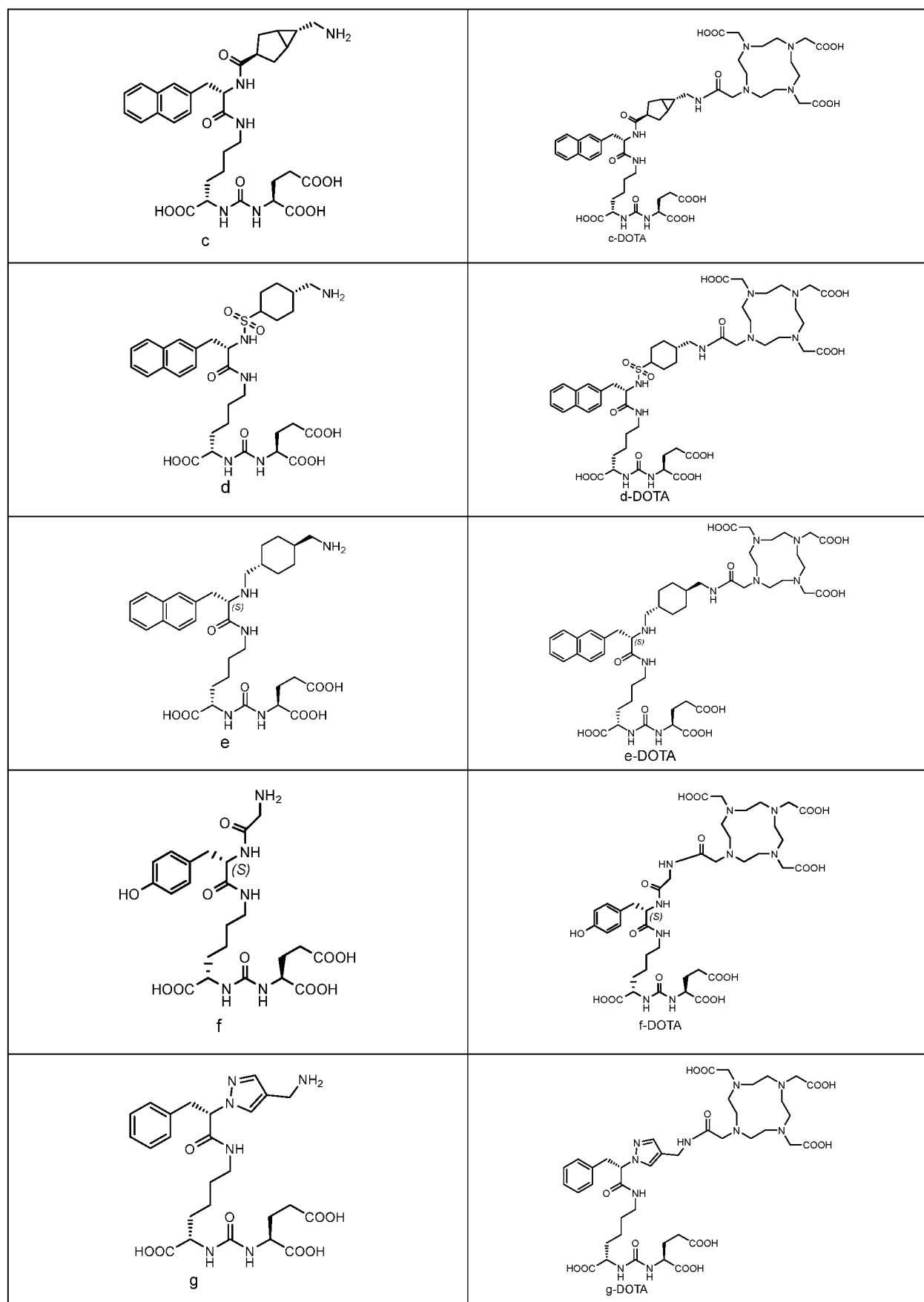
В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутый хелатирующий агент

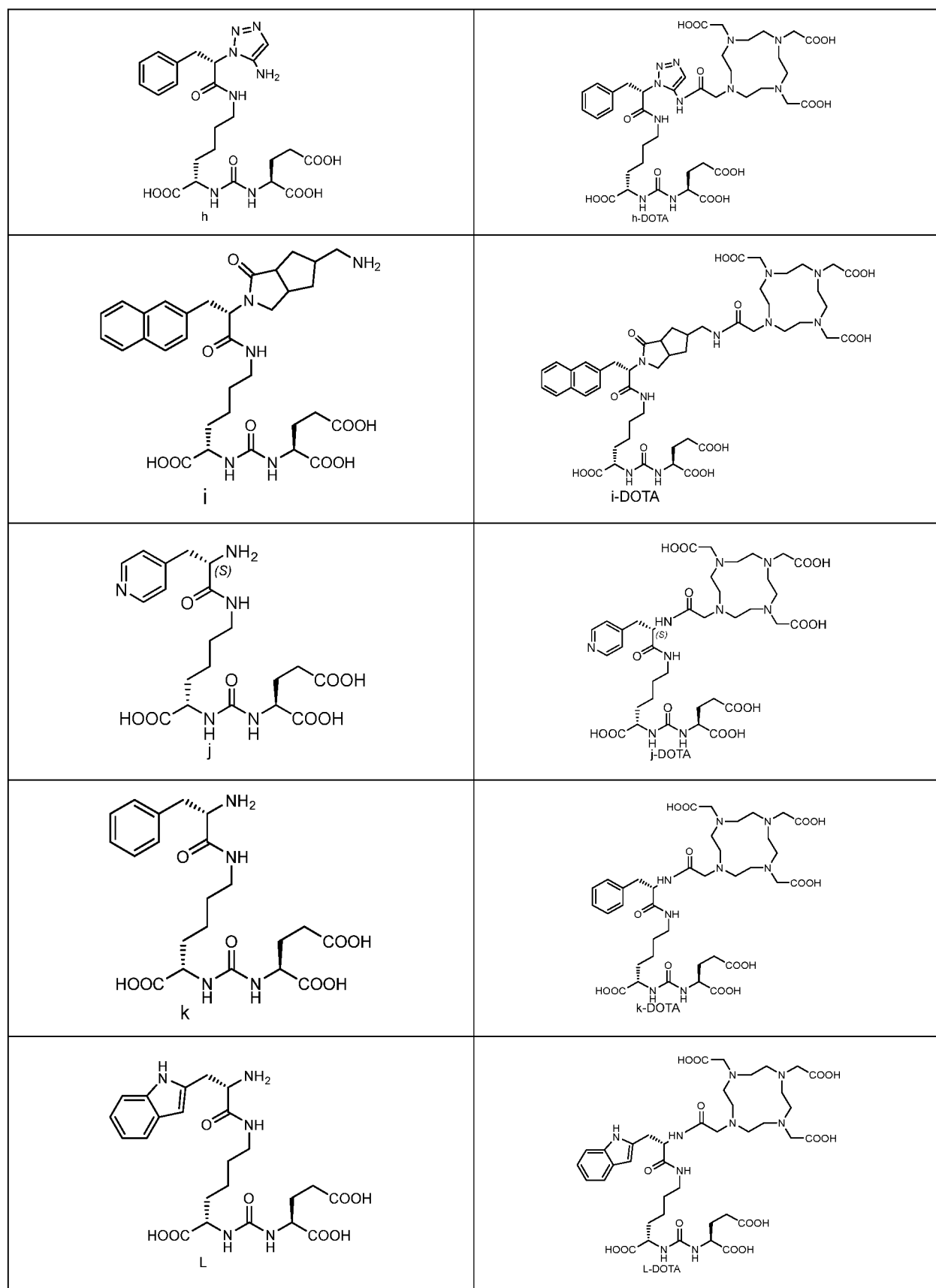


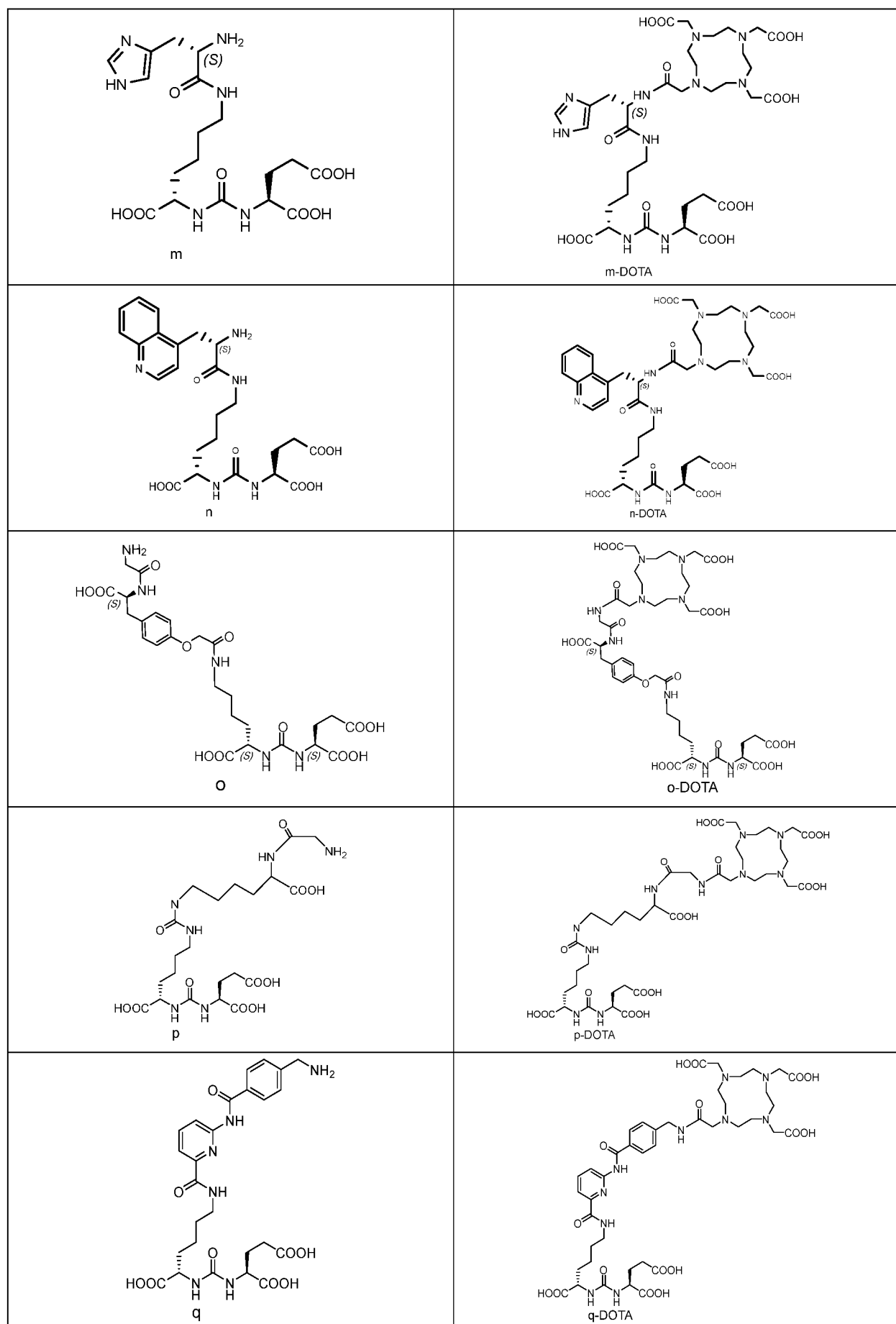
В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые соединения выбраны из Таблицы 1 ниже:

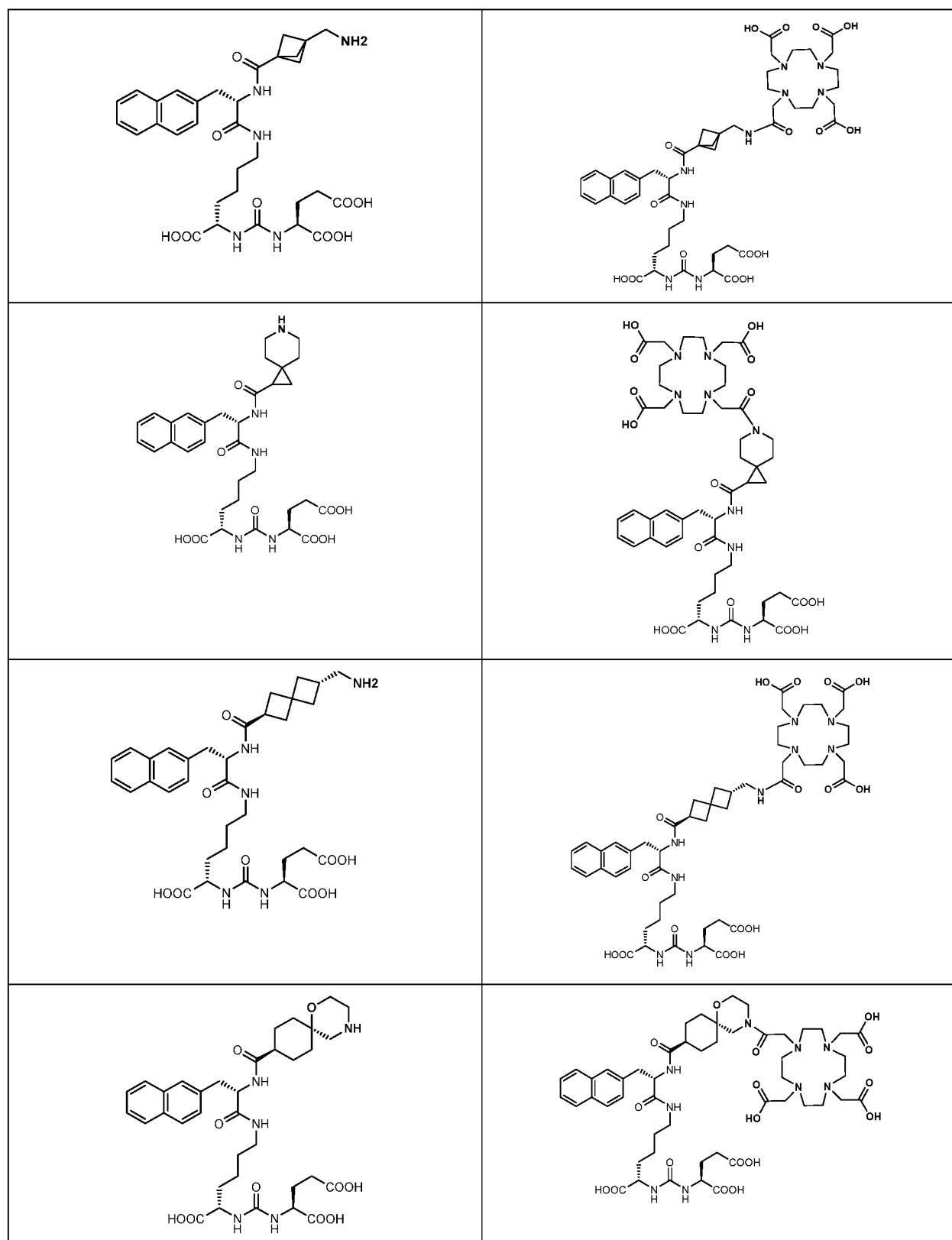
Таблица 1

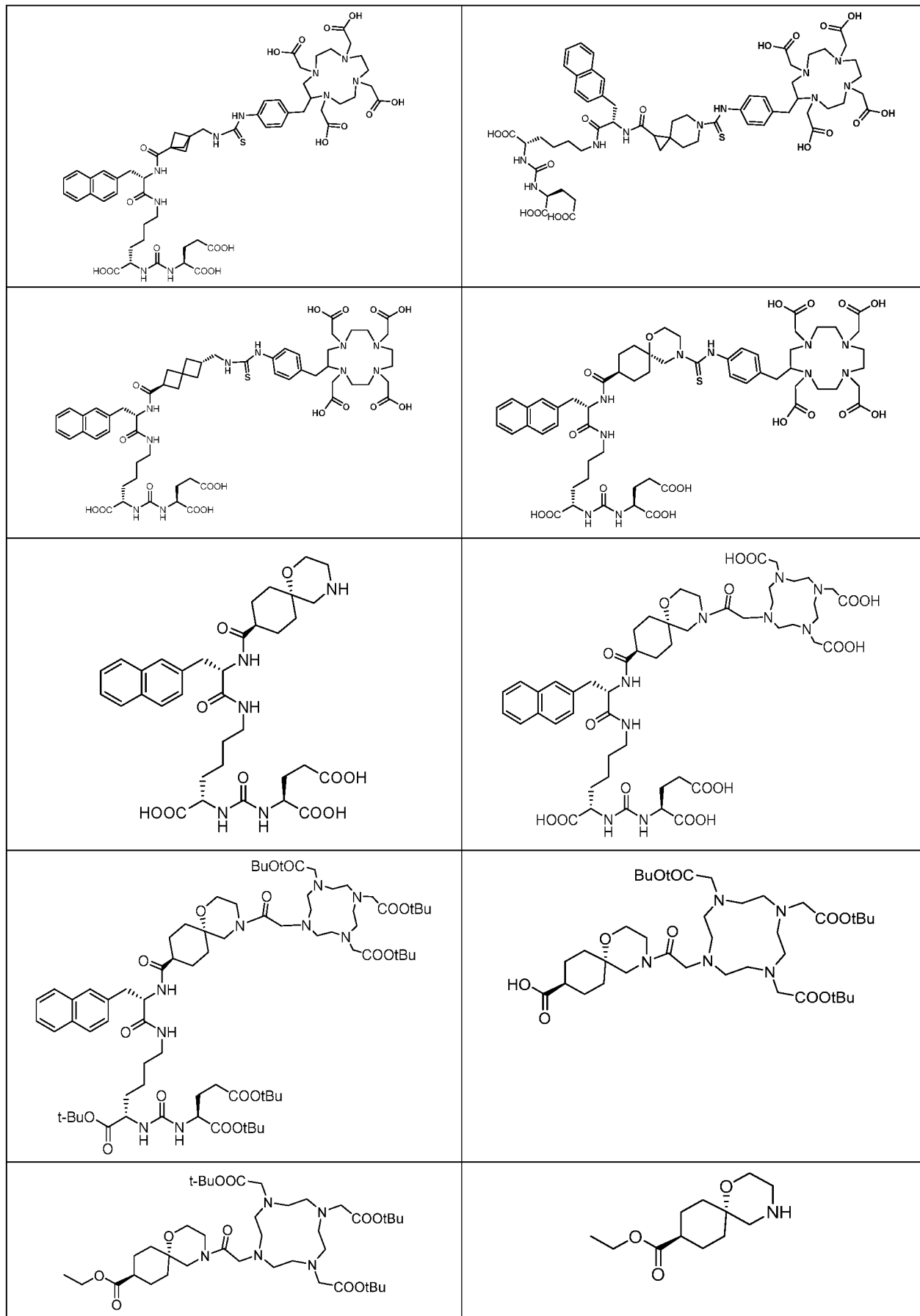
<p style="text-align: center;"><b>a</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>a-DOTA</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>b</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>b-DOTA</b></p>











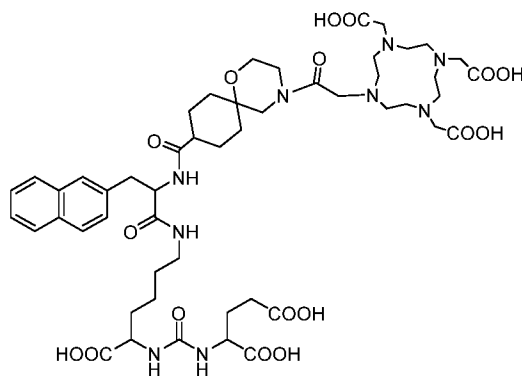
В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутый хелатирующий агент в соответствии с настоящим изобретением содержит радионуклид.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутый радионуклид выбран из по меньшей мере одного из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  и  $^{67}\text{Ga}$ .

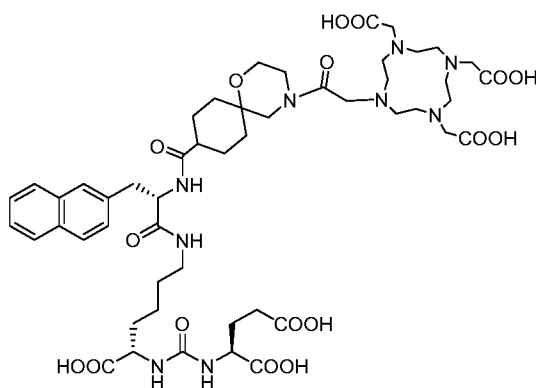
В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутый радионуклид представляет собой  $^{68}\text{Ga}$ .

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутый радионуклид представляет собой  $^{177}\text{Lu}$ .

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представляющему собой

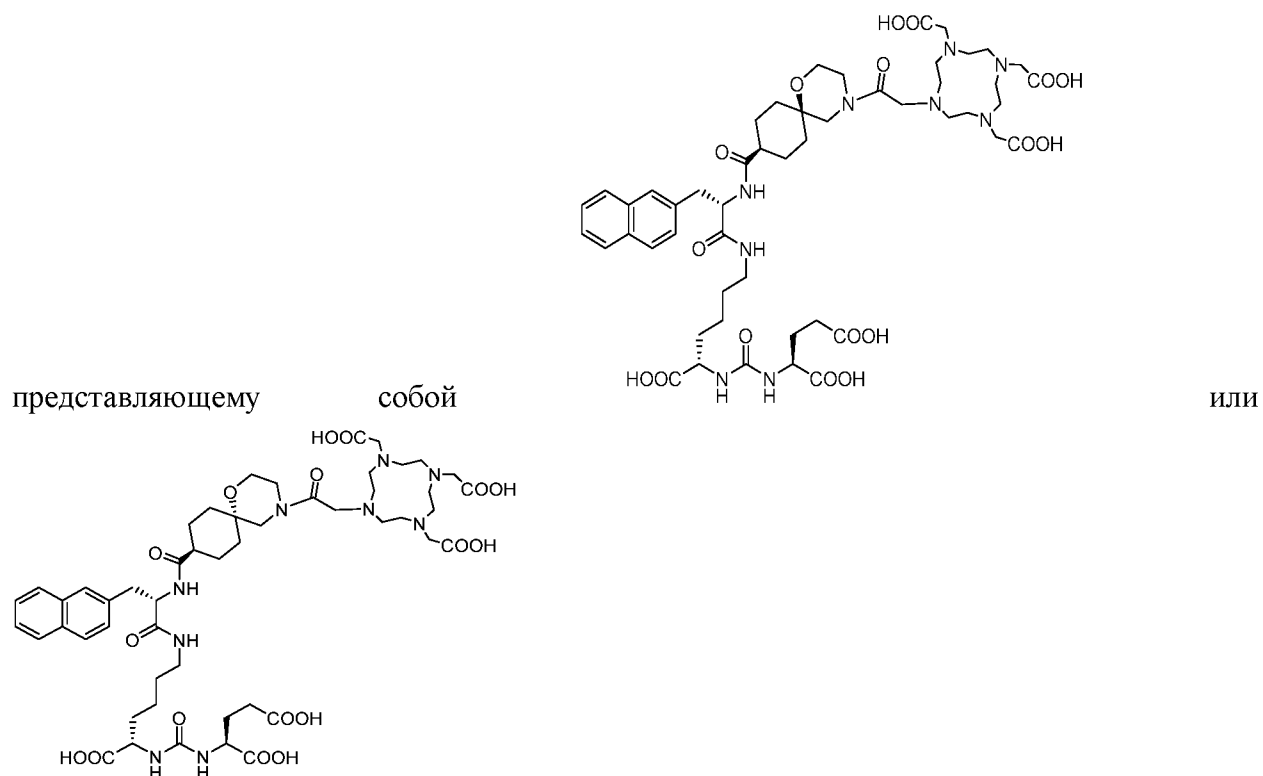


В альтернативном варианте осуществления соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, представленные в настоящем описании, представляет собой

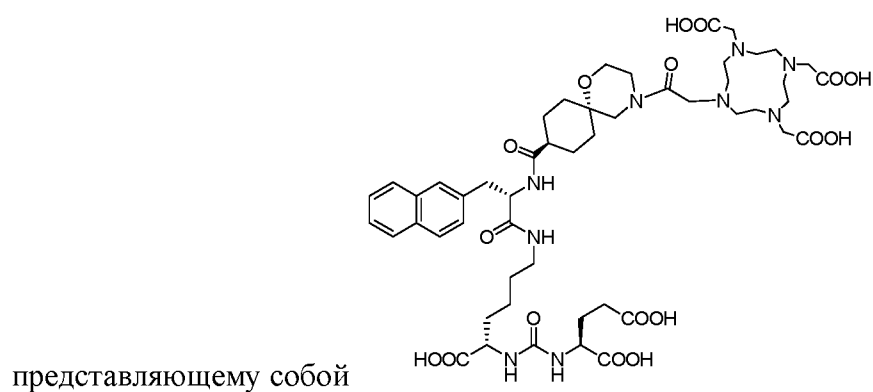


В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли,

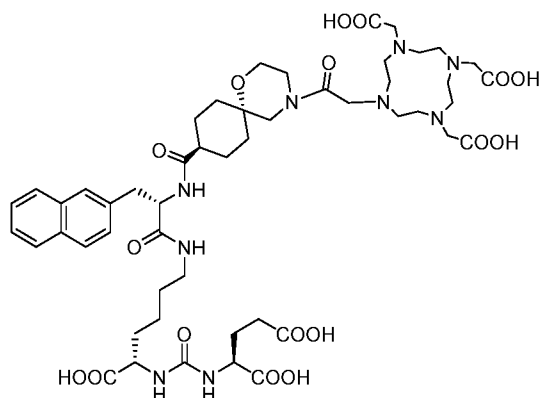




В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли,

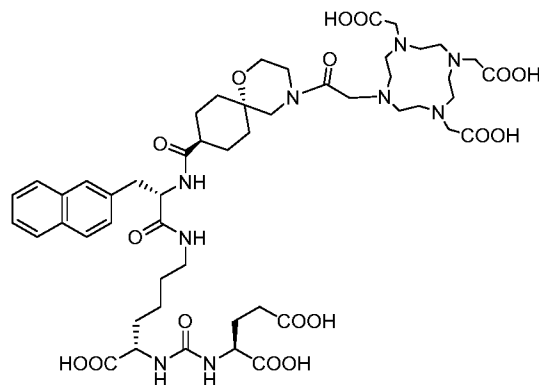


В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представляющему собой



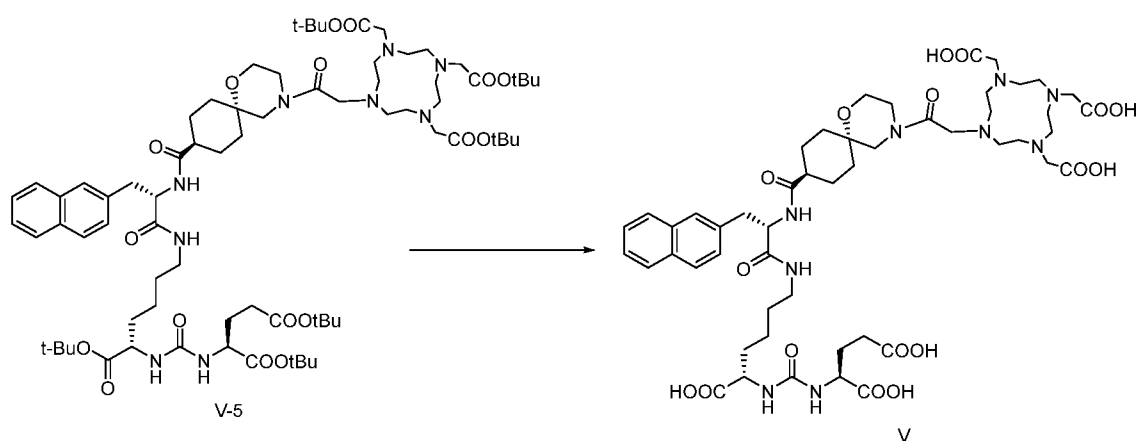
где хелатирующий агент содержит радионуклид, причем указанный радионуклид представляет собой  $^{68}\text{Ga}$ .

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, представляющему собой



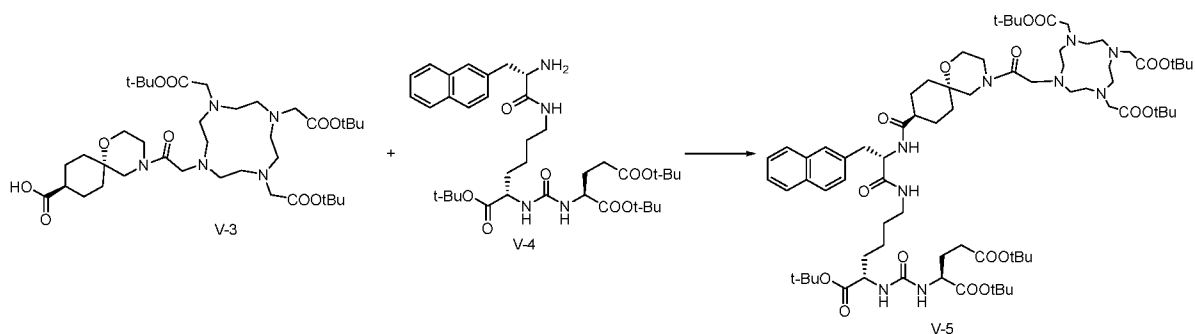
где хелатирующий агент содержит радионуклид, причем указанный радионуклид представляет собой  $^{177}\text{Lu}$ .

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение, представленное формулой (IV), представляет собой соединение, представленное формулой v, или его фармацевтически приемлемую соль; где способ получения включает стадию удаления трет-бутильных групп из соединения, представленного формулой v-5:



В альтернативном варианте осуществления способ получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли дополнительно включает стадию осуществления реакции конденсации соединения, представленного формулой v-3, с соединением, представленным формулой v-4, с получением соединения,

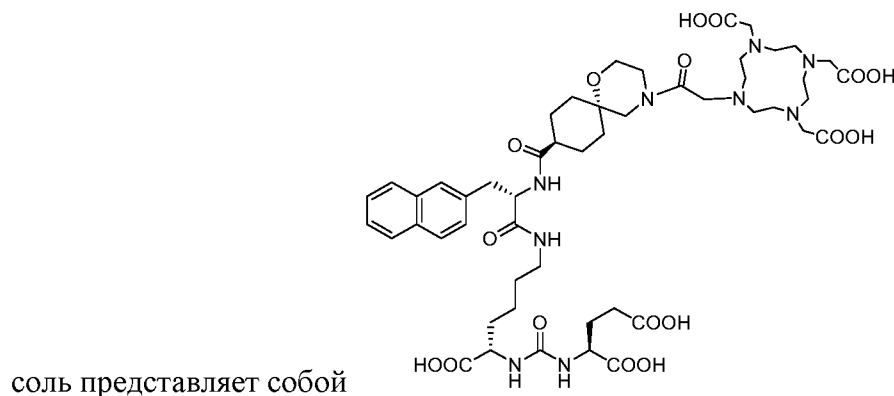
представленного формулой v-5,



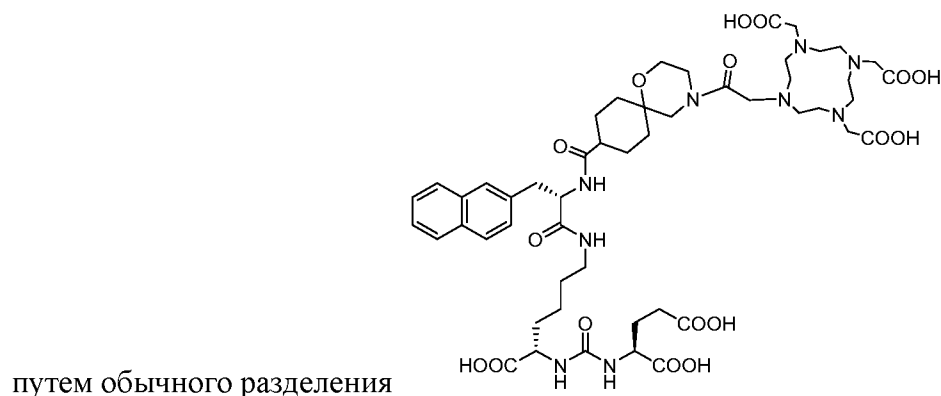
Способ получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли включает стадию получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительно включает стадию комплексообразования хелатирующего агента в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли с радионуклидом.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, где

соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая



где указанный способ получения включает стадию получения отдельных изомеров



В некоторых вариантах осуществления соединение может быть мечено вышеупомянутым радионуклидом.

Настоящее изобретение дополнительно относится к изотопно-замещенной форме вышеупомянутого соединения, предпочтительно дейтерированному соединению.

В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления единичная доза фармацевтической композиции составляет от 0,001 до 1000 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,01 до 99,99 % вышеуказанных соединений относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 99,9 % вышеупомянутого соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 99,5 % вышеупомянутого соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 1 до 99 % вышеупомянутого соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 2 до 98 % вышеупомянутого соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,01 до 99,99 % фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или эксципиента относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 99,9 % фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 99,5 % фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 1 до 99 % фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 2 до 98 % фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или эксципиента.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и его изотопно-

замещенной формы для получения композиции для визуализирующего исследования пациентов.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и его изотопно-замещенной формы для получения лекарственного средства для диагностики, и/или лечения, и/или предотвращения заболеваний или расстройств, опосредованных PSMA.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и его изотопно-замещенной формы для получения лекарственного средства для диагностики, и/или лечения, и/или предотвращения опухоли и рака, где указанные опухоль и рак предпочтительно представляют собой рак предстательной железы и/или его метастазы.

#### Термины и определения:

Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин «алкил» относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно алкильную группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры, и тому подобное. Более предпочтительно представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 6 атомов углерода; неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила и карбоксилатной группы.

Термин «алкилен» относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, имеющей 2 остатка, полученных из исходного алкана путем удаления двух атомов водорода из одного и того же атома углерода или двух различных атомов углерода; это линейная или разветвленная группа, содержащая от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно алкилен, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, и более предпочтительно алкилен, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкилена включают, но не ограничиваются, метилен (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-этилен (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-этилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-пропилен (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-пропилен (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-пропилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-бутилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и тому подобное. Алкилен может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения.

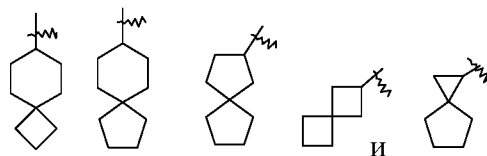
Термин «алкенилен» относится к линейной алкенильной группе, содержащей от 2 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода и имеющей по меньшей мере одну двойную связь в любом положении, включая, например, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен, пренилен, бутадиенилен, пентенилен, пентадиенилен, гексенилен, гексадиенилен и тому подобное.

Термин «алкинилен» относится к линейной алкиниленовой группе, содержащей от 2 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода и имеющей по меньшей мере одну тройную связь в любом положении, включая, например, этинилен, пропинилен, бутинилен, пентинилен, гексинилен

и тому подобное.

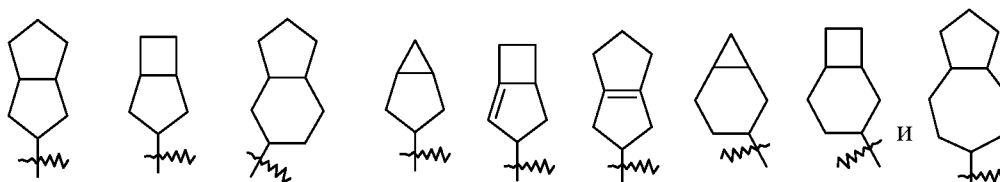
Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю; где циклоалкильное кольцо содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и тому подобное. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил. «Карбоцикл» относится к кольцевой системе в циклоалкиле.

Термин «спироциклоалкил» относится к 5-20-членной полициклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спироатомом); он может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества спироатомов, являющихся общими между кольцами, спироциклоалкил может представлять собой моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, предпочтительно моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил и более предпочтительно 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. «Спирокарбоцикл» относится к кольцевой системе в спироциклоалкиле. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:

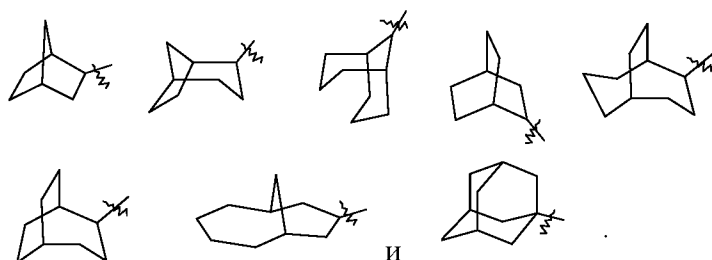


Термин «конденсированный циклоалкил» относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе имеет общую пару соседних атомов углерода с другими кольцами в системе, где одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из них не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества составляющих колец, он

может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим конденсированным циклоалкилом, предпочтительно бициклическим или трициклическим и более предпочтительно 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным бициклоалкилом. «Конденсированный карбоцикл» относится к кольцевой системе в конденсированном циклоалкиле. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:



Термин «мостиковый циклоалкил» относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, которые непосредственно не связаны; он может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества составляющих колец, он может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим мостиковым циклоалкилом, предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим и более предпочтительно бициклическим или трициклическим. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой циклоалкил; неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и тому подобное. Циклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо

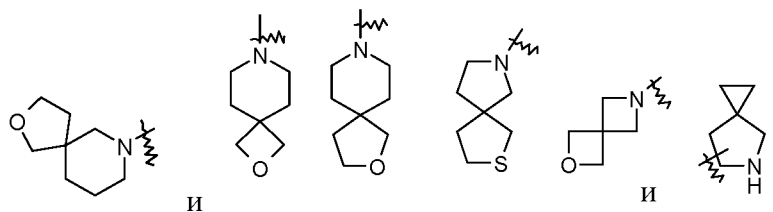


выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила и карбоксилатной группы.

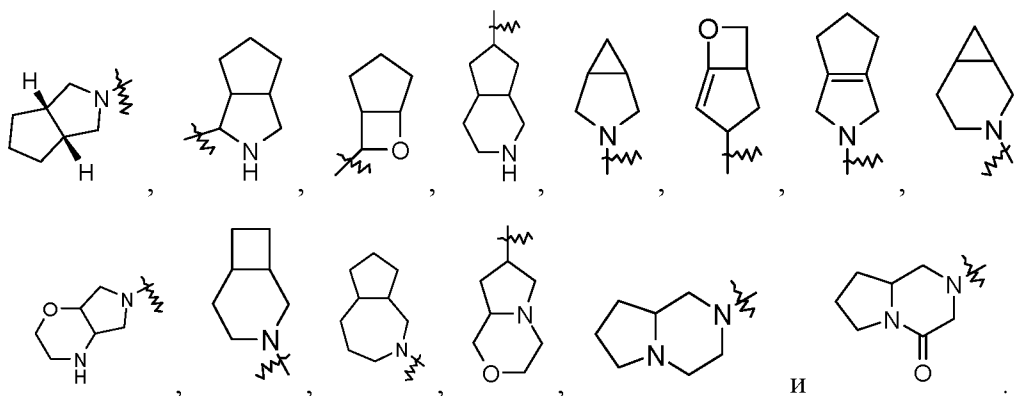
Термин «гетероциклический» относится к насыщенному или частично ненасыщенному, моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, который содержит от 3 до 20 кольцевых атомов, один или более из которых представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и  $S(O)_m$  (где  $m$  представляет собой целое число от 0 до 2), но не содержит кольцевой фрагмент  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  или  $-S-S-$ , и другие кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Он предпочтительно содержит от 3 до 12 кольцевых атомов, от 1 до 4 из которых представляют собой гетероатомы; более предпочтительно, он содержит от 3 до 6 кольцевых атомов. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклического включают пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, дигидроимидазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и тому подобное, предпочтительно пиперидинил и пирролидинил. Полициклический гетероциклический включает спирогетероциклический, конденсированный гетероциклический и мостиковый гетероциклический. «Гетероцикл» относится к кольцевой системе в гетероциклическом.

Термин «спирогетероциклический» относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом (называемый спироатомом), где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и  $S(O)_m$  (где  $m$  представляет собой целое число от 0 до 2), и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Он может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества спироатомов, являющихся общими между кольцами, спирогетероциклический может представлять собой моноспирогетероциклический, биспирогетероциклический или полиспирогетероциклический, предпочтительно моноспирогетероциклический и биспирогетероциклический и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-

членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный или 6-членный/6-членный моноспирогетероцикл. «Спирогетероцикл» относится к кольцевой системе в спирогетероциклиле. Неограничивающие примеры спирогетероциклила включают:

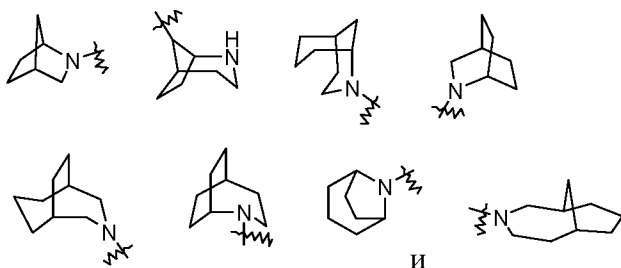


Термин «конденсированный гетероцикл» относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой каждое кольцо в системе имеет общую пару соседних атомов с другими кольцами в системе, где одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из них не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы; один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и  $S(O)_m$  (где  $m$  представляет собой целое число от 0 до 2), а другие кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества составляющих колец, он может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим конденсированным гетероциклилом, предпочтительно бициклическим или трициклическим и более предпочтительно 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным бициклическим конденсированным гетероциклилом. «Конденсированный гетероцикл» относится к кольцевой системе в конденсированном гетероциклиле. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклила включают:

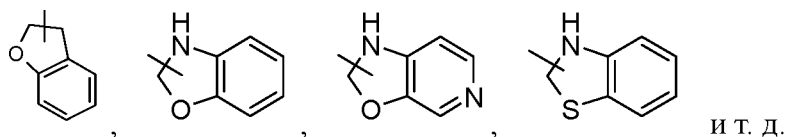


Термин «мостиковый гетероцикл» относится к 5-14-членной полициклической

гетероциклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома, которые непосредственно не соединены; он может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и  $S(O)_m$  (где  $m$  представляет собой целое число от 0 до 2), а другие кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества составляющих колец, он может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим мостиковым гетероциклилом, предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим и более предпочтительно бициклическим или трициклическим. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклила включают:



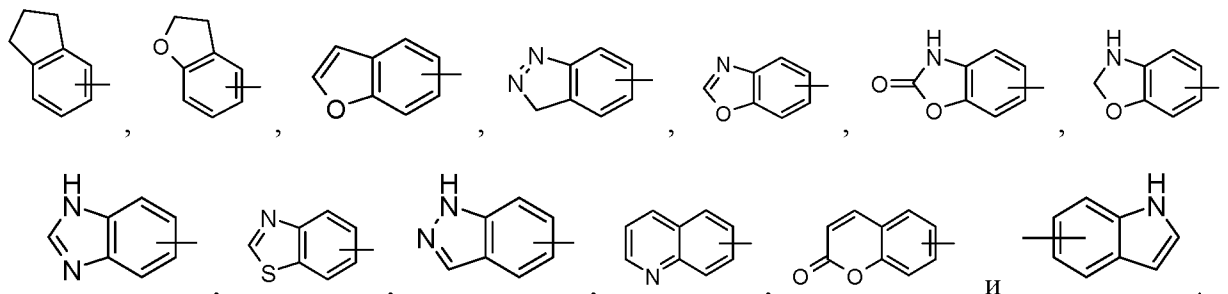
Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероциклил; его неограничивающие примеры включают:



Гетероциклил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила и карбоксилатной группы.

Термин «арил» относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-10-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т.е., кольца, имеющие общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную  $\pi$ -электронную систему, такой как фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть

конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой арильное кольцо. «Ароматическое кольцо» относится к кольцевой системе в ариле. Неограничивающие примеры арила включают:

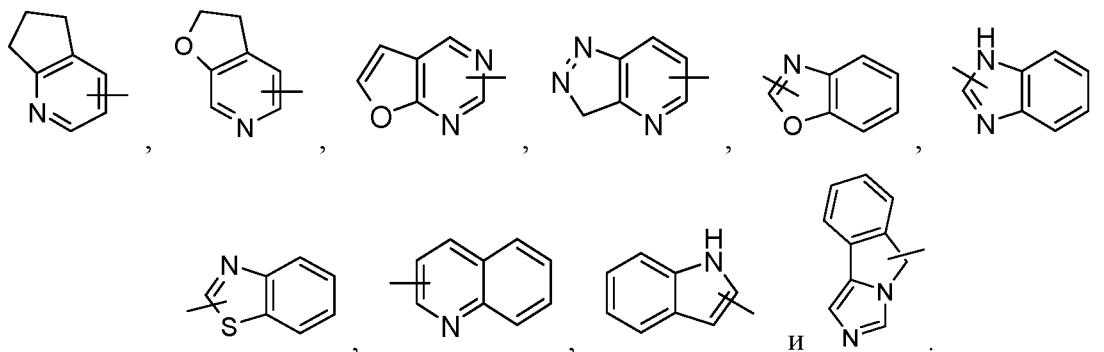


Арил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы, предпочтительно фенила.

Термин «конденсированный циклоарил» может представлять собой ненасыщенную ароматическую конденсированную кольцевую структуру, содержащую 8-14 кольцевых атомов, предпочтительно 8-12 кольцевых атомов, образованную путем соединения двух или более кольцевых структур, которые имеют два общих соседних атома друг с другом, включая, например, все ненасыщенные конденсированные циклоарильные группы, такие как нафталин и фенантрен, и частично насыщенные конденсированные циклоарильные группы, такие как бензо 3-8-членный насыщенный моноциклический циклоалкил и бензо 3-8-членный частично насыщенный моноциклический циклоалкил. «Конденсированное ароматическое кольцо» относится к кольцевой системе в конденсированном циклоариле. Конкретные примеры конденсированного циклоарила включают 2,3-дигидро-1H-инденил, 1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,4-дигидронафтил и тому подобное.

Термин «гетероарил» относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов и от 5 до 14 кольцевых атомов, где гетероатомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5-12-членным, например, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил,

пирролилом, тетразолилом, пиридилом, пиримидинилом, тиадiazолом, пиразинилом и тому подобное, предпочтительно имидазолилом, пиразолилом, пиримидинилом или тиазолилом и более предпочтительно пиразолилом или тиазолилом. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо. «Гетероароматическое кольцо» относится к кольцевой системе в гетероариле. Неограничивающие примеры гетероарила включают:



Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы.

Термин «конденсированный гетероарил» может представлять собой ненасыщенную ароматическую конденсированную кольцевую структуру, содержащую от 5 до 14 кольцевых атомов (по меньшей мере один гетероатом), образованную путем соединения двух или более кольцевых структур, которые имеют два общих атома друг с другом, включая случай, когда атом углерода, атом азота и атом серы могут быть окислены, предпочтительно «5-12-членный конденсированный гетероарил», «7-12-членный конденсированный гетероарил», «9-12-членный конденсированный гетероарил» и тому подобное, например, бензофуранил, бензоизотиафуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индазолил, бензотриазолил, хинолил, 2-хинолинон, 4-хинолинон, 1-изохинолинон, изохинолинил, акридинил, фенантридинил, бензопиридазинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, феназинил, птеридинил, пуринил, нафтиридинил, феназин, фенотиазин и тому подобное. «Конденсированное гетероароматическое кольцо» относится к кольцевой

системе в конденсированном гетероариле.

Конденсированный гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы.

Циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, описанные выше, имеют 1 остаток, полученный из исходного кольца путем удаления одного атома водорода из кольцевого атома, или 2 остатка, полученные из исходного кольца путем удаления двух атомов водорода из одного и того же кольцевого атома или двух разных кольцевых атомов, т.е., «двухвалентный циклоалкил», «двухвалентный гетероциклил», «арилен» или «гетероарилен».

Термин «алкокси» относится к -O-(алкилу) и -O-(незамещенному циклоалкилу), где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси и циклогексилокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы.

Термин «алкилтио» относится к -S-(алкилу) и -S-(незамещенному циклоалкилу), где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкилтио включают: метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, циклопропилтио, циклобутилтио, циклопентилтио и циклогексилтио. Алкилтио может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп; он замещен одним или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио,

алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклоалкилтио.

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой, где алкильная группа является такой, как определено выше.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной галогеном, где алкильная группа является такой, как определено выше.

Термин «дейтерированный алкил» относится к алкильной группе, замещенной атомом дейтерия, где алкильная группа является такой, как определено выше.

Термин «гидроксигруппа» относится к группе  $-OH$ .

Термин «оксо» относится к группе  $=O$ . Например, атом углерода соединен с атомом кислорода посредством двойной связи с образованием кетонной или альдегидной группы.

Термин «тио» относится к группе  $=S$ . Например, атом углерода соединен с атомом серы посредством двойной связи с образованием тиокарбонил- $C(S)-$ .

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин «амино» относится к  $-NH_2$ .

Термин «циано» относится к  $-CN$ .

Термин «нитро» относится к  $-NO_2$ .

Термин «карбоксил» относится к  $-C(O)OH$ .

Термин «альдегид» относится к  $-CHO$ .

Термин «карбоксилатная группа» относится к  $-C(O)O(\text{алкилу})$  или  $-C(O)O(\text{циклоалкилу})$ , где алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше.

Термин «ацилгалогенид» относится к соединению, содержащему группу  $-C(O)-\text{галоген}$ .

Термин «сульфонил» относится к  $-S(O)(O)-$ .

Термин «сульфинил» относится к  $-S(O)-$ .

«Изостеры» химической группы представляют собой другие химические группы, которые проявляют те же или аналогичные свойства. Например, тетразол является изостером карбоновой кислоты, поскольку он имитирует свойства карбоновой кислоты, даже если они имеют очень разные молекулярные формулы. Тетразол является одной из многих возможных изостерических замен карбоновой кислоты. Другие рассматриваемые изостеры карбоновой кислоты включают  $-SO_3H$ ,  $-SO_2HNR$ ,  $-PO_2(R)_2$ ,  $-PO_3(R)_2$ , -

CONHNHSO<sub>2</sub>R, -COHNSO<sub>2</sub>R и -CONRCN, где R выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, как определено в настоящем документе. Кроме того, изостеры карбоновой кислоты могут включать 5-7-членные карбоциклы или гетероциклы, содержащие любую комбинацию CH<sub>2</sub>, O, S или N в любой химически стабильной степени окисления, где любой из атомов кольцевых структур необязательно замещен в одном или более положениях. Также предполагается, что при добавлении химических заместителей к карбоксильному изостеру соединение сохраняет свойства карбоксильного изостера. Предполагается, что когда карбоксильный изостер необязательно замещен одним или более фрагментами, выбранными из R, как определено выше, заместитель и положение замещения выбраны таким образом, чтобы оно не нарушало изостерические свойства карбоновой кислоты соединения. Аналогичным образом, также предполагается, что, если один или более заместителей R будут нарушать изостерические свойства карбоновой кислоты соединения, то размещение таких заместителей на карбоциклическом или гетероциклическом изостере карбоновой кислоты не является заместителем по одному или более атому, которые сохраняют или являются неотъемлемой частью изостерических свойств карбоновой кислоты соединения.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может, но не безусловно, иметь место, и что такое описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, «гетероциклильная группа, необязательно замещенная алкилом» означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и что описание включает случаи, когда гетероциклильная группа является или не является замещенной алкилом.

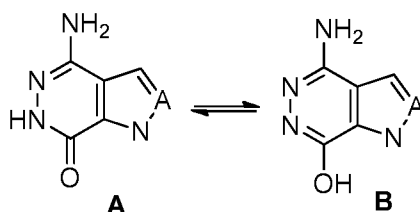
Термин «замещен» означает, что один или более, предпочтительно вплоть до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой разумеется, что заместитель находится только в своем возможном химическом положении, и специалисты в данной области техники смогут определить (экспериментально или теоретически) возможное или невозможное замещение без особых усилий. Например, оно может быть нестабильным, когда амино или гидроксигруппа, имеющая свободный водород, связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь.



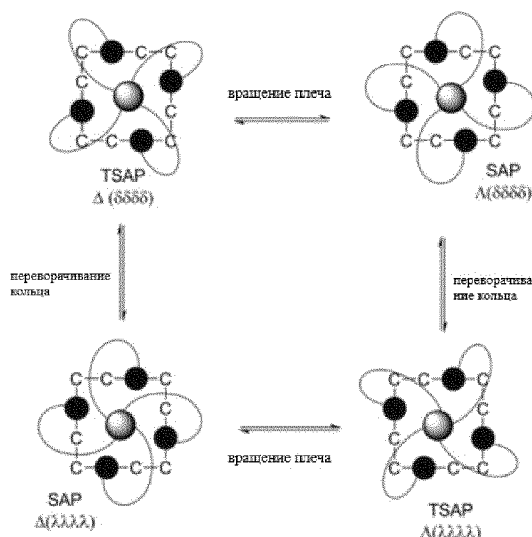
В химической структуре соединения, описанного в настоящем документе, для связи «/» не указана конфигурация, то есть связь «/» может быть «.....» или «/», или включает обе конфигурации «.....» и «/». В химической структуре соединения, описанного в настоящем документе, для связи «//» не определена конфигурация; то есть, она может быть в Z-конфигурации или E-конфигурации, или включать обе конфигурации.

Хотя все вышеуказанные структурные формулы представлены в виде специфических изомерных форм для простоты, настоящее изобретение может включать все изомеры, такие как таутомеры, ротамеры, геометрические изомеры, диастереомеры, рацематы и энантиомеры.

Таутомеры представляют собой структурные изомеры органических соединений, которые легко взаимопревращаются путем химической реакции, называемой таутомеризацией. Эта реакция часто приводит к формальной миграции атомов водорода или протонов, сопровождающейся преобразованием одинарной связи в кумулированную двойную связь. Некоторые распространенные таутомерные пары включают: кето-енол и лактам-лактим. Пример лактам-лактимного равновесия присутствует между А и В, как показано ниже.



Кроме того, после образования комплексов хелатирующего кольца (DOTA-подобное кольцо) с ионами металлов в растворе образуются две конформации, квадратная антипризма (SAP) и скрученная квадратная антипризма (TSAP); следовательно, они могут образовывать таутомеры путем вращения боковых плеч хелатирующего кольца или переворачивания кольца; кроме того, переворачивание боковой цепи, присоединенной к хелатирующему кольцу, также может приводить к образованию таутомеров. Конкретные объяснения можно увидеть в журналах (Dalton Trans. 2018, 47(31):10360; Dalton Trans. 2016, 45(11), 4673; Nature Communication 2018, 9:857; и Bioconjugate Chem. 2015, 26 (2), 338).



Все соединения в настоящем изобретении могут быть изображены как форма А или форма В. Все таутомерные формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Названия соединений не исключают каких-либо таутомеров.

Любое изотопно-меченное производное соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или изомера, описанных в настоящем документе, охватывается настоящим изобретением. Атомы, которые могут быть изотопно-мечены, включают, но не ограничиваются, водород, углерод, азот, кислород, фосфор, фтор, хлор, йод и тому подобное. Они могут быть по отдельности заменены изотопами  $^2\text{H}$  (D),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$  и т.д. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как дейтерий (D), это положение следует понимать как дейтерий, имеющий содержание, которое по меньшей мере в 3000 раз больше, чем природное содержание дейтерия (которое составляет 0,015 %) (то есть, по меньшей мере 45 % включения дейтерия).

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их физиологически и фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и другие химические компоненты, например, физиологически и фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм, что облегчает абсорбцию активного ингредиента, тем самым осуществляя биологическую активность.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показано сравнение экспериментов по ферментативной активности PSMA-617, соединения v и соединения x.

На фиг. 2 показаны 2-часовые биораспределения  $^{68}\text{Ga}$ -v и  $^{68}\text{Ga}$ -x у мышей с опухолью LnCaP.

На фиг. 3 показаны кривые метаболизма  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 и  $^{68}\text{Ga}$ -v (пример 9) в крови у нормальных мышей.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение объясняется ниже более подробно со ссылкой на примеры. Примеры настоящего изобретения используются только для иллюстрации технических решений настоящего изобретения, и сущность и объем настоящего изобретения не ограничиваются этими примерами. Если не указано иное, все исходные материалы, используемые в настоящем описании, являются нормальными, коммерчески доступными продуктами.

Сдвиги ЯМР ( $\delta$ ) приведены в  $10^{-6}$  (млн $^{-1}$ ). Анализ ЯМР проводили с использованием прибора ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400, с диметилсульфоксидом- $\text{D}_6$  (ДМСО- $\text{d}_6$ ), хлороформом- $\text{D}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) и метанолом- $\text{D}_4$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

MS-анализ проводили на масс-спектрометре Shimadzu 2010 или масс-спектрометре Agilent 6110A MSD.

Анализ ВЭЖХ проводили на системах Shimadzu LC-20A, серии Shimadzu LC-2010HT или высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 LC (хроматографическая колонка Ultimate XB-C18 3,0×150 мм или хроматографическая колонка Xtimate C18 2,1 × 30 мм).

Анализ методом хиральной ВЭЖХ проводили с использованием хроматографических колонок Chiralpak IC-3 100×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AD-3 150×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AD-3 50×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AS-3 150×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AS-3 100×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, ChiralCel OD-3 150×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, ChiralCel OD-3 100×4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, ChiralCel OJ-H 150×4,6 мм внутренний диаметр, 5 мкм, и ChiralCel OJ-3 150×4,6 мм

внутренний диаметр, 3 мкм. Силикагелевые пластины Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 с толщиной слоя 0,15-0,2 мм использовали в тонкослойной хроматографии (ТСХ) и толщиной слоя 0,4-0,5 мм использовали при разделении и очистке с помощью ТСХ.

Силикагель Yantai Huanghai 100-200 меш, 200-300 меш или 300-400 меш обычно использовали в качестве носителя в колоночной хроматографии.

В очистке с помощью препаративной хиральной хроматографии использовали колонку DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 10 мкм) или Phenomenex-Amylose-1 (250 мм×30 мм, 5 мкм).

Используемый препаративный флэш-хроматограф CombiFlash представлял собой CombiFlash Rf150 (TELEDYNE ISCO).

Средние степени ингибирования киназы и значения  $IC_{50}$  (концентрация полумаксимального ингибирования) измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов NovoStar (BMG, Германия).

Известные исходные материалы в настоящем описании могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

В примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л газообразного аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л газообразного водорода.

Реакции гидрирования под давлением проводили с использованием гидрогенизатора Parr 3916EKX и гидрогенизатора Qinglan QL-500 или гидрогенизатора HC2-SS.

Реакции гидрирования обычно включают 3 цикла вакуумирования/заполнения водородом.

Микроволновые реакции проводили с использованием микроволнового реактора CEM Discover-S 908860.

В примерах растворы относятся к водным растворам, если не указано иное.

В примерах температура реакции представляет собой комнатную температуру, т.е. от

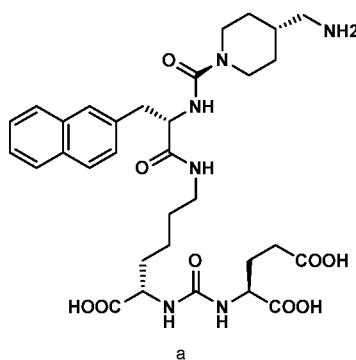
20 до 30 °С, если не указано иное.

Мониторинг хода реакции в примерах проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Проявляющие растворители для реакций, системы элюентов для колоночной хроматографии для очистки соединения и системы проявляющих растворителей для тонкослойной хроматографии включали: А: систему дихлорметан/метанол, В: систему н-гексан/этилацетат, С: систему петролейный эфир/этилацетат и D: систему петролейный эфир/этилацетат/метанол. Объемное соотношение растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или корректировали путем добавления небольшого количества основных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

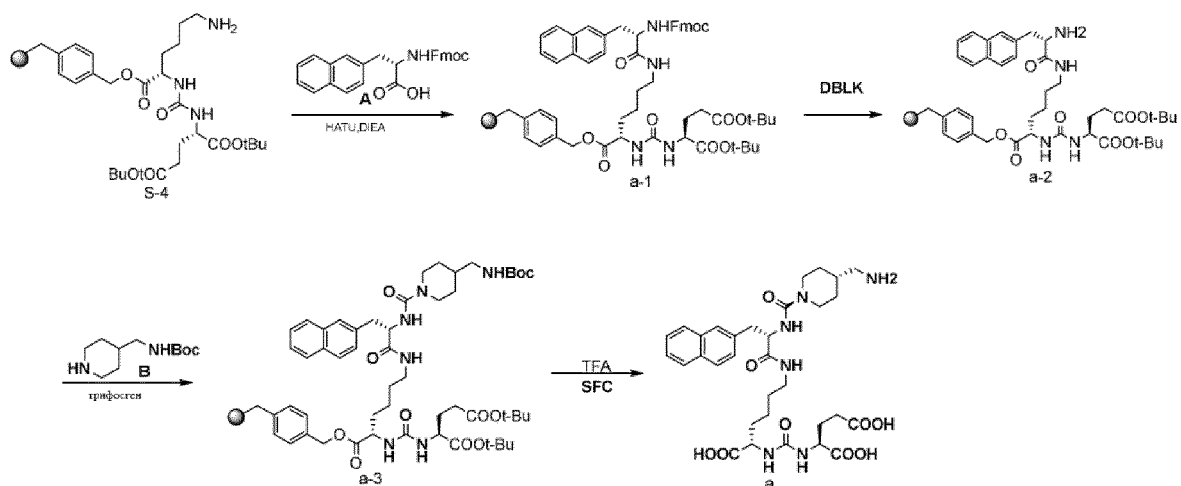
Сокращения, используемые в приведенных ниже экспериментах, имеют следующие значения:

EtOAc (EA): этилацетат; DCM: дихлорметан; THF: тетрагидрофуран; DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин; PPTS: пиридиний п-толуолсульфонат; Boc: трет-бутоксикарбонил; MeOH: метанол; HATU: 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат; DIEA: N,N-диизопропилэтиламин.

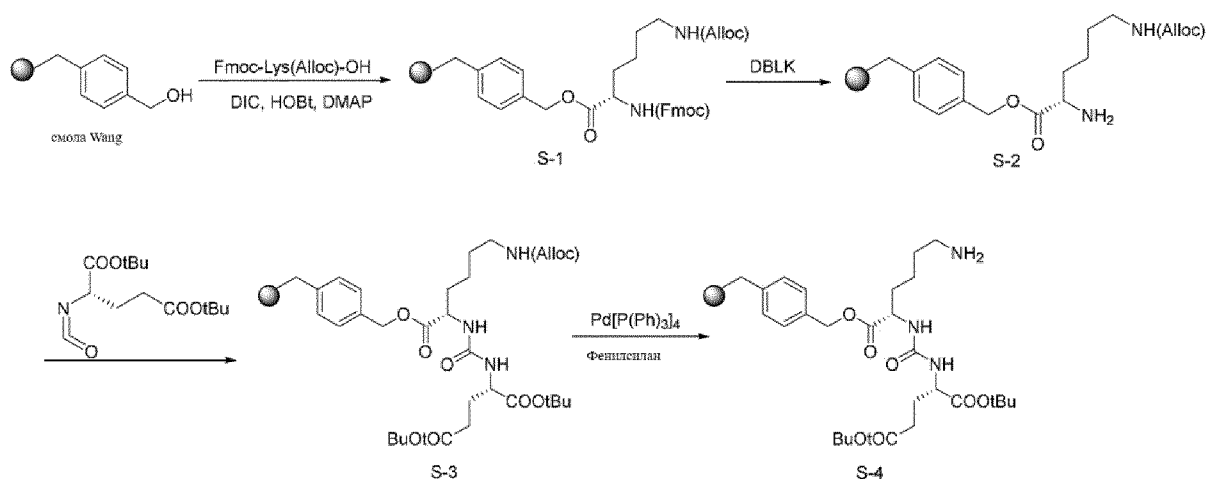
### Пример 1



(((S)-5-((S)-2-(4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксамидо)-3-(2-нафтил)пропанамидо)-1-карбоксопентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



Стадия 1 (получение смоляного соединения S-4):



Необходимые исходные материалы и смолу отбирали, помещали в эксикатор и уравнивали до комнатной температуры. 25 г смолы Wang (sub = 0,38 ммоль/г, 8,75 ммоль) (смола Wang, приобретенная у Xi'an Sunresin Tech Ltd.) взвешивали и помещали в одnogорлую колбу объемом 500 мл и добавляли 250 мл DMF. Колбу помещали в шейкер и встряхивали в течение 30 мин. Добавляли Fmoc-Lys(Alloc)-OH (19,8 г, 43,75 ммоль) (N-[(9H-флуорен-9-метокси)карбонил]-N'-[(2-пропенилокси)карбонил]-L-лизин, приобретенный у GL Biochem), DIC (5,5 г, 43,75 ммоль), HOBT (13,0 г, 43,75 ммоль) (1-гидроксибензотриазол, приобретенный у Merger) и DMAP (0,11 г, 0,875 ммоль) (4-диметиламинопиридин, приобретенный у Energy), и оставляли смесь реагировать на шейкере при комнатной температуре в течение 23 ч. Смолу переносили в твердофазную реакционную колонку и удаляли реакционный раствор. Смолу промывали 3 раза DMF, 300 мл на промывку. Смолу блокировали 150 мл пиридин:уксусный ангидрид = 1:1 (V:V). Смолу блокировали в течение 8 ч, и пептидную смолу усаживали и сушили с помощью метанола с получением продукта

S-1 (8,75 ммоль).

Продукт S-1 (7 ммоль) оставляли набухать с 150 мл DMF при комнатной температуре, а затем добавляли 200 мл 20% DBLK (20% раствор пиперидин/DMF, приобретенный у Energy) для снятия защиты (10 мин). После удаления жидкости добавляли еще 200 мл 20% DBLK для снятия защиты (10 мин). Тест Кайзера смолы показал на выходе синий цвет. Смолу фильтровали и промывали DMF до тех пор, пока она не стала нейтральной, и получали продукт S-2.

Продукт S-2 (7 ммоль) добавляли к реакционному раствору глутамилизацианата при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно перемешивали на термостатическом шейкере в течение 18 ч, и тест Кайзера смолы не показал на выходе изменения цвета. Смолу переносили в твердофазную реакционную колонку и удаляли реакционный раствор. Смолу промывали 3 раза DMF, 300 мл на промывку, с получением продукта S-3.

Продукт S-3 (7 ммоль) добавляли в реакционную колонку при комнатной температуре. Фенилсилан (4,6 г, 42 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,81 г, 0,7 ммоль) растворяли в 180 мл DCM и полученный раствор добавляли к реакционной колонке. Азот барботировали через смесь в течение 0,5 ч и удаляли растворитель. Процедуру повторяли 2 раза, и тест Кайзера смолы показал на выходе синевато-черный цвет. После завершения реакции растворитель удаляли. Смолу промывали DMF три раза, фильтровали, усаживали три раза метанолом, а затем сушили в вакууме при 30 °C в течение 2 ч с получением продукта S-4 (22,2 г, 7 ммоль) для последующего использования.

Стадия 2:

Смоляное соединение S-4 (4,0 г, 1,28 ммоль) оставляли набухать с дихлорметаном (приобретенный у Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.) при комнатной температуре в течение 0,5 ч, фильтровали, три раза промывали DMF и фильтровали для последующего использования.

Fmoc-2-NAL-OH (1,68 г, 3,84 ммоль) (Fmoc-3-(2-нафтил)-L-аланин, приобретенный у Merger), HOBT (0,52 г, 3,84 ммоль) (1-гидроксibenзотриазол, приобретенный у Merger), HATU (1,46 г, 3,84 ммоль) 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат, приобретенный у Macklin) и DIEA (1,01 г, 7,68 ммоль) (N,N-диизопропилэтиламин, приобретенный у Energy) взвешивали и растворяли в DMF (25 мл)

(N,N-диметилформамид, приобретенный у Energy), и полученный раствор затем добавляли к твердофазной реакционной колонке, содержащей соединение S-4. Через 2 ч реакции тест Кайзера смолы не показал на выходе изменения цвета. Реакционный раствор удаляли, и смолу три раза промывали DMF с получением указанного в заголовке продукта a-1.

#### Стадия 3:

При комнатной температуре 40 мл 20% DBLK (20% раствор пиперидин/DMF, приобретенный у Energy) добавляли в твердофазную реакционную колонку, содержащую a-1, для снятия защиты (10 мин). После удаления жидкости добавляли еще 40 мл 20% DBLK для снятия защиты (10 мин). Тест Кайзера смолы показал на выходе синий цвет. Смолу фильтровали и промывали DMF до тех пор, пока она не стала нейтральной, и получали продукт a-2.

#### Стадия 4:

Соединение a-2 (1,0 ммоль) и трифосген (0,2 г, 0,68 ммоль) добавляли к 6 мл раствора DCM при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли DIEA (0,65 г, 5 ммоль). Через 2 ч реакции при такой температуре тест Кайзера смолы не показал на выходе изменения цвета. Добавляли 4-Вос-аминометилпиперидин, и смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 3 ч. Реакционный раствор удаляли, и смолу промывали три раза DMF (N,N-диметилформамид), усаживали три раза метанолом, а затем сушили в вакууме при 30 °C в течение 2 ч с получением продукта, соединения a-3, для последующего использования.

#### Стадия 5:

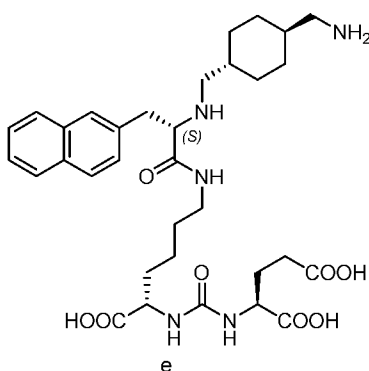
Готовили 40 мл раствора для расщепления (TFA (трифторуксусная кислота):H<sub>2</sub>O:Tis (триизопропилсилан, приобретенный у Macklin) = 95:2,5:2,5) при комнатной температуре и добавляли пептидное смоляное соединение 4 при перемешивании. Смесь оставляли реагировать в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали при пониженном давлении. Смолу удаляли, а фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Концентрат добавляли к 100 мл изопропилового эфира. Смесь фильтровали при пониженном давлении, и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением неочищенного пептида (0,40 г, выход 60,9 %). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта, соединения a (105 мг, выход 26,2 %).



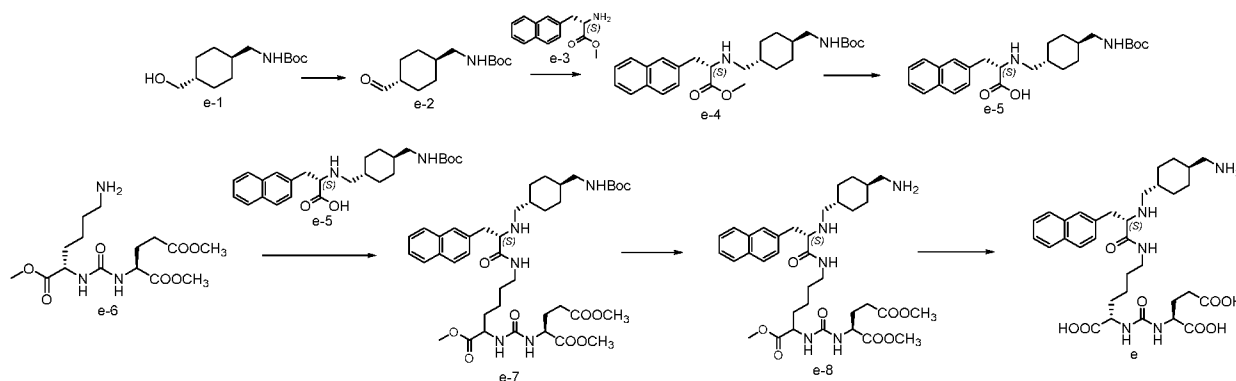
MS m/z (ESI): 657,3 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,82 (t, J = 9,1 Гц, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,51 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 30,1, 11,1 Гц, 2H), 3,71 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,22 (dd, J = 13,6, 7,5 Гц, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,67 (dt, J = 33,6, 12,7 Гц, 2H), 2,40 (dt, J = 15,4, 6,9 Гц, 4H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 14,3, 7,5 Гц, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,49 (d, J = 19,0 Гц, 4H), 1,36 (s, 1H), 1,13 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 0,93 (s, 2H), 0,66 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 0,54 (s, 1H).

## Пример 2



(((S)-5-((S)-2-(((1R,4S)-4-(аминометил)циклогексил)метил)амино)-3-(2-нафтил)пропанамидо)-1-карбоксипентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



## Стадия 1:

Транс-4-(Вос-аминометил)циклогексанметанол соединение e-1 (3 г, 12 ммоль) растворяли в 60 мл DCM при комнатной температуре. Раствор охлаждали до минус 60 °С и добавляли раствор DMP/DCM (7,95 г, 18 ммоль, DCM 60 мл). После добавления смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали 100 мл водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, а затем 100 мл насыщенного раствора хлорида

натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = 10:1-4:1 с получением соединения е-2 (1,8 г, выход 59,7 %).

MS m/z (ESI): 242,3 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 2:

Соединение е-3 (1,56 г, 6,8 ммоль) и соединение е-2 (1,48 г, 6,1 ммоль) растворяли в 40 мл раствора DCM/THF (V1:V2 = 1:1) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. Медленно добавляли цианоборгидрид натрия (0,5 г, 7,9 ммоль) и уксусную кислоту (0,3 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали DCM (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = 10:1-4:1 с получением соединения е-4 (1,54 г, выход 55,6 %).

MS m/z (ESI): 455,3 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

Соединение е-4 (1,5 г, 3,3 ммоль) растворяли в 12 мл THF и 5 мл воды при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития (0,24 г, 9,9 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 10 мл воды и экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл × 2). Водные фазы объединяли и охлаждали до 0 °С на ледяной бане и доводили рН до 3-4 с использованием 0,5 Н лимонной кислоты. Твердое вещество выпало в осадок. Добавляли 100 мл H<sub>2</sub>O и 50 мл DCM и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. рН-тест показал, что рН не изменился. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме (40 °С, 4 ч) до постоянной массы с получением продукта, соединения е-5 (1,1 г, выход 75,9 %).

MS m/z (ESI): 441,3 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 4:

Соединение е-5 (0,13 г, 0,3 ммоль), HATU (0,16 г, 0,42 ммоль), DIEA (0,18 г, 1,41 ммоль) и DCM (1 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и

перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли соединение e-6 и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = EA (0%-90%) с получением продукта, соединения e-7 (0,13 г, выход 59,4 %).

MS m/z (ESI): 784,4 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 5:

Соединение e-7 (0,13 г, 0,16 ммоль) растворяли в 2 мл этилацетата при комнатной температуре и при перемешивании добавляли 2 М раствор HCL/EA (2 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении до постоянной массы с получением продукта, соединения e-8 (0,11 г, выход 92 %).

MS m/z (ESI): 684,3 [M+1]<sup>+</sup>

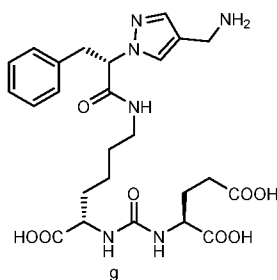
Стадия 6:

Соединение e-8 (0,11 г, 0,16 ммоль) растворяли в 2 мл THF и 1 мл воды при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития (29 мг, 1,2 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли TFA для доведения pH до 2-3. Раствор перемешивали в течение 0,5 ч, и pH-тест показал, что pH не изменился. Реакционный раствор очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта, соединения e (80 мг, выход 78,4 %).

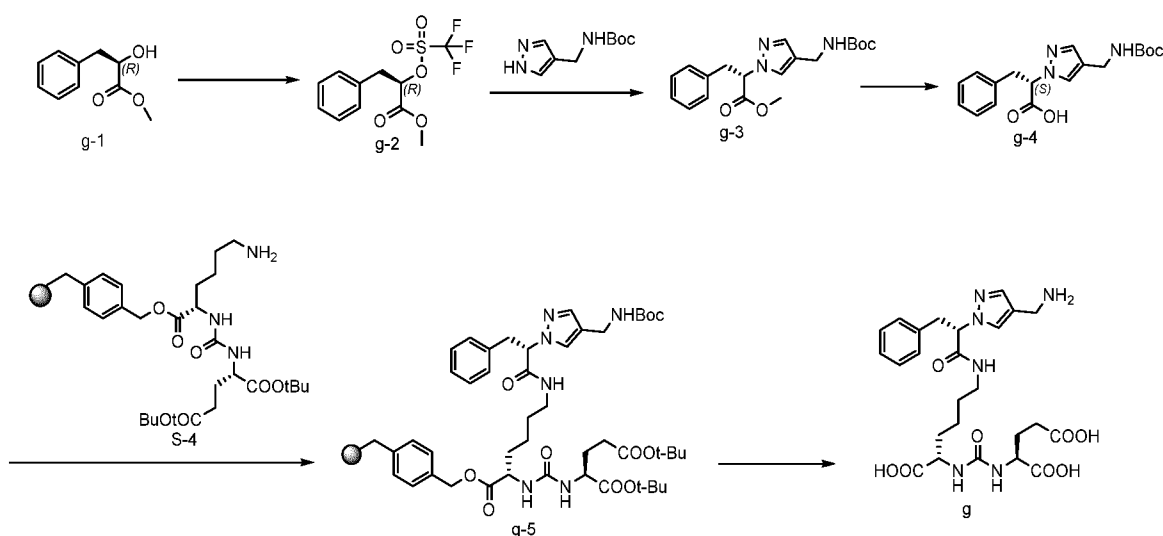
MS m/z (ESI): 640,3 [M-1]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,94 (t, J = 6,7 Гц, 3H), 7,91-7,80 (m, 1H), 7,54 (p, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,18 (dt, J = 9,1, 5,6 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 3,69 (dd, J = 13,3, 4,9 Гц, 2H), 3,53 (t, J = 12,3 Гц, 2H), 2,94-2,70 (m, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,58 (c, 2H), 1,39 (d, J = 9,7 Гц, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,02 (q, J = 10,5, 9,9 Гц, 3H), 0,63 (s, 2H), 0,46 (s, 2H).

## Пример 3



(((S)-5-((S)-2-(4-(аминометил)-1-пиразолил)-3-фенилпропанамидо)-1-карбоксивентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



## Стадия 1:

Сложный метиловый эфир Вос-L-тирозина соединение g-1 (0,5 г, 2,78 ммоль) растворяли в 120 мл DCM при комнатной температуре и добавляли пиридин (1,2 мл, 14,61 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,4 мл, 14,10 ммоль). После добавления смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 100 мл 1 Н HCl, а затем 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения g-2 (0,84 г, выход 99,0 %).

## Стадия 2:

4-(Вос-аминометил)пиразол (0,61 г, 3,01 ммоль) растворяли в 25 мл DCM при комнатной температуре и добавляли DIEA (0,49 г, 3,72 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор соединения 2 (0,84 г, 2,69 ммоль) в DCM добавляли по каплям, и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор промывали 30 мл насыщенного

раствора бикарбоната натрия, а затем 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = 10:1-3:1 с получением соединения g-3 (0,51 г, выход 48,4 %).

MS m/z (ESI): 360,2 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

Соединение g-3 (0,51 г, 1,4 ммоль) растворяли в 1,5 мл THF и 1 мл воды при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития. После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 10 мл воды и экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл × 2). Водные фазы объединяли и охлаждали до 0 °С на ледяной бане и доводили рН до 3-4 с использованием 0,5 Н лимонной кислоты. Для экстракции добавляли этиловый эфир (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта, соединения g-4 (0,39 г, выход 80,0 %).

MS m/z (ESI): 344,5 [M-1]<sup>-</sup>

Стадия 4:

Смоляное соединение S-4, полученное в Примере 1 (1,1 г, 0,38 ммоль), оставляли набухать с DCM при комнатной температуре в течение 0,5 ч, фильтровали и три раза промывали DMF для последующего применения.

Соединение g-4 (0,36 г, 1,04 ммоль), NATU (0,4 г, 1,04 ммоль), HOBT (0,14 г, 1,04 ммоль), DIEA (0,27 г, 2,08 ммоль) и DMF (10 мл) добавляли в реакционную колбу и колбу встряхивали для получения прозрачного раствора. Набухшую смолу, полученную заранее, добавляли в реакционную колбу и встряхивали колбу в течение ночи. Тест Кайзера смолы не показал на выходе изменения цвета. Реакционный раствор удаляли, и смолу три раза промывали DMF, усаживали метанолом, а затем сушили для последующего использования. Получали продукт, соединение g-5.

Стадия 5:

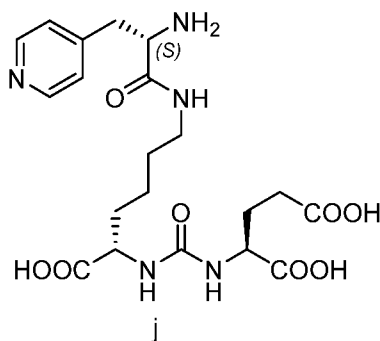
Готовили 10 мл раствора для расщепления (TFA:H<sub>2</sub>O:Tis = 95:2,5:2,5) при комнатной

температуре и добавляли пептидное смоляное соединение g-5 при перемешивании. Смесь оставляли реагировать в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали при пониженном давлении. Смолу удаляли, а фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Концентрат добавляли к 40 мл изопропилового эфира и осаждали твердое вещество. Смесь фильтровали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением неочищенного пептида (0,15 г, выход 72,1 %). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта, соединения g (26 мг, выход 17,3 %).

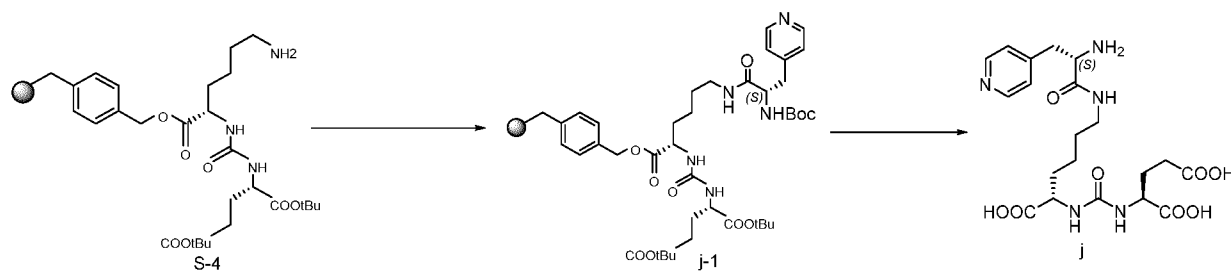
MS m/z (ESI): 547,8 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,77 (с, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 2H), 5,07 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,32 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,06 (dt, J = 12,8, 6,2 Гц, 1H), 2,92 (dt, J = 13,4, 6,5 Гц, 1H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,04 (dq, J = 13,1, 7,2 Гц, 1H), 1,83 (dq, J = 14,9, 7,3 Гц, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,47 (dd, J = 9,4, 4,7 Гц, 1H), 1,25-1,17 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

#### Пример 4



((S)-5-((S)-2-амино-3-(4-пиридинил)пропанамида)-1-карбокспентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



Стадия 1:

Смоляное соединение S-4 (1,7 г, 0,65 ммоль) оставляли набухать с DCM при комнатной температуре в течение 0,5 ч, фильтровали и три раза промывали DMF для последующего использования.

Вос-3-(4-пиридинил)-L-аланин (0,54 г, 2,01 ммоль), HATU (0,76 г, 2,01 ммоль), HOBT (0,27 г, 2,01 ммоль), DIEA (0,52 г, 4,02 ммоль) и DMF (15 мл) добавляли в реакционную колбу и колбу встряхивали с получением прозрачного раствора. Набухшую смолу, полученную заранее, добавляли в реакционную колбу и колбу встряхивали в течение 2 ч. Тест Кайзера смолы не показал на выходе изменения цвета. Реакционный раствор удаляли, и смолу три раза промывали DMF, усаживали метанолом, а затем сушили для последующего использования. Получали указанный в заголовке продукт, соединение j-1.

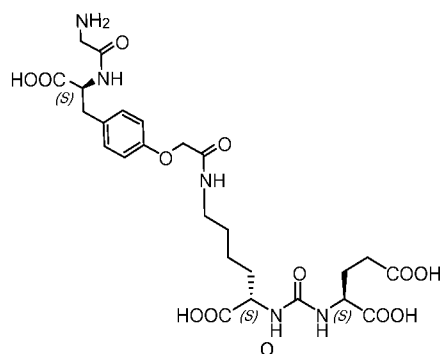
#### Стадия 2:

Готовили 20 мл раствора для расщепления (TFA:H<sub>2</sub>O:Tis = 95:2,5:2,5) при комнатной температуре и добавляли пептидное смоляное соединение 2 при перемешивании. Смесь оставляли реагировать в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали при пониженном давлении. Смолу удаляли, а фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Концентрат добавляли к 50 мл изопропилового эфира и осаждали твердое вещество. Смесь фильтровали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением неочищенного пептида (0,20 г, выход 66,7 %). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта, соединения j (75 мг, выход 37,5 %).

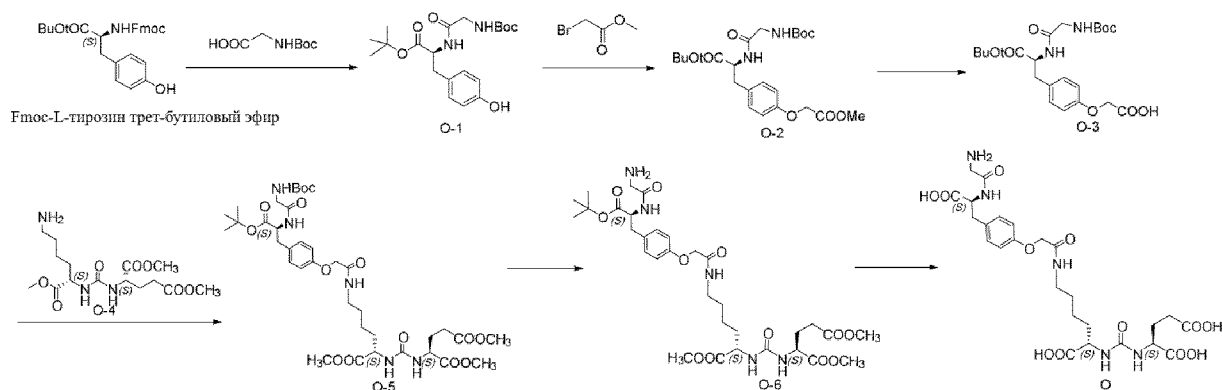
MS m/z (ESI): 468,8 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Оксид дейтерия) δ 8,73-8,66 (m, 2H), 7,90 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,17 (ddd, J = 23,5, 9,1, 5,6 Гц, 2H), 4,00 (dd, J = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,08 (dt, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,95 (dt, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,40 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,07 (dq, J = 13,2, 7,2 Гц, 1H), 1,85 (ddd, J = 16,1, 14,1, 7,1 Гц, 1H), 1,59 (dtd, J = 55,3, 14,5, 14,1, 7,9 Гц, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,08 (d, J = 9,0 Гц, 2H).

#### Пример 5



(((S)-5-(2-(4-((S)-2-(2-аминоацетило)-2-карбоксиэтил)фенокси)ацетило)-1-карбокси-пентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



Стадия 1:

Терц-бутил (S)-тирозинат (5,0 г, 10,9 ммоль) растворяли в 50 мл DMF при комнатной температуре и добавляли карбонат калия (1,81 г, 13,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли Boc-глицин (2,29 г, 13,1 ммоль) и NATE (4,98 г, 13,1 ммоль), и смесь охлаждали до 0 °C на ледяной бане. DIEA добавляли по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли 100 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов PE/EA = 100:1-50:50 с получением продукта, соединения O-1 (3,8 г, выход 70 %).

MS m/z (ESI): 395,4 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 2:

Соединение O-1 (3,8 г, 9,7 ммоль) растворяли в 40 мл DMF при комнатной



температуре и добавляли карбонат калия (1,81 г, 13,1 ммоль) и метилбромацетат (2,22 г, 14,5 ммоль). Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 5-10 ч. К реакционному раствору добавляли 100 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, соединения О-2 (4,2 г, выход 110 %).

MS m/z (ESI): 467,4 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

Соединение О-2 (4,2 г, 9,0 ммоль) растворяли в 50 мл THF и 50 мл воды при комнатной температуре. Раствор охлаждали до 0 °С на ледяной бане и медленно добавляли водный раствор гидроксида лития. После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Водные фазы объединяли и охлаждали до 0 °С на ледяной бане и доводили pH до 3-4 с использованием 0,5 Н разбавленной соляной кислоты. Для экстракции добавляли этилацетат (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов DCM/MeOH = 100:1-20:1 с получением продукта, соединения О-3 (3,5 г, выход 80 %).

MS m/z (ESI): 451,4 [M-1]<sup>-</sup>

Стадия 4:

Соединение О-3 (500 мг, 1,1 ммоль) растворяли в 30 мл DCM при комнатной температуре и добавляли NATU. Смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и по каплям добавляли DIEA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли соединение О-4. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-5 ч. К реакционному раствору добавляли 100 мл воды и смесь экстрагировали DCM (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов DCM/MeOH = 100:1-20:1 с получением продукта, соединения O-5 (970 мг, выход 80 %).

MS m/z (ESI): 796,5 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 5:

Соединение O-5 (970 мг, 1,22 ммоль) растворяли в 5 мл этилацетата при комнатной температуре и добавляли 2 Н раствор хлористого водорода в этилацетате (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1-2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, соединения O-6 (1,2 г, выход 110 %).

MS m/z (ESI): 696,5 [M+1]<sup>+</sup>

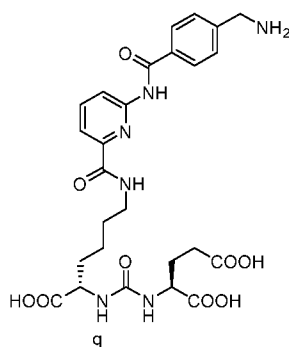
Стадия 6:

Соединение O-6 (200 мг, 0,29 ммоль) растворяли в 10 мл THF и 10 мл воды при комнатной температуре. Раствор охлаждали до 0 °С на ледяной бане и медленно добавляли гидроксид лития (41,76 мг, 1,74 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Водные фазы объединяли и охлаждали до 0 °С на ледяной бане и доводили pH до 2-3 с использованием 1 Н разбавленной соляной кислоты. Смесь очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта, соединения O (20 мг, выход 20 %).

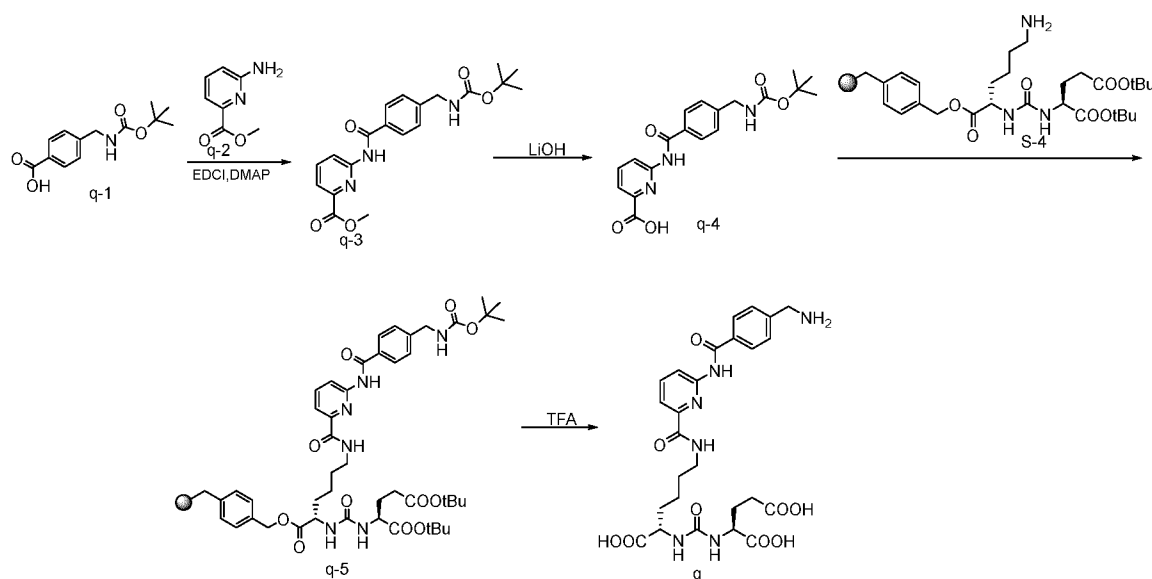
MS m/z (ESI): 598,3 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,15 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 (dd, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 3,99 (dd, J = 8,2, 4,9 Гц, 1H), 3,73-3,58 (m, 3H), 3,18 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 14,6, 9,1 Гц, 1H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,55 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,20 (d, J = 15,5 Гц, 3H).

Пример 6



(((S)-5-(6-(4-(аминометил)бензамидо)пиколинамидо)-1-карбоксивентил)карбамоил)-L-  
 глутаминовая кислота



Стадия 1:

Соединение q-1 (3 г, 11,94 ммоль) растворяли в 60 мл дихлорметана при комнатной температуре и добавляли EDCI (5,49 г, 28,66 ммоль) (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, приобретенный у Macklin) и DMAP (4,37 г, 35,82 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 20 мин и добавляли соединение q-2 (2,17 г, 14,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16-18 ч. К реакционному раствору добавляли 60 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов (PE/EA = 100%-50%) с получением продукта, соединения q-3 (2,0 г, выход 43,5 %).

MS m/z (ESI): 386,2 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 2:

Соединение q-3 (1 г, 2,59 ммоль) растворяли в 6 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре и добавляли 4 мл водного раствора LiOH (187 мг, 7,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16-18 ч. К реакционному раствору добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Значение pH водной фазы доводили до 3-4 с помощью 0,5 моль/л лимонной кислоты, и затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 4). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта, соединения q-4 (0,6 г, выход 62,5 %).

MS m/z (ESI): 372,2 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

Смоляное соединение S-4 (2,11 г, 0,68 ммоль) оставляли набухать с DMF (20 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение q-4 (760 мг, 2,05 ммоль), NATU (779 мг, 2,05 ммоль), NOBt (277 мг, 2,05 ммоль) и DIEA (529 мг, 4,09 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и затем добавляли раствор к набухшей смоле. Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Небольшое количество смолы собирали, фильтровали при пониженном давлении и затем промывали DMF (2 мл × 3). Тест Кайзера смолы не показал на выходе изменения цвета. Реакционную смолу фильтровали при пониженном давлении и затем промывали DMF (50 мл × 3), DCM (50 мл × 3) и изопропиловым эфиром (50 мл × 3) с получением влажного смоляного соединения q-5.

Стадия 4:

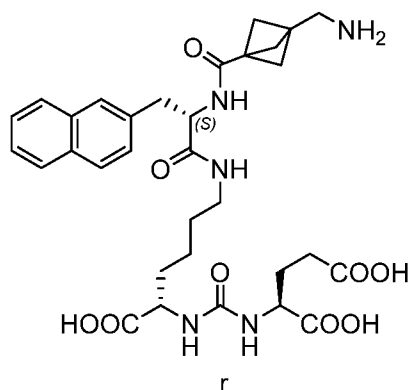
Смоляное соединение q-5, полученное на предыдущей стадии, добавляли к TFA:Tis:H<sub>2</sub>O= 95:2,5:2,5 (20 мл) при комнатной температуре и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Смолу фильтровали при пониженном давлении и с TFA (5 мл × 3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не переставала образовываться значительная фракция. Полученную маслянистую жидкость по каплям добавляли к изопропиловому эфиру (20 мл). После фильтрации осадок на фильтре очищали с помощью препаративной хроматографии с получением соединения q (20 мг).

MS m/z (ESI): 573,2 [M+1]<sup>+</sup>.

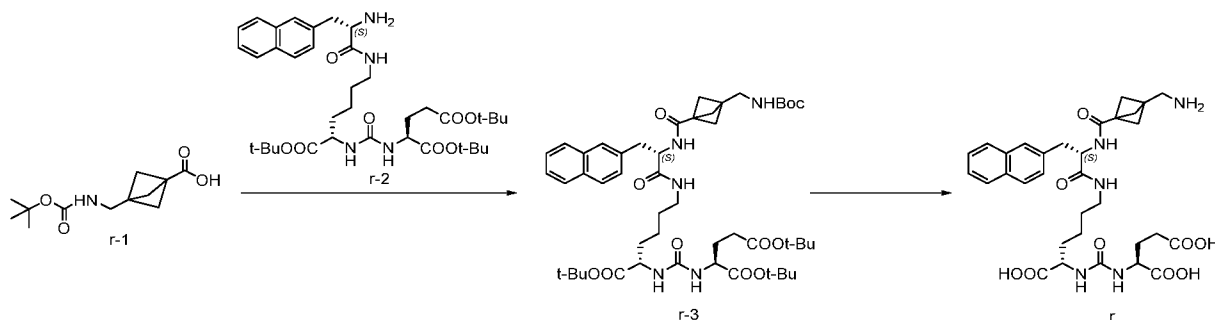
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,04 (d, 1H), 7,86 (dd, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,03-1,94

(m, 1H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 3H), 1,37 (d, 2H).

### Пример 7



(((S)-5-((S)-2-(3-(аминометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-3-(нафталин-2-ил)пропанамидо)-1-карбоксипентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



#### Стадия 1:

r-1 (106 мг, 0,44 ммоль), HATU (166 мг, 0,44 ммоль), DIEA (113 мг, 0,88 ммоль) и DCM (10 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли r-2 (200 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали DCM (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя системой элюентов дихлорметан/метанол = метанол (0%-7%) с получением r-3 (200 мг, выход 75,4 %).

MS m/z (ESI): 908,9 [M+1]<sup>+</sup>

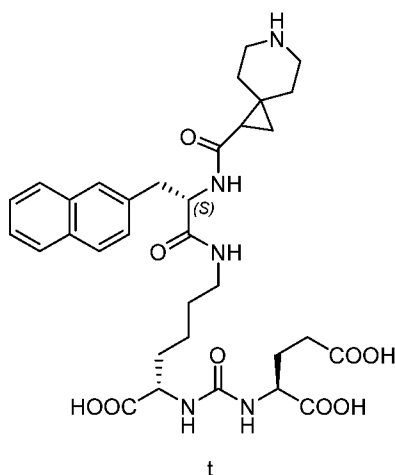
#### Стадия 2:

r-3 (200 мг, 0,42 ммоль) растворяли в TFA (5 мл) при комнатной температуре. После

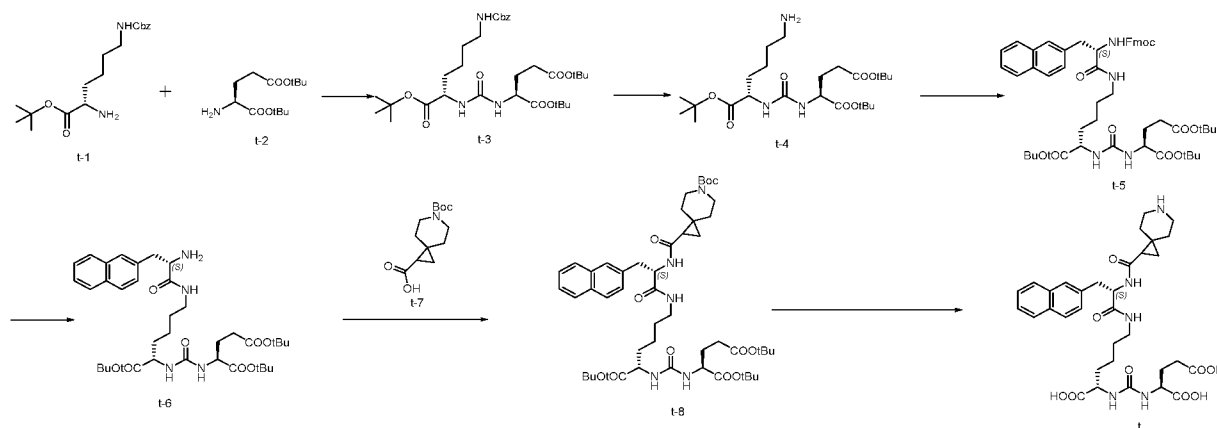
добавления раствор оставляли реагировать при 33 °С в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали досуха и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта **г** (71,5 мг, выход 50,7 %).

MS m/z (ESI): 640,4 [M-1]<sup>-</sup>

### Пример 8



((((1S)-1-карбокси-5-(((2S)-3-(нафталин-2-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пропанамидо)пентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



### Стадия 1:

Гидрохлорид трет-бутилового эфира N-ε-бензилоксикарбонил-L-лизина (10 г, 0,03 моль) и DIEA (3,84 г, 0,03 моль) растворяли в 120 мл DCM. Раствор охлаждали до -10 °С-0 °С и перемешивали в течение 0,5 ч, и добавляли трифосген (4,4 г, 0,015 моль). После добавления по каплям добавляли DIEA (19,2 г, 0,149 моль) при -10 °С-0 °С. После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при этой температуре в течение 3 ч. Добавляли гидрохлорид ди-трет-бутилового эфира L-глутаминовой кислоты (10 г, 0,039 моль) и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и

перемешивали в течение ночи. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , а затем 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = 10:1-1:1. Растворитель выпаривали и получали t-3 в виде масла (9,8 г, выход 53,2 %).

MS m/z (ESI): 622,3 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 2:

t-3 (9,8 г, 15,8 ммоль) растворяли в 100 мл раствора метанола при комнатной температуре и перемешивали смесь с получением прозрачного раствора. Добавляли Pd/C (4,9 г, 58% содержание воды). Реакционную колбу продували азотом 3 раза и водородом 3 раза. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, и мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением t-4 (6,2 г, выход 80,7 %).

MS m/z (ESI): 488,3[M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

Fmoc-3-(2-нафтил)-L-аланин (2,3 г, 5,3 ммоль), HATU (2,0 г, 5,3 ммоль), DIEA (2,1 г, 16,4 ммоль) и DCM (20 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли t-4 (2 г, 4,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием системы элюентов дихлорметан/метанол = метанол (0%-10%) с получением t-5 (2,8 г, выход 76 %).

MS m/z (ESI): 907,5 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 4:

t-5 (2,8 г, 3 ммоль) и DCM (20 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли диэтиламин

и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = EA (0%-100%) с получением указанного в заголовке продукта t-6 (1,4 г, выход 66,7 %).

MS m/z (ESI): 685,4 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 5:

6-Вос-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (145 мг, 0,57 ммоль), HATU (216 мг, 0,57 ммоль), DIEA (226 мг, 1,75 ммоль) и DCM (4 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли t-6 (300 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием системы элюентов дихлорметан/метанол = метанол (0%-10%) с получением указанного в заголовке продукта t-8 (300 мг, выход 74,2 %).

MS m/z (ESI): 922,8 [M+1]<sup>+</sup>

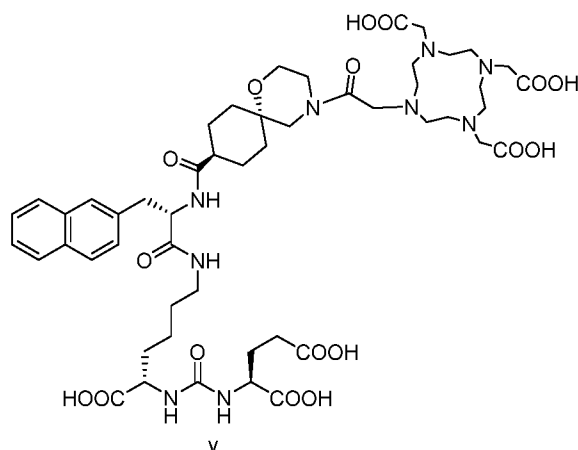
Стадия 6:

t-8 (300 мг, 325 ммоль) растворяли в 2 мл DCM при комнатной температуре и добавляли TFA (3 мл). После добавления смесь оставляли реагировать при 30 °С в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали досуха и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта t (70 мг, выход 32,8 %).

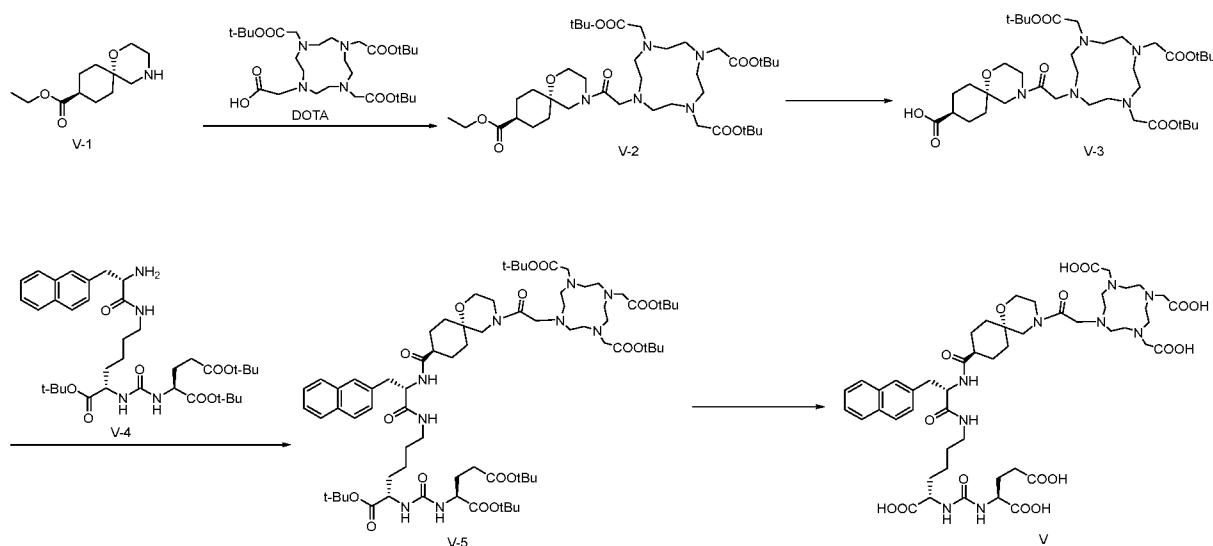
MS m/z (ESI): 654,3 [M-1]<sup>-</sup>

Пример 9





(((S)-1-карбокситетрааза-циклододекан-9-карбоксамидо)пропанамидо)пентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота



### Стадия 1:

DOTA (1636 мг, 2,86 ммоль), НАТУ (1087 мг, 2,86 ммоль), DIEA (N,N-диизопропилэтиламин, 851 мг, 6,6 ммоль) и DCM (10 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли v-1 (500 мг, 2,20 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов дихлорметан/метанол с получением указанного в заголовке продукта v-2 (1290 мг, выход

75,1 %).

MS m/z (ESI): 782,5 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 2:

v-2 (800 мг, 1,01 ммоль) растворяли в 12 мл THF и 10 мл воды при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития (73 мг, 3,2 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли разбавленную соляную кислоту для доведения pH до 2-3. Реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 ч, и pH-тест показал, что pH не изменился. Реакционный раствор экстрагировали этиловым эфиром. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта v-3 (675 мг, выход 87,5 %).

MS m/z (ESI): 754,4 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

v-3 (600 мг, 0,80 ммоль), NATU (303 мг, 0,80 ммоль), DIEA (316 мг, 2,45 ммоль) и DCM (8 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли v-4 (420 мг, 0,61 ммоль, см. t-6 в Примере 8 для способа получения) и перемешивали смесь. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием системы элюентов дихлорметан/метанол с получением v-5 (638 мг, выход 73,3 %).

MS m/z (ESI): 1421 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 4:

v-5 (500 мг, 0,35 ммоль) растворяли в 4 мл DCM при комнатной температуре и добавляли TFA (5 мл). После добавления смесь оставляли реагировать при 30 °C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали досуха и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта v (27 мг, выход 7,1 %).



естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор промывали 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , а затем 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов н-гептан/этиловый эфир = 10:1-1:1. Растворитель выпаривали и w-3 получали в виде белого твердого вещества (4,0 г, выход 75,5 %).

MS m/z (ESI): 470,6 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 2:

w-3 (4,0 г, 8,5 ммоль) растворяли в 20 мл THF и 10 мл воды при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития (0,62 г, 25,6 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 10 мл воды и экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл × 2). Водные фазы объединяли и охлаждали до 0 °C на ледяной бане и доводили pH до 3-4 с использованием 0,5 Н лимонной кислоты. Твердое вещество выпадало в осадок. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, и pH-тест показал, что pH не изменился. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме (40 °C, 4 ч) до постоянной массы с получением указанного в заголовке продукта w-4 (3,4 г, выход 87,6 %).

MS m/z (ESI): 456,6 [M+1]<sup>+</sup>

Стадия 3:

w-4 (1,0 г, 2,2 ммоль), NATU (1,02 г, 2,7 ммоль), DIEA (1,39 г, 10,8 ммоль) и DCM (20 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли w-5 (0,66 г, 1,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали DCM (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов дихлорметан/метанол = метанол (0%-10%) с получением указанного в заголовке продукта w-6 (0,86 г, выход 59,4 %).

MS m/z (ESI): 799,4 [M+1]<sup>+</sup>

## Стадия 4:

w-6 (0,86 г, 1,1 ммоль) растворяли в 2 мл этилацетата при комнатной температуре и добавляли 4 М раствор HCl/EA (8 мл, 32 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Мониторинг ТСХ показал, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении до постоянной массы с получением указанного в заголовке продукта w-7 (0,82 г, выход 95,3 %).

MS m/z (ESI): 699,3[M+1]<sup>+</sup>

## Стадия 5:

DOTA-трис(t-Bu сложный эфир) (209 мг, 0,36 ммоль), HATU (137 мг, 0,36 ммоль), DIEA (464 мг, 3,6 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли w-7 (170 мг, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Был исходный материал, который остался. Добавляли больше DOTA-трис(t-Bu сложного эфира) (139 мг, 0,24 ммоль) и HATU (91 мг, 0,24 ммоль). Еще через 2 ч реакция была завершена. Реакционный раствор промывали водой и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью системы элюентов дихлорметан/метанол = метанол (0%-20%) с получением w-8 (110 мг, выход 36,6 %).

MS m/z (ESI): 1253,4 [M+1]<sup>+</sup>

## Стадия 6:

w-8 (110 мг) растворяли в 2 мл THF и 1 мл воды при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития. После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением w-9.

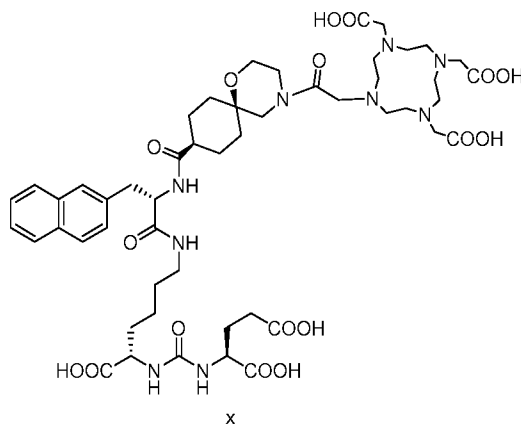
## Стадия 7:

w-9 и TFA (2 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре и перемешивали с получением прозрачного раствора. После добавления раствор оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали с

помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления с получением указанного в заголовке продукта w (13 мг).

MS m/z (ESI): 1043,6 [M+1]<sup>+</sup>

### Пример 11



((S)-1-карбокси-5-((S)-3-(2-нафтил)-2-((6R,9s)-4-(2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододеканил)ацетил)-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксамидо)пропанамидо)пентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота

Соединение x получали с использованием способа получения, описанного в Примере 9.

### Пример 12. Получение Соединения <sup>177</sup>Lu-v

Общий объем реакции составлял 400 мкл, включая 15 нмоль соединения v и 15 мКи <sup>177</sup>Lu. В центрифужную пробирку объемом 1,5 мл добавляли 321 мкл буфера уксусная кислота-ацетат натрия (0,1 М, pH 4,5), затем 15 мкл раствора соединения v. Отбирали 7 мкл нуклида <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> (активность: 15,23 мКи). Реакционную смесь встряхивали на термостатическом смесителе при 95 °С, и время реакции составляло 15 мин. Активность: 15,15 мКи. Результат ВЭЖХ достиг более 99 %.

### Пример 13. Получение Соединения <sup>68</sup>Ga-v

Взвешивали 13,5 мг соединения v и растворяли в сверхчистой воде с получением 25 мл раствора. Взвешивали 136 мг тригидрата ацетата натрия и растворяли в 1 мл сверхчистой воды. 20 мкл раствора, полученного на стадии 1, переносили в реакционный

флакон с помощью пипетки и последовательно добавляли 4,5 мл элюата соляной кислоты  $^{68}\text{GaCl}_3$  и 0,5 мл буфера со стадии 2. Флакон осторожно встряхивали для смешивания содержимого, оставляли стоять при 95 °C в течение 10 мин и естественным образом охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь отправляли на анализ и использовали.

Тестовый пример 1. Тестирование на ингибирующую активность в отношении PSMA

#### I. Материалы и приборы эксперимента

1. Многофункциональный считыватель микропланшетов (SPARK, TECAN)
2. rhPSMA (R&D, 4234-ZN)
3. N-ацетил-Asp-Glu (Sigma, A5930)
4. OPA (Sigma, P0657)

#### II. Порядок проведения эксперимента

Ингибиторы PSMA могут связываться с ферментом PSMA для предотвращения разложения субстрата N-ацетил-Asp-Glu ферментом PSMA. В этом эксперименте измеряли степень разложения субстрата и результирующие изменения поглощения ультрафиолета для оценки способности ингибиторов PSMA связываться с ферментом PSMA, а активность соединений оценивали по значениям  $\text{IC}_{50}$ .

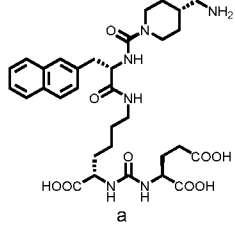
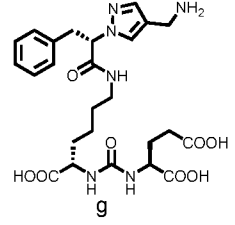
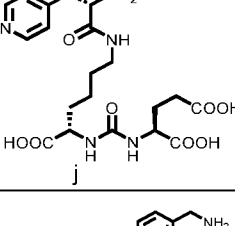
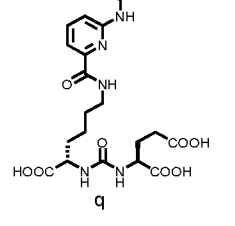
Буфер 1 (50 мМ HEPES, 0,1 М NaCl, pH 7,5) использовали для получения 0,4 мкг/мл раствора rhPSMA и 40 мкМ раствора субстрата N-ацетил-Asp-Glu. rhPSMA смешивали с малыми молекулами, подлежащими тестированию, в 96-луночном планшете с постоянным содержанием rhPSMA, равным 50 нг/лунку. Между тем, малые молекулы поэтапно разбавляли до конечных концентраций 1 мкМ, 100 нМ, 33,3 нМ, 11,1 нМ, 3,7 нМ, 1,2 нМ, 0,41 нМ, 0,137 нМ, 0,045 нМ и 0 нМ. Кроме того, устанавливали положительный контроль с использованием PSMA-617. rhPSMA-малые молекулы отбирали при 40 мкл/лунку и хорошо смешивали с 40 мкМ раствором субстрата N-ацетил-Asp-Glu (40 мкл/лунку). Смеси инкубировали при 37 °C в темноте в течение 1 ч, нагревали при 70 °C в течение 5 мин для гашения реакций и охлаждали до комнатной температуры. Буфер 2 (0,2 М NaOH, 0,1% бета-меркаптоэтанол) использовали для получения 15 мМ раствора OPA. Раствор OPA добавляли

к реакционным системам при 80 мкл/лунку и хорошо перемешивали, а затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смеси отбирали по 100 мкл/лунку и добавляли к 96-луночному Flat Black. При длине волны возбуждения 330 нм и длине волны излучения 465 нм измеряли интенсивность сигналов. Значения  $IC_{50}$  рассчитывали по кривым «доза-эффект».

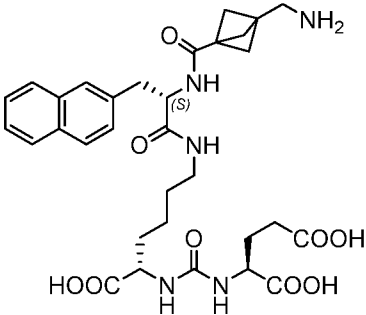
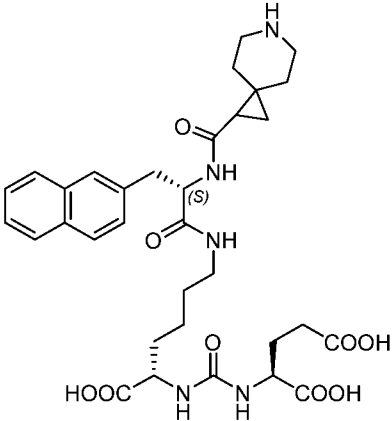
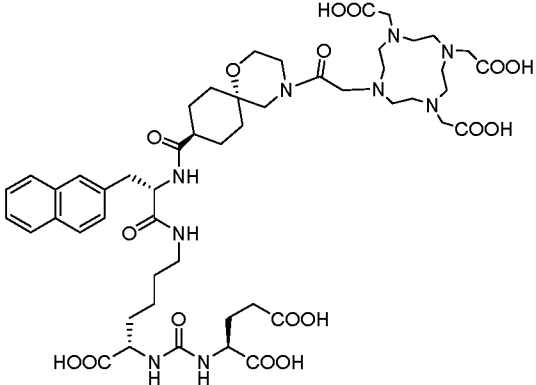
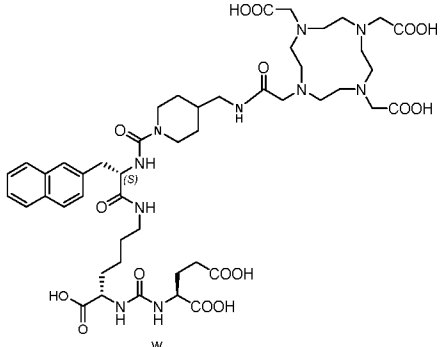
### III. Экспериментальные данные

Способность соединений по настоящему изобретению связываться с ферментом GСPII может быть измерена с помощью анализа, описанного выше. Измерения  $IC_{50}$  приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения  $IC_{50}$  соединений

Структура соединения	$IC_{50}$ (нМ)
 a	6,232
 g	142,6
 j	177,5
 q	2,422



 <p style="text-align: center;">r</p>	2,833
 <p style="text-align: center;">t</p>	2,396
 <p style="text-align: center;">v</p>	1,518
 <p style="text-align: center;">w</p>	4,135
PSMA-617	2,358

Тестовый пример 2. Анализы аффинности с использованием метода ферментативной активности

Буфер 1 (50 мМ HEPES, 0,1 М NaCl, pH 7,5) использовали для получения 0,4 мкг/мл раствора rhPSMA и 40 мкМ раствора субстрата N-ацетил-Asp-Glu. rhPSMA смешивали с малыми молекулами, подлежащими тестированию, в 96-луночном планшете с постоянным содержанием rhPSMA, равным 50 нг/лунку. Между тем, малые молекулы поэтапно разбавляли до конечных концентраций 1 мкМ, 100 нМ, 33,3 нМ, 11,1 нМ, 3,7 нМ, 1,2 нМ, 0,41 нМ, 0,137 нМ, 0,045 нМ и 0 нМ. Кроме того, устанавливали положительный контроль с использованием PSMA-617. rhPSMA-малые молекулы отбирали при 40 мкл/лунку и хорошо смешивали с 40 мкМ раствором субстрата N-ацетил-Asp-Glu (40 мкл/лунку). Смеси инкубировали при 37 °С в темноте в течение 1 ч, нагревали при 70 °С в течение 5 мин для гашения реакций и охлаждали до комнатной температуры. Буфер 2 (0,2 М NaOH, 0,1% бета-меркаптоэтанол) использовали для получения 15 мМ раствора OPA. Раствор OPA добавляли к реакционным системам при 80 мкл/лунку и хорошо перемешивали, а затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смеси отбирали по 100 мкл/лунку и добавляли к 96-луночному Flat Black. При длине волны возбуждения 330 нм и длине волны излучения 465 нм измеряли интенсивность сигналов. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали по кривым «доза-эффект».

Таблица 2.

Соединение	IC <sub>50</sub> (нМ)	Отношение к PSMA-617
PSMA-617	1,654	1,00
Пример 9	1,231	0,74
Пример 11	13,01	7,85

Конкретная структура показана на фиг. 1. С помощью эксперимента по ферментативной активности можно определить, что соединение v из примера 9 имеет лучшую аффинность, чем соединение x из примера 11.

Тестовый пример 3. Биораспределение соединений у мышей с опухолями

После однократных инъекций в хвостовую вену мышам наблюдали in-vivo

распределения меченного  $^{68}\text{Ga}$  соединения v (Пример 9) и соединения x (Пример 11) у положительных мышей с опухолью LnCaP.

Через 2 ч после инъекции в общей сложности 3 животных умерщвляли путем смещения шейных позвонков и собирали образцы тканей, включая образцы крови, сердца, легких, печени, селезенки, почек, желудка, кишечника, костей, плоти, мозга, слюнных желез, толстого кишечника, поджелудочной железы и опухоли. Сначала измеряли массу нетто тканей, а затем измеряли уровень радиоактивности собранных тканей с помощью  $\gamma$ -счетчика. Измеряли распределения меченых соединений в различных тканях и органах мышей. Между тем, тестируемый образец точно разводили в 100 раз и добавляли 0,1 мл разведения к пробирке для подсчета и использовали в качестве стандартной 1% ID (то есть одного процента введенной дозы). Уровень радиоактивности стандарта 1% ID и биологических образцов измеряли одновременно на  $\gamma$ -счетчике. Данные биораспределения выражали как процентное отношение уровня радиоактивности на грамм ткани или органа к общей введенной дозе (уровень радиоактивности) (% ID/г).

Конкретные результаты показаны на Фиг. 2, и результаты показывают, что значение поглощения  $^{68}\text{Ga}$ -v (Пример 9) в опухоли LnCaP является наибольшим и составляет около 10 Id%/г, за которым следуют значения в почках, печени, легких и селезенке, и значения поглощения в других тканях все являются очень низкими. Сравнение показывает, что  $^{68}\text{Ga}$ -v (Пример 9) оказывает хорошее специфическое действие на опухоль LnCaP. Поглощение опухолью  $^{68}\text{Ga}$ -v (Пример 9) лучше, чем  $^{68}\text{Ga}$ -x (Пример 11).

#### Тестовый пример 4. Фармакокинетика и токсичность

##### 4.1. Период полувыведения $^{68}\text{Ga}$ -v (Пример 9) в крови

С помощью однократных инъекций в хвостовую вену мышам изучали фармакокинетику  $^{68}\text{Ga}$ -v (пример 9) и PSMA-617 в крови.

Каждой мыши вводили дозу 50 мкКи/100 мкл, и образцы крови брали из глазницы через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 ч после введения дозы (4 животных на момент времени). Образцы крови собирали в предварительно взвешенные пробирки с образцами. Пробирки взвешивали и регистрировали массу образцов крови. Затем проводили подсчет радиоактивности с использованием  $\gamma$ -счетчика. Между тем, тестируемый образец точно разводили в 100 раз и добавляли 0,1 мл разведения к пробирке для подсчета и использовали

в качестве стандартной 1 % ID (то есть одного процента введенной дозы). Уровень радиоактивности стандарта 1 % ID и биологических образцов измеряли одновременно на  $\gamma$ -счетчике. Данные, полученные для крови, выражали как процентное отношение уровня радиоактивности на грамм крови к общей введенной дозе (уровень радиоактивности) (% ID/г). Фармакокинетические параметры рассчитывались на основе данных о концентрации лекарственного средства в крови.

Результаты поглощения в крови нормальных мышей показаны в таблице 3 ниже (n = 4).

Таблица 3.

%ID/г крови	<sup>68</sup> Ga-v (Пример 9)				<sup>68</sup> Ga-PSMA-617			
	1	2	3	4	1	2	3	4
0,083	5,89	4,98	5,26	4,11	4,22	4,29	3,66	4,22
0,25	1,33	1,11	1,52	1,03	2,12	2,53	2,71	1,73
0,5	1,15	0,52	0,79	0,99	0,55	0,84	0,86	0,55
1	0,33	0,19	0,19	0,16	0,14	0,16	0,10	0,13
2	0,07	0,13	0,10	0,11	0,04	0,07	0,10	0,13
4	0,06	0,02	0,10	0,08	0,29	0,10	/	0,09

Рассчитанные фармакокинетические параметры показаны в таблице 4 ниже (0-4 ч).

Таблица 4.

Фармакокинетические параметры	Единицы измерения	<sup>68</sup> Ga-V (Пример 9)	<sup>68</sup> Ga-PSMA-617
		$t_{1/2}$	ч
$C_{max}$	%ID/г	5,06 ± 0,74	4,10 ± 0,29
$AUC_{last}$	ч×%ID/г	1,67 ± 0,26	1,66 ± 0,14
$AUC_{INF\_obs}$	ч×%ID/г	1,66 ± 0,24	1,65 ± 0,13
$Vz\_obs$	мкКи/%ID/г	4,97 ± 1,09	4,06 ± 1,39
$Cl\_obs$	мкКи/ч×%ID/г	12,17 ± 1,77	12,10 ± 1,0

MRT <sub>last</sub>	ч	0,39 ± 0,02	0,33 ± 0,05
---------------------	---	-------------	-------------

Приведенные выше экспериментальные результаты показывают, что после того, как <sup>68</sup>Ga-v (Пример 9) и <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 попали в кровь нормальных мышей, радиоактивное вещество быстро распределялось; через 0,25 ч после инъекций содержание радиоактивного вещества в крови составляло только  $1,25 \pm 0,22$  %ID/г и  $2,27 \pm 0,44$  %ID/г; радиоактивное вещество быстро выводилось из крови, а периоды полувыведения в крови составляли только 0,13 ч (7,8 мин) и 0,22 ч (13,2 мин).

<sup>68</sup>Ga-v (Пример 9) имеет период полувыведения 0,13 ч (7,8 мин) в крови мышей и элиминационный период полувыведения 0,758 ч. Как правило, время, необходимое для завершения метаболизма, по оценкам, в 5 раз превышает период полувыведения; поэтому <sup>68</sup>Ga-v должен по существу метаболизироваться через 3,9 ч после введения дозы. Кроме того, согласно данным визуализации, через 4 ч было обнаружено немного сигналов от нормальных органов. Согласно расчетам, эффективный период полувыведения составляет  $T_e = 0,45$  ч; он составляет 2,27 ч, по оценкам с использованием 5 эффективных периодов полувыведения.

#### 4.2. Поглощенные дозы излучения

AUC метаболизма лекарственных средств рассчитывали по данным биораспределения (Bio-D) и импортировали в программное обеспечение OLINDA для получения доз излучения, поглощаемых всеми органами.

Таблица 5. Резюме оценок дозы облучения для органов человека

Орган-мишень	мЗв/МБк			
	<sup>68</sup> Ga-V (Пример 9)	<sup>68</sup> Ga-PSMA-617	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	<sup>177</sup> Lu-V (Пример 9)
Надпочечники	8,50E-03	7,49E-02	2,43E-02	1,74E-02
Головной мозг	3,99E-02	7,80E-02	1,38E-01	6,03E-02
Пищевод	3,77E-03	1,79E-02	3,39E-03	4,33E-03
Глаза	1,84E-03	1,25E-02	2,74E-03	2,21E-03
Стенка желчного пузыря	5,52E-03	3,22E-02	3,58E-03	4,67E-03
Нисходящая ободочная кишка	6,87E-03	1,63E-02	4,60E-03	4,81E-03

Тонкий кишечник	1,31E-01	1,00E-01	4,48E-02	1,73E-01
Стенка желудка	8,54E-02	1,91E-02	8,22E-03	2,73E-02
Восходящая ободочная кишка	3,43E-03	1,34E-02	2,74E-03	3,03E-03
Прямая кишка	1,99E-01	1,83E-01	1,49E-03	1,91E-03
Стенка сердца	1,62E-02	3,93E-02	2,41E-02	2,72E-02
Почки	3,54E-02	5,47E-01	1,47E+00	8,83E-01
Печень	2,50E-02	1,75E-01	3,15E-02	7,43E-02
Легкие	1,05E-02	1,21E-01	1,12E-01	1,95E-01
Поджелудочная железа	9,51E-03	1,86E-02	4,36E-03	5,14E-03
Предстательная железа	3,77E-03	7,73E-03	1,23E-03	1,29E-03
Слюнные железы	1,81E-03	9,39E-03	2,18E-03	1,67E-03
Красный костный мозг	2,12E-03	2,11E-02	3,80E-03	4,16E-03
Остеогенные клетки	4,65E-03	3,14E-01	5,58E-01	6,52E-01
Селезенка	5,13E-02	1,79E-01	9,86E-01	6,84E-01
Яички	3,51E-04	3,69E-03	5,04E-04	5,84E-04
Тимус	1,99E-03	1,16E-02	2,04E-03	2,83E-03
Щитовидная железа	9,11E-04	1,08E-02	1,83E-03	2,41E-03
Стенка мочевого пузыря	2,27E-03	5,54E-03	7,53E-04	9,14E-04
Все тело	0,496E-02	3,61E-02	2,91E-02	3,07E-02
Эффективная доза	2,10E-02	4,68E-02	4,74E-02	5,46E-02

Как видно из приведенной выше таблицы, поглощенная доза излучения, полученная от  $^{68}\text{Ga-v}$  (Пример 9), составляет половину от дозы, полученной от  $^{68}\text{Ga-PSMA-617}$ , и, таким образом, первая является более безопасной; поглощенная доза излучения, полученная от

$^{177}\text{Lu}$ -v (Пример 9), меньше, чем доза, полученная от  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617.





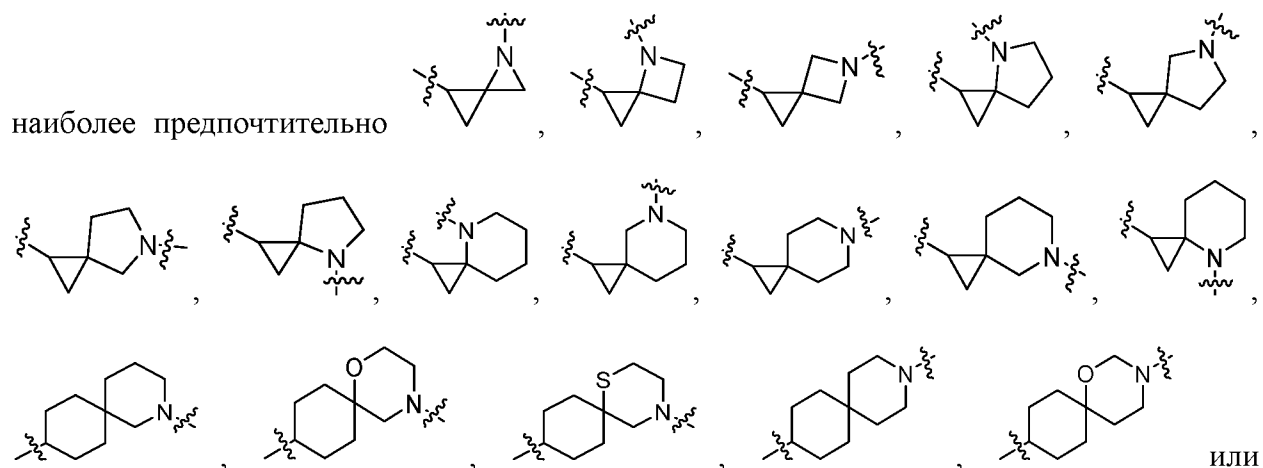
гидрокси, сульфгидрила,  $-NR_iR_j$ , оксо, тио,  $-C(O)R_k$ ,  $-C(O)OR_k$ ,  $-S(O)R_k$ ,  $-S(O)OR_k$ ,  $-S(O)(O)R_k$ ,  $-S(O)(O)OR_k$ ,  $-C(S)R_k$ , нитро, циано,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  алкилтиоэфирной группы,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_2-C_6$  алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

каждый из  $R_i$  и  $R_j$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_k$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  галогеналкила,  $C_1-C_6$  алкокси, гидрокси и  $-NR_iR_j$ , где указанный алкил, алкокси или галогеналкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила, галогена, водорода, сульфгидрила,  $-NR_iR_j$ , оксо, тио, карбоксила, нитро, циано,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  алкилтиоэфирной группы,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_2-C_6$  алкинила, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из  $y$ ,  $z$ ,  $g$  и  $h$  независимо представляет собой целое число от 0 до 6;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из H и хелатирующего агента.

2. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где T представляет собой  $-NH(CO)-$ ; кольцо A представляет собой 5-12-членную азотсодержащую спирогетероциклильную группу, предпочтительно 5-12-членную азотсодержащую моноспирогетероциклильную группу, более предпочтительно 3-членную/4-членную, 3-членную/5-членную, 3-членную/6-членную, 4-членную/4-членную, 4-членную/5-членную, 4-членную/6-членную, 5-членную/5-членную, 5-членную/6-членную или 6-членную/6-членную азотсодержащую моноспирогетероциклильную группу,





3. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где W выбран из 6-10-членного арила, предпочтительно нафтила.

4. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где  $Y_1$  представляет собой O.

5. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой H.

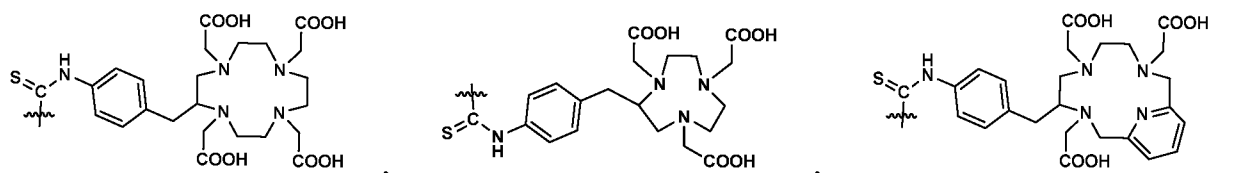
6. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где Q выбран из группы, состоящей из H и защитной группы, предпочтительно из H.

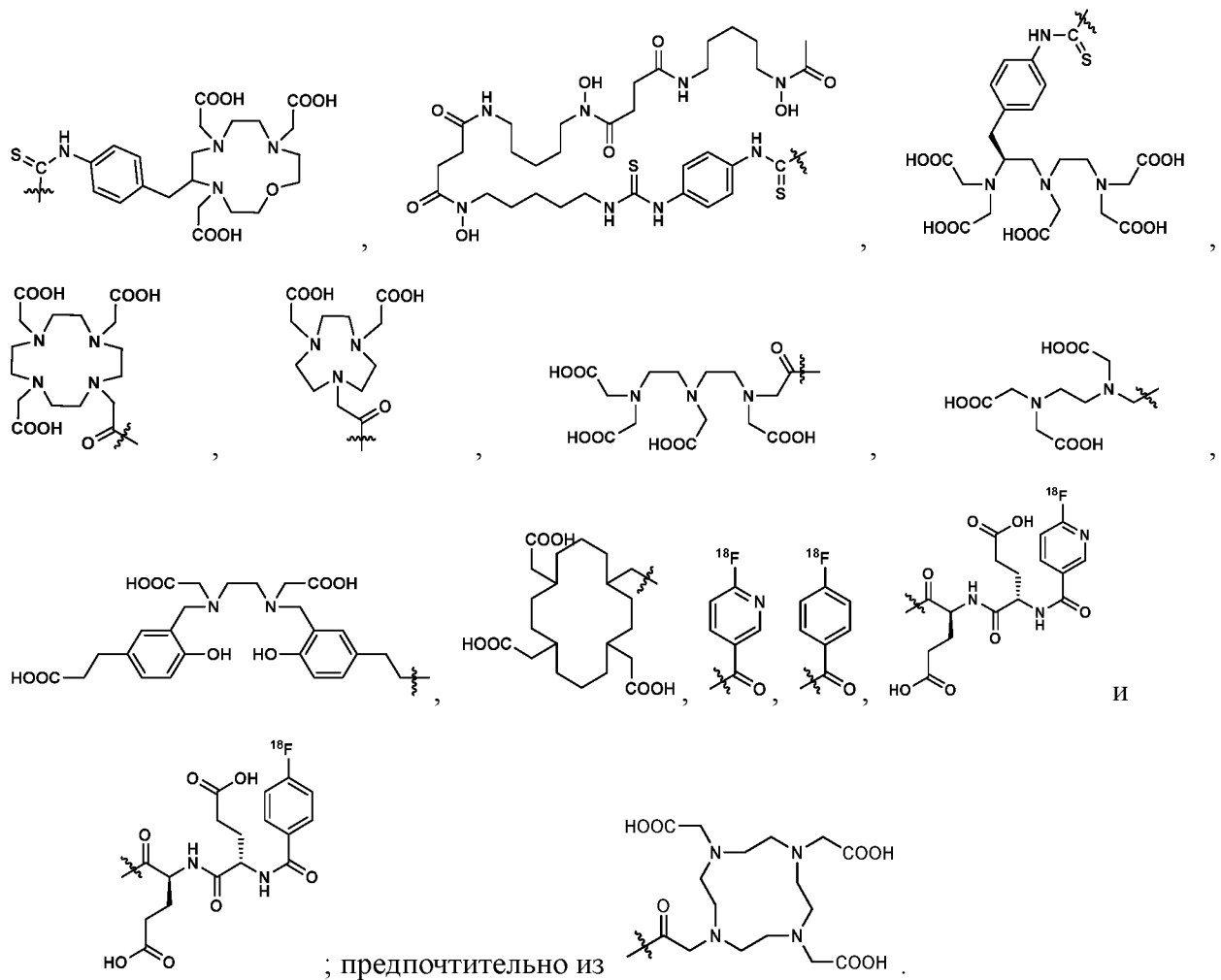
7. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где каждый из  $u$  и  $h$  независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2, предпочтительно из 1.

8. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где  $g$  выбран из группы, состоящей из 3 и 4, предпочтительно из 3.

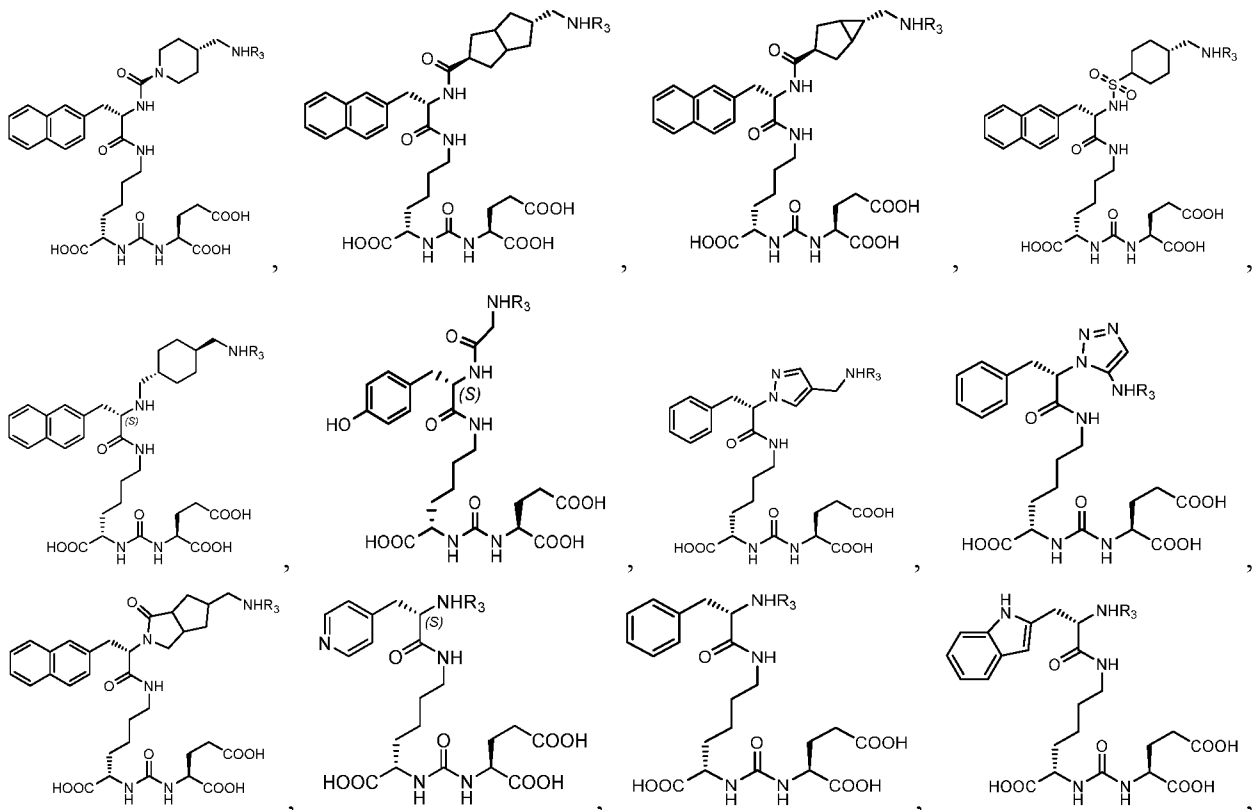
9. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где  $z$  выбран из группы, состоящей из 0 и 1, предпочтительно из 0.

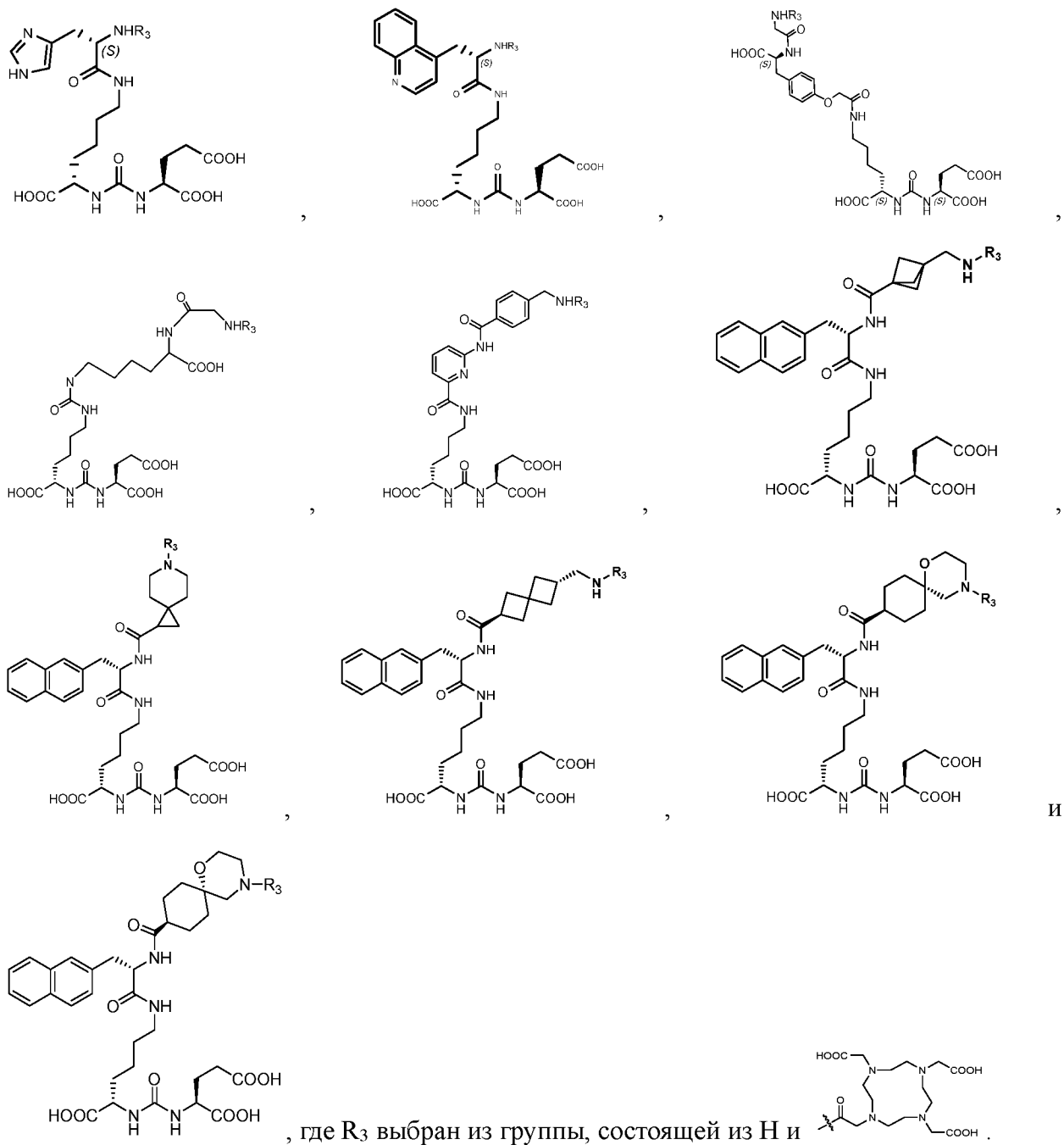
10. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли по пп. 1-9, где хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:



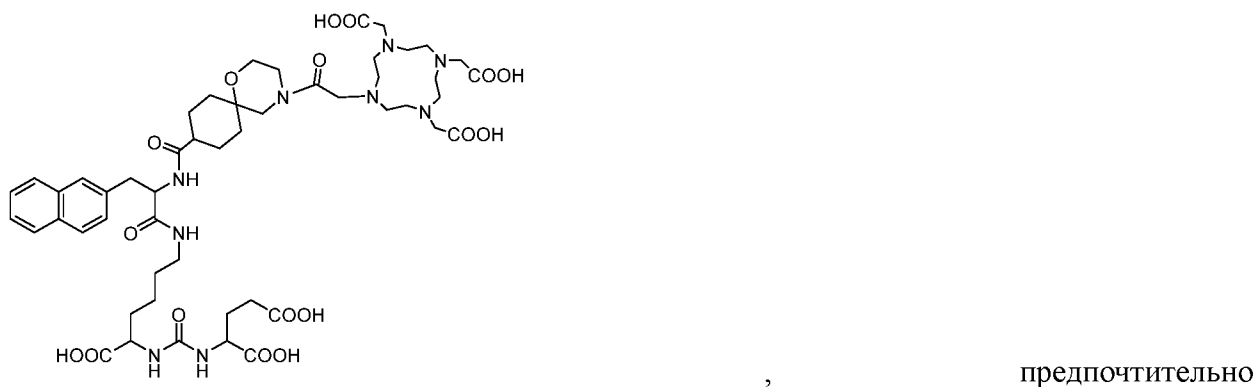


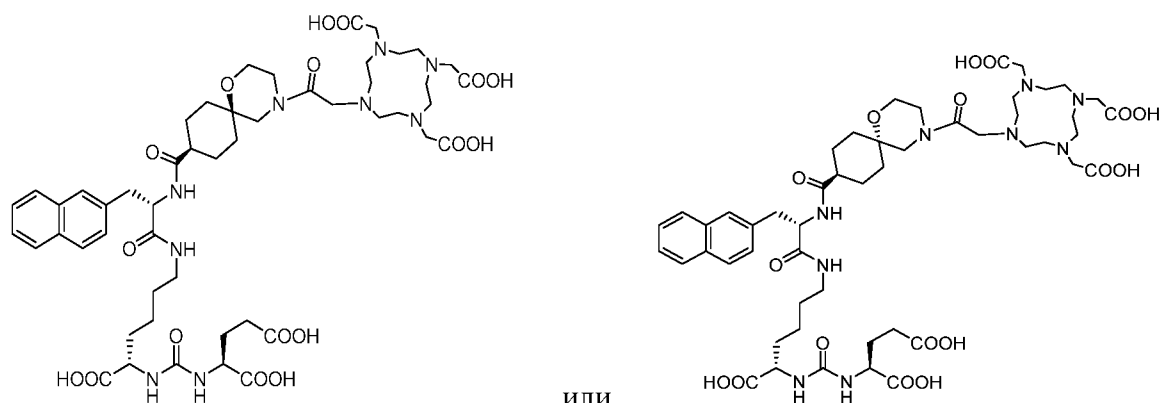
11. Соединения по пп. 1-10, выбранные из группы, состоящей из:





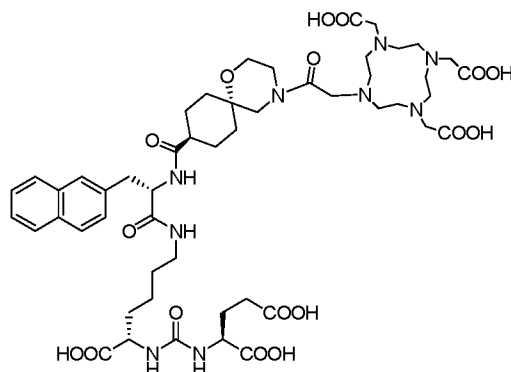
12. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, представляющее собой





, и

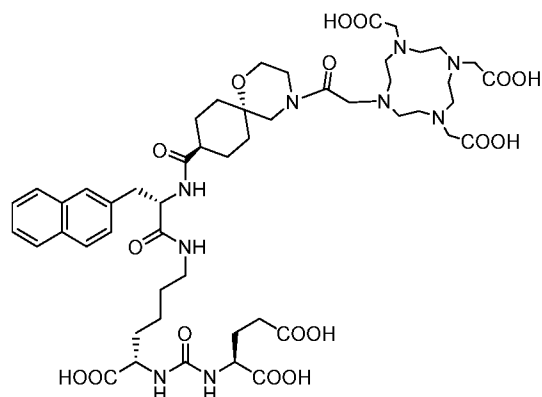
наиболее предпочтительно



13. Соединение по любому из пп. 1-12, где хелатирующий агент содержит радионуклид.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 13, где радионуклид выбран из по меньшей мере одного из  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  и  $^{67}\text{Ga}$ , предпочтительно из группы, состоящей из  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{177}\text{Lu}$ .

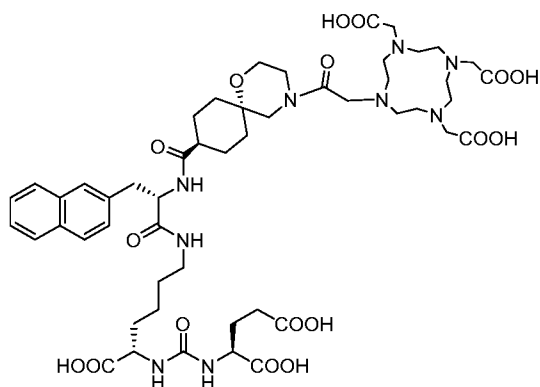
15. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой



, где хелатирующий агент содержит радионуклид,

причем указанный радионуклид представляет собой  $^{68}\text{Ga}$ .

16. Соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой



, где хелатирующий агент содержит радионуклид, причем указанный радионуклид представляет собой  $^{177}\text{Lu}$ .

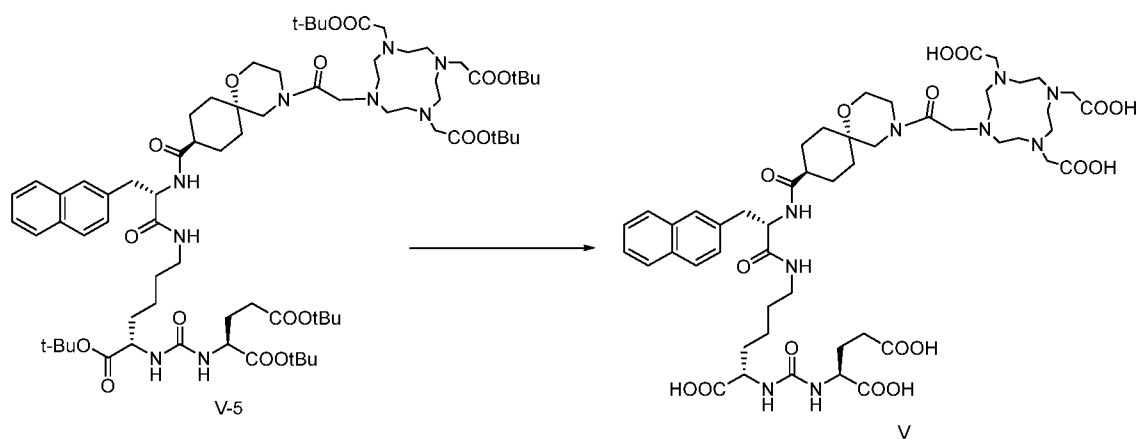
17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-16 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 или композиции по п. 17 для получения композиции для визуализирующего исследования пациентов.

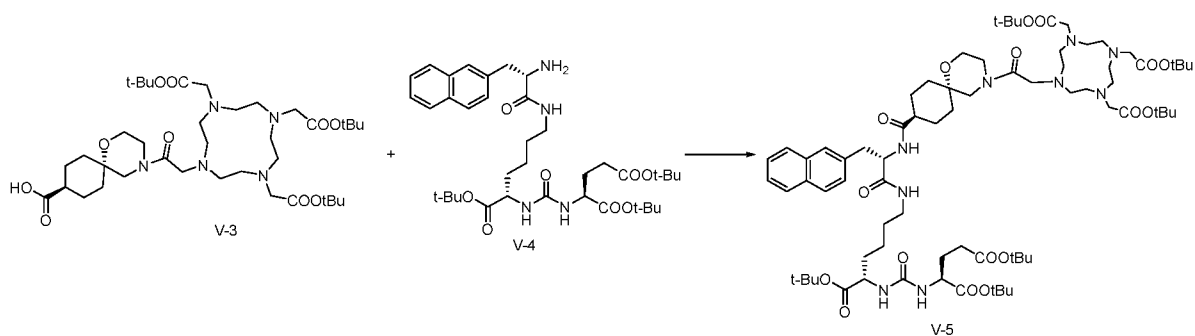
19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 или композиции по п. 17 для получения лекарственного средства для диагностики, и/или лечения, и/или предотвращения заболеваний или расстройств, опосредованных простатическим специфическим мембранным антигеном (PSMA).

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 или композиции по п. 17 для получения лекарственного средства для диагностики, и/или лечения, и/или предотвращения опухоли и рака, где предпочтительно указанные опухоль и рак представляют собой рак предстательной железы.

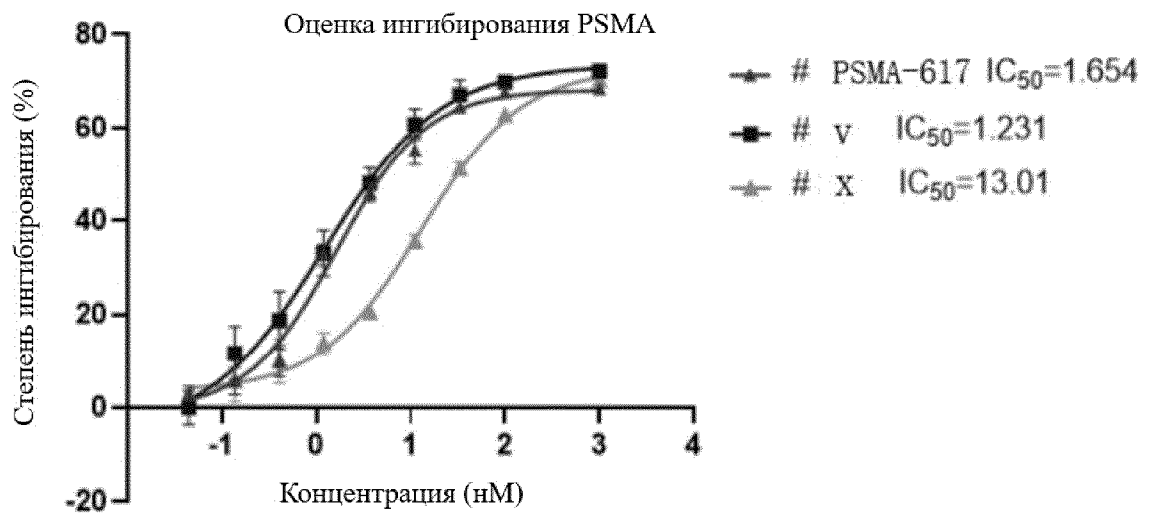
21. Способ получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение, представленное формулой (IV), представляет собой соединение, представленное формулой v, или его фармацевтически приемлемую соль; где способ получения включает стадию удаления трет-бутильных групп из соединения, представленного формулой v-5:



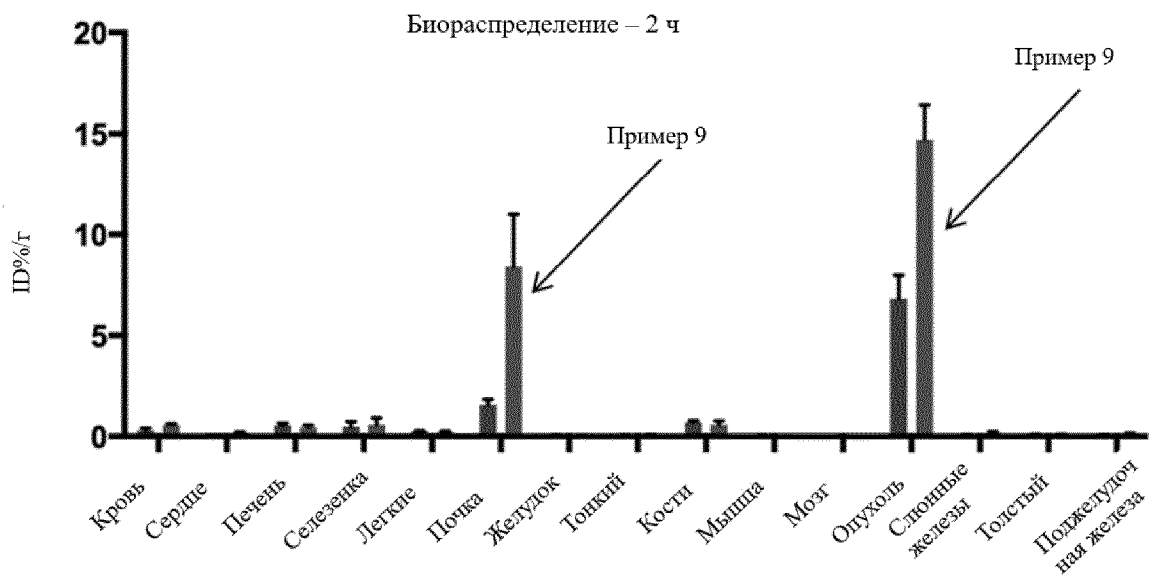
22. Способ получения по п. 21, дополнительно включающий стадию осуществления реакции конденсации соединения, представленного формулой v-3, с соединением, представленным формулой v-4, с получением соединения, представленного формулой v-5,



23. Способ получения соединения по любому из пп. 13-16, включающий стадию получения соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли по п. 21 или п. 22 и дополнительно включающий стадию комплексообразования хелатирующего агента в соединении, представленном формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли с радионуклидом.

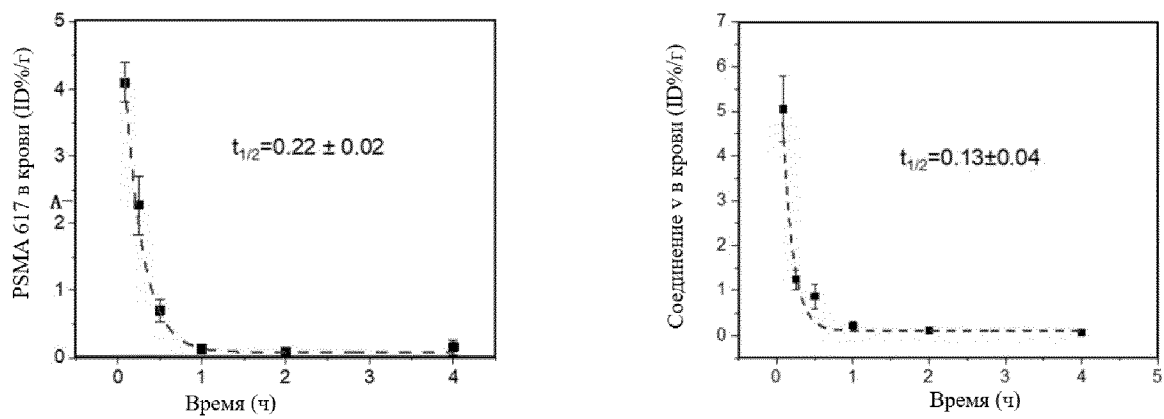


ФИГУРА 1



ФИГУРА 2





ФИГУРА 3