

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491580** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.23

(22) Дата подачи заявки
2022.12.19

(51) Int. Cl. **C07K 7/06** (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 38/10 (2006.01)

(54) **ЛИГАНДЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ IX**

(31) **PCT/EP2021/086592; PCT/
EP2022/054857; PCT/EP2022/057170;
PCT/EP2022/057840; PCT/
EP2022/067424; PCT/EP2022/079606;
PCT/EP2022/081674**

(32) **2021.12.17; 2022.02.25; 2022.03.18;
2022.03.24; 2022.06.24; 2022.10.24;
2022.11.11**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/086632**

(87) **WO 2023/111350 2023.06.22**

(88) **2023.07.27**

(71) Заявитель:
ЗБ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Остеркамп Франк, Хёне Эйлин,
Пашке Маттиас, Цборальски Дирк,
Шнайдер Эберхард, Хаазе Кристиан,
Унгевицс Ян, Бреденбек Анне,
Смерлинг Кристиане, Райнеке
Ульрих, Вилькенинг Ина (DE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к химическому соединению; пептиду; соединению, связывающему карбоангидразу IX (CAIX); пептиду, связывающему CAIX; композиции, содержащей соединение; композиции, содержащей соединение, связывающее CAIX; композиции, содержащей пептид; композиции, содержащей пептид CAIX; соединению, соединению, связывающему CAIX, пептиду, пептиду CAIX и композициям, соответственно, для применения в способе диагностики заболевания; соединению, соединению, связывающему CAIX, и композициям, соответственно, для применения в способе лечения заболевания; соединению, соединению, связывающему CAIX, пептиду, пептиду CAIX и композициям, соответственно, для применения в способе диагностики и лечения заболевания; соединению, соединению, связывающему CAIX, пептиду, пептиду CAIX и композициям, соответственно, для применения в способе доставки радионуклида в ткань, экспрессирующую CAIX; способу диагностики заболевания с использованием соединения, соединения, связывающего CAIX, пептида, пептида CAIX и композиций, соответственно; способу лечения заболевания с использованием соединения, соединения, связывающего CAIX, пептида, пептида CAIX и композиций, соответственно; способу диагностики и лечения заболевания с использованием соединения, соединения, связывающего CAIX, пептида, пептида CAIX и композиций, соответственно; способу доставки радионуклида в ткань, экспрессирующую CAIX, с использованием соединения, соединения, связывающего CAIX, пептида, пептида CAIX и композиций, соответственно.

A1

202491580

202491580

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581517EA/022

ЛИГАНДЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ IX

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к химическому соединению; пептиду; соединению, связывающему карбоангидразу IX (CAIX); пептиду, связывающему карбоангидразу IX (CAIX); композиции, содержащей соединение; композиции, содержащей соединение, связывающее карбоангидразу IX (CAIX); композиции, содержащей пептид; композиции, содержащей пептид карбоангидразы IX (CAIX); соединению, соединению, связывающему карбоангидразу IX (CAIX), пептиду, пептиду карбоангидразы IX (CAIX) и композиции, соответственно, для применения в способе диагностики заболевания; соединению, соединению, связывающему карбоангидразу IX (CAIX) и композициям, соответственно, для применения в способе лечения заболевания; соединению, соединению, связывающему карбоангидразу IX (CAIX), пептиду, пептиду карбоангидразы IX (CAIX) и композициям, соответственно, для применения в способе диагностики и лечения заболевания, который также называют «тера(г)нозом» или «тера(г)ностикой»; соединению, соединению, связывающему карбоангидразу IX (CAIX), пептиду, пептиду карбоангидразы IX (CAIX) и композициям, соответственно, для применения в способе доставки эффектора, например, радионуклида, в ткань, экспрессирующую карбоангидразу IX (CAIX); способу диагностики заболевания с использованием соединения, соединения, связывающего карбоангидразу IX (CAIX), пептида, пептида карбоангидразы IX (CAIX) и композиций, соответственно; способу лечения заболевания с использованием соединения, соединения, связывающего карбоангидразу IX (CAIX), пептида, пептида карбоангидразы IX (CAIX) и композиций, соответственно; способу диагностики и лечения заболевания, который также называют «тера(г)ноз» или «тера(г)ностика», с использованием соединения, соединения, связывающего карбоангидразу IX (CAIX), пептида, пептида карбоангидразы IX (CAIX) и композиций, соответственно; способу доставки эффектора, например радионуклида, в ткань, экспрессирующую карбоангидразу IX (CAIX), с использованием соединения, соединения, связывающего карбоангидразу IX (CAIX), пептида, пептида карбоангидразы IX (CAIX) и композиций, соответственно.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Несмотря на растущую доступность терапевтических возможностей, рак по-прежнему остается второй по значимости причиной смертности в мире. Быстро размножающиеся клетки имеют высокую потребность в питательных веществах и кислороде. Это часто приводит к гипоксическим состояниям в раковой ткани, поскольку ее сосудистая сеть не способна снабжать их в достаточной степени (Brown *et al.*, *Nat Rev Cancer*, **2004**, 4, 437-447). Гипоксия является особенностью большинства солидных опухолей с различной частотой и тяжестью в пределах конкретной популяции пациентов (Bhandari *et al.*, *Nat Genet*, **2019**, 51, 308-318).

Снижение доступного кислорода запускает повышенную экспрессию фактора 1α , индуцируемого гипоксией (HIF- 1α) (Cassavaugh *et al.*, *J Cell Biochem*, **2011**, *112*, 735-744; Zhong *et al.*, *Cancer Res*, **1999**, *59*, 5830-5835). Этот фактор транскрипции индуцирует несколько механизмов, обеспечивающих продолжительный рост и резистентность к лекарственным средствам (Comerford *et al.*, *Cancer Res*, **2002**, *62*, 3387-3394; Jing *et al.*, *Mol Cancer*, **2019**, *18*, 157). Чтобы произвести достаточно энергии, раковые клетки подвергаются метаболическому сдвигу, запускаемому HIF- 1α , в сторону увеличения скорости гликолиза. Это изменение приводит к стабильному поступлению энергии, но также увеличивает выработку кислых метаболитов.

Побочным эффектом компенсаторных механизмов опухоли, позволяющих продолжать рост при недостаточном снабжении кислородом, является снижение чувствительности к лекарственным препаратам и лучевой терапии. Эти дополнительные эффекты делают гипоксию прогностическим фактором неблагоприятных исходов у пациентов (Walsh *et al.*, *AntioxidRedox Signal*, **2014**, *21*, 1516-1554; van Kuijk *et al.*, *Front Oncol*, **2016**, *6*, 69). Чтобы преодолеть это, специфическое таргетирование гипоксических раковых клеток и их микроокружения является многообещающим подходом для будущих терапий (Paolicchi *et al.*, *Oncotarget*, **2016**, *7*, 13464-13478).

Карбоангидраза IX (CAIX) человека первоначально была идентифицирована как мембраносвязанный белок в клетках HeLa и других карциномах человека и получила название «белок MN» (Zavada *et al.*, *Int J Cancer*, **1993**, *54*, 268-274). Вскоре после этого был идентифицирован его внеклеточный домен карбоангидразы, что привело к переименованию в Карбоангидразу IX (Pastorek *et al.*, *Oncogene*, **1994**, *9*, 2877-2888). CAIX является основным эффектором HIF- 1α -опосредованного транскрипционного ответа на опухолевую гипоксию и ее критическая роль в прогрессировании опухоли хорошо известна. В последние годы CAIX приобрела известность как суррогатный маркер опухолевой гипоксии, широко распространенной в солидных опухолях. Из-за ее низкой экспрессии в не раковых тканях, она стала объектом интереса как для диагностических, так и для терапевтических молекул (Lau *et al.*, *Theranostics*, **2017**, *7*, 4322-4339). CAIX играет значительную роль в гомеостазе клеточного pH, катализируя взаимное превращение углекислого газа и воды и диссоциированных ионов угольной кислоты.

Белок CAIX человека кодируется геном CA9, расположенным в хромосомном локусе 9p12-13 и состоящим из 11 экзонов, кодирующих отдельные структурные домены (Oravsky *et al.*, *Genomics*, **1996**, *33*, 480-487). Фермент состоит из 4 доменов, N-концевого протеогликан-подобного домена, каталитического домена, включающего ион цинка, трансмембранного сегмента и внутрицитоплазматической части. CAIX представляет собой металлофермент, состоящий из 459 аминокислот и массой 58/54 кДа. Он собирается в виде димера, который стабилизируется за счет образования межмолекулярной дисульфидной связи между одним и тем же цистеиновым остатком, расположенным на двух каталитических доменах карбоангидразы (Whittington *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2001**, *98*, 9545- 9550). Активный центр расположен в большой конической полости,

простирающейся от поверхности до центра белка. Ион цинка расположен на дне этой полости (Alterio *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U SA*, **2009**, *106*, 16233-16238). Дополнительные пост-трансляционные модификации внеклеточного домена CAIX включают N-гликозилирование сахарной цепью с высоким содержанием маннозы в каталитическом домене и O-гликозилирование гепарановыми или хондроитинсульфатными гликозаминогликановыми цепями в N-концевой протеогликан-подобной области.

Нормальная экспрессия CAIX ограничена эпителием желудка, желчных протоков, протоков желчного пузыря, протоков поджелудочной железы, быстро пролиферирующими нормальными клетками тонкого кишечника и, в меньшей степени, ЦНС, где его можно обнаружить главным образом в клетках выстилки желудочков и сосудистом сплетении (Zamanova *et al.*, *Expert Opin Ther Pat*, **2019**, *29*, 509-533). С другой стороны, экспрессия CAIX повышается в большинстве типов солидных опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, рак молочной железы (Storci *et al.*, *J Pathol*, **2008**, *214*, 25-37), почек (Luong-Player *et al.*, *Am J Clin Pathol*, **2014**, *141*, 219-225), толстой кишки (Korkeila *et al.*, *Br J Cancer*, **2009**, *100*, 874-880), яичника (Choschzick *et al.*, *Virchows Arch*, **2011**, *459*, 193-200), головы и шеи (Kappler *et al.*, *Strahlenther Onkol*, **2008**, *184*, 393-399), поджелудочной железы (Juhasz *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, *18*, 837-846) и легких (Hie *et al.*, *Br J Cancer*, **2010**, *102*, 1627-1635). В светлоклеточных почечно-клеточных карциномах, экспрессия CAIX уникальна по сравнению с другими видами рака, поскольку она обычно не связана с сигнальным каскадом, индуцированным гипоксией (Shuin *et al.*, *Cancer Res*, **1994**, *54*, 2852-2855).

Таблица 1: Распределение CAIX в нормальных и патологических тканях (модифицированная из Zamanova *et al.* (Zamanova *et al.*, *Expert Opin Ther Pat*, **2019**, *29*, 509-533))

Статус	Биораспределение	Способ оценки
	Желудочно-кишечный тракт:	
	- эпителий желудка	
	- желчный проток	
	- проток желчного пузыря	
	- проток поджелудочной железы	
Нормальные	- быстро пролиферирующие нормальные клетки тонкого кишечника	Иммуноокрашивание
	ЦНС:	
	- клетки выстилки желудочков	
	- сосудистое сплетение	
Больные	Опухоли: Визуализация/обнаружение через антитела CAIX и ингибиторы CAIX, почечно-: иммуноокрашивание, вестерн-блоттинг	

рак толсто ELISA
 молочной : вестерн-блоттинг
 и шеи, поджелудочной железы,
 переходно-клеточная карцинома
 мочевыводящих путей

Кровь:

- почечно-клеточная карцинома
- немелкоклеточный рак легких

Моча:

- переходно-клеточная карцинома
 мочевыводящих путей

Карбоангидразы представляют собой семейство металлоферментов цинка, которые катализируют обратимую гидратацию/дегидратацию иона диоксида углерода/бикарбоната. Эта реакция составляет основу регуляции кислотно-щелочного баланса в организме. В ходе эволюции у человека возникли по меньшей мере 15 изоферментов карбоангидразы (CA), которые играют важную роль во многих физиологических процессах, включая закисление почек и мужских репродуктивных путей, резорбцию костей, дыхание, глюконеогенез, передачу сигналов и образование желудочной кислоты (Breton, *JOP*, **2001**, 2, 159-164; Sly *et al.*, *Annu Rev Biochem*, **1995**, 64, 375-401). Три из этих 15 изоформ CA человека не обладают каталитической активностью, поскольку они не содержат ион цинка и поэтому называются белками, связанными с карбоангидразой (CARP). Изоформы CA обладают разными уровнями каталитической активности, различной клеточной локализацией, характером мультимеризации, доменной организацией и прикреплением к мембранам.

Таблица 2: Распределение изоформ CA человека (модифицирована из Aggarwal *et al.* (Aggarwal *et al.*, *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2013**, 28, 267-277))

Изоформа	Субклеточное расположение	Ткань/орган
CAI	Цитозоль	Эритроциты, Желудочно-кишечный тракт
CAII	Цитозоль	Эритроциты, Желудочно-кишечный тракт, глаза, Остеокласты, почки, легкие, яички, головной мозг
CAIII	Цитозоль	Скелетные мышцы, адипоциты
CAIV	Мембраносвязанный	Почки, легкие, поджелудочная железа, головной мозг, капилляры, толстый кишечник, сердечные мышцы
CAVA	Митохондрии	Печень
CAVB	Митохондрии	Сердечные и скелетные мышцы, поджелудочная

железа, почки, Желудочно-кишечный тракт,
спинной мозг

CAVI	Секреторные (молоко/слюна)	Слюнные и молочные железы
CAVII	Цитозоль	центральная нервная система
CAVIII*	Цитозоль	центральная нервная система
CAIX	Трансмембранные	Опухоли, слизистая желудочно-кишечного тракта
CAPX*	Цитозоль	центральная нервная система
CAXI*	Цитозоль	центральная нервная система
CAXII	Трансмембранные	Почки, кишечник, эпителий репродуктивных органов, глаза, опухоли
CAXIII	Цитозоль	Почки, головной мозг, легкие, кишечник, репродуктивные органы
CAXIV	Трансмембранные	Почки, головной мозг, печень

*Белок, связанный с карбоангидразой

Семейство карбоангидраз разделено на 5 классов: α (обнаружены у млекопитающих, прокариот, водорослей и грибов), β (обнаружены преимущественно у растений и некоторых прокариот), γ (присутствуют только у некоторых форм бактерий) и два других подкласса: δ и ζ (аналогично классу β , обнаружены у диатомовых водорослей) (Aggarwal *et al.*, *Bi00rg Med Chem*, **2013**, *21*, 1526-1533). Три основных класса (α , β и γ) CA структурно различны и, как полагают, развились независимо, возможно, в результате конвергентной эволюции. В зависимости от клеточного и субклеточного расположения, класс α -карбоангидраз подразделяется на четыре различные группы: цитозольные (CA I, II, III, VII, XIII); митохондриальные (CA VA, VB); секреторные (CAVI) и мембраносвязанные (CA IV, IX, XII, XIV). α -карбоангидразы являются очень близкородственными, в среднем с $>39\%$ идентичностью первичных последовательностей среди них (Pinard *et al.*, *Biomed Res Int*, **2015**, *2015*, 453543). Большая часть идентичности последовательности переносится на остатки, расположенные в активном сайте. Это необходимо учитывать при разработке лекарственного средства для конкретной мишени карбоангидразы.

Таблица 3: Идентичность первичной последовательности в процентах (слева снизу) и количество консервативных остатков (справа сверху) (CAIX выделена жирным, информация адаптирована из Pinard *et al.* (Pinard *et al.*, *Biomed Res Int*, **2015**, *2015*, 453543))

	I	II	III	IV	VA	VB	VI	VII	IX	XII	XIII	XIV
I	-	158	141	78	126	128	82	132	83	91	154	85
II	61%	-	152	88	133	138	90	147	85	89	157	96
III	54%	59%	-	82	120	117	87	130	80	86	151	90

IV	30%	34%	31%	-	89	93	97	90	84	91	84	62
VA	48%	51%	45%	24%	-	184	93	131	83	84	124	88
VB	47%	52%	44%	23%	59%	-	82	134	89	79	131	88
VI	32%	34%	32%	27%	28%	24%	-	93	107	104	90	106
VII	51%	56%	50%	32%	49%	49%	35%	-	95	103	139	97
IX	33%	34%	31%	27%	32%	33%	39%	37%	-	101	90	113
XII	36%	34%	32%	28%	32%	30%	38%	38%	39%	-	91	123
XIII	59%	60%	58%	28%	46%	48%	33%	53%	35%	35%	-	98
XIV	34%	36%	34%	29%	32%	29%	36%	36%	44%	46%	37%	-

CAII имеет самое широкое распространение в организме, экспрессируясь в цитозоле клеток практически каждой ткани или органа. Влияние этого изофермента CA на организм человека лучше всего иллюстрируется синдромом дефицита CAII, аутосомно-рецессивным нарушением человека, характеризующимся остеопетрозом, почечным канальцевым ацидозом и церебральной кальцификацией (Shah *et al.*, *Hum Mutat*, **2004**, 24, 272).

CAIV является мембраносвязанным через гликозилфосфатидилинозитный якорь. Изофермент экспрессируется в костном мозге, желудочно-кишечном тракте, печени и желчном пузыре, в то время как низкая экспрессия наблюдается в поджелудочной железе, почках, головном мозге, жировой и мягких тканях. Экспрессия мРНК CAIV при раке намного ниже, чем у других CA (например, CAIV), но может наблюдаться в глиомах, почечно-клеточных карциномах, раках щитовидной железы и меланомах (Mboge *et al.*, *Metabolites*, **2018**, 8).

CA XII, подобно CA IX, представляет собой еще один мембраносвязанный изофермент, который, как было обнаружено, экспрессируется при различных типах рака и может индуцироваться в условиях гипоксии (Wykoff *et al.*, *Cancer Res*, **2000**, 60, 7075-7083). Он содержит N-концевой внеклеточный каталитический домен, α -спиральную трансмембранную область и небольшой внутрицитоплазматический C-концевой домен, как и CA IX, но не имеет протеогликановый домен (Whittington *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, **2001**, 98, 9545-9550). Аналогично с CA IX, он образует димер с двумя активными сайтами, ориентированными во внеклеточную среду. Каталитический домен содержит два аспарагиновых остатка, которые могут быть гликозилированы (Asn-52 и Asn-136). Уровень CA XII повышается при некоторых видах рака, включая рак молочной железы, почек, колоректальный, немелкоклеточный рак легких и т. д. (Waheed *et al.*, *Gene*, **2017**, 623, 33-40). И CA IX и CA XII сверхэкспрессируются в условиях гипоксии. Паттерны экспрессии CA IX и CA XII различны и перекрываются лишь незначительно.

Карбоангидраза XIV представляет собой еще один мембраносвязанный изофермент CA с внеклеточным каталитическим доменом, одной трансмембранной спиралью и коротким внутриклеточным полипептидным сегментом. Он имеет более чем 40%

идентичность последовательности с CAIX. мРНК CAIX демонстрирует сильную экспрессию в здоровом мозге, мышцах, семенных пузырьках и сетчатке и активируется при многих видах рака, чаще всего наблюдается при меланоме, глиоме, раке печени и матки (Mboge *et al.*, *Metabolites*, **2018**, 8).

Кроме того, существуют три известные каталитически неактивные изоформы α -карбоангидраз человека (VIII, X и XI), которые известны как белки, связанные с карбоангидразой (CARP). Эти цитозольные изоформы лишены активности CA, по видимому, из-за замен в одном или нескольких из трех функционально важных гистидиновых остатков для координации атома цинка (Tashian *et al.*, *EXS*, **2000**, 105-120). Большинство этих CARP преимущественно экспрессируются в центральной нервной системе.

Для таргетирования CAIX были исследованы два основных класса соединений: антитела и малые молекулы. Антитела и их производные исследовались на предмет ингибирования экспрессии или функции CAIX, стимуляции иммунного ответа или доставки цитотоксических полезных нагрузок. Описаны малые молекулы, модулирующие CAIX, обладающие в основном ингибирующими, но также и активирующими свойствами. До сих пор было раскрыто несколько подходов на основе пептидов.

Обычно соединения известного уровня техники, таргетирующие CAIX, страдают по меньшей мере одним из следующих недостатков, делающих их непригодными для использования в диагностике и лечении, соответственно, субъекта, такого как человек: отсутствие селективности в отношении карбоангидразы и отсутствие чувствительности к CAIX в частности, низкое соотношение опухоли к фону, повышенный фоновый шум и низкая стабильность.

В международной патентной заявке WO 2012/016713 раскрыты CAIX-таргетные полипептиды, содержащие аминокислотную последовательность YNTNHHVPLSPKY (SEQ ID NO: 1) или ее вариант последовательности. Примеры в WO 2012/016713 демонстрируют использование ^{125}I -меченых CAIX-таргетных пептидов для визуализации их способности таргетировать опухоли посредством планарной визуализации всего тела. ^{131}I -меченную версию CAIX-таргетных пептидов использовали для оценки их распределения в органах. Эти эксперименты по распределению в органах выявили низкие соотношения опухоли к крови и повышенный фоновый шум, что неблагоприятно для применения для визуализации (Rana *et al.*, *PLoS One*, **2012**, 7, e38279). Другое исследование, проведенное той же группой, было направлено на идентификацию и разработку новых пептидов, обладающих аффинностью к областям внеклеточного домена CAIX и не имеющих гомологии с другими членами семейства CA. Линейный додекапептид NMPKDVTTTRMSS (SEQ ID NO: 2) был идентифицирован с помощью фагового дисплея и было показано, что он селективно связывается с протеогликановым доменом CAIX, но демонстрирует неблагоприятное биораспределение (Rana *et al.*, *Mol Imaging*, **2013**, 12), что затрудняет его использование в качестве диагностического или терапевтического агента. Причина плохой эффективности этих пептидов может быть

связана с, но не ограничена, их низкой стабильностью.

В WO 2020/084305 и WO 2020/148526 раскрыты полипептиды, связывающиеся с CAIX с высокой аффинностью, которые ковалентно связаны с молекулярными каркасами так, что две или несколько пептидных петель находятся между точками прикрепления к каркасу. Экспериментальная часть WO 2020/084305 и WO 2020/148526 выявила очень ограниченные данные об активности выбранных пептидов *in vitro* в анализе конкурентного связывания CAIX и анализе ингибирования фермента CAIX. Никаких данных о селективности к изотипу CA, стабильности или эффективности описанных пептидов *in vivo* не было раскрыто. Демонстрация способности конъюгировать эффектор с CAIX-таргетным пептидом без значительной потери аффинности связывания с CAIX, ограничена одним примером, а именно конъюгацией цитостатического агента DM-1 (мертанзина) с 61-01-02-N003.

В US2021154334A1 раскрыт двойной таргетный комплекс карбоангидразы IX, содержащий связывающий пептид с аминокислотной последовательностью NHYPLSP (SEQ ID NO: 3) или его фрагмент или производное; производное сульфонида, сопряженное со связывающим пептидом; и металлохелатор, сопряженный со связывающим пептидом и производным сульфонида. ^{111}In -DOTA-AAZ-CA9tp демонстрировал высокое поглощение в кишечнике в ранние моменты времени после внутривенной инъекции, которое со временем уменьшалось, что приводило к постепенному улучшению изначально низкого соотношения поглощения опухоли/толстым кишечником. Данных о селективности соединения к CAIX по сравнению с другими карбоангидразами не представлено.

Приведенный выше обзор известного уровня техники, в котором предпринимаются попытки предложить соединение, которое можно использовать для диагностики и/или терапии опухолей, экспрессирующих CAIX, где при такой диагностике и терапии обычно используют радиоактивно меченную версию такого соединения, иллюстрирует трудности разработки соединений такого рода.

Предпочтительное соединение для диагностики и/или терапии опухолей, экспрессирующих CAIX, может демонстрировать по меньшей мере одно из следующих свойств, предпочтительно, два или несколько из них, а именно высокую аффинность связывания, высокую биологическую стабильность, высокую селективность к мишеням, а также подходящее таргетирование и фармакокинетические свойства *in vivo*. Высокая аффинность связывания может способствовать захвату и удержанию соединения в тканях, экспрессирующих мишень, так что оно может оказывать свое биологическое действие на представляющую интерес ткань (например, опухоль). Высокая биологическая стабильность выгодна для доступности интактного соединения в течение достаточного времени, чтобы обеспечить доставку в представляющую интерес ткань. По сравнению с интактным соединением, метаболиты, скорее всего, потеряют аффинность к мишени, а также проявят другое распределение *in vivo*, что потенциально приведет к потере эффективности и возникновению нежелательных побочных эффектов. Желательна

высокая селективность к мишени, чтобы избежать нецелевой активности, которая может способствовать побочным эффектам. Соответствующее таргетирование и фармакокинетические свойства *in vivo* полезны для гарантии соответствующей доставки соединения в представляющую интерес ткань и воздействия на нее, что является предпосылкой его диагностической и/или терапевтической эффективности.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, заключается в предложении соединения, которое пригодно в качестве диагностического агента и/или терапевтического агента, особенно если оно конъюгировано с диагностически и/или терапевтически активным радионуклидом.

Дополнительной проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является предложение соединения, которое пригодно в качестве диагностического агента и/или терапевтического агента, особенно если оно содержит диагностически и/или терапевтически активный радионуклид, где указанное соединение имеет pEC_{50} , равное или превышающее более 6,0 и/или pIC_{50} , равное или превышающее 6,0 для карбоангидразы IX (CAIX).

Дополнительной проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является предложение соединения, которое пригодно в качестве диагностического агента и/или терапевтического агента, особенно если оно содержит диагностически и/или терапевтически активный радионуклид, при диагностике и/или терапии заболевания, где больные клетки и/или больные ткани экспрессируют карбоангидразу IX (CAIX). Еще одной проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является предложение соединения, которое подходит для доставки диагностически и/или терапевтически эффективного радионуклида к больной клетке и/или больной ткани, соответственно, и, более конкретно, CAIX-экспрессирующей больной клетке и/или или больной ткани, предпочтительно, больная ткань включает или раковые или опухолевые клетки.

Кроме того, проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является предложение способа диагностики заболевания, способа лечения и/или профилактики заболевания и способа комбинированной диагностики и лечения заболевания; предпочтительно такое заболевание представляет собой заболевание, вовлекающее CAIX-экспрессирующие клетки и/или ткани, более конкретно, CAIX-экспрессирующие больные клетки и/или больные ткани, предпочтительно, больная ткань включает или содержит раковые или опухолевые клетки.

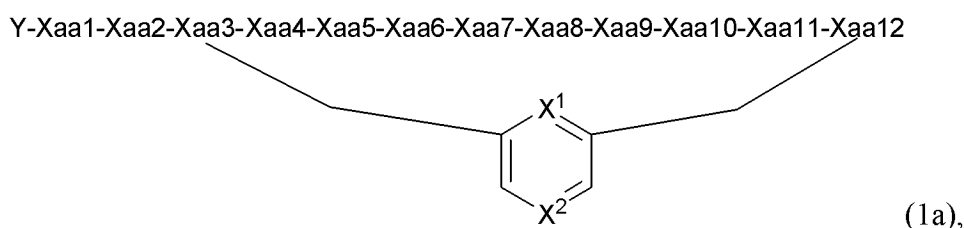
Еще одной проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является предложение способа идентификации субъекта, где субъект может отвечать или, вероятно, не отвечать на лечение заболевания, способа выбора субъекта из группы субъектов, где субъект, вероятно, будет отвечать или, вероятно, не будет отвечать на лечение заболевания; предпочтительно, заболевание представляет собой рак, более предпочтительно, заболевание представляет собой солидную опухоль.

Кроме того, проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является

предложение фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее характеристики, описанные выше. Кроме того, проблемой, лежащей в основе настоящего изобретения, является предложение набора, который пригоден для использования в любом из вышеуказанных способов.

Эти и другие проблемы решаются предметом прилагаемой независимой формулы изобретения; предпочтительные варианты осуществления могут быть взяты из прилагаемых зависимых пунктов формулы изобретения.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в первом аспекте, который также является первым вариантом осуществления первого аспекта, с помощью соединения, содержащего пептид, выбранный из группы, состоящей из циклического пептида формулы (1a)



где, в формуле (1a), пептидная последовательность изображена слева-направо в направлении от N-конца к C-концу, и

Y

(i) представляет собой N-концевую группу модификации A, выбранную из группы, состоящей из $R^{0a}\text{-SO}_2\text{-}$, $R^{0a}\text{-CO-}$, $R^{0a}\text{-NH-CO-}$, где

R^{0a} выбран из группы, состоящей из $(C_1\text{-}C_{10})$ алкила, $(C_5\text{-}C_{10})$ арила и $(C_1\text{-}C_5)$ алкил- $(C_5\text{-}C_{10})$ арила,

или

(ii) содержит эффектор E1, такой как хелатор, где эффектор E1 ковалентно связан с Xaa1, если Xaa1 присутствует или с Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует или с Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют,

или

(iii) представляет собой Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, такой как хелатор, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает эффектор E1 с Xaa1, если Xaa1 присутствует или с Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует или с Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют;

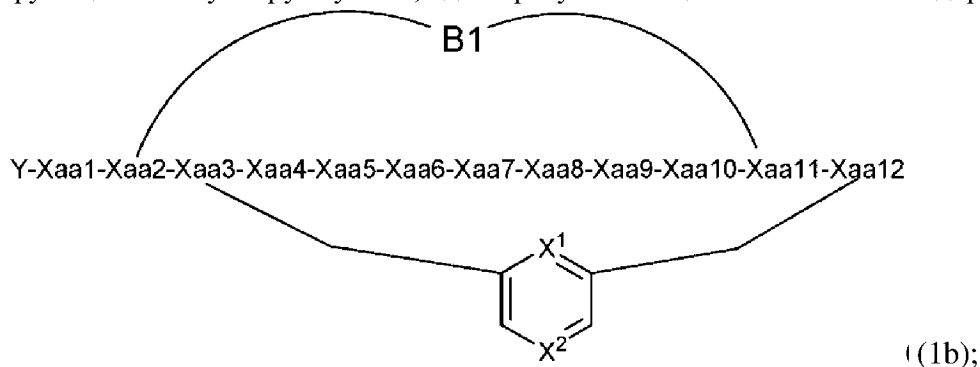
Xaa1 либо присутствует, либо отсутствует и если присутствует, представляет собой остаток алифатической или полярной L-аминокислоты;

Xaa2 либо присутствует, либо отсутствует, где
если Xaa2 отсутствует, Xaa1 также отсутствует и,
если Xaa2 присутствует,

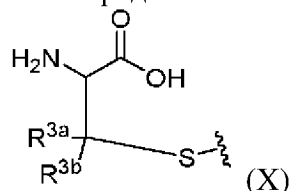
(i) Xaa2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-метилирована на α -атоме азота,

или,

(ii) Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG1, образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG2, где образуется бициклический пептид формулы (1b):



Хаа3 представляет собой остаток α -аминокислоты формулы (X)



где

R^{3a} и R^{3b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 ; и

Хаа3 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, такой как Cys;

Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-метилированный на α -атоме азота;

Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, который необязательно связан с Z3, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из N-(C₁-C₆)алкилглицина, Gly, D- α -аминокислоты и α,α -диалкиламинокислоты,

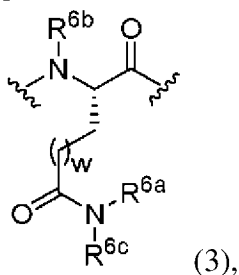
где если Хаа5 содержит Z3,

(i) Z3 представляет собой эффектор E3, такой как хелатор, Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-аминобутил-глицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и эффектор присоединен к атому N, отличному от α -атома азота любого из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap, или

(ii) Z3 содержит эффектор E3, такой как хелатор и линкерный фрагмент L3, Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap и линкерный фрагмент L3 присоединен к атому N, отличному от α -атома азота любого из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap;

Хаа6 (i) представляет собой остаток аминокислоты, который выбран из группы,

состоящей из полярной L- α -аминокислоты, ароматической L- α -аминокислоты, алифатической α -аминокислоты, S-алкилированного цистеина, окисленной формы S-алкилированного цистеина и остатка аминокислоты по формуле (3),



где

R^{6a} выбран из группы, состоящей из H, фрагмента, содержащего -(C₅-C₁₀)арил, (C₁-C₈)алкил и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арил,

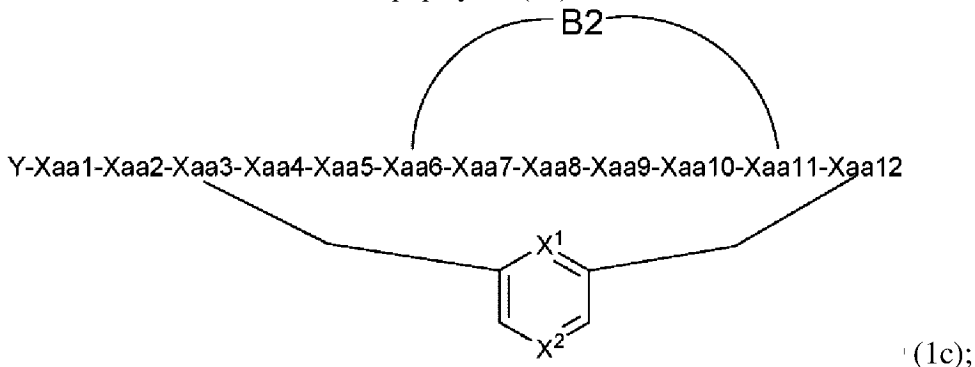
R^{6b} выбран из группы, состоящей из H и метила,

R^{6c} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, и

w равен 0 или 1,

или

(ii) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4, где образуется бициклический пептид формулы (1c):



Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, который выбран из группы, состоящей из ароматической аминокислоты, такой как гетероароматическая L- α -аминокислота и замещенной ароматической аминокислоты, такой как замещенная гетероароматическая L- α аминокислота;

Хаа8 представляет собой остаток аминокислоты, который выбран из группы, состоящей из L- α -аминокислоты и циклической α,α -диалкиламиноаминокислоты;

Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты;

Хаа10 представляет собой остаток гетероароматической L- α -аминокислоты;

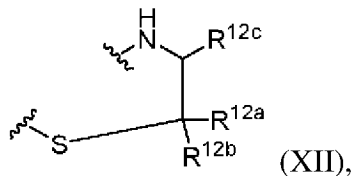
Хаа11 (i) представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы,

состоящей из Gly и L- α -аминокислоты, где L- α -аминокислота необязательно связана с Z4, где Z4 содержит эффектор E4, такой как хелатор и линкерный фрагмент L4, или

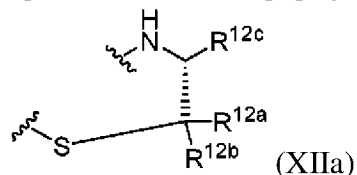
(ii) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG2, образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Хаа2; или

(iii) представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG3 Хаа6;

Хаа12 представляет собой остаток α -аминотиола формулы (XII):



предпочтительно, формулы (XIIa):



где

NH в каждой из формул (XII) и (XIIa) связан с Хаа11;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 ; и

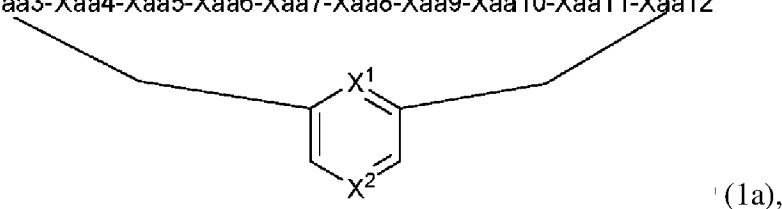
R^{12c} выбран из группы, состоящей из $-CO-OH$, $CO-NH_2$, $-CO-Z_6$ и $-CH_2-Z_6$, где Z6 содержит линкерный фрагмент L6 и эффектор E6, такой как хелатор; и

X^1 и X^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C-H и N.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, решается во втором аспекте, который также представляет собой первый вариант осуществления второго аспекта, с помощью пептида, выбранного из группы, состоящей из:

циклического пептида формулы (1a):

Y-Хаа1-Хаа2-Хаа3-Хаа4-Хаа5-Хаа6-Хаа7-Хаа8-Хаа9-Хаа10-Хаа11-Хаа12



где, в формуле (1a), пептидная последовательность изображена слева-направо в направлении от N-конца к C-концу, и

Y

(i) представляет собой N-концевую группу модификации A выбранную из группы, состоящей из $R^{0a}-SO_2-$, $R^{0a}-CO-$, $R^{0a}-NH-CO-$, где

R^{0a} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_{10}) алкила, (C_5-C_{10}) арила и (C_1-C_5) алкил- (C_5-C_{10}) арила,

или

(ii) содержит эффектор E1, такой как хелатор, где эффектор E1 ковалентно связан с Хаа1, если Хаа1 присутствует или с Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует или с Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют,

или

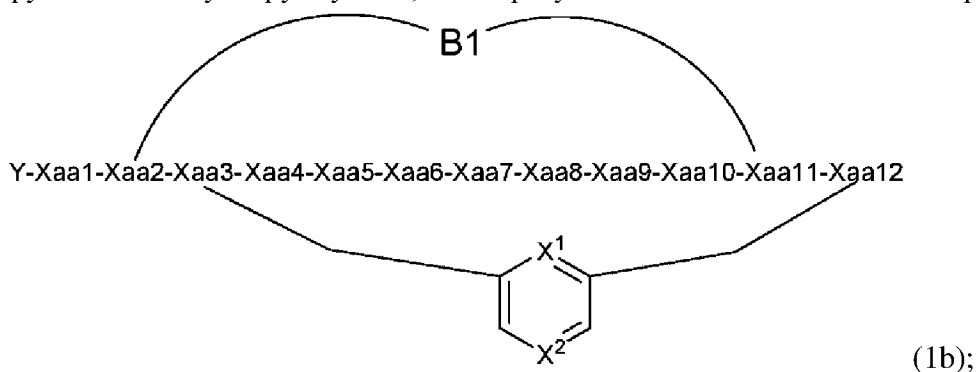
(iii) представляет собой Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, такой как хелатор, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает эффектор E1 с Хаа1, если Хаа1 присутствует или с Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует или с Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют;

Хаа1 либо присутствует, либо отсутствует и если присутствует, представляет собой остаток алифатической или полярной L-аминокислоты;

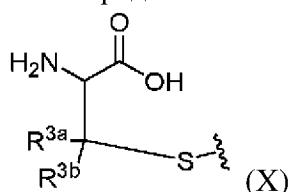
Хаа2 либо присутствует, либо отсутствует, где если Хаа2 отсутствует, Хаа1 также отсутствует и, если Хаа2 присутствует,

(i) Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-метилирована на α -атоме азота, или,

(ii) Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG2, где образуется бициклический пептид формулы (1b)



Хаа3 представляет собой остаток α -аминокислоты формулы (X):



где

R^{3a} и R^{3b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 ; и

Хаа3 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, такой как Cys;

Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-

метилована на α -атоме азота;

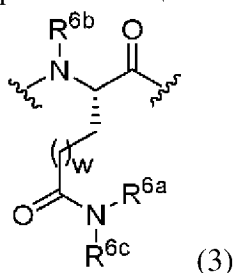
Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, который необязательно связан с Z3, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из N-(C₁-C₆)алкилглицина, D- α -аминокислоты и α,α -диалкиламинокислоты,

где если Хаа5 содержит Z3,

(i) Z3 представляет собой эффектор E3, такой как хелатор, Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-аминобутил-глицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab], (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и хелатор присоединен к атому N, отличному от α -атоме азота любого из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap, или

(ii) Z3 содержит эффектор E3, такой как хелатор и линкерный фрагмент L3, Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap и линкерный фрагмент L3 присоединен к атому N, отличному от α -атоме азота любого из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap;

Хааб (i) представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из полярной L- α -аминокислоты ароматической L- α -аминокислоты, алифатической α -аминокислоты, S-алкилированного цистеина, окисленной формы S-алкилированного цистеина и остатка аминокислоты по формуле (3):



где

R^{6a} выбран из группы, состоящей из H, фрагмента, содержащего -(C₅-C₁₀)арил, (C₁-C₈)алкил и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арил,

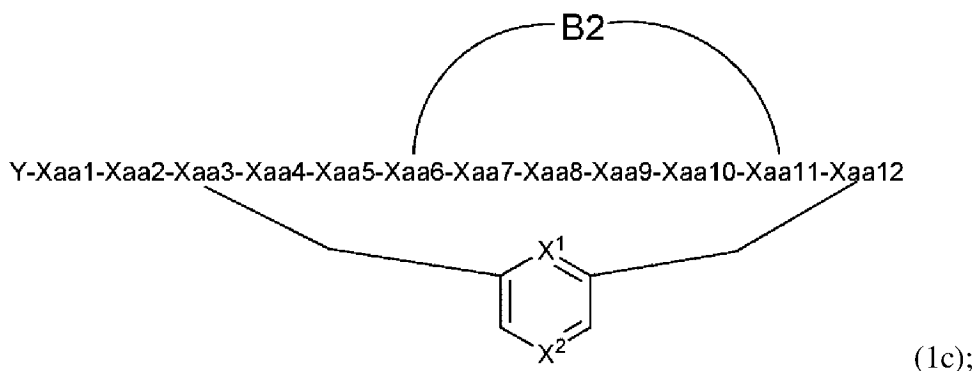
R^{6b} выбран из группы, состоящей из H и метил,

R^{6c} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, и

w равен 0 или 1,

или

(ii) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4, где образуется бициклический пептид формулы (1c):



Xaa7 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из ароматической аминокислоты, такой как гетероароматическая L- α -аминокислота и замещенной ароматической кислоты, такой как замещенная гетероароматическая L- α аминокислота;

Xaa8 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из L- α -аминокислоты и циклической α,α -диалкиламиноокислоты;

Xaa9 представляет собой остаток аминокислоты, который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты;

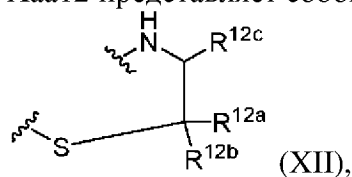
Xaa10 представляет собой остаток гетероароматической L- α -аминокислоты;

Xaa11 (i) представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты, где L- α -аминокислота необязательно связана с Z4, где Z4 содержит эффектор E4, такой как хелатор и линкерный фрагмент L4; или

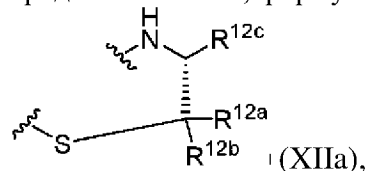
(ii) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Xaa2; или

(iii) представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG3 Xaa6;

Xaa12 представляет собой остаток α -аминотиола формулы (XII):



предпочтительно, формулы (XIIa)



где

NH формулы (XII) связан с Xaa11;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 ;

R^{12c} выбран из группы, состоящей из $-CO-OH$, $CO-NH_2$, $-CO-Z_6$ и $-CH_2-Z_6$, где Z_6

содержит линкерный фрагмент L6 и эффектор E6, такой как хелатор; и

X¹ и X² каждый независимо выбран из группы, состоящей из C-H и N и оба предпочтительно представляют собой C-H.

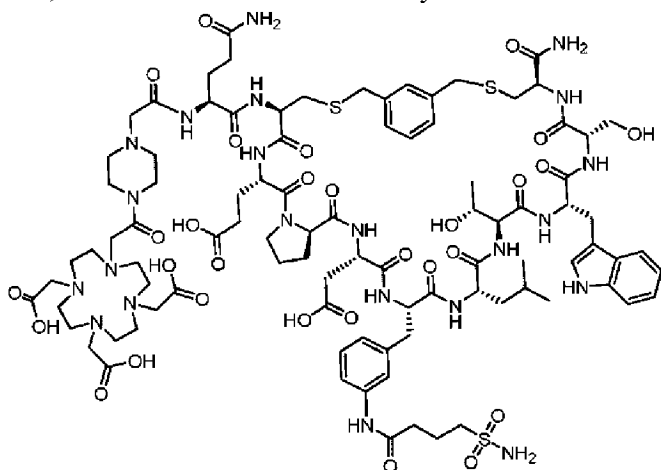
Согласно настоящему изобретению, каждый вариант осуществления соединения первого аспекта также является вариантом осуществления пептида первого аспекта и наоборот.

Определения, предоставленные для Хаа1-Хаа12 в формуле изобретения и настоящем описании, имеют значения, общепринятые в данной области техники, если они не были конкретно определены в настоящем описании. Поскольку определения от Хаа1 до Хаа12 относятся к таким выражениям, как алифатическая, ароматическая (например, гетероароматическая), полярная, нейтральная, циклическая α,α -диалкиламинокислота и т.д., делается ссылка на определения, представленные ниже в описании и примерах, данных для этих выражений.

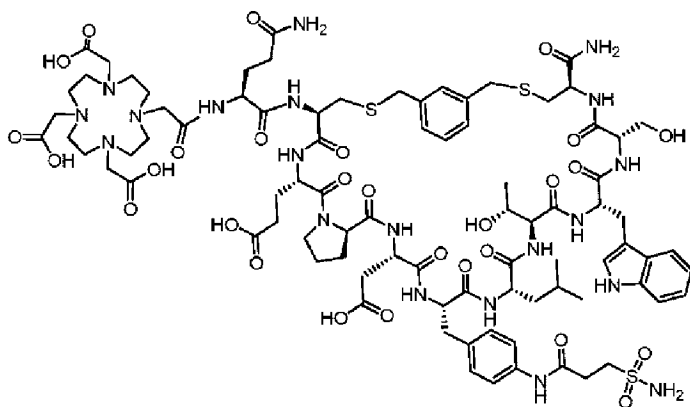
Предпочтительные варианты осуществления самых широких значений, используемых в связи с Хаа1-Хаа12, поясняются дополнительно ниже. Поскольку приведенные выше предпочтительные варианты осуществления относятся к «аминокислотам неприродного происхождения», делается ссылка на зависимые пункты формулы изобретения и следующее описание, в которых указаны предпочтительные аминокислоты неприродного происхождения для некоторых из Хаа1-Хаа12.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в третьем аспекте, который также является первым вариантом осуществления третьего аспекта, с помощью соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения:

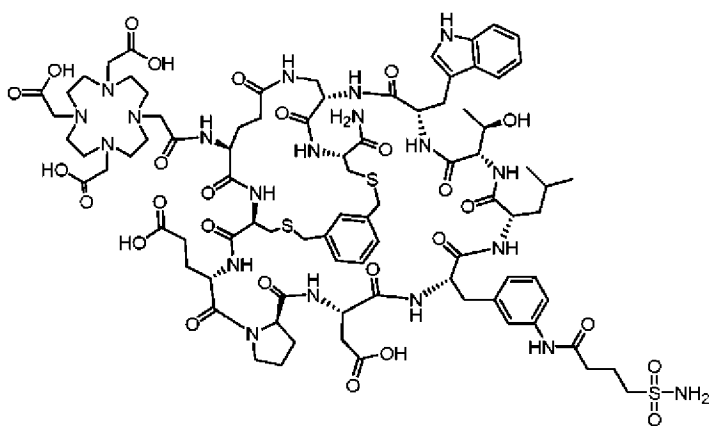
DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4452, также называемого в следующем описании DPI-4452) следующей формулы:



соединения DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4501, также называемого в следующем описании DPI-4501) следующей формулы:



соединения DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (ЗР-4503, также называемого в следующем описании DPI-4503) следующей формулы:



Соединение первого аспекта, включая любой его вариант осуществления, пептид второго аспекта, включая любой его вариант осуществления и соединение третьего аспекта, включая любой его вариант осуществления, также называются соединением по изобретению.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в четвертом аспекте, который также является первым вариантом осуществления четвертого аспекта, с помощью соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления, для диагностики заболевания.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в пятом аспекте, который также является первым вариантом осуществления пятого аспекта, с помощью соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления, для использования в способе лечения заболевания.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в шестом аспекте, который также является первым вариантом осуществления шестого аспекта, с помощью соединения первого аспекта, пептида второго аспекта и соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления, для использования в способе идентификации субъекта, где субъект, вероятно, будет отвечать или, вероятно, не

будет отвечать на лечение заболевания, где способ идентификации субъекта включает проведение способа диагностики с использованием соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в седьмом аспекте, который также является первым вариантом осуществления седьмого аспекта, с помощью соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления, для использования в способе выбора субъекта из группы субъектов, где субъект, вероятно, будет отвечать или, вероятно, будет не отвечать на лечение заболевания, где способ выбора субъекта из группы субъектов включает проведение способа диагностики с использованием соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, также решена в восьмом аспекте, который также является первым вариантом осуществления восьмого аспекта, с помощью соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления, для использования в способе стратификации группы субъектов на субъектов, которые с большой вероятностью будут отвечать на лечение заболевания и на субъектов, которые вряд ли будут отвечать на лечение заболевания, где способ стратификация группы субъектов включает проведение способа диагностики с использованием соединения первого аспекта, пептида второго аспекта или соединения третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, решается в девятом аспекте с помощью композиции, предпочтительно, фармацевтической композиции, где композиция содержит соединение первого аспекта, пептид второго аспекта и/или соединение третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, решена в десятом аспекте с помощью набора, содержащего соединение первого аспекта, пептид второго аспекта и/или соединение третьего аспекта, включая его каждый и любой вариант осуществления, один или несколько необязательных эксципиентов и, необязательно, одно или несколько устройств, при этом устройство(а) выбрано(ы) из группы, включающей устройство для маркировки, устройство очистки, устройство для манипуляций, устройство радиационной защиты, аналитическое устройство или устройство для введения.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «пептид» относится к соединению, содержащему непрерывную последовательность по меньшей мере трех аминокислот, связанных друг с другом посредством пептидных связей. Подразумевается, что термин «пептидная связь» в этой связи охватывает (основные) амидные связи, а также модифицированные связи, которые

могут быть получены, если в пептидную последовательность вводят аминокислоты неприродного происхождения. В этом случае, модифицированная связь заменяет (основную) амидную связь, которая образуется в непрерывной пептидной последовательности в результате реакции аминогруппы и карбоксильной группы двух аминокислотных остатков. Например, модифицированная связь может представлять собой сложноэфирную, эфирную, тиоэфирную, тиомочевинную, карбаматную или триазольную связь (как описано ниже). Предпочтительно, аминокислоты, образующие непрерывную пептидную последовательность, связаны друг с другом посредством амидных связей основной цепи. Пептид может быть линейным или разветвленным, например циклическим. В настоящем документе, аминокислоты включают как аминокислоты природного происхождения, так аминокислоты неприродного происхождения (синтетические), как описано ниже.

Термин «**С-концевой**» в контексте настоящего документа относится к С-концу пептидной цепи. С-концевой аминокислотный остаток пептидной последовательности представляет собой последнюю аминокислоту последовательности, которая связана через свою аминогруппу с пептидной цепью, при этом ее карбоксигруппа не участвует в связывании с пептидной цепью. Карбоксигруппа С-концевого аминокислотного остатка может представлять собой свободную карбоксигруппу или группу, полученную из карбоксигруппы, например, амидную или сложноэфирную группу. Например, связывание группы «Х» с карбоксигруппой С-концевого аминокислотного остатка «Хаа» дает структурный элемент сложноэфирного или амидного типа $-C(O)-X$, где карбонильная группа получена из кислотной группы Хаа.

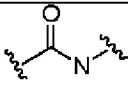
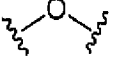
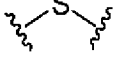
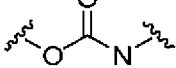
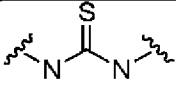
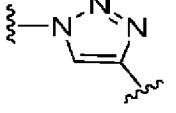
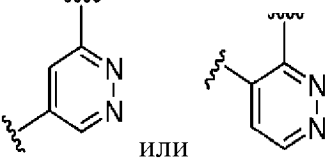
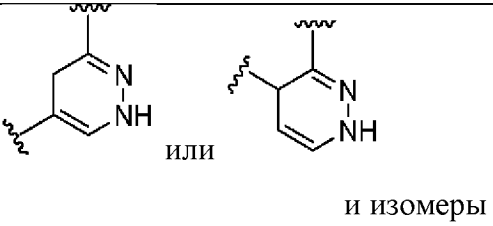
Термин «**N-концевой**», используемый в настоящем документе, относится к N-концу пептидной цепи. N-концевой аминокислотный остаток пептидной последовательности представляет собой первую аминокислоту последовательности, которая связана через свою карбоксигруппу с пептидной цепью, при этом ее аминогруппа не участвует в связывании с пептидной цепью. Аминогруппа N-концевого остатка либо не модифицирована, либо модифицирована. Модификация «N-концевого» аминокислотного остатка означает, что между аминогруппой в основной цепи (остове) аминокислотного остатка и партнером по связыванию (замещающим один атом водорода) образуется ковалентная связь, причем эта связь обычно выбрана из группы, состоящей из амидных, мочевиновых, карбаматных, тиомочевинных, сульфонамидных и алкиламиновых ($-CH_2-N-$) связей.

В одном варианте осуществления и как предпочтительно используется в настоящем документе, **связь** представляет собой присоединение двух атомов двух независимых фрагментов. Предпочтительной связью является химическая связь или множество химических связей. Более предпочтительно, химическая связь представляет собой ковалентную связь или множество химических связей. Наиболее предпочтительно, связь представляет собой ковалентную связь или координатную связь. Как предпочтительно используется в настоящем документе, вариант осуществления

координатной связи представляет собой связь или группу связей, реализуемых, когда металл связывается хелатором. В зависимости от типа связанных атомов и их атомного окружения, создаются различные типы связей. Эти типы связей определены типом расположения атомов, создаваемого связью.

Например, связывание фрагмента, содержащего амин, с фрагментом, содержащим карбоновую кислоту, дает связь, называемую «амид» (которая также называется амидной связью, $-CO-N-$, $-N-CO-$). Специалисту в данной области техники будет понятно, что этот и последующие примеры создания связей являются лишь прототипными примерами и никоим образом не ограничивают объем настоящей заявки. Специалисту в данной области техники будет понятно, что связывание фрагмента, содержащего изотиоцианат, с фрагментом, содержащим амин, дает тиомочевину (которую также называют тиомочевинной связью, $-N-CS-N-$) и связывание фрагмента, содержащего атом С, с фрагментом, содержащим тиоловую группу ($-C-SH$), дает тиоэфир (который также называют тиоэфирной связью, $-C-S-C-$). Связь, предпочтительно используемая в сочетании с хелатором и линкером по изобретению и их характерный тип расположения атомов представлены в Таблице 4.

Таблица 4:

Связь	Характерное расположение атомов
Амид	
Простой эфир	
Тиоэфир	
Карбамат	
Тиомочевина	
Триазол	
Пиразин	
Дигидропиразин	

Примеры реакционноспособных групп, которые, в некоторых вариантах осуществления изобретения используются для образования связей между эффектором, например, хелатором, предпочтительно, содержащим хелатный нуклид, более предпочтительно, хелатный диагностически и/или терапевтически активный радионуклид и остатком молекулы суммированы в таблице 5. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что ни связи, которые могут быть реализованы в вариантах осуществления для образования конъюгатов по изобретению, не ограничиваются связями из Таблицы 5, ни реакционноспособные группы, образующие такие связи.

Таблица 5:

первая реакционноспособная группа	вторая реакционноспособная группа	(тип) связи
амино	карбоновая кислота	амид
амино	активированная карбоновая кислота	амид
карбоновая кислота	амино	амид
сульфгидрил	акцептор Майкла (например, малеимид)	тиоэфир
бром	сульфгидрил	тиоэфир
изотиоцианат	амино	тиомочевина
азид	алкин	триазол
изоцианат	амино	карбамат

Ниже даны реакционноспособные группы и функциональные группы, которые применимы или подвержены образованию связей между фрагментами или структурами, как применяется в вариантах осуществления конъюгата по изобретению: первичная или вторичная амино, карбоновая кислота, активированная карбоновая кислота, хлор, бром, йод, сульфгидрил, гидроксил, сульфоновая кислота, активированная сульфоновая кислота, сложные эфиры сульфоновой кислоты, такие как мезилат или тозилат, акцепторы Майкла, напряженные алкены, такие как транс-циклооктен, изоцианат, изотиоцианат, азид, алкин и тетразин.

В предпочтительном контексте данного документа, термин «**активированная карбоновая кислота**» относится к группе карбоновой кислоты общей формулы $-CO-X$, где X представляет собой уходящую группу. Например, активированные формы группы карбоновой кислоты могут включать, но не ограничены ими, ацилхлориды, симметричные или не симметричные ангидриды и сложные эфиры. В некоторых вариантах осуществления, активированная группа карбоновой кислоты представляет собой сложный эфир с пентафторфенолом, нитрофенолом, бензотриазолом, азабензотриазолом, тиофенолом или N-гидроксисукцинимидом (NHS) в качестве уходящей группы.

В предпочтительном контексте данного документа термин «**сложный эфир**

сульфоной кислоты» относится к функциональной группе, которая характеризуется -O-SO₂-R, где R предпочтительно представляет собой (C₁-C₈)алкил или арил. Сложные эфиры сульфоновой кислоты аналогичны типовым галогеновым уходящим группам при нуклеофильном замещении.

«**Акцепторы Майкла**» содержат по меньшей мере одну ненасыщенную неароматическую C-C-связь, которая замещена по меньшей мере одной электроноакцепторной группой, предпочтительно CO-, CN, NO₂ и SO₂-. Эти акцепторы Майкла представляют собой субстраты для добавления конъюгата многих нуклеофильных партнеров в хорошо известной реакции добавления Майкла. Значимые примеры включают акриловые кислоты, малеимиды или винилсульфоны.

В той степени, в которой в настоящей заявке речь идет о диапазоне, указанном меньшим целым числом и большим целым числом, таком как, например, 1-4, такой диапазон представляет собой представление меньшего целого числа, большего целого числа и любого целого числа между меньшим целым числом и большим целым числом. В этом смысле, диапазон на самом деле представляет собой индивидуальное раскрытие указанного целого числа. Таким образом, в указанном примере диапазон 1-4 означает 1, 2, 3 и 4.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**(C₁-C₈)алкил**» относится к насыщенной или ненасыщенной, прямой, циклической или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 1 до 8 атомов углерода. Типовые (C₁-C₈)алкильные группы включают, но не ограничены ими, любую из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 2-метил-бутила, 3-метил-бутила, 3-пентила, 3-метил-бут-2-ила, 2-метил-бут-2-ила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 2-метил-пентила, 3-метил-пентила, 4-метил-пентила, 3-гексила, 2-этил-бутила, 2-метил-пент-2-ила, 2,2-диметил-бутила, 3,3-диметил-бутила, 3-метил-пент-2-ила, 4-метил-пент-2-ила, 2,3-диметил-бутила, 3-метил-пент-3-ила, 2-метил-пент-3-ила, 2,3-диметил-бут-2-ила, 3,3-диметил-бут-2-ила, н-гептила, 2-гептила, 2-метил-гексила, 3-метил-гексила, 4-метил-гексила, 5-метил-гексила, 3-гептила, 2-этил-пентила, 3-этил-пентила, 4-гептила, 2-метил-гекс-2-ила, 2,2-диметил-пентила, 3,3-диметил-пентила, 4,4-диметил-пентила, 3-метил-гекс-2-ила, 4-метил-гекс-2-ила, 5-метил-гекс-2-ила, 2,3-диметил-пентила, 2,4-диметил-пентила, 3,4-диметил-пентила, 3-метил-гекс-3-ила, 2-этил-2-метил-бутила, 4-метил-гекс-3-ила, 5-метил-гекс-3-ила, 2-этил-3-метил-бутила, 2,3-диметил-пент-2-ила, 2,4-диметил-пент-2-ила, 3,3-диметил-пент-2-ила, 4,4-диметил-пент-2-ила, 2,2,3-триметил-бутила, 2,3,3-триметил-бутила, 2,3,3-триметил-бут-2-ила, н-октила, 2-октила, 2-метил-гептила, 3-метил-гептила, 4-метил-гептила, 5-метил-гептила, 6-метил-гептила, 3-октила, 2-этил-гексила, 3-этил-гексила, 4-этил-гексила, 4-октила, 2-пропил-пентила, 2-метил-гепт-2-ила, 2,2-диметил-гексила, 3,3-диметил-гексила, 4,4-диметил-гексила, 5,5-диметил-гексила, 3-метил-гепт-2-ила, 4-метил-гепт-2-ила, 5-метил-гепт-2-ила, 6-метил-гепт-2-ила, 2,3-диметил-гекс-1-ила, 2,4-диметил-гекс-1-ила, 2,5-диметил-гекс-1-ила, 3,4-диметил-гекс-1-ила, 3,5-диметил-гекс-1-ила, 3,5-диметил-

гекс-1-ила, 3-метил-гепт-3-ила, 2-этил-2-метил-1-ила, 3-этил-3-метил-1-ила, 4-метил-гепт-3-ила, 5-метил-гепт-3-ила, 6-метил-гепт-3-ила, 2-этил-3-метил-пентила, 2-этил-4-метил-пентила, 3-этил-4-метил-пентила, 2,3-диметил-гекс-2-ила, 2,4-диметил-гекс-2-ила, 2,5-диметил-гекс-2-ила, 3,3-диметил-гекс-2-ила, 3,4-диметил-гекс-2-ила, 3,5-диметил-гекс-2-ила, 4,4-диметил-гекс-2-ила, 4,5-диметил-гекс-2-ила, 5,5-диметил-гекс-2-ила, 2,2,3-триметил-пентила, 2,2,4-триметил-пентила, 2,3,3-триметил-пентила, 2,3,4-триметил-пентила, 2,4,4-триметил-пентила, 3,3,4-триметил-пентила, 3,4,4-триметил-пентила, 2,3,3-триметил-пент-2-ила, 2,3,4-триметил-пент-2-ила, 2,4,4-триметил-пент-2-ила, 3,4,4-триметил-пент-2-ила, 2,2,3,3-тетраметил-бутила, 3,4-диметил-гекс-3-ила, 3,5-диметил-гекс-3-ила, 4,4-диметил-гекс-3-ила, 4,5-диметил-гекс-3-ила, 5,5-диметил-гекс-3-ила, 3-этил-3-метил-пент-2-ила, 3-этил-4-метил-пент-2-ила, 3-этил-гекс-3-ила, 2,2-диэтил-бутила, 3-этил-3-метил-пентила, 4-этил-гекс-3-ила, 5-метил-гепт-3-ила, 2-этил-3-метил-пентила, 4-метил-гепт-4-ила, 3-метил-гепт-4-ила, 2-метил-гепт-4-ила, 3-этил-гекс-2-ила, 2-этил-2-метил-пентила, 2-изопропил-пентила, 2,2-диметил-гекс-3-ила, 2,2,4-триметил-пент-3-ила и 2-этил-3-метил-пентила. (C₁-C₈)алкильная группа может быть не замещена или замещена одной или несколькими группами, включающими, но не ограниченными или, (C₁-C₈)алкил, -O-[(C₁-C₈)алкил], -арил, -CO-R', -O-CO-R', -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'₂, -NH-CO-R', -SO₂-R', -SO-R', -ОН, -галоген, -N₃, -NH₂, -NHR', -NR'₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -(C₁-C₈)алкила и арила.

Термины «(C₁-C₄)алкил», «(C₁-C₅)алкил», «(C₂-C₅)алкил», «(C₁-C₆)алкил» и «(C₁-C₁₀)алкил» имеют значение, аналогичное термину «(C₁-C₈)алкил», но отличаются указанным интервалом количества атомов С. Однако, эти алкильные группы также могут быть замещены одной или несколькими группами, включающими, но не ограниченными ими, (C₁-C₈)алкил, -O-[(C₁-C₈)алкил], -арил, -CO-R', -O-CO-R', -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'₂, -NH-CO-R', -SO₂-R', -SO-R', -ОН, -галоген, -N₃, -NH₂, -NHR', -NR'₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -(C₁-C₈)алкила и арила.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «(C₃-C₇)циклоалкил» относится насыщенной или ненасыщенной или разветвленной углеводородной группе, содержащей карбоциклическую структуру, имеющую от 3 до 7 атомов углерода.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «(C₃-C₈)циклоалкил» относится насыщенной или ненасыщенной или разветвленной углеводородной группе, содержащей карбоциклическую структуру, имеющую от 3 до 8 атомов углерода.

Все группы, обозначенные термином «циклоалкил», независимо от количества атомов С в них, также могут быть замещены одной или несколькими группами, включающими, но не ограниченными ими, (C₁-C₈)алкил, -O-[(C₁-C₈)алкил], -арил, -CO-R', -O-CO-R', -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'₂, -NH-CO-R', -SO₂-R', -SO-R', -ОН, -галоген, -N₃, -NH₂, -NHR', -NR'₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -(C₁-C₈)алкила и арила.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**арил**» относится к группе, содержащей ароматическую систему, где ароматическая система является карбоциклической или гетероциклической, предпочтительно, состоит из 5-10 C- или гетероатомов в кольце и арильная группа может быть не замещена или замещена одной или несколькими группами, включающими, но не ограниченными ими, -(C₁-C₈)алкил, -O-[(C₁-C₈)алкил], -арил, -CO-R', -O-CO-R', -CO-ИЛИ', -CO-NH₂, -CO-NHR', -CO-NR'₂, -NH-CO-R', -SO₂-R', -SO-R', -ОН, -галоген, -N₃, -NH₂, -NHR', -NR'₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -(C₁-C₈)алкила и арила.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**гетероциклил**» относится к гетероциклической ароматической или не ароматической группе. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничены ими, фуран, тиофен, пиридин, пиримидин, бензотиофен, бензофуран, хинолин, пиперидин, пиперазин, морфолин, оксиран, тетрагидрофуран и пирролидин.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**(C₅-C₁₀)гетероциклил**» относится к гетероциклической ароматической или не ароматической группе, состоящей из 5 или 10 атомов в кольце, где по меньшей мере один атом отличается от углерода, включая, например, азот, серу или кислород. Гетероциклическая ароматическая группа может быть не замещена или замещена одной или несколькими группами, включающими, но не ограниченными ими, -(C₁-C₈)алкил, -O-[(C₁-C₈)алкил], -арил, -CO-R', -O-CO-R', -CO-ИЛИ', -CO-NH₂, -CO-NHR', -CO-NR'₂, -NH-CO-R', -SO₂-R', -SO-R', -ОН, -галоген, -N₃, -NH₂, -NHR', -NR'₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -(C₁-C₈)алкила и арила.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**гетероарил**» относится к гетероциклической ароматической группе. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, фуран, тиофен, пиридин, пиримидин, бензотиофен, бензофуран и хинолин.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**(C₅-C₁₀)гетероарил**» относится к гетероциклической ароматической группе, состоящей из 5 или 10 атомов в кольце, где по меньшей мере один атом отличается от углерода, включая, например, азот, серу или кислород. Гетероциклическая ароматическая группа может быть не замещена или замещена одной или несколькими группами, включающими, но не ограниченными ими, -(C₁-C₈)алкил, -O-[(C₁-C₈)алкил], -арил, -CO-R', -O-CO-R', -CO-ИЛИ', -CO-NH₂, -CO-NHR', -CO-NR'₂, -NH-CO-R', -SO₂-R', -SO-R', -ОН, -галоген, -N₃, -NH₂, -NHR', -NR'₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -(C₁-C₈)алкила и арила.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**(C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арил**» относится к группе (C₁-C₅)алкил, ковалентно связанной с группой -(C₅-C₁₀)арил.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте данного документа, «**(C₃-C₇)циклоалкил-(C₅-C₁₀)арил**» представляет собой циклоалкильную группу,

состоящую из 3, 4, 5, 6 или 7 атомов С, которая связана с (C₅-C₁₀)арильной группой.

Соединения по изобретению обычно содержат аминокислотные последовательности, предложенные в настоящем документе. Термин «**аминокислоты**» в контексте настоящего документа относится к соединению, которое содержит или получено из соединения, содержащего по меньшей мере одну аминогруппу и по меньшей мере одну кислотную группу, предпочтительно, карбоксигруппу. Расстояние между аминогруппой и кислотной группой особенно не ограничено. Если не указано иное, α-, β-, γ, δ- и ε-аминокислоты подходят, однако, во многих случаях, α-аминокислоты и особенно α-аминокарбоновые кислоты особенно предпочтительны. Термин «аминокислоты» охватывает как аминокислоты природного происхождения, такие как протеиногенные аминокислоты природного происхождения, так и синтетические аминокислоты, которые не найдены в природе («аминокислоты неприродного происхождения»). Термин «**остаток**» или «остаток аминокислоты» используют для характеристики аминокислот, связанных с соседними аминокислотами или фрагментами, которые отличаются от аминокислот, из которых они получены, только структурными элементами, отвечающими за связывание с соседними аминокислотами или фрагментами.

Обычные аминокислоты, также называемые «**аминокислотами природного происхождения**» идентифицируют согласно их стандартным трехбуквенным кодам и однобуквенным сокращениям, которые указаны в Таблице 6.

Таблица 6: Аминокислоты природного происхождения и их сокращения

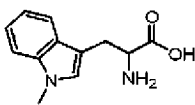
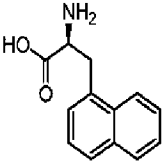
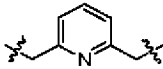
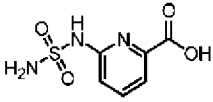
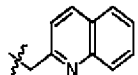
Аминокислота	3-буквенное сокращение	1-буквенное сокращение
Аланин	Ala	A
Аргинин	Arg	R
Аспарагин	Asn	N
Аспарагиновая кислота	Asp	D
Цистеин	Cys	C
Глутаминовая кислота	Glu	E
Глутамин	Gln	Q
Глицин	Gly	G
Гистидин	His	H
Изолейцин	Ile	I
Лейцин	Leu	L
Лизин	Lys	K
Метионин	Met	M
Фенилаланин	Phe	F
Пролин	Pro	P

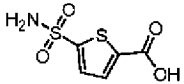
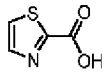
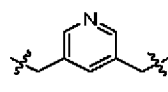
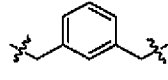
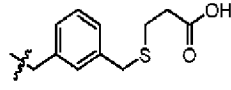
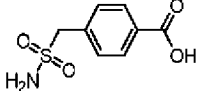
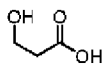
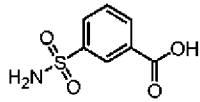
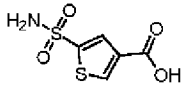
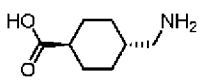
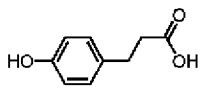
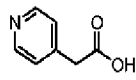
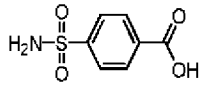
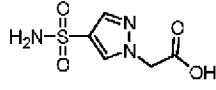
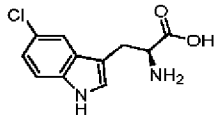
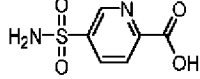
Серин	Ser	S
Треонин	Thr	T
Триптофан	Trp	W
Тиозин	Tyr	Y
Валин	Val	V

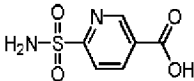
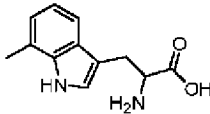
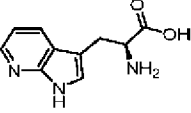

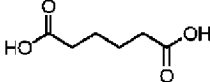
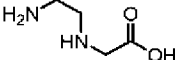

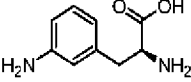
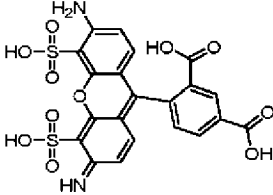
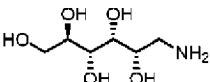

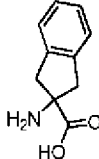
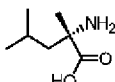
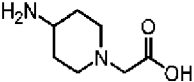
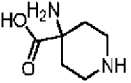

Нетрадиционные аминокислоты, также называемые «**аминокислотами неприродного происхождения**», представляют собой любой вид не олигомерного соединения, которое содержит аминогруппу и карбоксильную группу и не является обычной аминокислотой. Размер аминокислот неприродного происхождения конкретно не ограничен и может, например, соответствовать молекулярной массе до 500 г/моль, например, до 400 г/моль.

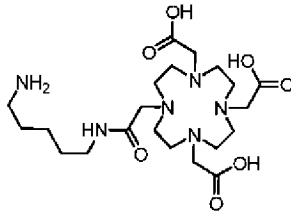
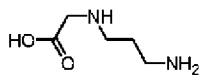
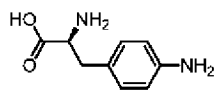


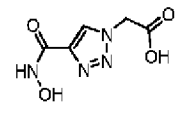
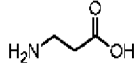
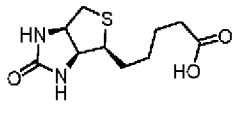
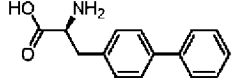
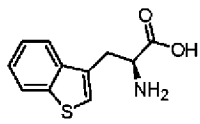
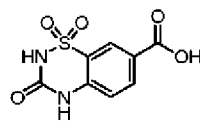
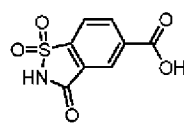
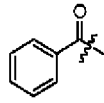
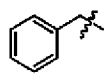
Примеры аминокислот неприродного происхождения и других строительных блоков, используемых для создания соединений по изобретению, идентифицированы в соответствии с их сокращением или названием, указанным в Таблице 7. Структуры некоторых строительных блоков изображены с типовым реагентом для введения строительного блока в пептид (например, подобно карбоновой кислоте) или эти строительные блоки показаны как остаток, который полностью прикреплен к другой структуре, такой как пептид или аминокислота. Структуры аминокислот показаны как явные аминокислоты, а не как остатки аминокислот, как они представлены после внедрения в пептидную последовательность. Также показаны некоторые более крупные химические фрагменты, состоящие из более чем одного фрагмента.

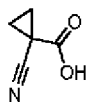
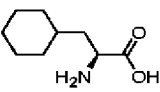
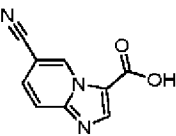
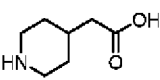
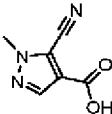
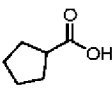
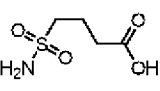
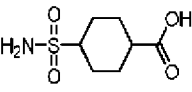
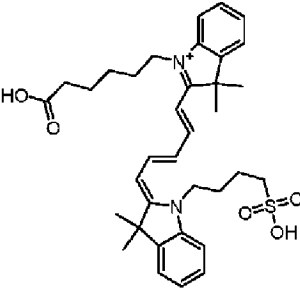
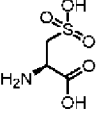
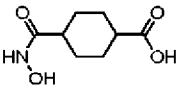
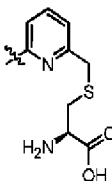
Таблица 7: Сокращение, наименование и структура аминокислоты неприродного происхождения и других строительных блоков и химических фрагментов

Сокращение	Название	Структура
1MW	D/L-1-Метилтриптофан	
1Ni	3-(1-Нафтил)аланин	
2Lut	2,6-Лутидилиден (получен из 2,6-лутидина)	
2Py6SaNH	6-(Сульфамоиламино) пиридин-2-карбоновая кислота	
2Quyl	2-Хинолинил	

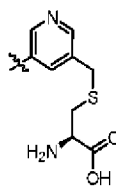
2Ta5Sa	5-Сульфамойл-тиофен-2- карбоновая кислота	
2Thz	1,3-Тиазол-2-карбоновая кислота	
3Lut	3,5-Лутидилиден (получен из 3,5-лутидина)	
3MeBn	3-Метилбензилиден	
3MeBnSpa	3-Метилбензилмеркапто- пропионовая кислота	
3MSaBz	3-(Сульфамойлметил) бензойная кислота	
3OHPr	3-Гидроксипропионовая кислота	
3SaBz	3-Сульфамойлбензойная кислота	
3Ta5Sa	5-Сульфамойлтиофен-3- карбоновая кислота	
4Amc	4-транс- Аминометилциклогексан карбоновая кислота/Транексамовая кислота	
4OHPhp	4-Гидроксифенил пропионовая кислота	
4Pya	4-Пиридилуксусная кислота	
4SaBz	4-Сульфамойлбензойная кислота	
4SaPy2Ac	(4-Сульфамойлпиразол-1-ил)- уксусная кислота	
5Clw	5-Хлортриптофан	
5SaPyr2	5-сульфамойлпиридин-2- карбоновая кислота	

6SaPyr3	6-сульфамоилпиридин-3-карбоновая кислота	
7MW	D/L-7-Метилтриптофан	
7Nw	7-Аза-триптофан	
Ac	Уксусная кислота	
Adp	Адипиновая кислота	
Aeg	аминоэтилглицин	
AET	2-Аминоэтантол	
Af3	3-Аминофенилаланин	
AF488	Краситель Alexa Fluor 488	
AGLU	1-амино-1-дезоксид-Д-глюцит	
Aib	2-Амино-изомасляная кислота	
Aic	2-Аминоиндан-2-карбоновая кислота	
Aml	(S)-α-Метил-лейцин	
APAc	2-(4-(Амино)пиперидин-1-ил)уксусная кислота	
Arc	4-амино-пиперидин-4-карбоновая кислота	
Are	Пентан-1,5-диамин	

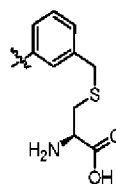
Arg-DOTA	4-[[[5-Амино- пентилкарбамоил)-метил]- 7,10-бис-карбоксиметил- 1,4,7,10тетрааза-циклододец- 1-ил]-уксусная кислота	
Arg	N-3-Аминопропил-глицин	
Aph	4-Аминофенилаланин	
Arg	1,3-диаминопропан	
Ava	5-Амино-пентановая кислота	
Aytr	2-{4-[(трет-бутокси) карбамоил]-1H-1,2,3-триазол- 1-ил}уксусная кислота	
Val	β -Аланин	
Bio	D(+)-Биотин	
Bip	(S)-Бифенилаланин	
Bta	3-Бензотиенилаланин	
Btda	1,1,3-триоксо-1,2,3,4- тетрагидро-1 λ^6 - бензо[1,2,4]тиадиазин-7- карбоновая кислота	
Btz	1,1,3-триоксо-2,3-дигидро- 1H-1 λ^6 -бензо[d]изотиазол-5- карбоновая кислота	
Bz	бензоил	
Bzl	бензил	

CCprAc	1-Циано-1-циклопропан карбоновая кислота	
Cha	Циклогексилаланин	
CImPy	6-цианоимидазо[1,2- а]пиридин-3-карбоновая кислота	
Cmp	4-Карбоксиметил-пиперидин	
CMPy	5-циано-1-метил-1Н-пиразол- 4-карбоновая кислота	
Cr	Циклопентанкарбоновая кислота	
Cpsu	4-Сульфамойлмасляная кислота	
Cshx	4-сульфамойлциклогексан-1- карбоновая кислота	
Cy5SO3	Краситель Cy5 (моно SO3)	
Cya	(R)-Цистеиновая кислота	
Cyhx	4-Гидроксикарбамоил- циклогексанкарбоновая кислота	
Cys(2Lut)		

Cys(3Lut)

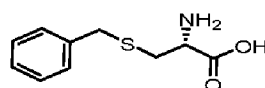


Cys(3MeBn)



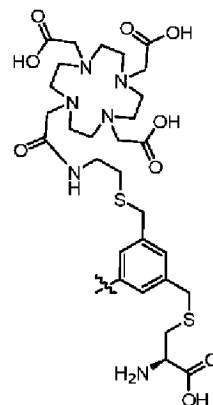
Cys(Bzl)

S-Бензилцистеин



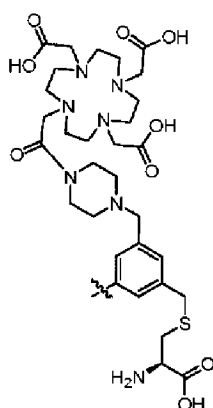
Cys(tMeBn

(DOTA-AET))

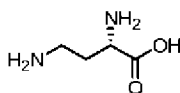


Cys(tMeBn

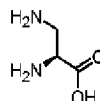
(DOTA-PP))



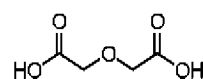
Dab

(S)-2,4-диаминомасляная
кислота

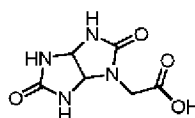
Dap

(S)-2,3-диаминопропионовая
кислота

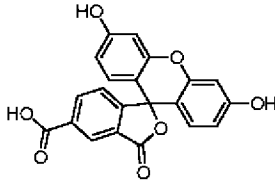
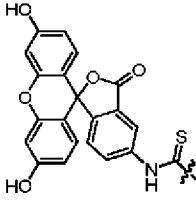
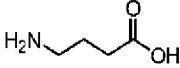
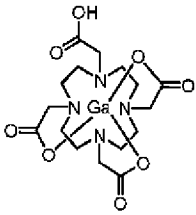
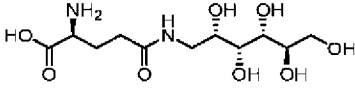
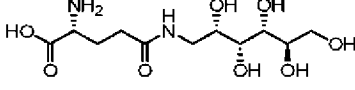
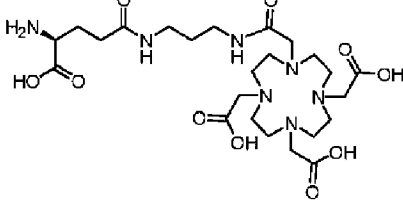
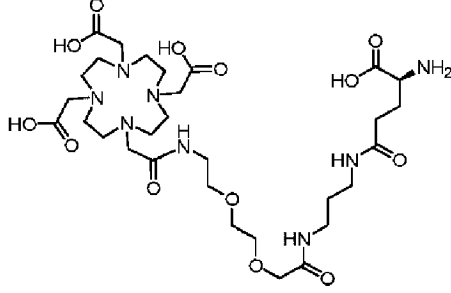
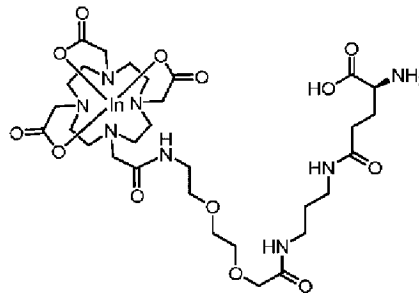
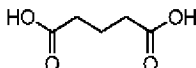
Dga

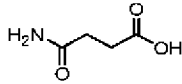
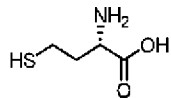
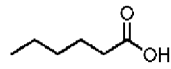
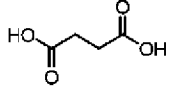
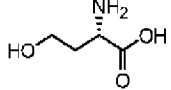
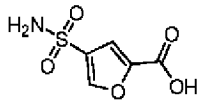
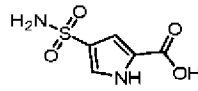
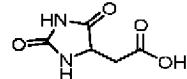
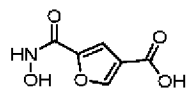
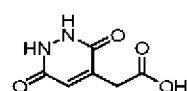
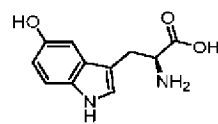
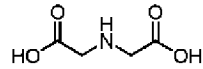
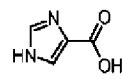
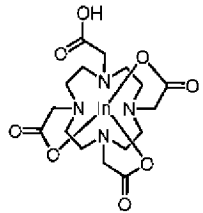
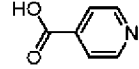
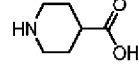
Карбоксиметоксиуксусная
кислота

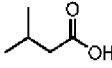
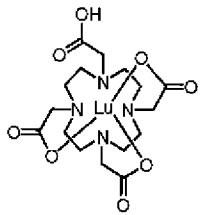
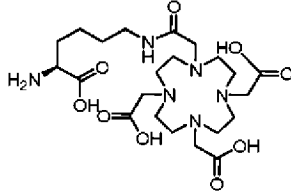
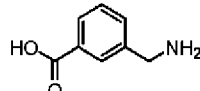

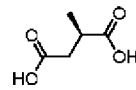
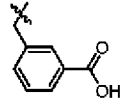
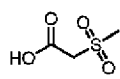
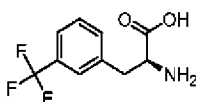
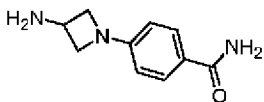
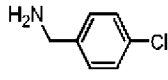
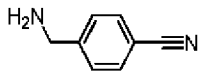
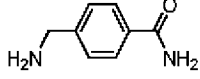
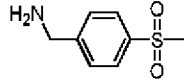
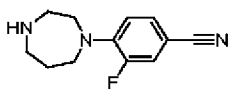
DImAc

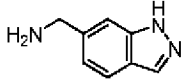
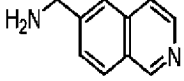
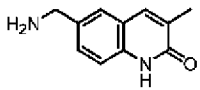
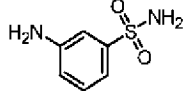
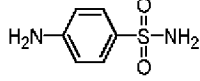
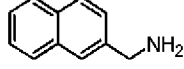
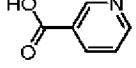
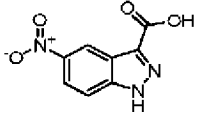
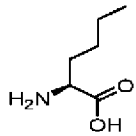
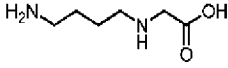
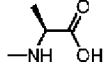
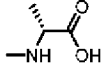
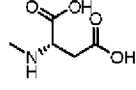
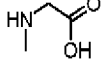
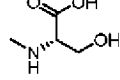
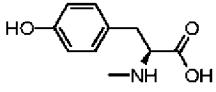
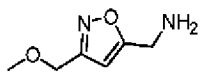
2-{2,5-диоксо-
октагидроимидазо[4,5-
d]имидазолидин-1-
ил}уксусная кислота

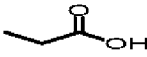
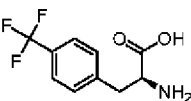
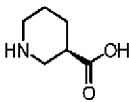
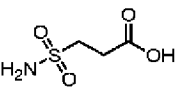
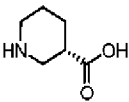
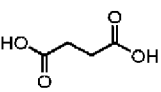
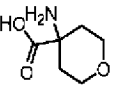
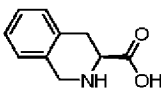
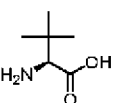
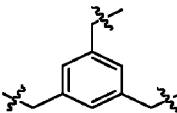
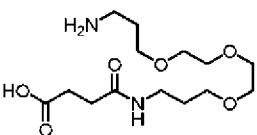
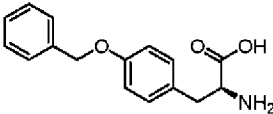
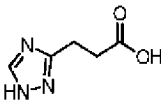
Dip	3,3-дифенилаланин	
DkpAc	2-(3,6-диоксопиперазин-2-ил)уксусная кислота	
Dmo	(S)-диметилорнитин	
dmo	(R)-диметилорнитин	
DOTA	1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота	
Eaa	3,4-дихлорфенилаланин	
Eap	4-(<i>tert</i> -Бутил)-фенилаланин	
Eca	N1-Амино-1-циклопентан карбоновая кислота	
Eem	S-Бензил-цистеин-сульфон	
Egc	5-Метил-DL-Триптофан	
Egm	2,4-дихлорфенилаланин	
Egz	1-Амино-циклогексил-1- карбоновая кислота	
EuDOTA	DOTA комплексообразующий европий	
FAc	фторуксусная кислота	

FAM	5/6-Карбоксифлуоресцин	
FITC	Флуоресцеин 5/6-изотиоцианат	
Gab	γ -Аминомасляная кислота	
GaDOTA	DOTA комплексообразующий галлий	
Glu(AGLU)		
glu(AGLU)		
Glu(Apr-DOTA)		
Glu(Apr-O2Oc-DOTA)		
Glu(Apr-O2Oc-InDOTA)		
Glutar	Глутаровая кислота	

H2N-Succinyl	Амид янтарной кислоты	
Hcy	(S)-Гомоцистеин	
Hex	Гексановая кислота	
HO-Сукцинил	Янтарная кислота	
Hse	(S)-Гомосерин	
Hsfu	4-сульфамоилфуран-2- карбоновая кислота	
Hspy	4-сульфамоил-1H-пиррол-2- карбоновая кислота	
HYDAc	Гидантоин-5-уксусная кислота	
Hufu	5-[(трет-бутокси)карбамоил] фуран-3-карбоновая кислота	
HuSuc	2-(3,6-диоксо-1,2,3,6- тетрагидропиридазин-4- ил)уксусная кислота	
Huw	5-Гидрокситриптофан	
Ida	иминодиуксусная кислота	
Im5	1H-имидазол-5-карбоновая кислота	
InDOTA	DOTA комплексообразующий индий	
iNic	Изоникотиновая кислота	
Inp	Изонипекотовая кислота	

Iva	Изовалериановая кислота	
LuDOTA	DOTA комплексообразующий лютеций	
Lys(DOTA)		
Mamb	3-Аминометилбензойная кислота	
MCprAc	1-Метилциклопропан-1-карбоновая кислота	
MeSuc	2-R-Метилянтарная кислота	
mMeBz	мета-Метилбензойная кислота	
MSAc	2-Метансульфонилуксусная кислота	
Mtf	(2S)-2-Амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропановая кислота	
N4AzPhCONH2	4-(3-аминоазетидин-1-ил)бензонитрил	
N4BzlCl	(4-метансульфонилфенил)метанамин	
N4BzlCN	4-(аминометил)бензонитрил	
N4BzlCONH2	4-(аминометил)бензамид	
N4BzlSO2Me	(4-метансульфонилфенил)метанамин	
N4DazPhCN	4-(1,4-диазепан-1-ил)-3-фторбензонитрил	

	гидрохлорид	
N4Inda	C-(1H-Индазол-6-ил)- метиламин	
N6iQui	изохинолин-6-илметанами́н	
N6MeQuion	4-(1,4-дiazепан-1-ил)-3- фторбензонитрил гидрохлорид	
NH3PhSa	3-Аминобензол-1- Сульфонамид	
NH4PhSa	4-Аминобензол-1- Сульфонамид	
NHMe2Nph	1-(Нафталин-2-ил)метанами́н	
Nic	Никотиновая кислота	
NInda	5-нитро-1H-индазол-3- карбоновая кислота	
Nle	(S)-Норлейцин	
Nlys	4-Аминобутил-глицин	
Nma	(S)-N-Метил-аланин	
нма	(R)-N-Метил-аланин	
Nmd	(S)-N-Метиласпарагиновая кислота	
Nmg	N-Метилглицин	
Nms	(S)-N-Метилсерин	
Nmy	(S)-N-Метилтирозин	
NOAzOMe	[3-(метоксиметил)-1,2- оксазол-5-ил]метанами́н	

Prp	Пропионовая кислота, Пропионил	
Ptf	(2S)-2-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановая кислота	
Rni	(R)-нипекотовая кислота	
SaPr	3-Сульфамойлпропановая кислота	
Sni	(S)-нипекотовая кислота	
Сукцинил	янтарная кислота	
Thp	4-Амино-тетрагидропиран-4-карбоновая кислота	
Tic	Тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота	
Tle	(2S)-2-Амино-3,3-диметилбутановая кислота	
tMeBn	1,3,5-триметилбензилиден	
Ttds	1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовая кислота	
Tyr(Bzl)	4-Бензилокси-L-фенилаланин	
TzPr	3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропановая кислота	

Аминокислотные последовательности пептидов, предложенных в настоящем документе, изображены в типовом формате пептидной последовательности, как будет понятно специалисту в данной области техники. Например, трехбуквенный код аминокислоты природного происхождения или код аминокислоты не природного происхождения или сокращения дополнительных строительных блоков указывают на

присутствие аминокислоты или строительного блока в определенном положении в пептидной последовательности. Код каждой аминокислоты или строительного блока соединен с кодом следующей и/или предыдущей аминокислоты или строительного блока в последовательности дефисом, который (обычно представляет собой амидную связь). Если дефис стоит перед сокращением аминокислоты, это обычно символизирует, что аминогруппа аминокислоты модифицирована ковалентной связью и если дефис стоит после сокращения аминокислоты, это обычно символизирует модификацию бывшей карбоксильной группы ковалентной связью. Оставшаяся характеристическая часть аминокислот после модификации одной или несколькими ковалентными связями называется остатком аминокислоты. В зависимости от контекста, упоминание сокращения аминокислоты или строительного блока может символизировать либо полную аминокислоту или строительный блок, либо их остатки. В связи с использованием дефиса рядом с сокращением четко указывается, что речь идет об остатке аминокислоты или строительном блоке.

В зависимости от расстояния между амино- и карбоксильной группой в аминокислотах их подразделяют на α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, (и так далее)-аминокислоты, что означает, что эти группы обычно расположены на расстоянии 1, 2, 3, 4 и 5 атомов (обычно углерода), соответственно.

Для аминокислот, в их сокращениях первая буква указывает на стереохимию C- α -атома, если применимо. Например, первая заглавная буква указывает на то, что в пептидной последовательности присутствует L-форма аминокислоты, а первая строчная буква указывает на то, что в пептидной последовательности присутствует D-форма соответствующей аминокислоты. Если сокращение начинается с цифры, первая буква сокращения будет характеристикой для стереохимии, если применимо. Однако для большей ясности при любом сокращении можно дополнительно четко указать стереохимию сокращения аминокислоты, добавив, например, префикс «D-». Например, «Lys», «D-Lys» или «D-lys» описывают все Lys с D-конфигурацией.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что многие аминокислоты могут быть N-метилированы на их аминогруппе. Эти свойства N-метиламинокислот могут возникать в комбинации с некоторыми другими свойствами, такими как L- α - или D- α -N-метиламинокислоты, которые представляют собой N-метилированные L- α - или D- α -аминокислоты.

Термин « α,α -диалкиламинокислота» относится к аминокислотам, которые независимо содержат две алкильные группы на α -атоме углерода, которые в некоторых случаях могут образовывать кольцевую структуру друг с другом с образованием циклической α,α -диалкиламинокислоты. Типовым примером α,α -диалкиламинокислоты является 2-аминоизомасляная кислота (Aib).

Термин «**циклическая α,α -диалкиламинокислота**» относится к ахиральным, D- или L- α,α -диалкиламинокислотам, в которых два алкильных остатка, замещающие α -аминогруппу, объединены с образованием циклической структуры. Полученная

циклическая структура может содержать, например, от 4 до 7 атомов углерода, как в 1-амино-1-циклопентанкарбоновой кислоте. Один или несколько атомов углерода циклической структуры могут быть замещены гетероатомом, например O, S или N.

Термин **«ароматическая аминокислота»** относится к аминокислотам, которые содержат ароматическую структуру, включая гетероароматические структуры, тогда как термин **«неароматическая аминокислота»** относится к аминокислотам, которые лишены какой-либо ароматической структуры. Предпочтительно, термин «ароматическая аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Phe, Tgr, Tug, His, Mamb, Pamb и их производных, таких как замещенный Phe.

Термин **«гетероароматическая аминокислота»** относится к аминокислотам, которые содержат любой тип гетероароматической структуры.

«Алифатическая аминокислота» представляет собой неароматическую аминокислоту, которая состоит только из атомов C и H, помимо amino- и карбоксильной группы. Предпочтительно, термин «алифатическая аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Npg, Cha, Egz и их производных, более предпочтительно, из Gly, Ala, Val, Leu, Ile и Pro.

«Полярная аминокислота» представляет собой аминокислоту любого типа, которая содержит, помимо amino- и карбоксильной группы, по меньшей мере одну функциональную группу или атом, выбранный из группы, состоящей из O, S, P, OH и N, но не вводит никакой дополнительных заряд (при pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 8) из-за этой функциональной группы или атома. Предпочтительно, термин «полярная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Asn, Gln, Ser, Thr, Cys и Tug, более предпочтительно, из Asn, Gln, Ser и Thr.

«Заряженная аминокислота» представляет собой аминокислоту любого типа, которая содержит, помимо amino- и карбоксильной группы, по меньшей мере одну функциональную группу, которая приводит к суммарному заряду при pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 8, например, COOH, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфат, имидазол, пиридин, гуанидиний, аммоний и аминокислоты. Предпочтительно, термин «заряженная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Asp, Glu, Lys, Arg, Orn, Dab, Dar, APac и His, более предпочтительно, из Asp, Glu, Lys и Arg.

«Нейтральная аминокислота» представляет собой любой вид аминокислоты, который не имеет суммарного заряда при pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 8. Предпочтительно, термин «нейтральная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы алифатических, ароматических или полярных аминокислот.

Выражение **«гидрофобные аминокислоты»** или родственные термины, такие как «гидрофобные фрагменты, образованные остатками аминокислот», относятся к нейтральным аминокислотам, которые в значительной степени содержат в основном гидрофобный фрагмент, помимо их amino- и карбоксильной группы. Предпочтительно, соотношение суммы алифатических, ароматических атомов углерода и галогена к

гетероатомам, таким как O, N и S, составляет по меньшей мере 4:1. В некоторых вариантах осуществления, термин «гидрофобная аминокислота» относится к Gly, Ala, Val, Leu, Aic, Ile, Pro, Tyr, Phe, Eaa, нафтилаланину и Trp, предпочтительно, к Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Phe и Trp.

«**N-(C₁-C₆)алкилглицин**» представляет собой N-алкилированный глицин, в котором алкильный остаток представляет собой (C₁-C₆)алкил, который необязательно замещен, предпочтительно, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, NH₂, NH, COOH, CONH₂ и S.

«**S-алкилированный цистеин**» представляет собой цистеин, который содержит атом серы, который алкилируется и затем является частью тиоэфирной функциональной группы. Типовой алкилирующий агент может иметь бензильную природу. Алкилирование предпочтительно приводит к замещению (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арильным или (C₁-C₆)алкильным остатком.

«**Аза-аналог**» ароматической аминокислоты представляет собой аналог, в котором один или несколько атомов углерода соответствующей ароматической части аминокислоты замещены атомом азота, предпочтительно, только один атом углерода замещен атомом азота, например, 7-аза-триптофан [7Nw] является типовым аза-аналогом триптофана.

Если аминокислота содержит более одной амино- и/или карбоксильной группы, в принципе возможны все ориентации этой аминокислоты для образования ковалентной связи, но в α-аминокислоте использование α-амино и α-карбоксильной группы является предпочтительной для присоединения к соседним фрагментам и если предпочтительны другие ориентации, они явно указаны.

Специалисты в данной области техники поймут, существует ли стереоцентр в соединениях, раскрытых в настоящем документе, независимо от того, является ли такой стереоцентр частью аминокислотного фрагмента или любой другой части или фрагмента соединения по изобретению. Когда соединение желательно в виде одного энантиомера или диастереомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Если не указано иное, аминокислотные последовательности представлены в настоящем документе в направлении от N-конца к C-концу.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что Iva, Ac, 3ОНPr и 4ОНPhr являются строительными блоками, содержащими карбоновую кислоту. Их обычно включают в соединения по изобретению путем образования амидной связи с аминогруппой пептида. В предпочтительных вариантах осуществления, они модифицируют N-конец соединений по изобретению.

Специалисту в данной области техники, например, будет понятно, что «Ac» как сокращение для уксусной кислоты, после образования амидной связи с соседней кислотой превращается в «Ac-», что означает ацетил (связанный с любым партнером).

Линейные пептиды

Общий линейный пептид обычно написан в направлении от N- до C-конца, как показано ниже:

NT-Хаа1-Хаа2-Хаа3-Хаа4-.....Хаан-СТ;

Где

1. Хаах представляет собой сокращение, идентификатор или символ для аминокислот или строительных блоков в конкретном положении x последовательности, как показано в Таблице 5,

2. NT представляет собой N-концевую группу, например, 'Н' (Водород для свободной N-концевой группы) или сокращение для конкретной концевой карбоновой кислоты, такое как 'Ac' для уксусной кислоты или другой химической группы или структурной формулы химических групп, связанных с кодом N-концевой аминокислоты (Хаа1) через дефис и

3. СТ представляет собой C-концевую группу, которая обычно представляет собой 'ОН' или 'NH₂' (в качестве концевой карбоновой кислоты или амида) или сокращение для конкретного концевого амина, связанного с кодом C-концевой аминокислоты (Хаан) через дефис.

Разветвленные пептиды с боковыми цепями, модифицированными конкретными строительными блоками или пептидами

Общий линейный, разветвленный пептид обычно написан в направлении от N- до C-конца, как показано ниже:

NT-Хаа1-Хаа2-Хаа3(*NT-Xab1-Xab2-.....Xabn*)-.....Хаан-СТ

Где утверждения 1. - 3. в описании линейных пептидов для спецификации Хаах, NT и СТ применяются в основной цепи разветвленного пептида.

Положение ответвления указывается в скобках после сокращения Хаах. Разветвления обычно возникают на лизиновых (Lys) остатках (или подобных), что означает, что ответвление присоединено к ε-амино функциональной группе боковой цепи лизина через амидную связь.

Содержимое скобок описывает последовательность/структуру пептидного ответвления «*NT Xab1 Xab2-.....Xabn*». Здесь

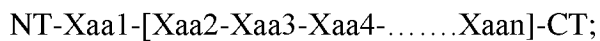
1. *Xabx* представляет собой сокращение, идентификатор или символ аминокислот или строительных блоков в определенном положении x последовательности ответвления, как показано в Таблице 3,

2. NT представляет собой N-концевую группу, например, сокращение для конкретной концевой карбоновой кислоты, например «Ac» для уксусной кислоты или другой химической группы или структурной формулы химических групп, связанных с кодом N-концевой аминокислоты (*Xab1*) через дефис и

3. последний строительный блок ответвления X_{abn} , который соединяет ответвление с основной цепью путем образования амидной связи с собственной карбоксильной функциональной группой с амино функциональной группой боковой цепи этого лизина (или аналогичного остатка).

Циклические пептиды - I Тип- с прямой циклизацией-соединением между боковыми цепями

Типовой общий циклический пептид I типа, записанный в направлении от N-конца к C-концу, показан ниже:



Где применяются положения 1.-3. описания линейных пептидов для определения X_{aa} , NT и CT в основной цепи циклического пептида. Характеристики пептидного цикла указаны в квадратных скобках.

1. Открывающая квадратная скобка указывает строительный блок, в боковой цепи которого начинается цикл (*остаток начала цикла*), и

2. закрывающая квадратная скобка указывает на строительный блок, на боковой цепи которого цикл завершается (*остаток завершения цикла*).

В типовом циклическом пептиде, показанном выше, боковая цепь X_{aa2} связана непосредственно с боковой цепью X_{aan} .

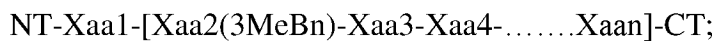
Химическая природа связи между этими двумя остатками представляет собой

1. амидную связь в случае, если среди указанных остатков один остаток содержит амино функциональную группу в своей боковой цепи (например, Lys) и другой содержит карбоксильную функциональную группу в своей боковой цепи (например, Glu) или

2. дисульфидную связь в случае, если указанные остатки/аминокислоты содержат сульфгидрильные фрагменты (например, Cys).

Циклические пептиды -II Тип - с мостиковым элементом внутримолекулярно соединяющим две боковые цепи путем образования макроцикла

Типовой общий циклический пептид II типа с мостиковым элементом, записанный в направлении от N-конца к C-концу, показан ниже:



1. При этом применяют положения 1.-3. описания линейных пептидов для указания X_{aa} , NT и CT в основной цепи циклического пептида.

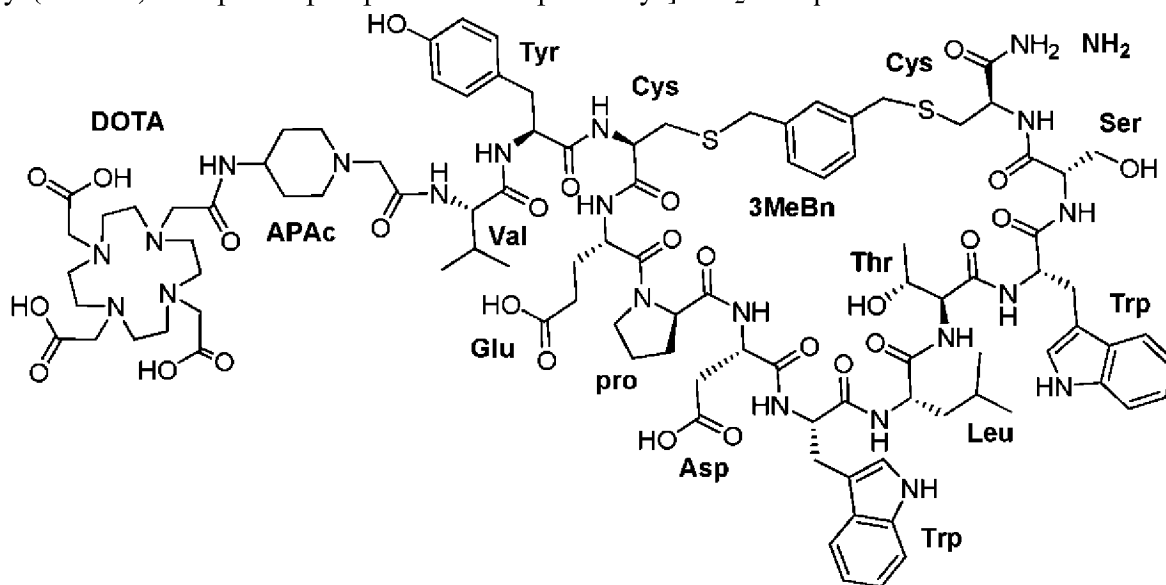
2. Для характеристик пептидного цикла применяют положения 1. и 2. описания циклических пептидов (I типа - с прямой циклизацией-соединением между боковыми цепями). В циклах II типа, остатки начала и завершения цикла представляют собой цистеины. Следовательно, в общей формуле, приведенной выше, X_{aa2} представляет собой это Cys и X_{aan} представляет собой Cys.

3. Кроме того, идентификатор «3MeBn» в скобках справа рядом с остатком начала цикла X_{aa2} указывает на то, что единица м-ксилола (3-метилбензилидена) вставлена в пептидный цикл в качестве мостикового элемента. Обе боковые цепи остатков цистеинового цикла (X_{aa2} и X_{aan}) соединены с отдельными метильными группами

мостиковой единицы м-ксилола тиоэфирными связями.

В типовом циклическом пептиде с мостиковым элементом, показанном выше, боковая цепь Хаа2 связана через 3-метилбензилиденовую единицу с боковой цепью Хаап. Для специалиста в данной области техники очевидно, что положение остатка начала цикла, а также остатка завершения цикла может находиться в переменных положениях в пептидной последовательности и указано в каждой конкретной последовательности соединений по изобретению.

В качестве неограничивающего примера, структура DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ изображена ниже.



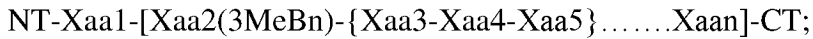
где

1. DOTA и APAc соответствуют NT в общей формуле.
2. Val, Tyr, Cys, Glu, pro, Asp, Trp, Leu, Thr, Trp, Ser и Cys соответствуют Хаа1 - Хаа12 в общей формуле.
3. NH₂ соответствует СТ в общей формуле.
4. Открывающая квадратная скобка («[») соседняя к N-концевому цистеину в последовательности, означает, что на этом остатке цикл начинается (*остаток начала цикла*).
5. Закрывающая квадратная скобка («]») соседняя к N-концевому цистеину в последовательности, означает, что на этом остатке цикл завершается (*остаток завершения цикла*).
6. 3MeBn в скобках, соседних к Cys, обозначенному как остаток начала, определяет элемент удлинения циклизации. Он далее связан с Cys, обозначенным как остаток завершения цикла. Элемент удлинения связан с указанными остатками через тиоэфирные связи.

Циклические пептиды с перекрестными мостиками - III Тип - как с прямой циклизацией-соединением между боковыми цепями, так и с циклизацией с мостиковым элементом, внутримолекулярно соединяющим две боковые цепи путем

образования дополнительного поперечно-мостикового макроцикла

Типовой общий расширенный циклический пептид III типа, записанный в направлении от N-конца к C-концу, показан ниже:



1. Применяются положения 1. - 3. описания линейных пептидов для спецификации Хаах, NT и СТ в основной цепи циклического пептида.

2. Применяются положения 2. и 3. описания циклических пептидов (II типа - с мостиковым элементом, внутримолекулярно соединяющим две боковые цепи путем образования макроцикла). Цикл с мостовым элементом обозначается открывающей квадратной скобкой («[») примыкающая слева с идентификатором «3MeBn» в круглых скобках справа от *остатка начала цикла*, а также закрывающей квадратной скобкой («]») примыкающая справа от *остатка завершения цикла*.

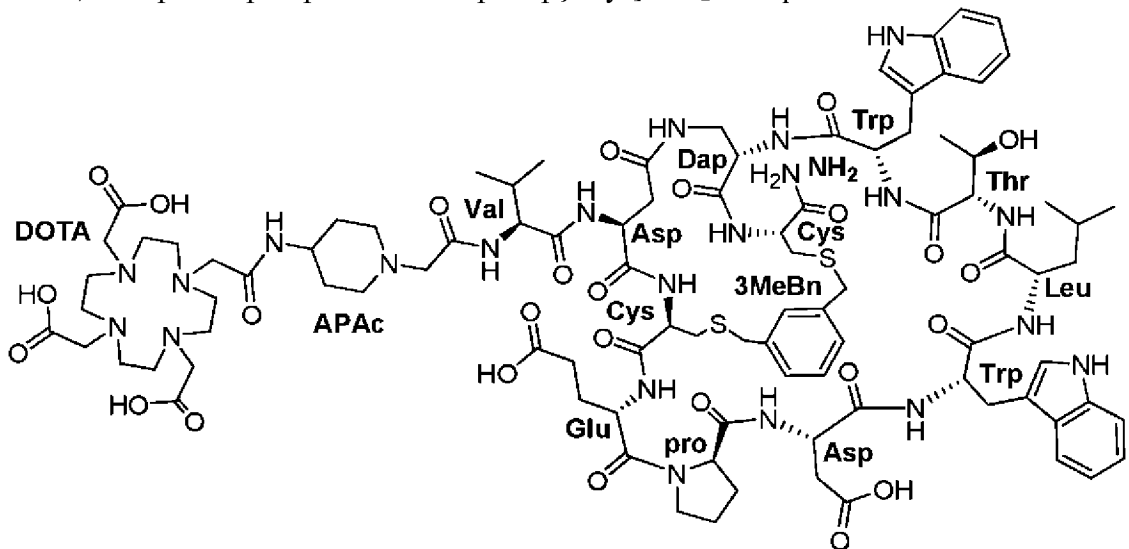
3. Кроме того, положения описания циклических пептидов (I типа) применяются за исключением того, что

а. открывающая фигурная скобка («{») вместо открывающей квадратной скобки указывает *остаток начала цикла* и

б. закрывающая фигурная скобка («}») вместо закрывающей квадратной скобки указывает на *остаток завершения цикла*.

В типовом циклическом пептиде с перекрестными мостиками, показанном выше, боковая цепь Хаа2 связана через 3-метилбензилиденовую единицу с боковой цепью Хаан и боковая цепь Хаа3 напрямую связана с боковой цепью Хаа5. Для специалиста в данной области техники очевидно, что положения как остатков начала цикла, так и обоих остатков завершения цикла могут находиться в переменных положениях в пептидной последовательности и указаны в каждой конкретной последовательности соединений по изобретению.

В качестве неограничивающего примера, структура DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ изображена ниже.



Где

1. DOTA и APAc соответствуют NT в общей формуле.
2. Val, Asp, Cys, Glu, pro, Asp, Trp, Leu, Thr, Trp, Dar и Cys соответствуют Хаа1 - Хаа12 в общей формуле.
3. NH₂ соответствует СТ в общей формуле.
4. Открывающая квадратная скобка («[»), примыкающая слева к N-концевому цистеину (Cys) в последовательности, указывает на то, что на этом остатке цикл начинается (*остаток начала цикла*).
5. Закрывающая квадратная скобка («]»), примыкающая справа к N-концевому цистеину (Cys) в последовательности, указывает на то, что на этом остатке цикл завершается (*остаток завершения цикла*).
6. 3MeBn в скобках рядом с Cys, указанным как остаток начала, определяет мостиковый элемент циклизации. Кроме того, он связан с Cys, указанным как остаток завершения цикла. Мостиковый элемент связан с указанными остатками посредством тиоэфирных связей.
7. Открывающая фигурная скобка («{»), примыкающая слева к N-концевой аспарагиновой кислоте (Asp) в последовательности, указывает на то, что на этом остатке начинается прямой цикл между боковыми цепями (*остаток начала цикла*).
8. Закрывающая фигурная скобка («}»), примыкающая справа к диаминопропионовой кислоте (Dar) в последовательности, указывает на то, что на этом остатке завершается прямой цикл между боковыми цепями (*остаток завершения цикла*).
9. Поскольку боковые цепи Asp и Dar соединены друг с другом, прямой пептидный цикл представляет собой макролактам.

В настоящем описании, где соединение по изобретению упоминается под конкретным кодовым названием ЗВР-XYZ, например ЗВР-4452 или ЗВР-4501, это кодовое название может быть взаимозаменяемо использовано с кодовым названием DPI-XYZ (два названия ЗВР-XYZ и DPI-XYZ, таким образом, определяют одно и то же соединение). Поэтому, например, соединение, называемое ЗВР-4452, также может называться DPI-4452 и наоборот.

Термин «**эффектор**» характеризует химический фрагмент и/или элемент (например, встречающееся в природе или синтетическое вещество), присоединенный к пептиду с целью диагностического и/или терапевтического вмешательства в заболевания, связанные с рецептором CAIX, и/или раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления, термин «эффектор» следует понимать как фрагмент (например, хромофор, флуорофор, радиоактивно меченный фрагмент, хелатор, содержащий хелатный диагностически активный нуклид), который обеспечивает и/или облегчает обнаружение и/или визуализацию комплементарного фрагмента, к которому он прикреплен. Например, фрагмент можно обнаружить и/или визуализировать с помощью методов молекулярной визуализации, известных в данной области техники, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и т.д. В некоторых вариантах осуществления, под термином «эффектор» следует понимать

фармакологически активное вещество (например, хелатор, содержащий хелатный терапевтически активный нуклид, цитотоксическое лекарственное средство), которое может ингибировать или предотвращать функцию клеток и/или убивать клетки. В некоторых вариантах осуществления, термин «эффектор» следует понимать как синоним других терминов, обычно используемых в данной области техники, таких как «цитотоксический агент», «токсин» или «лекарственное средство», используемых в области терапии рака.

Термин «**хромофор**» относится к органическому или металлоорганическому соединению, которое способно поглощать электромагнитное излучение в диапазоне от 350 нм до 1100 нм или в его поддиапазоне, например 350-500 нм или 500-850 нм или 350-850 нм.

Термин «**фосфорофор**» относится к соединению, которое, при возбуждении воздействием света определенной длины волны, излучает свет другой длины волны и более низкой интенсивности в течение длительного периода времени, например до нескольких часов.

Термин «**флуорофор**» относится к соединению, которое, при возбуждении воздействием света определенной длины волны, излучает свет другой (более высокой) длины волны. Флуорофоры обычно описываются с точки зрения их профиля эмиссии или «цвета». Например, зеленые флуорофоры, такие как Cu_3 или FITC, обычно излучают на длинах волн в диапазоне 515-540 нм, тогда как красные флуорофоры, такие как Cu_5 или тетраметилродамин, обычно излучают на длинах волн в диапазоне 590-690 нм. Термин «флуорофор» следует понимать как охватывающий, в частности, органические флуоресцентные красители, такие как флуоресцеин, родамин, АМСА, красители Alexa Fluor (например, Alexa Fluor 647) и биологические флуорофоры.

Термин «**хелатор**» или «хелатирующий агент» относится к молекуле, содержащей два или несколько атома донора электронов, которые могут образовывать координационные связи с одним центральным ионом металла, например, с радионуклидом. Обычно хелатирующие агенты координируют ионы металлов через донорные атомы кислорода, азота или серы или их комбинации. После образования первой координационной связи, каждый последующий связывающийся донорный атом создает кольцо, содержащее ион металла. Хелатирующий агент может быть бидентатным, тридентатным, тетрадентатным и т. д. в зависимости от того, содержит ли он 2, 3, 4 и более донорных атома, способных связываться с ионом металла. Однако механизм хелатирования не до конца понятен и зависит от хелатирующего агента и/или радионуклида. Например, считается, что DOTA может координировать радионуклид через карбоксилатные и аминогруппы (донорные группы), образуя при этом комплексы, обладающие высокой стабильностью (Dai et al. *Nature Com.* 2018, 9, 857). Термин «хелатирующий агент» следует понимать как включающий хелатирующий агент, а также его соли. Хелатирующие агенты, имеющие группы карбоновой кислоты, например, DOTA, TRITA, НЕТА, НЕХА, ЭДТК, ДТРА и т.д., могут, например, быть

модифицированы для превращения одной или нескольких групп карбоновой кислоты в амидные группы для присоединения к соединению, т.е. в реакционноспособный фрагмент или линкер, альтернативно, например, указанные соединения могут быть дериватизированы для обеспечения возможности присоединения к соединению через одну из групп CH_2 в хелатном кольце.

Термин «**радионуклид**», используемый в настоящем документе, относится к атому с нестабильным ядром, которое представляет собой ядро, характеризующееся избыточной энергией, высвобождаемой в результате различных типов радиоактивного распада. Радионуклиды встречаются в природе или могут быть получены искусственно. В одном варианте осуществления, ссылки на «**нуклид(ы)**», сделанные в настоящем описании и формуле изобретения, предпочтительно следует понимать как ссылки на «**радионуклид(ы)**».

Выражение или термин «**фрагмент, полученный из лекарственного средства**», используемый в настоящем документе, относится к фрагменту, соответствующему нативному лекарственному средству, который отличается от нативного лекарственного средства только структурной модификацией, необходимой для связывания с соседними фрагментами, например, для связывания с реакционноспособным фрагментом, линкером или разветвляющейся группой, содержащимися в соединении настоящего изобретения. Сюда могут входить ковалентные связи, образованные существующими функциональными группами (доступными в нативном лекарственном средстве) или ковалентные связи и вновь введенные для этой цели соседние функциональные группы. Как следствие, лекарственное средство можно использовать в его не модифицированной форме (за исключением замены, например, атома водорода на ковалентную связь) или его можно химически модифицировать для включения одной функциональной группы, обеспечивающей ковалентное присоединение к реакционноспособному фрагменту, линкеру или разветвляющейся группе, содержащейся в соединении настоящего изобретения. Подразумевается, что выражение или термин «фрагмент, полученный из лекарственного средства», используемый в настоящем документе, охватывает оба значения.

Аналогичным образом, термин «**производное**» используется для характеристики фрагментов, связанных с соседними фрагментами, где фрагменты отличаются от молекул, из которых они получены, только структурными элементами, ответственными за связывание с соседними фрагментами. Сюда могут относиться ковалентные связи, образованные существующими функциональными группами или ковалентными связями и соседними функциональными группами, вновь введенными для этой цели.

В предпочтительном контексте настоящего документа, «**линкер**» относится к элементу, фрагменту или структуре, которые отделяют или разделяют две части молекулы.

«**Фармацевтически приемлемая соль**» соединения по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой соль кислоты или соль основания, которая обычно

считается в данной области техники подходящей для использования в контакте с тканями человека или животных без чрезмерной токсичности или канцерогенности и желательна без раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений. К таким солям относятся соли минеральных и органических кислот основных остатков, таких как амины, а также щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты. Соединения по изобретению способны образовывать внутренние соли, которые также являются фармацевтически приемлемыми солями.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничены ими, соли кислот, таких как хлористоводородная, фосфорная, бромистоводородная, яблочная, гликолевая, фумаровая, серная, сульфаминовая, сульфаниловая, муравьиная, толуолсульфоновая, метансульфоновая, бензолсульфоновая, этандисульфоновая, 2-гидроксиэтилсульфоновая, азотная, бензойная, 2-ацетоксибензойная, лимонная, винная, молочная, стеариновая, салициловая, глутаминовая, аскорбиновая, палмовая, янтарная, фумаровая, малеиновая, пропионовая, гидроксималеиновая, йодистоводородная, фенилуксусная, алкановая, такая как уксусная, $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n представляет собой любое целое число от 0 до 4, т.е. 0, 1, 2, 3 или 4 и подобные. Аналогично, фармацевтически приемлемые катионы включают, но не ограничены ими, натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний. Специалистам в данной области техники известны дополнительные фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных в настоящем документе. В общем, фармацевтически приемлемая соль кислоты или основания может быть синтезирована из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную часть, любым традиционным химическим способом. Коротко, такие соли можно получить путем взаимодействия свободной кислоты или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Обычно предпочтительным является использование неводных сред, таких как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

«Фармацевтически приемлемый сольват» соединения по изобретению предпочтительно представляет собой сольват соединения по изобретению, образованный путем объединения одной или нескольких молекул растворителя с одной или несколькими молекулами соединения по изобретению. Предпочтительно, растворитель представляет собой растворитель, который обычно считается в данной области техники подходящим для использования в контакте с тканями людей или животных без чрезмерной токсичности или канцерогенности и, предпочтительно, без раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений. Такой растворитель включает органический растворитель, такой как спирты, простые и сложные эфиры и амины.

«Гидрат» соединения по изобретению образуется путем ассоциации одной или нескольких молекул воды с одной или несколькими молекулами соединения по изобретению. Такой гидрат включает, но не ограничен ими, полугидрат, моногидрат,

дигидрат, тригидрат и тетрагидрат. Независимо от состава гидратов, все гидраты обычно считаются фармацевтически приемлемыми.

Далее в настоящем описании изобретения и формуле изобретения использование терминов «содержащий» и «содержащий» следует понимать так, что в дополнение к упомянутым элементам могут присутствовать дополнительные не упомянутые элементы. Однако эти термины также следует понимать как раскрывающие, в качестве более ограниченного варианта осуществления, термин «состоящий из», так что никакие дополнительные неупомянутые элементы не могут присутствовать, пока это технически значимо.

Если не указано иное или контекст не требует иного, ссылки на «замещенные» или «необязательно замещенные» группы следует понимать как ссылки на присутствие (или необязательное присутствие, в зависимости от обстоятельств) по меньшей мере одного заместителя, выбранного из F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)алкила, N[(C₁-C₆)алкила]₂, -X-(C₁-C₆)алкила, -X-(C₂-C₆)алкенила, -X-(C₂-C₆)алкинила, -X-(C₆-C₁₄)арила, -X-(5-14-членного гетероалкила с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, O, S), где X представляет собой одинарную связь, -(CH₂)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -CO- или любую их комбинацию, включая, например, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-. Количество заместителей конкретно не ограничено и может находиться в диапазоне от 1 до максимального числа валентностей, которые могут быть насыщены заместителями. Обычно это 1, 2 или 3, обычно 1 или 2, чаще всего 1. Более того, например, в отношении Хаа⁷ термин «замещенный» также распространяется на заместители NH-R^{7a} и NH-R^{7d}, как определено в формулах (4a) и (4b), соответственно.

Если не указано иное, все валентности отдельных атомов соединений или фрагментов, описанных в настоящем документе, являются насыщенными. В частности, они насыщены указанными партнерами связывания. Если не указан партнер связывания или слишком малое количество партнеров связывания, оставшиеся валентности соответствующего атома насыщаются соответствующим количеством атомов водорода.

Если не указано иное, хиральные соединения и фрагменты могут присутствовать в форме чистого стереоизомера или в форме смеси стереоизомеров, включая 50:50 рацемат. В контексте настоящего изобретения, ссылки на конкретные стереоизомеры следует понимать как ссылки на соединения или фрагменты, в которых обозначенный стереоизомер присутствует по меньшей мере с 90% энантиомерным избытком (эи), более предпочтительно, по меньшей мере, в 95% эи и наиболее предпочтительно, 100% эи, где % эи определяется как $(|R-S|)/(R+S)*100\%$, где R и S представляют количество молей соответствующих энантиомеров.

Если контекст не требует иного и/или альтернативные значения явно не указаны в настоящем документе, все термины имеют значения, общепринятые в данной области техники, как отражено в IUPAC Gold Book (status of 1st Dec. 2021) или в Dictionary of Chemistry, Oxford, 8th Ed.

2. ХИМИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ПЕПТИД, СОЕДИНЕНИЕ,

СВЯЗЫВАЮЩЕЕ САIX, ПЕПТИД, СВЯЗЫВАЮЩИЙ САIX

Настоящее изобретение относится к химическому соединению, пептиду, соединению, связывающему карбоангидразу IX (САIX) и пептиду, связывающему карбоангидразу IX (САIX).

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения по изобретению демонстрируют высокую аффинность к карбоангидразе IX. Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения по изобретению обладают другими характеристиками, которые делают их особенно подходящими для использования в диагностике и терапии заболеваний, вовлекающих карбоангидразу IX. Такие другие характеристики включают высокую стабильность в плазме и селективность в отношении карбоангидразы IX по сравнению с другими изоформами карбоангидразы и карбоангидразой XII, в частности.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что циклическая пептидная структура, образованная аминокислотами Хаа3 - Хаа12, как определено в настоящем документе, которая включает, в качестве гидрофобного фрагмента, ароматическую группу в мостике между остатком аминокислоты Хаа3 и остатком аминотиола Хаа12, приводит к высокой аффинности к карбоангидразе IX.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что предпочтительные соединения по изобретению содержат определенные базовые структуры или мотивы.

В одном варианте осуществления (А), такая базовая структура образована гидрофобными фрагментами, обеспечиваемыми остатками аминокислот Хаа7, Хаа8 и Хаа10 и ароматической группой в мостике между остатком аминокислоты Хаа3 и остатком аминотиола Хаа12, где Хаа1 отсутствует.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что базовая структура, образованная Хаа7, Хаа8 и Хаа10, придает высокую аффинность к САIX, в то время как другие аминокислоты в циклическом пептиде и их остатки могут дополнительно повышать аффинность и/или обеспечивать соответствующее и стабильное расстояние и ориентацию упомянутых фрагментов или групп.

В предпочтительных вариантах варианта осуществления (А)

- Хаа7 представляет собой остаток необязательно замещенной ароматической L- α -аминокислоты, предпочтительно, остаток необязательно замещенного Phe или остаток необязательно замещенного Trp, более предпочтительно, остаток необязательно замещенного Phe и наиболее предпочтительно, остаток замещенного Phe формулы (4a) или (4b), указанный в настоящем документе (термин «в настоящем документе» означает в настоящем описании и/или формуле изобретения); и/или

- Хаа8 представляет собой остаток циклической α,α -диалкиламиноокислоты, такой как Egz, Ega, Aic, Thr или остаток алифатической L- α -аминокислоты, такой как Leu, Npg, Nle или Cha, более предпочтительно, остаток природной алифатической L- α -аминокислоты, такой как Leu; и/или

- Хаа10 представляет собой Trp или производное Trp, такое как Trp, замещенная

заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, галогена или ОН или аза-аналог Trp, необязательно замещенный метилом, галогеном или ОН, предпочтительно, Trp.

В дополнительных предпочтительных вариантах варианта осуществления (А), приведенные выше значения Хаа7, Хаа8 и Хаа10 комбинируются по меньшей мере с одним, например, 1, 2, 3, 4 или 5, предпочтительно, всеми, из следующих предпочтительных значений остальных остатков:

- Хаа2 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из полярной L- α -аминокислоты и заряженной L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Gln или заряженной аминокислоты природного происхождения, такой как Glu; и/или

- Хаа3 предпочтительно представляет собой остаток α -аминокислоты формулы (X), как указано в настоящем документе, которая имеет (R)-конфигурацию на α -С-атоме, более предпочтительно, L-Cys; и/или

- Хаа4 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из полярной и заряженной L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Gln или заряженной аминокислоты природного происхождения, такой как Glu; и/или

- Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток D- α -аминокислоты, Gly, Nmg, более предпочтительно, гидрофобной D- α -аминокислоты, наиболее предпочтительно, гидрофобной D- α -аминокислоты, такой как D-pro и D-rip; и/или

- Хаа6 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из полярной и заряженной L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной или заряженной (например, кислой) L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Asn или Asp; и/или

- Хаа9 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты, наиболее предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Thr; и/или

- Хаа11 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты, наиболее предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Ser; и/или

- Хаа12 предпочтительно представляет собой остаток аминотиола формулы (XII), как указано в настоящем документе, более предпочтительно, Хаа12 представляет собой остаток аминотиола формулы (XIIa).

В предпочтительном варианте варианта осуществления (А)

- Y содержит эффектор E1, такой как хелатор, необязательно содержащий хелатный (радио)нуклид, где эффектор E1 ковалентно связан с Хаа2 (если Хаа1 отсутствует); или представляет собой Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, такой как хелатор, необязательно содержащий хелатный (радио)нуклид, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает эффектор E1 с Хаа2 (если Хаа1

отсутствует). Предпочтительные варианты осуществления эффектора, хелатора и необязательного линкера L1 описаны в настоящем описании и формуле изобретения.

В более предпочтительном аспекте варианта осуществления (A), Хаа7 представляет собой аминокислоту формулы (4a) или (4b), как указано в настоящем документе, где предпочтительно, R7e или R7g, соответственно, представляют собой (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, CO(NHON), COOH, CONH₂ и NH, более предпочтительно, -SO₂NH₂ или -COOH.

Дополнительные подходящие варианты осуществления вышеуказанных значений Y и Хаа2 - Хаа12, раскрытые в связи с вариантом осуществления (A), описаны в настоящем описании и формуле изобретения.

В соответствии с вариантом осуществления (Ab), соединения варианта осуществления (A) модифицированы таким образом, чтобы они соответствовали структуре бициклического пептида (1b).

Соединения варианта осуществления (Ab) имеют те же предпочтительные значения Y, Хаа2, Хаа3, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа7, Хаа8, Хаа9, Хаа10 и Хаа12, которые указаны выше. Что касается Хаа2 и Хаа11, применяется следующее:

- Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащий, помимо аминогруппы и карбоксильной группы, присоединенной к атому α-C, функциональную группу FG1, образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащий, помимо аминогруппы и карбоксильной группы, присоединенной к атому α-C, функциональную группу FG2. Функциональные группы FG1 и FG2 могут быть выбраны из предпочтительных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. FG1 представляет собой, например, карбоксильную группу, как в Glu и FG2 представляет собой, например, аминогруппу, как в (S)-2,3-диаминопропионовой кислоте [dap].

Альтернативно, 2 цикл может быть образован в варианте осуществления (Ab) и бициклической пептидной структуре (1b), где Хаа2 представляет собой Asp и Хаа11 представляет собой Dap, Хаа2 представляет собой Dap и Хаа11 представляет собой Asp или Хаа2 представляет собой Dap и Хаа11 представляет собой Glu.

Дополнительные подходящие варианты осуществления вышеуказанных значений Y и Хаа2 - Хаа12, раскрытые в связи с вариантом осуществления (Ab), описаны в настоящем описании и формуле изобретения.

В одном варианте осуществления (B) соединений по изобретению, такая базовая структура образована гидрофобными фрагментами, обеспечиваемыми остатками аминокислот Хаа7, Хаа8 и Хаа10 и ароматической группой в мостике между остатком аминокислоты Хаа3 и остатком аминотиола Хаа12, где соединения варианта осуществления (B) по сравнению с соединениями варианта осуществления (A) дополнительно содержат остаток аминокислоты Хаа1.

В предпочтительных вариантах варианта осуществления (B)

- Хаа7 представляет собой остаток необязательно замещенной ароматической L- α -аминокислоты, предпочтительно, остаток необязательно замещенного Phe или остаток необязательно замещенного Trp, более предпочтительно, остаток замещенного Phe и наиболее предпочтительно, остаток замещенного Phe формулы (4a) или (4b), указанный в настоящем документе (термин «в настоящем документе» означает в настоящем описании и/или формуле изобретения); и/или

- Хаа8 представляет собой остаток циклической α,α -диалкиламинокислоты, такой как Egz, Ega, Aic, Thr или остаток алифатической L- α -аминокислоты, такой как Leu, Npg, Nle или Cha, более предпочтительно, остаток алифатической L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Leu; и/или

- Хаа10 представляет собой Trp или производное Trp, такое как Trp, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, галогена или OH или аза-аналог Trp, необязательно замещенный метилом, галогеном или OH, предпочтительно, Trp.

В дополнительных предпочтительных вариантах варианта осуществления (B), приведенные выше значения Хаа7, Хаа8 и Хаа10 комбинируются по меньшей мере с одним, например, 1, 2, 3, 4 или 5, предпочтительно всеми, из следующих предпочтительных значений остальных остатков:

- Хаа1 выбрана из группы, состоящей из Val, Ile, Tle, Thr и Ser, предпочтительно, выбрана из группы, состоящей из Val, Ile и Ser; и/или

- Хаа2 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из полярной, ароматической и заряженной L- α -аминокислоты, предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Gln или Ser, ароматической L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Tyr или Phe или заряженной аминокислоты природного происхождения, такой как Glu или Arg; и/или

- Хаа3 предпочтительно представляет собой остаток α -аминокислоты формулы (X), как указано в настоящем документе, которая имеет (R)-конфигурацию у α -C-атома, предпочтительно, L-Cys; и/или

- Хаа4 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из полярной и заряженной L- α -аминокислоты, предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Gln или заряженной аминокислоты природного происхождения, такой как Glu; и/или

- Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток D- α -аминокислоты, Gly, Nmg, предпочтительно, гидрофобной D- α -аминокислоты, более предпочтительно, гидрофобной D- α -аминокислоты, такой как D-pro и D-pip; и/или

- Хаа6 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из полярной и заряженной L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной или заряженной (например, кислотой) L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Asn или Asp; и/или

- Хаа9 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты, наиболее предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Thr; и/или

- Хаа11 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, более предпочтительно, полярной L- α -аминокислоты, наиболее предпочтительно полярной L- α -аминокислоты природного происхождения, такой как Ser; и/или

- Хаа12 предпочтительно представляет собой остаток аминотиола формулы (XII), как указано в настоящем документе, более предпочтительно, Хаа12 представляет собой остаток аминотиола формулы (XIIa).

В предпочтительном варианте варианта осуществления (B)

- Y содержит эффектор E1, такой как хелатор, необязательно содержащий хелатный (радио)нуклид, где эффектор E1 ковалентно связан с Хаа2 (если Хаа1 отсутствует); или представляет собой Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, такой как хелатор, необязательно содержащий хелатный (радио)нуклид, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает эффектор E1 с Хаа2 (если Хаа1 отсутствует). Предпочтительные варианты осуществления эффектора, хелатора и необязательного линкера L1 описаны в настоящем описании и формуле изобретения.

В более предпочтительном аспекте варианта осуществления (B), Хаа7 представляет собой аминокислоту формулы (4a) или (4b), как указано в настоящем документе, где предпочтительно, R7e или R7g, соответственно, представляют собой (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, CO(NHON), COOH, CONH₂ и NH, более предпочтительно, -SO₂NH₂ или -COOH.

Дополнительные подходящие варианты осуществления вышеуказанных значений Y и Хаа1 - Хаа12, раскрытые в связи с вариантом осуществления (B), описаны в настоящем описании и формуле изобретения.

В соответствии с вариантом осуществления (Bb), соединения варианта осуществления (B) модифицированы таким образом, чтобы они соответствовали структуре бициклического пептида (1b).

Соединения варианта осуществления (Bb) имеют те же предпочтительные значения Y, Хаа1, Хаа3, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа7, Хаа8, Хаа9, Хаа10 и Хаа12, которые указаны выше. Что касается Хаа2 и Хаа11, применяется следующее:

- Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, помимо аминогруппы и карбоксильной группы, присоединенной к атому α -C, функциональную группу FG1, образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, помимо аминогруппы и карбоксильной группы, присоединенной к атому α -C, функциональную группу FG2. Функциональные группы FG1 и FG2 могут быть выбраны из предпочтительных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. FG1 представляет собой, например, карбоксильную группу, как в Glu и FG2 представляет

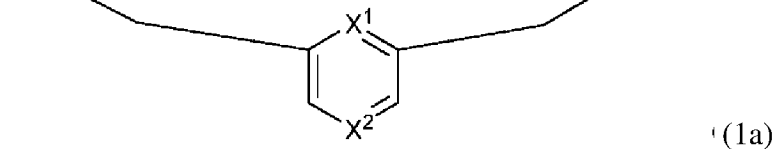
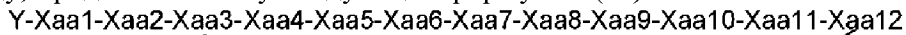
собой, например, аминогруппу, как в (S)-2,3-диаминопропионовой кислоте [dap].

Альтернативно, 2 цикл может быть образован в варианте осуществления (Bb) и бициклической пептидной структуре (1b), где Xaa2 представляет собой Asp и Xaa11 представляет собой Dap, Xaa2 представляет собой Dap и Xaa11 представляет собой Asp, Xaa2 представляет собой Dap и Xaa11 представляет собой Glu, Xaa2 представляет собой Glu и Xaa11 представляет собой Dap или Xaa2 представляет собой Cys и Xaa11 представляет собой Cys.

Дополнительные подходящие варианты осуществления вышеуказанных значений Y и Xaa1 - Xaa12, раскрытые в связи с вариантом осуществления (Bb), описаны в настоящем описании и формуле изобретения.

Дополнительные варианты осуществления соединения (пептида) по настоящему изобретению, а также самые широкие значения, используемые в связи с Y и Xaa1 - Xaa12, поясняются более подробно ниже.

Настоящее изобретение относится к соединению, содержащему пептид или к пептиду, представленному следующей формулой (1a):



В формуле (1a), Y представляет собой фрагмент, выбранный из:

(i) N-концевой группы модификации A, выбранной из группы, состоящей из R^{0a}-SO₂-, R^{0a}-CO-, R^{0a}-NH-CO-, где R^{0a} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила;

(ii) фрагмента, содержащего (или состоящего из) эффектора E1, где эффектор E1 ковалентно связан с Xaa1, если Xaa1 присутствует или с Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует или с Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют; и

(iii) группы Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает эффектор E1 с Xaa1, если Xaa1 присутствует или с Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует или с Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют.

В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой (i) N-концевую группу модификации A, выбранную из группы, состоящей из 3-метилбутаноила [Iva], Ацетила [Ac], гексаноила [Hex], бензоила [Bz], фенилацетила [Pha] и пропионила [Prp]. Предпочтительно, Y представляет собой Ac.

В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой (ii) фрагмент, содержащий (или состоящий из) эффектора E1, где эффектор выбран из группы, состоящей из:

(α) фрагмента, полученного из хромофора, который, предпочтительно, выбран из (α1) фосфорфора и (α2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и

(β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и

(γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно, из цитотоксического лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой (iii) группу Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, где линкерный фрагмент L1 обеспечивает (а) карбоксигруппу, образующую амидную связь с α-аминогруппой, обеспечиваемой Хаа1, если Хаа1 присутствует или с α-аминогруппой, обеспечиваемой Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует или с α-аминогруппой, обеспечиваемой Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют и (b) аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором.

В одном варианте осуществления, линкерный фрагмент L1 (но следующее описание применимо также к линкерным фрагментам L3, L4 и L6) представляет собой группу, содержащую от 1 до 10 аминокислот, которые необязательно расщепляемы, и/или эффектор такой, как определено выше. В частности, **линкер** может представлять собой аминокислоту или пептид, содержащий вплоть до 10 аминокислот, которые независимо выбраны из группы, включающей аминокислоты природного происхождения, аминокислоты не природного происхождения, α-аминокислоты и аминокислоты, в которых аминокислоты и карбоксильная группа находятся на расстоянии друг от друга, например, β-аминокислоты, γ-аминокислоты, δ-аминокислоты, ε-аминокислоты и ω-аминокислоты.

Линкер также может быть линкером, который обеспечивает высвобождение эффектора, например, конъюгированного лекарственного средства. Предпочтительно, эффектор (например, лекарственное средство) высвобождается, пока соединение по изобретению связано с опухолевой клеткой или находится внутри опухоли или в непосредственной близости от опухоли, например, в опухолевой среде.

Эффектор (например, лекарственное средство) может высвобождаться ферментативно, протеолитически (предпочтительно, с помощью опухолеспецифических протеаз), с помощью других ферментов (предпочтительно, опухолеспецифических протеаз), вследствие периода полужизни конъюгации (химической или биологической нестабильности), под действием сдвига pH в опухолевой среде, опухолевого метаболита, белка, углевода, липида или нуклеиновой кислоты, присутствующих в опухоли, совместно вводимого агента, наружного или эндоскопического лечения, электромагнитного излучения (гамма, рентгеновского, ультрафиолетового, видимого, инфракрасного, микроволновой связи), ультразвука, магнитного поля, температуры (тепла и/или холода) или физического лечения.

В одном из вариантов осуществления, линкер **расщепляется** во внутриклеточных условиях, так что расщепление линкера высвобождает эффектор (например, лекарственное средство) из соединения по изобретению во внутриклеточную среду. В некоторых вариантах осуществления, линкер расщепляется расщепляющим агентом, который присутствует во внутриклеточной среде (например, внутри лизосомы, эндосомы

или кавеолы). Линкером может быть, например, пептидильный линкер, который расщепляется внутриклеточной пептидазой или ферментом протеазой, включая, но не ограничиваясь ими, лизосомальную или эндосомальную протеазу. В некоторых вариантах осуществления, пептидильный линкер имеет длину по меньшей мере две аминокислоты или по меньшей мере три аминокислоты. Расщепляющие агенты могут включать катепсины В и D и плазмин, каждый из которых, как известно, гидролизует дипептидные производные лекарственного средства, что приводит к высвобождению эффектора (например, активного лекарственного средства) внутри клеток-мишеней (см., например, Dubowchik and Walker, Pharm. Therapeutics, 1999, 83, 67-123). В конкретном варианте осуществления, пептидильный линкер, расщепляемый внутриклеточной протеазой, представляет собой линкер Val-Cit (валин-цитруллин) или линкер Phe-Lys (фенилаланин-лизин) (см., например, US6214345, в которой описан синтез доксорубина с Val-Cit линкером и различными примерами Phe-Lys линкеров). Примеры структур Val-Cit и Phe-Lys линкера включают, но не ограничены ими, MC-vc-PAB, MC-vc-GABA, MC-Phe-Lys-PAB или MC-Phe-Lys-GABA, где MC является сокращением малеимидокапроила, vc является сокращением Val-Cit, PAB является сокращением п-аминобензилкарбамата и GABA является сокращением γ -аминомасляной кислоты.

Преимущество использования внутриклеточного протеолитического высвобождения терапевтического агента состоит в том, что агент обычно ослабляется при конъюгации и стабильность конъюгатов в сыворотке обычно высока. В еще одном варианте осуществления, линкерная единица не расщепляется и лекарственное средство высвобождается в результате деградации меченной единицы NTR1 (см. US 2005/0238649). Обычно такой линкер по существу не чувствителен к внеклеточной среде. В настоящем документе, термин «по существу нечувствителен к внеклеточной среде» в контексте линкера означает, что не более 20%, обычно не более примерно 15%, чаще всего не более примерно 10% и еще чаще не более примерно 5%, не более примерно 3% или не более примерно 1% линкеров в образце соединения конъюгата метка-лекарственное средство NTR1 расщепляются, когда соединение конъюгат метка-лекарственное средство NTR1 присутствует во внеклеточной среде (например, в плазме). Является ли линкер по существу чувствительным к внеклеточной среде, можно определить, например, путем инкубации соединения конъюгата метка-лекарственное средство NTR1 с плазмой в течение заранее определенного периода времени (например, 2, 4, 8, 16 или 24 часа) с последующим количественным определением количества свободного лекарственного средства, присутствующего в плазме.

Ферментативно расщепляемые последовательности показаны ниже:

а) Дипептиды: -Phe-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Ile-Cit-, -Leu-Cit-, -Trp-Cit-, -Phe-Ala- и -Phe-Arg-; и

б) Трипептиды: -Phe-Phe-Lys-, -Val-Phe-Lys- и -Gly-Phe-Lys-; и

в) Тетрапептиды: -Gly-Phe-Leu-Gly и -Ala-Leu-Ala-Leu-.

Линкерный фрагмент может быть оптимизирован с точки зрения его

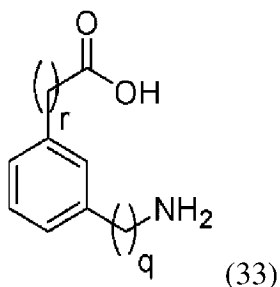
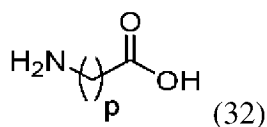
чувствительности и селективности в отношении ферментативного расщепления конкретными ферментами, например, опухолеассоциированной протеазой. В одном варианте осуществления, линкер представляет собой линкер, который расщепляется катепсином В, С или D или плазминовой протеазой.

В одном варианте осуществления, линкер представляет собой дипептид, трипептид или пентапептид. В другом варианте осуществления, предпочтительный линкерный фрагмент содержит остаток Gly на С-конце. В другом варианте осуществления, линкер содержит дипептид Gly-Gly на С-конце. В еще одном варианте осуществления, линкер содержит С-концевую дипептидную единицу, способную действовать в качестве высокоспецифичного субстрата экзопептидазной активности Cat В (экзо-Cat В). Примеры расщепляемых экзо-Cat В линкерных систем описаны в WO 2019/096867 А1. В частности, линкер может содержать С-концевую дипептидную единицу («Ахх-Ауу» или «Ауу-Ахх»), как определено в пункте 1, 2 или 3 WO 2019/096867 А1.

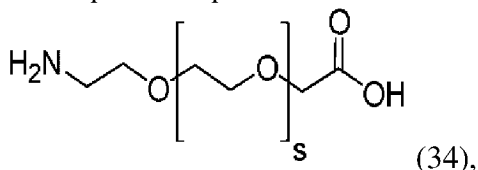
В этом контексте «саморасщепляющиеся» линкеры являются еще одним ценным инструментом. Основная функция линкера этого типа заключается в высвобождении эффекторной единицы после селективной активации триггера в ее предпочтительно не модифицированной или, по меньшей мере, эффективной форме посредством спонтанного химического распада. Часто используемая концепция заключается в использовании протеазного расщепления, как описано выше, в качестве начального триггера и комбинации его с саморасщепляющимся линкером пара-амино-бензильного типа (РАВ), связанным с лекарственным средством в виде карбамата или карбоната. Типовым примером комбинации этого типа является -Val-Cit-РАВ-ОС-тубулизин/криптофицин/паклитаксен/SN-38.

В одном варианте осуществления, линкерный фрагмент L1 выбран из группы, состоящей из X11 и X11-X12, где X11 и X12 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, где если линкерный фрагмент L1 представляет собой X11 и карбоксигруппа обеспечивается X11 и если линкерный фрагмент L1 представляет собой X11-X12 и карбоксигруппа обеспечивается X12, где карбоксигруппа L1 образует амидную связь с α -аминогруппой, обеспечиваемой Хаа1, если Хаа1 присутствует или с α -аминогруппой, обеспечиваемой Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует или с α -аминогруппой, обеспечиваемой Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют и X11 обеспечивает аминокислотную группу, которая образует ковалентную связь с эффектором.

Предпочтительно, X11 и X12 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] и аминокислоты по любой из следующих формул (32)-(34):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

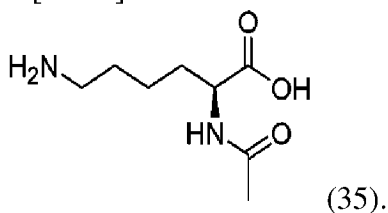
г равно 0, 1, 2, 3 или 4,

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

и аминокислоты формул (32) и (33) необязательно замещены.

Аминокислоты формул (32) и (33) могут быть замещены $\text{R}^{\text{X11}}-\text{CO}-\text{NH}-$ на α -атоме углерода, который ковалентно связан с COOH -группой формулах (32) и (33), где R^{X11} выбран из группы, состоящей из $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкила, $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ арила и (C_1-C_5) алкил- $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ арила. Предпочтительно, R^{X11} представляет собой метил.

Более предпочтительно, X11 и X12 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] β -Аланина [Val], γ -Аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометилбензойной кислоты [Mamb], 4-аминометилбензойной кислоты [Pamb] и ϵ -аминокислоты формулы (35):



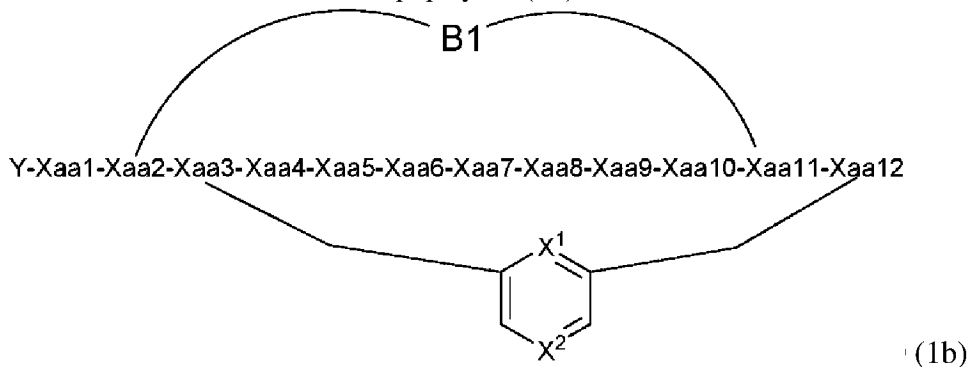
Xaa1 либо присутствует, либо отсутствует и если присутствует, представляет собой остаток алифатической или полярной L-аминокислоты. Если Xaa1 представляет собой алифатическую L-аминокислоту, она предпочтительно представляет собой

алифатическую L- α -аминокислоту, которая может быть выбрана из алифатических L- α -аминокислот природного и не природного происхождения.

Если Xaa1 представляет собой полярную L-аминокислоту, полярная L-аминокислота предпочтительно представляет собой полярную L- α -аминокислоту, которая может быть выбрана из полярных L- α -аминокислот природного и не природного происхождения.

В предпочтительных вариантах осуществления, Xaa1 выбрана из группы, состоящей из Val, Ile, (2S)-2-амино-3,3-диметилбутановой кислоты [Tle], Ser и Thr. В других предпочтительных вариантах осуществления, Xaa1 отсутствует.

Xaa2 либо присутствует, либо отсутствует, где если Xaa2 отсутствует, Xaa1 также отсутствует и, если Xaa2 присутствует, (i) Xaa2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-метилирована на α -атоме азота, или, (ii) Xaa2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Xaa11, где Xaa11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG2, где образуется бициклический пептид формулы (1b):



Если (i) Xaa2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, который необязательно N-метилирован на α атоме азота, он может быть выбран из α -аминокислот природного или не природного происхождения. Согласно этому варианту осуществления, Xaa2 предпочтительно представляет собой остаток необязательно N-метилированной L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из ароматической аминокислоты, полярной аминокислоты и заряженной аминокислоты. Более предпочтительно, чтобы (i) Xaa2 представлял собой полярную, необязательно N-метилированную L- α -аминокислоту, которая может быть выбрана из полярных L- α -аминокислот природного происхождения (например, Gln или Glu) или полярных L- α -аминокислот не природного происхождения.

В предпочтительных вариантах осуществления, (i) Xaa2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, (S)-N-метилтирозина [Nmy], Phe, Gln, Arg, (S)-диметилорнитина [Dmo], Ser, Thr, Asp, Glu и Glu(AGLU). В более предпочтительных вариантах осуществления, (i) Xaa2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, (S)-N-метилтирозина [Nmy], Gln,

Arg, (*S*)-диметилорнитина [Dmo] и Ser. Наиболее предпочтительно, (i) Хаа2 представляет собой Gln. Согласно этим вариантам осуществления, Хаа1 предпочтительно отсутствует.

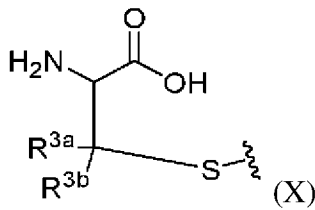
Если (ii) Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, ковалентная связь B1 предпочтительно выбрана из группы, состоящей из амидной связи, дисульфидной связи, тиоэфирной связи, тиомочевинной связи, триазольной связи, карбаматной связи, аминной связи, сульфонамидной связи, сложноэфирной связи, тиоэфирной связи, эфирной связи, мочевиной связи и углеводородной связи. Более предпочтительно, ковалентная связь B1 выбрана из группы, состоящей из амидной связи или дисульфидной связи. Наиболее предпочтительно, ковалентная связь B1 представляет собой амидную связь.

В некоторых вариантах осуществления, функциональная группа FG1 Хаа2, образующая ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина.

В предпочтительных вариантах осуществления, (ii) Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (*S*)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (*S*)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (*S*)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (*S*)-гомоцистеина [Hcy], (*R*)-Пенициллина [Pen], Asp и Glu. Более предпочтительно, (ii) Хаа2 представляет собой остаток Glu.

Кроме того, функциональная группа FG2 Хаа11, образующая ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Хаа2, предпочтительно выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина. В предпочтительных вариантах осуществления, Хаа11 (которая образует ковалентную связь B1 с Хаа2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (*S*)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (*S*)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (*S*)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (*S*)-гомоцистеина [Hcy], (*R*)-Пенициллина [Pen], Asp и Glu. Наиболее предпочтительно, Хаа11 представляет собой остаток (*S*)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap]. Согласно этим вариантам осуществления, предпочтительно, чтобы Хаа1 отсутствовала и Хаа2 представляла собой Glu.

Хаа3 представляет собой остаток α -аминокислоты, предпочтительно L- α -аминокислоты, формулы (X):



В формуле (X), R^{3a} и R^{3b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 . В предпочтительных вариантах осуществления, оба R^{3a} и R^{3b} представляют собой H. Наиболее предпочтительно, Хаа3 представляет собой остаток (L)-Cys.

Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-метилирована на α -атоме азота. В предпочтительных вариантах осуществления, Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из алифатической аминокислоты, полярной аминокислоты и заряженной аминокислоты. В более предпочтительных вариантах осуществления, Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, (S)-гомосерина [Hse], (S)-N-метилсерина [Nms], Gln, Asn, Glu, Asp, Dmo и Glu(AGLU). В даже более предпочтительных вариантах осуществления, Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Glu, Gln и (S)-гомосерина [Hse]. Наиболее предпочтительно, Хаа4 представляет собой остаток Glu.

Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, который необязательно связан с фрагментом Z3, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из N-(C₁-C₆)алкилглицина, Gly, D- α -аминокислоты и α,α -диалкиламинокислоты. Особенно предпочтительно, чтобы Z3 отсутствовал от (не был связан с) Хаа5.

Если Хаа5 содержит фрагмент Z3, Z3 представляет собой (i) эффектор E3 или (ii) фрагмент, содержащий эффектор E3 и линкерный фрагмент L3, где эффектор E3 предпочтительно выбран из группы, состоящей из:

- (α) фрагмента, полученного из хромофора, который предпочтительно выбран из (α 1) фосфорфора и (α 2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и
- (β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и
- (γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно, из цитотоксического лекарственного средства.

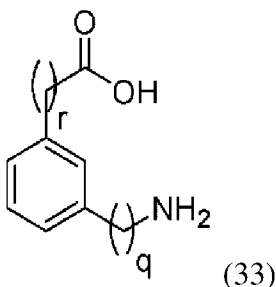
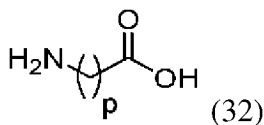
В некоторых вариантах осуществления, Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты где Z3 отсутствует. В этом случае, Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, N-метилглицина [Nmg], D-ala, D-pro, (R)-пиперидин-2-карбоновой кислоты [D-pip], (R)-азетидин-2-карбоновой кислоты [D-aze], (R)-N-метилаланина [Nma] и 2-аминоизомаляновой кислоты [Aib], более предпочтительно, остаток D-pro.

В некоторых вариантах осуществления, Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, связанный с фрагментом Z3, где Z3 (i) представляет собой эффектор E3 или (ii) фрагмент, содержащий эффектор E3 и линкерный фрагмент L3. В этом случае,

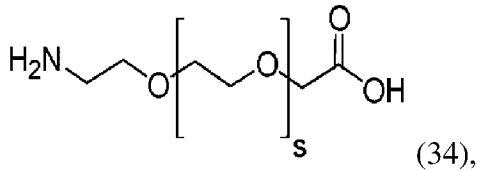
Хаа5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из N-(C₁-C₄)алкилглицина, не ароматической D-α-аминокислоты, не ароматической N-Метил-D-α-аминокислоты, циклической D-α-аминокислоты и α,α-диалкиламинокислоты, которая содержит по меньшей мере одну функциональную группу, образующую ковалентную связь с эффектором E3 или линкерным фрагментом L3. Более предпочтительно, Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и эффектор E3 или линкерный фрагмент L3 ковалентно присоединен к атому N, отличному от α-атома азота любой из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap.

В предпочтительных вариантах осуществления, связь, связывающая эффектор E3 или линкерный фрагмент L3 с атомом N, отличным от α-атома азота, представляет собой амидную связь. Линкерный фрагмент L3 может обеспечивать (а) карбоксигруппу, образующую амидную связь с атомом N, отличным от α-атома азота любой из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и (b) аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором E3.

Линкерный фрагмент L3, если присутствует, может быть выбран из группы, состоящей из X31 и X31-X32, где X31 и X32 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, где если линкерный фрагмент L3 представляет собой X31 и карбоксигруппа обеспечена X31 и если линкерный фрагмент L3 представляет собой X31-X32 и карбоксигруппа обеспечена X32, где карбоксигруппа L3 образует амидную связь с атомом N, отличным от α-атома азота любой из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и X3 обеспечивает аминогруппу, которая образует ковалентную связь с эффектором E3. Предпочтительно, X31 и X32 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекансукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-транс-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] и аминокислоты по любой из формул (32)-(34):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

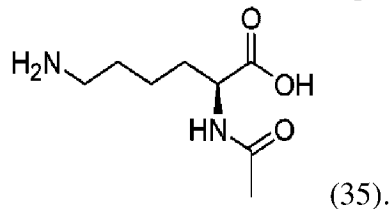
r равно 0, 1, 2, 3 или 4,

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

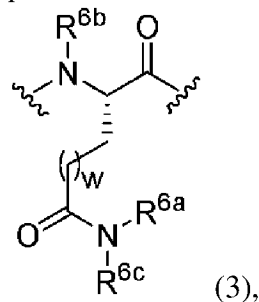
и аминокислоты формул (32) и (33) необязательно замещены.

В некоторых вариантах осуществления, аминокислоты формул (32) и (33) замещены R^{X11}-CO-NH- на α-атоме углерода, который ковалентно связан с COOH-группой в формулах (32) и (33), где R^{X11} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила. Предпочтительно, R^{X11} представляет собой метил.

В предпочтительных вариантах осуществления, X31 и X32 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc], β-Аланина [Val], γ-Аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометилбензойной кислоты [Mamb], 4-аминометилбензойной кислоты [Pamb] и α-аминокислоты формулы (35):



Хааб может представлять собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из полярной L-α-аминокислоты, ароматической L-α-аминокислоты, алифатической L-α-аминокислоты, S-алкилированного цистеина, окисленной формы S-алкилированного цистеина и остатка аминокислоты по формуле (3),



где

R^{6a} выбран из группы, состоящей из H фрагмента, содержащего -(C₅-C₁₀)арил, (C₁-

C_8)алкил и (C_1-C_5) алкил- (C_5-C_{10}) арил,

R^{6b} выбран из группы, состоящей из H или метила,

R^{6c} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, и

w равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления, Хааб представляет собой остаток полярной N-метиловой L- α -аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления, Хааб представляет собой остаток алифатической L- α -аминокислоты, где алифатическая L- α -аминокислота предпочтительно представляет собой Ala.

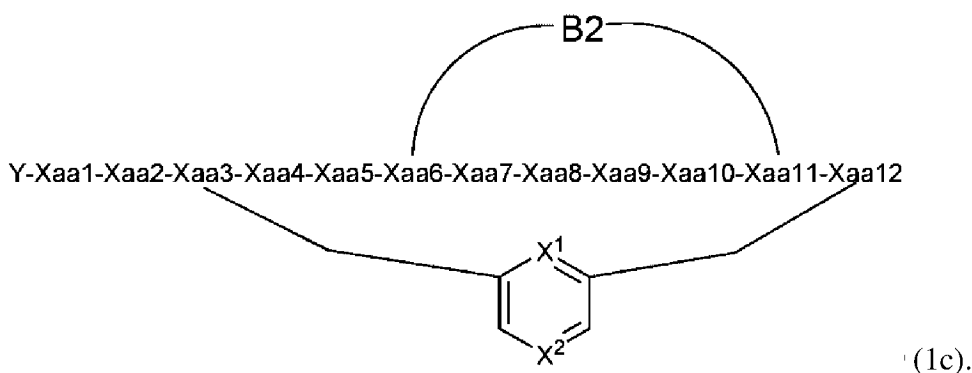
В некоторых вариантах осуществления, Хааб представляет собой остаток S-алкилированного цистеина.

В некоторых вариантах осуществления, Хааб представляет собой остаток окисленной формы S-алкилированного цистеина, предпочтительно, сульфоксид или сульфон S-алкилированного цистеина (означает, что атом S, присутствующий в боковой цепи S-алкилированного цистеина, окислен с образованием сульфоксидной или сульфоновой группы).

В некоторых вариантах осуществления, Хааб представляет собой остаток аминокислоты формулы (3) и R^{6a} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_{10}) алкила, (C_5-C_{10}) арила, (C_1-C_5) алкил- (C_5-C_{10}) арила и (C_3-C_7) циклоалкил- (C_5-C_{10}) арила. Предпочтительно, R^{6c} представляет собой (C_1-C_4) алкил.

В предпочтительных вариантах осуществления, Хааб представляет собой остаток аминокислоты, которая выбрана из группы, состоящей из Ala, Asp, Asn, (S)-гомосерина [Hse], Gln, Glu, Lys, (S)-орнитина [Orn], (S)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], N-Метил-Asp, (S)-бензилцистеина [C(Bzl)], (S)-2-амино-3-(хинолин-2-илметилсульфанил)-пропионовой кислоты [C(2Quyl)], (S)-бензилцистеинсульфона [Eem], (S)-4-бензилокси-L-фенилаланина [Tyr(Bzl)] и (S)-2-амино-4-[(нафталин-1-илметил)карбамоил]масляной кислоты [E(NHMe2Nph)]. Более предпочтительно, Хааб представляет собой остаток Asp.

Хааб может быть остатком L- α -аминокислоты, содержащим, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4, где образуется бициклический пептид формулы (1c):



Ковалентная связь B2 предпочтительно выбрана из группы, состоящей из амидной связи, дисульфидной связи, тиоэфирной связи, тиомочевинной связи, триазольной связи, карбаматной связи, аминной связи, сульфонамидной связи, сложноэфирной связи, тиоэфирной связи, эфирной связи, мочевиной связи и углеводородной связи, более предпочтительно, из группы, состоящей из амидной связи или дисульфидной связи.

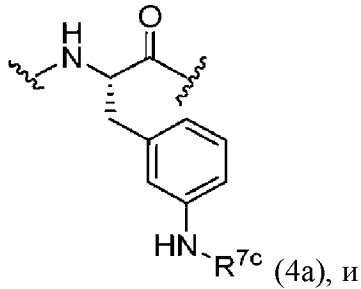
В некоторых вариантах осуществления, функциональная группа FG3 Xaa6, образующая ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Xaa11, может быть выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина. Xaa6 предпочтительно представляет собой остаток α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (S)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (S)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (S)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (S)-гомоцистеина [Hcy], (R)-пеницилламина [Pen], Asp и Glu.

В некоторых вариантах осуществления, функциональная группа FG4 Xaa11, образующая ковалентную связь B2 с функциональной группой FG3 Xaa6, выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина. Xaa11 предпочтительно представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (S)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (S)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (S)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (S)-гомоцистеина [Hcy], (R)-пеницилламина [Pen] Asp, D-asp, D-glu и Glu.

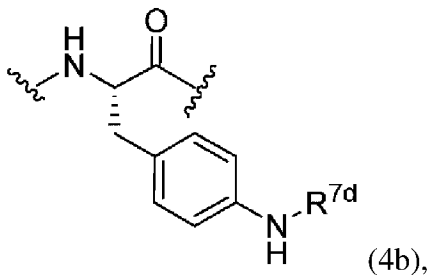
Xaa7 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из ароматической аминокислоты, такой как гетероароматическая L-α-аминокислота и замещенной ароматической аминокислоты, такой как замещенная гетероароматическая L-α-аминокислота. Предпочтительно, Xaa7 представляет собой остаток ароматической аминокислоты, который может быть замещен на ароматической кольцевой системе по меньшей мере одним заместителем. В некоторых вариантах осуществления, ароматическая аминокислота выбрана из группы, состоящей из (S)-3-бензотиенилаланина [Bta], Trp и Phe.

В некоторых вариантах осуществления, Xaa7 представляет собой остаток

аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из замещенного (*S*)-3-бензотиенилаланина [Bta], замещенного Trp, замещенного Phe, модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a):



модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b):



где

замещенный Bta и замещенный Trp каждый и отдельно замещен на ароматическом кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, метила и OH,

при условии, что, в замещенном Bta и замещенном Trp, один или два из ароматических атомов углерода могут быть замещены атомом N,

замещенный Phe замещен на ароматическом кольце одним, двумя или тремя заместителями, где каждый и любой из заместителей отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила, OH, NH₂, O-R^{7a}, где

R^{7a} представляет собой (C₁-C₆)алкил и

где, в формуле (4a),

R^{7c} представляет собой -CO-R^{7e},

где

R^{7e} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₅)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₅-C₁₀)гетероцикла, где

(C₁-C₅)алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂,

один атом углерода (C₁-C₅)алкила необязательно замещен атомом или фрагментом, каждый из которых выбран из группы, состоящей из эфирного кислорода и фрагмента сульфона (SO₂),

(C₅-C₁₀)арил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂ и

(C₅-C₁₀)гетероцикл необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, NH-SO-NH₂, CO(NHOH), COOH, CONH₂

и NH₂,

где

R^{7f} представляет собой (C₁-C₄)алкил,

где, в формуле (4b),

R^{7d} представляет собой -CO-R^{7g},

где

R^{7g} представляет собой (C₂-C₅)алкил, (C₅-C₁₀)арил и (C₅-C₁₀)гетероциклил,

где

(C₁-C₅)алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7h}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂,

один атом углерода (C₂-C₅)алкила необязательно замещен атомом или фрагментом, каждый из которых выбран из группы, состоящей из эфирного кислорода и фрагмента сульфона (SO₂),

(C₅-C₁₀)арил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7h}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂ и

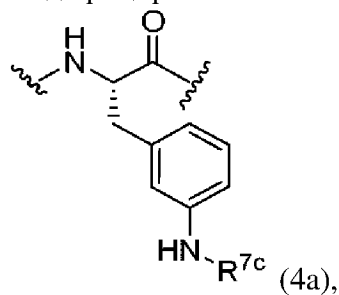
(C₅-C₁₀)гетероциклил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7h}, NH-SO-NH₂, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂, и

где

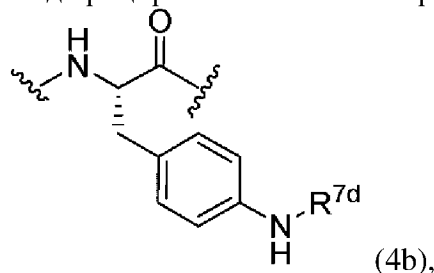
R^{7h} представляет собой (C₁-C₄)алкил.

В предпочтительных вариантах осуществления, Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, где аминокислота выбрана из группы, состоящей из:

модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a):



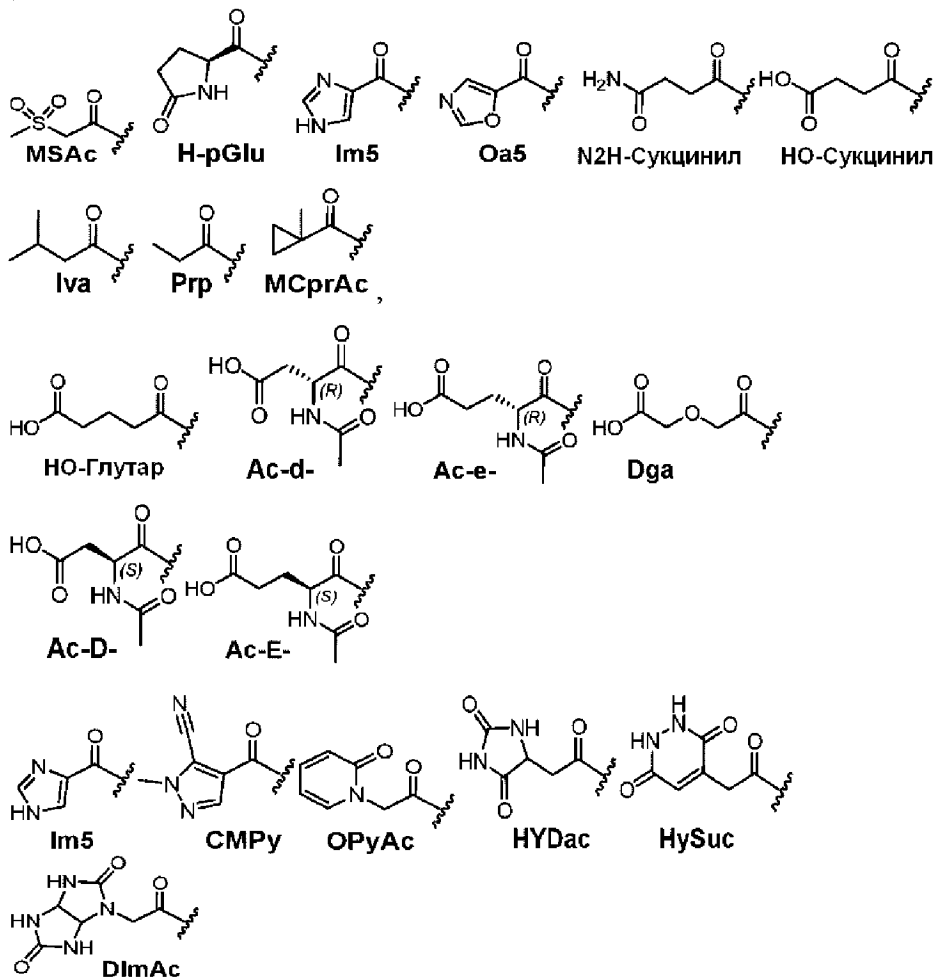
модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b):

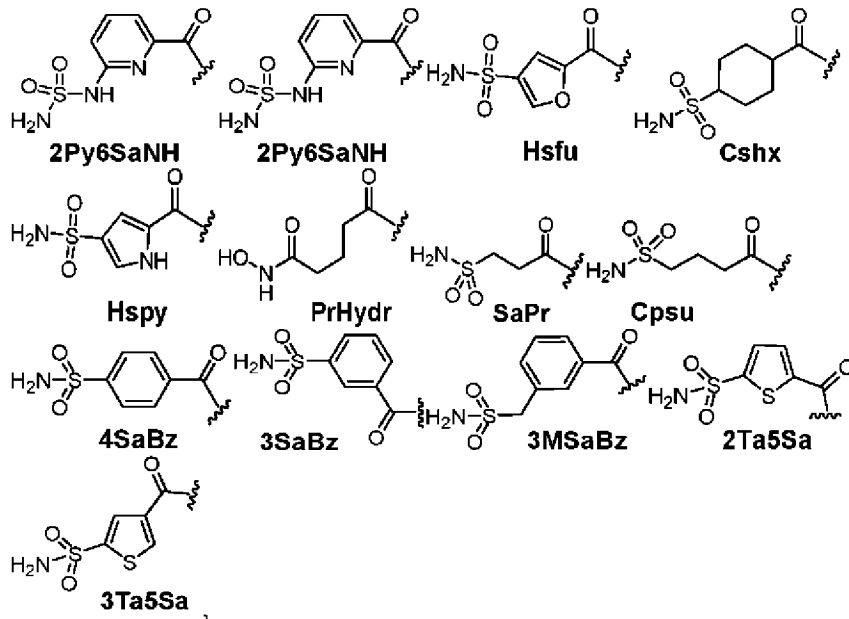


замещенного Trp, замещенного (S)-3-бензотиенилаланина [Bta], (S)-3-(1-нафтил)аланина [1Ni], (S)-4-бензилокси-L-фенилаланина [Tyr(Bzl)], Tyr, замещенного Phe и (S)-бензилцистеина [Cys(Bzl)], предпочтительно, Хаа7 представляет собой остаток модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a) или

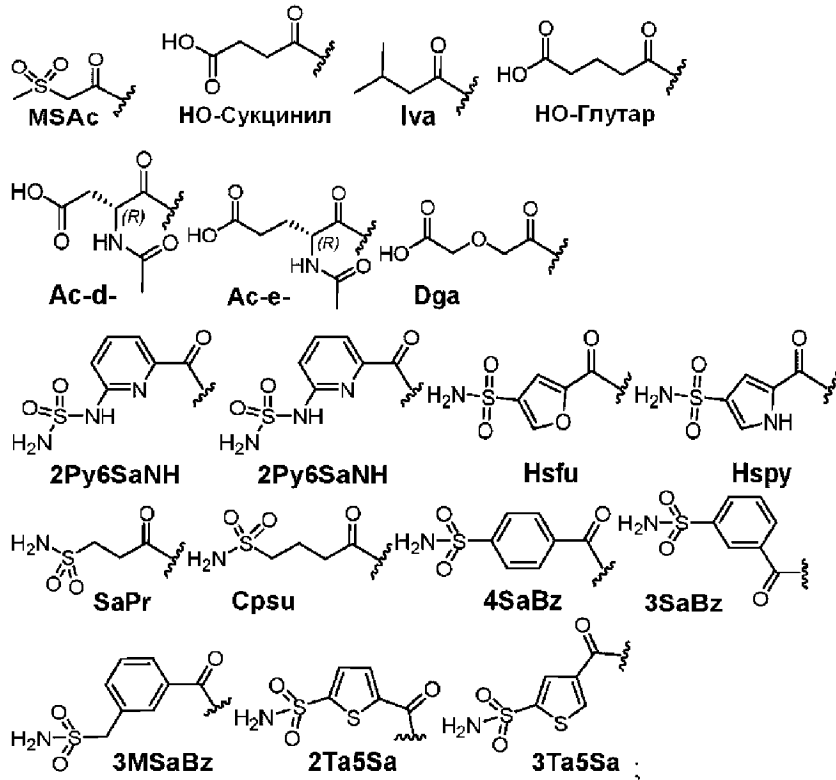
модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b).

В предпочтительных вариантах осуществления, Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из: D/L-1-метилтриптофана [1MW], D/L-7-метилтриптофана [7MW], 5-хлортриптофана [5Clw], DL-5-метилтриптофана [Egc], замещенного [Bta], (S)-4-бензилокси-L-фенилаланина [Tyr(Bzl)], (S)-3-(1-нафтил)аланина [1Ni], (2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты [Mtf], (2S)-2-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты [Ptf], (S)-3,4-дихлорфенилаланина [Eaa], 4-(*трет*-бутил)-фенилаланина [Eap], (2S)-2-амино-3-(4-йодфенил)пропановой кислоты [Pif], (S)-бифенилаланина [Bip], (S)-3,3-дифенилаланина [Dip], (S)-бензилцистеина [Cys(Bzl)], модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a) и модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b), где R^{7c} выбран из группы, состоящей из:

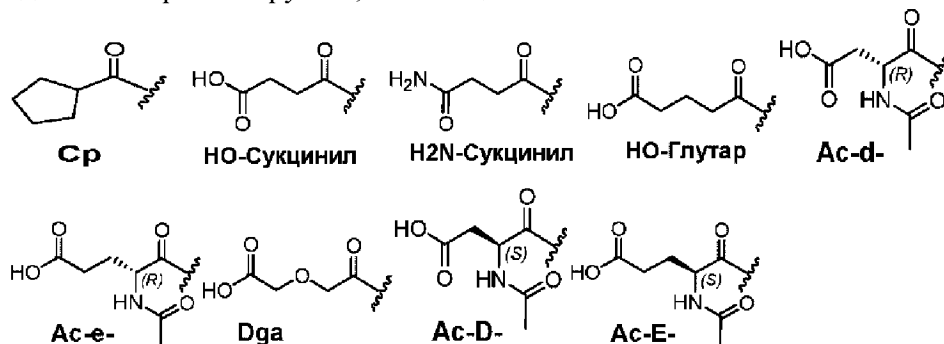


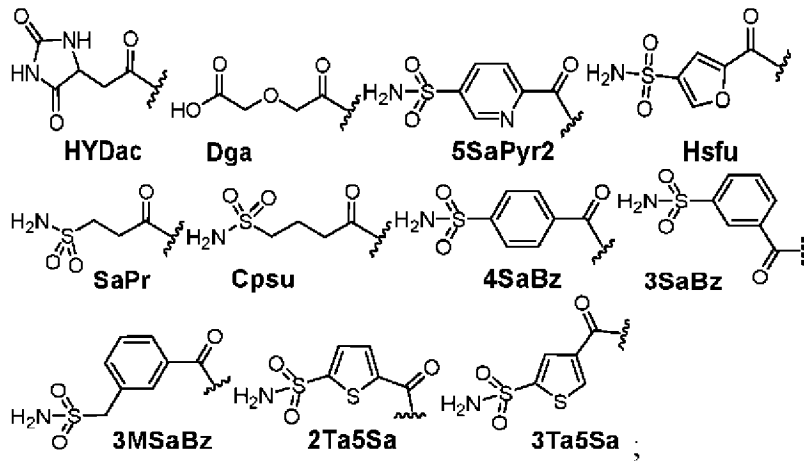


предпочтительно, R^{7c} выбран из группы, состоящей из:

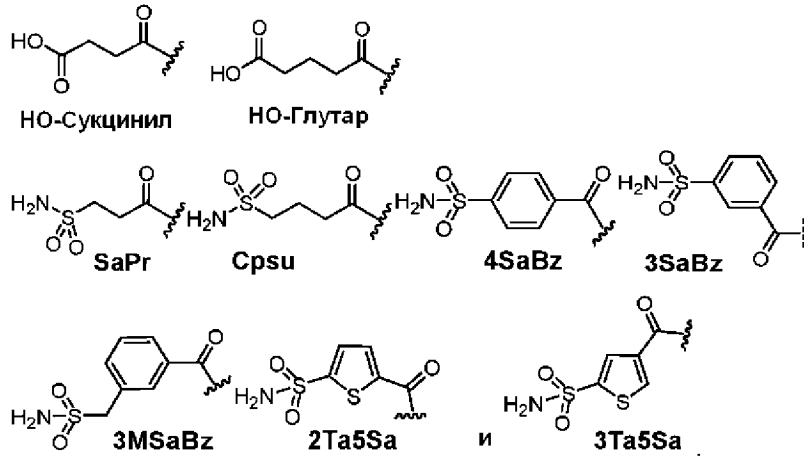


где R^{7d} выбран из группы, состоящей из:



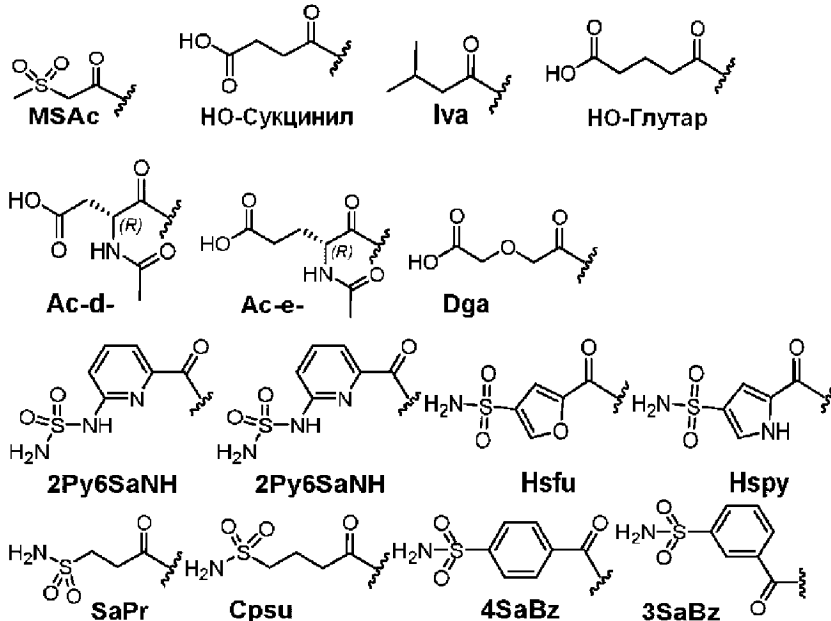


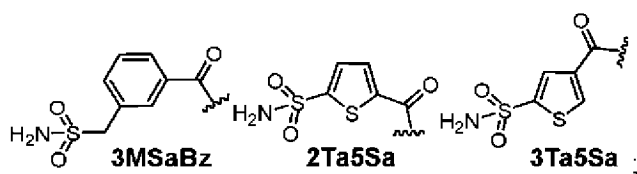
предпочтительно, R^{7d} выбран из группы, состоящей из:



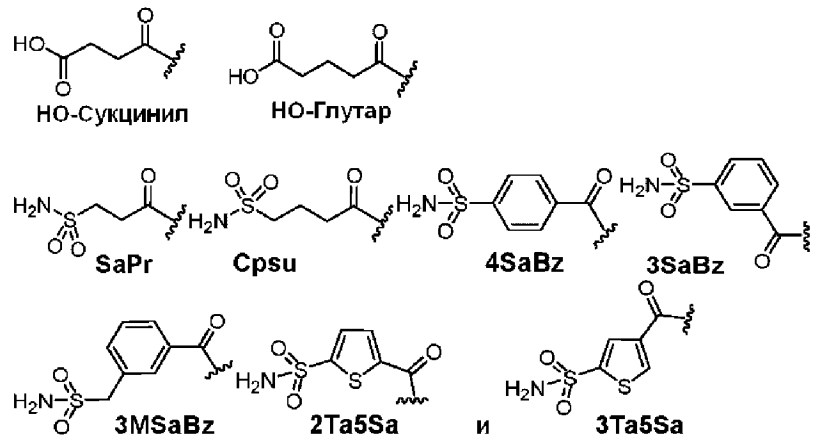
В более предпочтительных вариантах осуществления, Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a) и модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b), где

R^{7c} выбран из группы, состоящей из:

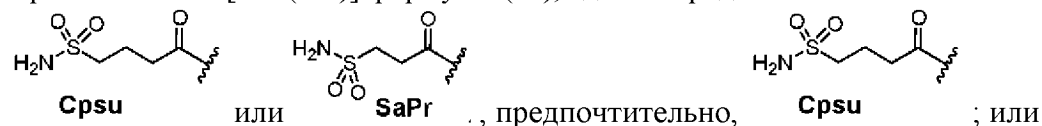




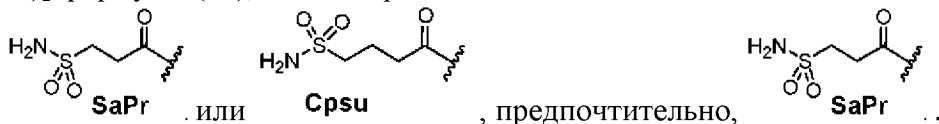
и где R^{7d} выбран из группы, состоящей из:



Наиболее предпочтительно, Хаа7 представляет собой остаток модифицированного 3-аминофенилаланина [$Af3(R^{7c})$] формулы (4a), где R^{7c} представляет собой

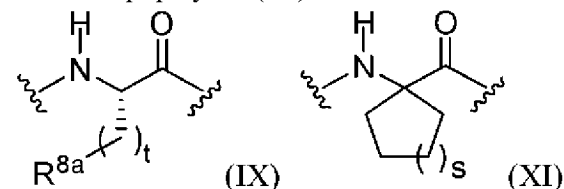


Хаа7 представляет собой остаток модифицированного 4-аминофенилаланина [$Aph(R^{7d})$] формулы (4b), где R^{7d} представляет собой



Согласно наиболее предпочтительным вариантам осуществления Хаа7, дополнительно предпочтительно, когда Хаа1 отсутствует.

Хаа8 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из L- α -аминокислоты и циклической α,α -диалкиламинокислоты. В некоторых вариантах осуществления, Хаа8 представляет собой остаток алифатической L- α -аминокислоты формулы (IX) или аминокислоты формулы (XI):



где

R^{8a} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₇)циклоалкила и H,

t=0, 1, 2, 3 или 4

s=0, 1, 2 или 3

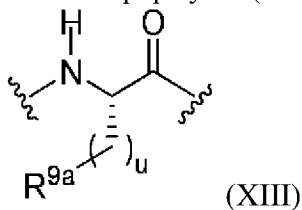
где

в аминокислоте формулы (XI), одно арильное кольцо необязательно аннелировано со связью кольца, которая не включает атом α -С и

в карбоциклической части аминокислоты формулы (XI), CH_2 группа, которая отделена по меньшей мере одним атомом углерода от α -атома углерода, необязательно замещена атомом О или группой NH.

В предпочтительных вариантах осуществления, Хаа8 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Leu, Nle, Npg, Cha, Aic, Thr, Eca и Egz, более предпочтительно, Leu.

Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления, Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты формулы (XIII):



где

R^{9a} выбран из группы, состоящей из H, OH, COOH, CONH₂, N(R^{9b})₂, CONH-R^{9c}, X⁹ и -NH-CO-X⁹,

где

X⁹ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₃-C₁₀)гетероарила и X⁹ замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из метила, CONH₂, галогена, NH₂ и OH;

u=1, 2, 3 или 4, где необязательно один или два водорода группы β -CH₂ и/или группы γ -CH₂ каждый и отдельно замещен метилом и/или один из водородов группы β -CH₂ необязательно замещен OH,

R^{9b} каждый и независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила и H,

R^{9c} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила и (C₁-C₈)циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами OH при условии, что каждый атом углерода не связан или связан с одним атомом О или N.

В предпочтительных вариантах осуществления, Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, His, Thr, (S)-диметилорнитина [Dmo] и Glu(AGLU), более предпочтительно Thr.

Хаа10 представляет собой остаток гетероароматической L- α -аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления, Хаа10 выбран из группы, состоящей из Trp необязательно замещенной заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, галогена или OH и аза-аналога Trp, необязательно замещенного метилом, галогеном или OH. Предпочтительно, Хаа10 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Trp и (S)-7-аза-триптофана [7Nw].

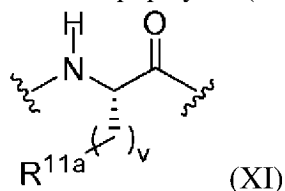
В некоторых вариантах осуществления, **Xaa11** может быть остатком аминокислоты, который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты, где L- α -аминокислота необязательно связана с фрагментом Z4, где Z4 представляет собой фрагмент, содержащий эффектор E4 и линкерный фрагмент L4, где эффектор E4 предпочтительно выбран из группы, состоящей из:

- (α) фрагмента, полученного из хромофора, который предпочтительно выбран из (α 1) фосфорфора и (α 2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и
- (β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и
- (γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно из цитотоксического лекарственного средства.

Предпочтительно, Xaa11 представляет собой остаток аминокислоты, которая выбрана из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты и Z4 отсутствует. Более предпочтительно, Xaa11 представляет собой остаток Ser (Z4 отсутствует).

В некоторых вариантах осуществления, Xaa11 может быть остатком L- α -аминокислоты, содержащим, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Xaa2 так, что образуется бициклический пептид формулы (1b). В других вариантах осуществления, Xaa11 может быть остатком L- α -аминокислоты, содержащим, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG3 Xaa6, так, что образуется бициклический пептид формулы (1c).

В некоторых вариантах осуществления, Xaa11 представляет собой остаток аминокислоты, которая выбрана из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты, где L- α -аминокислота связана с фрагментом Z4, где Z4 представляет собой фрагмент, содержащий эффектор E4 и линкерный фрагмент L4, который ковалентно связывает эффектор E4 с L- α -аминокислотой Xaa11. Предпочтительно, Xaa11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Glu, Gln и L- α -аминокислоты формулы (XI):



где

$v=1, 2, 3$ или 4 ,

R^{11a} выбран из группы, состоящей из H, OH, COOH, CONH₂, NH-(C=NH)-NH₂, N(R^{11b})₂, CONH- R^{11c} , -CO(Z4), X¹³ и -NH-CO-X¹³, NH-CO(Z4), O-CO(Z4), Z4 и NH-CS-Z4, где

X¹³ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₅-C₆)арила и (C₃-C₅)гетероарила и X¹³ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из

которых отдельно выбран из группы, состоящей из метила, CONH_2 , галогена, NH_2 и OH , R^{11b} каждый и независимо выбран из группы, состоящей из ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкила и H , и необязательно один или два водорода группы $\beta\text{-CH}_2$ и/или группы $\gamma\text{-CH}_2$ в формуле (XI) каждый и отдельно замещен метилом и

один из водородов группы $\beta\text{-CH}_2$ в формуле (XI) необязательно замещен OH .

В предпочтительных вариантах осуществления, Xaa11 связан с Z4 и представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala , Ser , Gly , Arg , Lys , (S)-диметилорнитина [Dmo] и Glu(AGLU) . В связи с этим, понятно, что аминокислота, из которой получена Xaa11 , содержит функциональную группу, которая позволяет ковалентное присоединение к ней Z4 . Более предпочтительно, Xaa11 представляет собой остаток Ser (Z4 связан с Xaa11).

В некоторых вариантах осуществления, Xaa11 включает функциональную группу FG5 , отличающуюся от карбоксильной группы, присоединенной к $\alpha\text{-C}$ атому Xaa11 и линкерный фрагмент L4 ковалентно связывает эффектор E4 с функциональной группой FG5 $L\text{-}\alpha$ -аминокислоты Xaa11 . Предпочтительно, Xaa11 представляет собой остаток $L\text{-}\alpha$ -аминокислоты формулы (XI) и функциональная группа FG5 обеспечивает R^{11a} . В частности, линкерный фрагмент L4 может обеспечивать (а) первую аминогруппу, образующую ковалентную связь с функциональной группой FG5 $L\text{-}\alpha$ -аминокислоты Xaa11 и (b) вторую аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором E4 .

В некоторых вариантах осуществления, линкерный фрагмент L4 представляет собой либо X41 , либо остаток, выбранный из группы, состоящей из X41-X42 и X42-X41 , где

X41 представляет собой остаток диамина, обеспечивающий первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

X42 представляет собой остаток аминокислоты, обеспечивающий аминогруппу и карбоксигруппу,

X41-X42 представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой первую аминогруппу X41 ,

вторая аминогруппа представляет собой аминогруппу X42 , и

вторая аминогруппа X41 образует амидную связь с карбоксигруппой X42 , и

X42-X41 представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой аминогруппу X42 ,

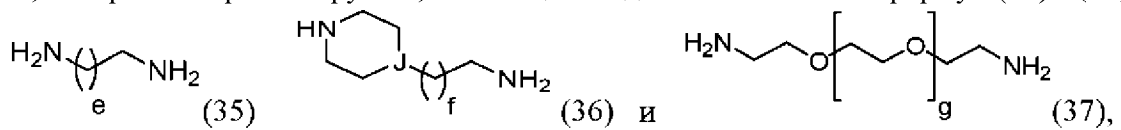
вторая аминогруппа представляет собой вторую аминогруппу X41 , и

карбоксигруппа X42 образует амидную связь с первой аминогруппой X41 .

В некоторых вариантах осуществления, X41 представляет собой остаток линейного или циклического диамина. В частности, Xaa11 может быть остатком $L\text{-}\alpha$ -аминокислоты формулы (XI) и R^{11a} выбран из группы, состоящей из -CO(Z4) , -NH-CO(Z4) , -O-CO(Z4) , -Z4 и -NH-CS-Z4 . Предпочтительно, L4 ковалентно присоединен к атому углерода

карбонила или тиокарбонила, содержащегося в R^{11a} посредством амидной связи.

В предпочтительных вариантах осуществления, X41 представляет собой остаток диамина, который выбран из группы, состоящей из диамина любой из формул (35) - (37):



где

e равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

f равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

g равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

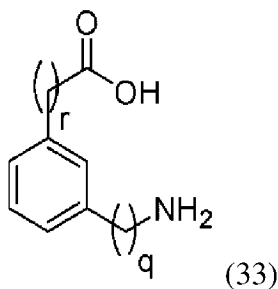
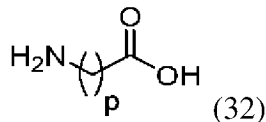
диамин любой из формул (35) и (36) необязательно замещен -CONH₂, и

J выбран из группы, состоящей из CH и N.

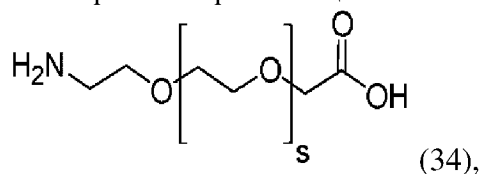
В диамине любой из формул (35) и (36), атом углерода, который замещен атомом азота, может быть далее замещен -CONH₂.

В более предпочтительных вариантах осуществления, X41 представляет собой остаток диамина, выбранного из группы, состоящей из 1,3-диаминопропана [Apr], 1,5-диаминопентана [Ape], диаминобутана и этилендиамина.

В более предпочтительных вариантах осуществления, X42 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекансукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] и аминокислоты любой из формул (32), (33) и (34):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

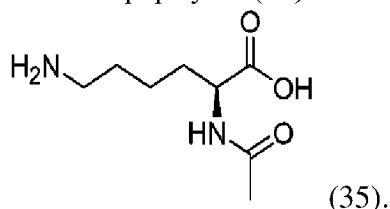
r равно 0, 1, 2, 3 или 4,

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

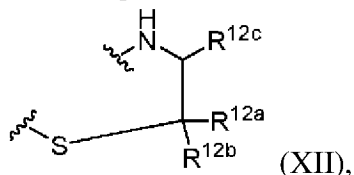
и аминокислоты формул (32) и (33) необязательно замещены.

Аминокислота формул (32) и (33) может быть замещена R^{X11} -CO-NH- на α -атоме углерода, который ковалентно связан с группой COOH в каждой из формул (32) и (33), где R^{X11} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила. Предпочтительно, R^{X11} представляет собой метил.

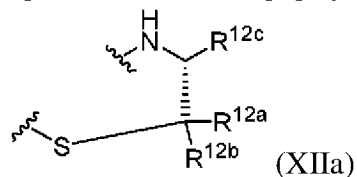
Наиболее предпочтительно, X42 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекансукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc], β -аланина [Val], γ -аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометилбензойной кислоты [Mamb], 4-аминометилбензойной кислоты [Pamb] и аминокислоты формулы (35):



Xaa12 представляет собой остаток аминотиола формулы (XII):



предпочтительно, формулы (XIIa):



где

NH формулы (XII) связан с Xaa11;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH₃, предпочтительно H;

R^{12c} выбран из группы, состоящей из -COOH, CONH₂, -CO-Z6 и -CH₂-Z6, где Z6 содержит линкерный фрагмент L6 и эффектор E6.

Эффектор E6 предпочтительно выбран из группы, состоящей из:

- (α) фрагмента, полученного из хромофора, который предпочтительно выбран из (α 1) фосфорфора и (α 2) фторфора, такого как флуоресцеин или родамин; и
- (β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и

(γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно из цитотоксического лекарственного средства.

Наиболее предпочтительно, оба R^{12a} и R^{12b} представляю собой H и Хаа12 имеет (R)-конфигурацию.

В некоторых вариантах осуществления, R^{12c} выбран из группы, состоящей из -COOH и -CONH₂.

В некоторых вариантах осуществления, R^{12c} выбран из группы, состоящей из -CO-Z6 и -CH₂-Z6, где Z6 представляет собой фрагмент, содержащий эффектор E6 и линкерный фрагмент L6, который ковалентно связывает эффектор E6 с атомом углерода R^{12c} . Предпочтительно, R^{12c} представляет собой -CO-Z6 и линкерный фрагмент L6 обеспечивает (a) первую аминогруппу, образующую ковалентную связь с атомом углерода карбонила R^{12c} и (b) вторую аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором.

В некоторых вариантах осуществления, линкерный фрагмент L6 представляет собой либо X61, либо остаток, выбранный из группы, состоящей из X61-X62 и X62-X61, где

X61 представляет собой остаток диамина, обеспечивающий первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

X62 представляет собой остаток аминокислоты, обеспечивающий аминогруппу и карбоксигруппу,

X61-X62 представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой первую аминогруппу X61,

вторая аминогруппа представляет собой аминогруппу X62, и

вторая аминогруппа X61 образует амидную связь с карбоксигруппой X62, и

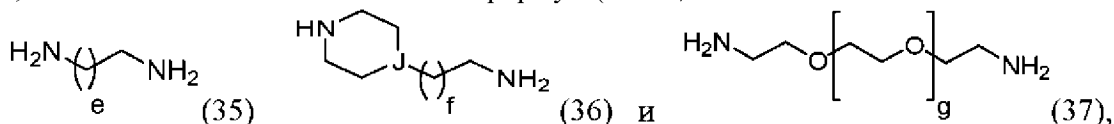
X62-X61 представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой аминогруппу X62,

вторая аминогруппа представляет собой вторую аминогруппу X61 и

карбоксигруппа X62 образует амидную связь с первой аминогруппой X61.

Предпочтительно, X61 представляет собой остаток диамина который выбран из группы, состоящей из диамина любой из формул (35-37):



где

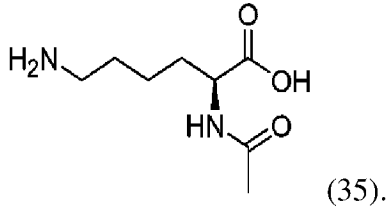
e равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

f равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

g равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, и

диамин любой из формул (35) и (36) необязательно замещен -CONH₂ и где J

аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекансукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc], β -аланина [Val], γ -аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометилбензойной кислоты [Mamb], 4-аминометилбензойной кислоты [Pamb] и аминокислоты формулы (35):



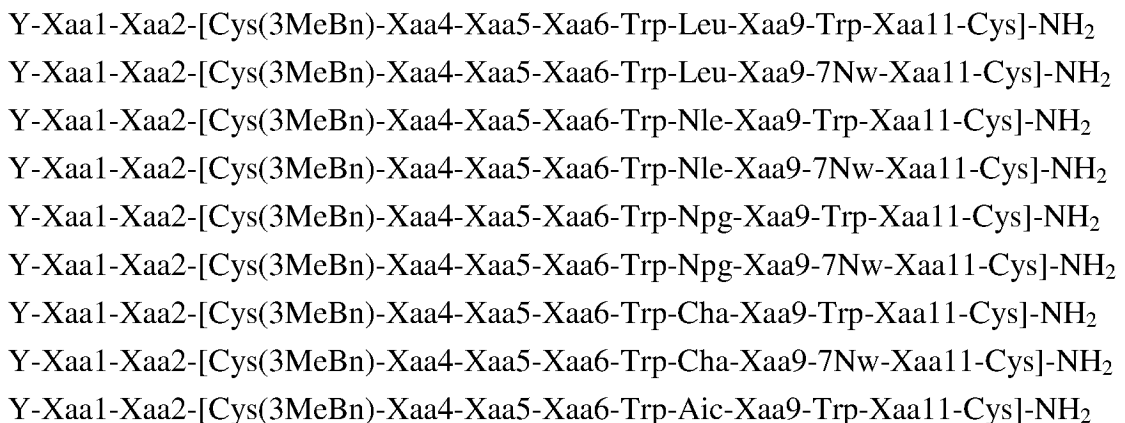
Наиболее предпочтительно, X62 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекансукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 3-аминометилбензойной кислоты [Mamb], 4-аминометилбензойной кислоты [Pamb].

В формуле (1a), X¹ и X² каждый независимо выбран из группы, состоящей из C-H и N. Предпочтительно, по меньшей мере один из X¹ и X² представляет собой C-H и N. Наиболее предпочтительно, оба X¹ и X² представляют собой C-H.

Однако, в более предпочтительных вариантах осуществления, соединение по изобретению содержит только один эффектор, выбранный из E1, E3, E4 и E6, где эффектор может быть присоединен к соединению через линкерный фрагмент L1, L3, L4 или L6.

Согласно настоящему изобретению, соединение по изобретению может содержать один или несколько эффекторов (т.е. E1, E3, E4 и E6), которые присоединены к соединению по изобретению либо непосредственно, либо посредством линкера. Однако предпочтительно, чтобы соединение по изобретению содержало не более двух эффекторов и более предпочтительно, только один эффектор. Наиболее предпочтительно, чтобы такой эффектор содержал N-концевую группу Y.

В предпочтительных вариантах соединения настоящего изобретения выбрано из группы, состоящей из:



Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-
 NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-

NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-

NH₂

где Y, Xaa1, Xaa2, Xaa4, Xaa5, Xaa6, Xaa9 и Xaa11 такие, как определены выше, и где предпочтительно, по меньшей мере один - например, два, три, четыре или более четырех из Y, Xaa1, Xaa2, Xaa4, Xaa5, Xaa6, Xaa9 и Xaa11 определены следующим образом:

(a) Y представляет собой группу, выбранную из (a1) Ac, (a2) фрагмента, содержащего эффектор E1 и (a3) Z1;

(b) Xaa1 отсутствует или представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Val, Ile, Tle, Ser и Thr;

(c) Xaa2 представляет собой (c1) остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, Nmy, Phe, Gln, Arg, Dmo, Ser, Thr, Asp, Glu и Glu(AGLU) или (c2) представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Xaa11, которая выбрана из группы, состоящей из Dar, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(d) Xaa4 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Hse, Nms, Gln, Asn, Glu, Asp, Dmo и Glu(AGLU);

(e) Xaa5 представляет собой остаток аминокислоты, где Z3 отсутствует, которая выбрана из группы, состоящей из Gly, Nmg, D-ala, D-pro, D-pip, D-aze, Nma и Aib;

(f) Xaa6 представляет собой (f1) остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Asp, Asn, Hse, Gln, Glu, Lys, Orn, Dab, N-метил-Asp, C(Bzl), C(2Quuy1), Eem, Tyr(Bzl) и E(NHMe2Nph) или (f2) представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащей функциональную группу FG3, образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой Xaa11, которая выбрана из группы, состоящей из Dar, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(g) Xaa9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, His, Thr, Dmo и Glu(AGLU);

(h) Хаа11 выбран из (h1) остатка Ser, (h2) остатка L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2, образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Хаа2, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu и (h3) остатка L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG4, образующую ковалентную связь В2 с функциональной группой FG3 Хаа6, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, по меньшей мере один - например, два, три, четыре или более четырех - из Хаа1, Хаа2, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа9 и Хаа11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Хаа1 отсутствует или представляет собой остаток Val;

(c) Хаа2 представляет собой (c1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, Nmy, Gln, Arg, Dmo и Ser или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(d) Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Glu, Gln и Hse;

(e) Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты где Z3 отсутствует, которая выбрана из группы, состоящей из Gly, Nmg, D-ala, D-pro, D-pip, D-aze, Nma и Aib;

(f) Хаа6 представляет собой (f1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Asp, Asn, Hse, Gln, Glu, Lys, Orn, Dab, N-метил-Asp, C(Bzl), C(2Quuyl), Eem, Tyr(Bzl) и E(NHMe2Nph);

(g) Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, His, Thr, Dmo и Glu(AGLU);

(h) Хаа11 представляет собой (h1) остаток Ser или (h2) остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Хаа2, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, по меньшей мере один - например, два, три, четыре или более четырех - из Хаа1, Хаа2, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа9 и Хаа11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Хаа1 отсутствует;

(c) Хаа2 представляет собой (c1) остаток Gln или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа2 представляет собой Glu;

(d) Хаа4 представляет собой остаток Glu;

(e) Хаа5 представляет собой остаток D-pro;

(f) Хаа6 представляет собой остаток Asp;

(g) Хаа9 представляет собой остаток Thr;

(h) Хаа11 представляет собой (h1) остаток Ser или (h2) остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Хаа2, где Хаа11 представляет собой Dap.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, все из Хаа1, Хаа2, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа9 и Хаа11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Хаа1 отсутствует или представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Val, Ile, Tle, Ser и Thr;

(c) Хаа2 представляет собой (c1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, Nmy, Phe, Gln, Arg, Dmo, Ser, Thr, Asp, Glu и Glu(AGLU) или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(d) Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Hse, Nms, Gln, Asn, Glu, Asp, Dmo и Glu(AGLU);

(e) Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты где Z3 отсутствует, которая выбрана из группы, состоящей из Gly, Nmg, D-ala, D-pro, D-pip, D-aze, Nma и Aib;

(f) Хаа6 представляет собой (f1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Asp, Asn, Hse, Gln, Glu, Lys, Orn, Dab, N-метил-Asp, C(Bzl), C(2Quuyl), Eem, Tyr(Bzl) и E(NHMe2Nph) или (f2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой Хаа11, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(g) Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, His, Thr, Dmo и Glu(AGLU);

(h) Хаа11 выбран из (h1) остатка Ser, (h2) остатка L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Хаа2, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu и (h3) остатка L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG4 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG3 Хаа6, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, все из Хаа1, Хаа2, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа9 и Хаа11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Хаа1 отсутствует или представляет собой остаток Val;

(c) Хаа2 представляет собой (c1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, Nmy, Gln, Arg, Dmo и Ser или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, которая выбрана из группы, состоящей из

Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(d) Xaa4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Glu, Gln и Hse;

(e) Xaa5 представляет собой остаток аминокислоты где Z3 отсутствует, которая выбрана из группы, состоящей из Gly, Nmg, D-ala, D-pro, D-pip, D-aze, Nma и Aib;

(f) Xaa6 представляет собой (f1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Asp, Asn, Hse, Gln, Glu, Lys, Orn, Dab, N-метил-Asp, C(Bzl), C(2Quuyl), Eem, Tyr(Bzl) и E(NHMe2Nph);

(g) Xaa9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, His, Thr, Dmo и Glu(AGLU);

(h) Xaa11 представляет собой (h1) остаток Ser или (h2) остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Xaa2, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, все из Xaa1, Xaa2, Xaa4, Xaa5, Xaa6, Xaa9 и Xaa11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Xaa1 отсутствует;

(c) Xaa2 представляет собой (c1) остаток Gln или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Xaa11, где Xaa2 представляет собой Glu;

(d) Xaa4 представляет собой остаток Glu;

(e) Xaa5 представляет собой остаток D-pro;

(f) Xaa6 представляет собой остаток Asp;

(g) Xaa9 представляет собой остаток Thr;

(h) Xaa11 представляет собой (h1) остаток Ser или (h2) остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG1 Xaa2, где Xaa11 представляет собой Dap.

В предпочтительных вариантах осуществления, соединение настоящего изобретения выбрано из группы, состоящей из:

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
 Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

где Y, Xaa1, Xaa2 и Xaa11 такие, как определены выше и где предпочтительно по меньшей мере один - например, два, три или четыре из Y, Xaa1, Xaa2 и Xaa11 определены следующим образом:

(a) Y представляет собой группу, выбранную из (a1) Ac, (a2) фрагмента, содержащего эффектор E1 и (a3) Z1;

(b) Xaa1 отсутствует или представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Val, Ile, Tle, Ser и Thr;

(c) Xaa2 представляет собой (c1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, Nmy, Phe, Gln, Arg, Dmo, Ser, Thr, Asp, Glu и Glu(AGLU) или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1

образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(h) Хаа11 выбран из (h1) остатка Ser, (h2) остатка L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Хаа2, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu и (h3) остатка L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG4 образующую ковалентную связь В2 с функциональной группой FG3 Хаа6, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, по меньшей мере один - например, два или три - из Хаа1, Хаа2 и Хаа11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Хаа1 отсутствует или представляет собой остаток Val;

(c) Хаа2 представляет собой (c1) остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, Nmy, Gln, Arg, Dmo и Ser или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu;

(h) Хаа11 представляет собой (h1) остаток Ser или (h2) остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Хаа2, которая выбрана из группы, состоящей из Dap, Dab, Orn, Lys, Cys, Hcy, Pen, Asp и Glu.

В других предпочтительных вариантах осуществления, в вышеуказанных формулах, по меньшей мере один - например, два или три- из Хаа1, Хаа2 и Хаа11 определены следующим образом, при этом Y предпочтительно такой, как определен выше в пункте (a):

(b) Хаа1 отсутствует;

(c) Хаа2 представляет собой (c1) остаток Gln или (c2) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа2 представляет собой Glu;

(h) Хаа11 представляет собой (h1) остаток Ser или (h2) остаток L- α -аминокислоты, содержащей функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Хаа2, где Хаа11 представляет собой Dap.

В более предпочтительных вариантах осуществления, соединение настоящего изобретения выбрано из группы, состоящей из:

Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA)-Cys]-NH₂ (ЗВР-3478)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-3583)

Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂

(3BP-3840)

DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂

(3BP-4175)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(НО-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4237)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4369)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4400)

DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4448)

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4453)

DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4455)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4503)

DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4504)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4505).

Даже более предпочтительно, соединение настоящего изобретения выбрано из группы, состоящей из:

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4503).

Наиболее предпочтительно, соединение настоящего изобретения представляет собой:

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452).

В варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение, аминокислотная последовательность которого имеет идентичность по меньшей мере 72,7% с аминокислотной последовательностью соединения по

изобретению, состоящей, что касается аминокислотных остатков, из аминокислотных остатков Хаа2, Хаа3, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа7, Хаа8, Хаа9, Хаа10, Хаа11 и Хаа12 (далее «эталонное соединение по изобретению»), где Хаа2, Хаа3, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа7, Хаа8, Хаа9, Хаа10, Хаа11 и Хаа12 имеют предпочтительные значения по любому из вариантов осуществления (А) и (Аb), описанных выше. Предпочтительно, аминокислотная последовательность эталонного соединения по изобретению выбрана из группы, состоящей из Gln-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys, Gln-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys и Glu-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap-Cys. Предпочтительно, идентичность составляет по меньшей мере 81,8%, и более предпочтительно, идентичность составляет по меньшей мере 90,9%. Специалисту в данной области техники будет понятно, что идентичность 72,7% означает, что соединение по изобретению отличается от эталонного соединения по изобретению на 3 аминокислотных остатка, что идентичность 81,8% означает, что соединение по изобретению отличается от эталонного соединения по изобретению на 2 аминокислотных остатка и что идентичность 90,9% означает, что соединение по изобретению отличается от эталонного соединения по изобретению на 1 аминокислотный остаток.

В варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение, аминокислотная последовательность которого имеет идентичность по меньшей мере 75% с аминокислотной последовательностью соединения по изобретению, состоящей, что касается аминокислотных остатков, из аминокислотных остатков Хаа1, Хаа2, Хаа3, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа7, Хаа8, Хаа9, Хаа10, Хаа11 и Хаа12 (далее «эталонное соединение по изобретению»), где аминокислотные остатки Хаа1, Хаа2, Хаа3, Хаа4, Хаа5, Хаа6, Хаа7, Хаа8, Хаа9, Хаа10, Хаа11 и Хаа12 имеют предпочтительные значения любого из вариантов осуществления (В) и (Вb), описанных выше. Предпочтительно, аминокислотная последовательность эталонного соединения по изобретению выбрана из группы, состоящей из Val-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys, Ser-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys, Ile-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys, Thr-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys, Val-Arg-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys, Val-Phe-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys, Val-Gln-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys и Val-Nmy-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys. Предпочтительно, идентичность составляет по меньшей мере 83,3% и более, предпочтительно, идентичность составляет по меньшей мере 92,7%. Специалисту в данной области техники будет понятно, что идентичность 75% означает, что соединение по изобретению отличается от эталонного соединения по изобретению на 3 аминокислотных остатка, что идентичность 83,3% означает, что соединение по изобретению отличается от эталонного соединения по изобретению на 2 аминокислотных остатка и что идентичность 92,7% означает, что соединение по изобретению отличается от эталонного соединения по изобретению на 1 аминокислотный остаток.

Идентичность двух аминокислотных последовательностей может быть определена,

как известно специалисту в данной области техники. Более конкретно, алгоритм сравнения последовательностей может использоваться для расчета процента идентичности (или гомологии) последовательности для тестируемой(ых) последовательности(ей) относительно эталонной последовательности на основе назначенных параметров программы. Тестируемая последовательность предпочтительно представляет собой аминокислотную последовательность, которая считается идентичной или которую тестируют на наличие идентичности, и если да, то в какой степени, к другой аминокислотной последовательности, такой как аминокислотная последовательность эталонного соединения по изобретению. Оптимальное выравнивание аминокислотных последовательностей может быть проведено, например, с помощью алгоритма локальной гомологии Смита и Уотермана (Smith and Waterman (1981), *Adv. Appl. Math.* 2: 482), с помощью алгоритма выравнивания гомологии Нидлмана и Вунша (Needleman and Wunsch (1970) *A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol.* 48(3):443-53), с помощью способа поиска сходства Пирсона и Липмана (Pearson and Lipman (1988) *Improved t00ls for biological sequence comparison. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85: 2444), с помощью компьютеризированной реализации этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), или путем визуального осмотра.

Одним примером алгоритма, который подходит для определения процентной идентичности последовательностей, является алгоритм, используемый в базовом инструменте поиска локального выравнивания (далее «BLAST»), см., например, Altschul et al (Altschul S.F., Gish W., et al. (1990) *Basic local alignment search t00l. J Mol Biol.* 215(3):403-10; Altschul S.F., Madden T.L., et al. (1997) *Gapped BLAST and PSI- BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-402.). Программное обеспечение для проведения BLAST анализа общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации (далее «NCBI»). Параметры по умолчанию, используемые при определении идентичности последовательностей с использованием программного обеспечения, доступного от NCBI, например, BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) и BLASTP (для аминокислотных последовательностей), описаны у McGinnis et al (McGinnis S., Madden T.L. et al. (2004) *BLAST: at the core of a powerful and diverse set of sequence analysis t00ls. Nucleic Acids Res.* 32(Web Server issue):W20-5).

3. ЭФФЕКТОР(Ы)

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению включает один или несколько «эффекторов». Под эффектомром мы понимаем химическую группу и/или химический элемент, присоединенный к соединению или пептиду с целью диагностического и/или терапевтического воздействия на заболевания/раковые клетки, связанные с рецептором CAIX. Используемый(е) эффекттор(ы) не имеет(ют) особых ограничений, и можно использовать любой эффекттор, такой как метка и/или

фармацевтически активная молекула.

В предпочтительных вариантах осуществления, каждый эффектор E1, E3, E4 и E6 независимо выбран из группы, состоящей из:

(α) фрагмента, полученного из хромофора, где хромофор предпочтительно выбран из (α 1) фосфорофора и (α 2) флуорофора, такого как флуоресцеин или родамин; и

(β) хелатора, необязательно содержащего хелатный нуклид; и

(γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно, из цитотоксического лекарственного средства.

Если соединение формулы (1a) содержит более одного эффектора - например, два, три или четыре эффектора - эффекторы могут быть разными или идентичными друг другу. Предпочтительно, эффекторы идентичны друг другу. Однако особенно предпочтительно, чтобы соединение по изобретению содержало только один эффектор. Еще более предпочтительно, чтобы эффектор содержал N-концевую группу Y.

В одном варианте эффектор представляет собой фрагмент, полученный из хромофора, где хромофор предпочтительно выбран из фосфорофора и **флуорофора**. Флуорофор можно использовать, например, для резекционной хирургии, т.е. операции по удалению раковой ткани, при которой флуорофор используют для того, чтобы сделать опухоль видимой за счет флуоресценции, испускаемой при подходящем облучении («эффект свечения»). Согласно этому варианту осуществления, соединение по настоящему изобретению предпочтительно не содержит хелатор в дополнение к флуорофору. В этих вариантах осуществления, флуорофор может быть ковалентно связан со структурой циклического пептида посредством линкерных фрагментов, таких как L1, L3, L4 или L6 (как описано выше).

В одном варианте осуществления, эффектор представляет собой **хелатор**, который содержит хелатный нуклид. Хелатор может быть ковалентно связан со структурой циклического пептида посредством линкерных фрагментов, таких как L1, L3, L4 или L6 (как описано выше). В настоящем изобретении, линкерная группа образует ковалентные связи как с хелаторной группой, так и с соответствующей частью соединения по изобретению, к которой она присоединена. Линкерная группа может, в принципе, содержать любую химическую группу, которая способна образовывать амидные связи как с хелаторной группой, так и с частью соединений по изобретению в указанных положениях.

В одном из вариантов осуществления, эффектор представляет собой **хелатор**, который не содержит хелатный нуклид, т.е. хелатор представляет собой хелатор без хелатного нуклида.

Использование линкеров обычно преследует определенную цель. В некоторых обстоятельствах, необходимо отделить большой фрагмент от биоактивной молекулы, чтобы сохранить высокую биоактивность. В других обстоятельствах, введение линкера открывает возможность регулировать физико-химические свойства молекулы путем введения полярности или нескольких зарядов. В определенных обстоятельствах, было бы

преимуществом и достижением, если бы можно было скомбинировать хелатор с биологически активным соединением без необходимости использования таких линкеров.

В предпочтительном контексте настоящего документа, аминокислота непосредственно связана с хелатором, если между аминокислотой и хелатором не находится линкер.

Предпочтительно, хелатор является частью соединения по изобретению, при этом хелатор либо прямо, либо косвенно, например, посредством линкера, присоединен к соединению по изобретению. Хелатор образует хелаты металлов, предпочтительно, содержащие по меньшей мере один радиоактивный металл. По меньшей мере один радиоактивный металл предпочтительно полезен или подходит для диагностического и/или терапевтического и/или терагностического применения, и более предпочтительно, полезен или подходит для визуализации и/или лучевой терапии.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что радиоактивный нуклид, который присоединен или должен быть присоединен к соединению по настоящему изобретению, выбран с учетом заболевания, подлежащего лечению, и/или заболевания, которое необходимо диагностировать, соответственно, и/или особенностей пациента и группы пациентов, соответственно, подлежащих лечению и диагностике, соответственно.

В варианте осуществления настоящего изобретения, радиоактивный нуклид также называют радионуклидом. Радиоактивный распад представляет собой процесс, при котором атомное ядро нестабильного атома теряет энергию за счет испускания ионизирующих частиц (ионизирующего излучения). Существуют различные типы радиоактивного распада. Распад или потеря энергии происходит, когда атом с одним типом ядра, называемый родительским радионуклидом, превращается в атом с ядром в другом состоянии или в другое ядро, содержащее другое количество протонов и нейтронов. Любой из этих продуктов называется дочерним нуклидом. В некоторых распадах, родительский и дочерний элементы представляют собой разные химические элементы, и поэтому процесс распада приводит к ядерной трансмутации (рождению атома нового элемента). Например, радиоактивный распад может представлять собой альфа-распад, бета-распад и гамма-распад. Альфа-распад происходит, когда ядро выбрасывает альфа-частицу (ядро гелия). Это наиболее распространенный процесс испускания нуклонов, но при более редких типах распада ядра могут выбрасывать протоны или определенные ядра других элементов (в процессе, называемом кластерным распадом). Бета-распад происходит, когда ядро испускает электрон (β^- -распад) или позитрон (β^+ -распад) и нейтрино определенного типа в процессе, который превращает протон в нейтрон или наоборот. Напротив, существуют процессы радиоактивного распада, которые не приводят к трансмутации. Энергия возбужденного ядра может испускаться в виде гамма-лучей при гамма-распаде или использоваться для выброса орбитального электрона путем взаимодействия с возбужденным ядром в процессе, называемом внутренней конверсией, или использоваться для поглощения внутреннего атомного электрона из электронной оболочки, в результате чего изменение ядерного протона на нейтрон вызывает испускание

электронного нейтрино в процессе, называемом захватом электрона (ЕС), или может испускаться без изменения количества протонов и нейтронов в процессе, называемом изомерным переходом (ИТ). Другая форма радиоактивного распада, спонтанное деление (SF), наблюдаемая только у очень тяжелых химических элементов, приводит к спонтанному распаду на более мелкие ядра и несколько изолированных ядерных частиц.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид можно использовать для мечения соединения по изобретению.

В варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид пригоден для образования комплекса с хелатором, что приводит к образованию радионуклидного хелатного комплекса.

В другом варианте осуществления, один или несколько атомов соединения по изобретению имеют изотопный состав неприродного происхождения, предпочтительно, эти атомы представляют собой радионуклиды; более предпочтительно, радионуклиды углерода, кислорода, азота, серы, фосфора и галогенов: эти радиоактивные атомы обычно являются частью аминокислот, в некоторых случаях, галогенсодержащих аминокислот, и/или строительных блоков, и в некоторых случаях, галогенированных строительных блоков каждого соединения по изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид имеет период полураспада, который позволяет его диагностическое и/или терапевтическое медицинское применение. В частности, период полураспада составляет от 1 минуты до 100 дней.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид имеет энергию распада, которая позволяет использовать его в диагностических и/или терапевтических медицинских целях. В частности, для γ -излучающих изотопов, энергия распада составляет от 0,004 до 10 МэВ, предпочтительно, от 0,05 до 4 МэВ, для диагностического применения. Для изотопов, излучающих позитроны, энергия распада составляет от 0,6 до 13 МэВ, предпочтительно, от 1 до 6 МэВ, для диагностического применения. Для изотопов, испускающих частицы, энергия распада составляет от 0,04 до 10 МэВ, предпочтительно, от 0,4 до 7 МэВ, для терапевтического применения.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид производят промышленно для медицинского применения. В частности, радионуклид доступен в качестве GMP.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, дочерний(ие) нуклид(ы) после радиоактивного распада радионуклида совместимы с диагностическим и/или терапевтическим медицинским применением. Более того, дочерние нуклиды либо стабильны, либо продолжают распадаться таким образом, что это не мешает или даже способствует диагностическому и/или терапевтическому медицинскому применению. Типовые радионуклиды, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением, хорошо известны специалисту в данной области

техники и включают, но не ограничены ими, следующие: ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{24}Na , ^{28}Mg , ^{31}Si , ^{32}P , ^{33}P , ^{38}S , $^{34\text{m}}\text{Cl}$, ^{38}Cl , ^{39}Cl , ^{37}Ar , ^{41}Ar , ^{44}Ar , ^{42}K , ^{43}K , ^{44}K , ^{45}K , ^{47}Ca , ^{43}Sc , ^{44}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$, ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{49}Sc , ^{45}Ti , ^{47}V , ^{48}V , ^{48}Cr , ^{49}Cr , ^{51}Cr , ^{51}Mn , ^{52}Mn , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{56}Mn , ^{52}Fe , ^{59}Fe , ^{55}Co , ^{61}Co , $^{62\text{m}}\text{Co}$, ^{56}Ni , ^{57}Ni , ^{65}Ni , ^{66}Ni , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{62}Zn , ^{63}Zn , ^{69}Zn , $^{69\text{m}}\text{Zn}$, $^{71\text{m}}\text{Zn}$, ^{72}Zn , ^{65}Ga , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{70}Ga , ^{72}Ga , ^{73}Ga , ^{66}Ge , ^{67}Ge , ^{69}Ge , ^{71}Ge , ^{75}Ge , ^{77}Ge , ^{78}Ge , ^{69}As , ^{70}As , ^{71}As , ^{72}As , ^{74}As , ^{76}As , ^{77}As , ^{78}As , ^{70}Se , ^{72}Se , ^{73}Se , $^{73\text{m}}\text{Se}$, ^{81}Se , $^{81\text{m}}\text{Se}$, ^{83}Se , ^{74}Br , $^{74\text{m}}\text{Br}$, ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{80}Br , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{82}Br , ^{83}Br , ^{84}Br , ^{74}Kr , ^{76}Kr , ^{77}Kr , ^{79}Kr , ^{85}Kr , ^{87}Kr , ^{88}Kr , ^{78}Rb , ^{79}Rb , ^{81}Rb , ^{82}Rb , ^{84}Rb , $^{84\text{m}}\text{Rb}$, ^{86}Rb , ^{88}Rb , ^{89}Rb , ^{80}Sr , ^{81}Sr , ^{82}Sr , ^{83}Sr , $^{85\text{m}}\text{Sr}$, ^{87}Sr , ^{91}Sr , ^{92}Sr , ^{84}Y , ^{85}Y , $^{85\text{m}}\text{Y}$, ^{86}Y , $^{86\text{m}}\text{Y}$, ^{87}Y , $^{87\text{m}}\text{Y}$, ^{90}Y , $^{90\text{m}}\text{Y}$, $^{91\text{m}}\text{Y}$, ^{92}Y , ^{93}Y , ^{94}Y , ^{95}Y , ^{86}Zr , ^{87}Zr , ^{89}Zr , ^{97}Zr , ^{88}Nb , ^{89}Nb , $^{89\text{m}}\text{Nb}$, ^{90}Nb , ^{92}Nb , ^{95}Nb , $^{95\text{m}}\text{Nb}$, ^{96}Nb , ^{97}Nb , $^{98\text{m}}\text{Nb}$, ^{101}Mo , ^{102}Mo , ^{90}Mo , $^{91\text{m}}\text{Mo}$, $^{93\text{m}}\text{Mo}$, ^{99}Mo , ^{101}Tc , ^{104}Tc , ^{93}Tc , $^{93\text{m}}\text{Tc}$, ^{94}Tc , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{96}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{103}Ru , ^{105}Ru , ^{94}Ru , ^{95}Ru , ^{97}Ru , ^{100}Rh , $^{101\text{m}}\text{Rh}$, ^{105}Rh , $^{106\text{m}}\text{Rh}$, ^{107}Rh , ^{97}Rh , $^{97\text{m}}\text{Rh}$, ^{99}Rh , $^{99\text{m}}\text{Rh}$, ^{100}Pd , ^{101}Pd , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{111}Pd , $^{111\text{m}}\text{Pd}$, ^{112}Pd , ^{98}Pd , ^{99}Pd , ^{101}Ag , ^{103}Ag , ^{104}Ag , $^{104\text{m}}\text{Ag}$, ^{105}Ag , ^{106}Ag , $^{106\text{m}}\text{Ag}$, ^{111}Ag , ^{112}Ag , ^{113}Ag , ^{115}Ag , ^{104}Cd , ^{105}Cd , ^{107}Cd , ^{111}Cd , ^{115}Cd , $^{115\text{m}}\text{Cd}$, ^{117}Cd , $^{117\text{m}}\text{Cd}$, ^{118}Cd , ^{107}In , $^{108\text{m}}\text{In}$, ^{109}In , ^{110}In , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{111}In , ^{112}In , ^{113}In , $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{115\text{m}}\text{In}$, $^{116\text{m}}\text{In}$, ^{117}In , $^{117\text{m}}\text{In}$, $^{119\text{m}}\text{In}$, ^{108}Sn , ^{109}Sn , ^{110}Sn , ^{111}Sn , ^{117}Sn , ^{121}Sn , $^{123\text{m}}\text{Sn}$, ^{125}Sn , ^{127}Sn , ^{128}Sn , ^{115}Sb , ^{116}Sb , $^{116\text{m}}\text{Sb}$, ^{117}Sb , $^{118\text{m}}\text{Sb}$, ^{119}Sb , ^{120}Sb , $^{120\text{m}}\text{Sb}$, ^{122}Sb , ^{126}Sb , $^{126\text{m}}\text{Sb}$, ^{127}Sb , ^{128}Sb , $^{128\text{m}}\text{Sb}$, ^{129}Sb , $^{129\text{m}}\text{Sb}$, ^{130}Sb , ^{131}Sb , ^{114}Te , ^{116}Te , ^{117}Te , ^{118}Te , ^{119}Te , $^{119\text{m}}\text{Te}$, ^{121}Te , ^{127}Te , ^{129}Te , $^{129\text{m}}\text{Te}$, ^{131}Te , $^{131\text{m}}\text{Te}$, ^{132}Te , ^{133}Te , $^{133\text{m}}\text{Te}$, ^{134}Te , ^{118}I , ^{119}I , ^{120}I , $^{120\text{m}}\text{I}$, ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{126}I , ^{128}I , ^{130}I , ^{131}I , ^{132}I , $^{132\text{m}}\text{I}$, ^{133}I , ^{134}I , ^{135}I , ^{120}Xe , ^{121}Xe , ^{122}Xe , ^{123}Xe , ^{125}Xe , ^{127}Xe , ^{133}Xe , $^{133\text{m}}\text{Xe}$, ^{135}Xe , $^{135\text{m}}\text{Xe}$, ^{138}Xe , ^{125}Cs , ^{127}Cs , ^{129}Cs , ^{130}Cs , ^{131}Cs , ^{132}Cs , ^{134}Cs , ^{135}Cs , ^{136}Cs , ^{138}Cs , ^{124}Ba , ^{126}Ba , ^{127}Ba , ^{128}Ba , ^{129}Ba , $^{129\text{m}}\text{Ba}$, ^{131}Ba , $^{131\text{m}}\text{Ba}$, ^{133}Ba , ^{135}Ba , ^{139}Ba , ^{140}Ba , ^{141}Ba , ^{142}Ba , ^{129}La , ^{131}La , ^{132}La , ^{133}La , ^{135}La , ^{140}La , ^{141}La , ^{142}La , ^{143}La , ^{130}Ce , ^{132}Ce , ^{133}Ce , $^{133\text{m}}\text{Ce}$, ^{134}Ce , ^{135}Ce , ^{137}Ce , $^{137\text{m}}\text{Ce}$, ^{141}Ce , ^{143}Ce , ^{146}Ce , ^{134}Pr , $^{134\text{m}}\text{Pr}$, ^{136}Pr , ^{137}Pr , $^{138\text{m}}\text{Pr}$, ^{139}Pr , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{144}Pr , ^{145}Pr , ^{146}Pr , ^{147}Pr , ^{135}Nd , ^{136}Nd , ^{137}Nd , ^{138}Nd , ^{139}Nd , $^{139\text{m}}\text{Nd}$, ^{140}Nd , ^{141}Nd , ^{147}Nd , ^{149}Nd , ^{151}Nd , ^{152}Nd , ^{141}Pm , ^{148}Pm , $^{148\text{m}}\text{Pm}$, ^{149}Pm , ^{150}Pm , ^{151}Pm , ^{140}Sm , ^{141}Sm , $^{141\text{m}}\text{Sm}$, ^{142}Sm , ^{153}Sm , ^{155}Sm , ^{156}Sm , ^{145}Eu , ^{146}Eu , ^{147}Eu , ^{150}Eu , $^{152\text{m}}\text{Eu}$, ^{154}Eu , ^{156}Eu , ^{157}Eu , ^{158}Eu , ^{159}Eu , ^{145}Gd , ^{146}Gd , ^{147}Gd , ^{149}Gd , ^{159}Gd , ^{147}Tb , ^{148}Tb , ^{149}Tb , ^{150}Tb , ^{151}Tb , ^{152}Tb , ^{153}Tb , ^{154}Tb , $^{154\text{m}}\text{Tb}$, ^{155}Tb , ^{156}Tb , $^{156\text{m}}\text{Tb}$, ^{161}Tb , ^{163}Tb , ^{151}Dy , ^{152}Dy , ^{153}Dy , ^{155}Dy , ^{157}Dy , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{154}Ho , ^{155}Ho , ^{156}Ho , ^{157}Ho , $^{158\text{m}}\text{Ho}$, ^{159}Ho , ^{161}Ho , ^{162}Ho , $^{162\text{m}}\text{Ho}$, ^{164}Ho , $^{164\text{m}}\text{Ho}$, ^{166}Ho , ^{167}Ho , ^{156}Er , ^{157}Er , ^{158}Er , ^{159}Er , ^{160}Er , ^{161}Er , ^{163}Er , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{171}Er , ^{172}Er , ^{161}Tm , ^{162}Tm , ^{163}Tm , ^{165}Tm , ^{166}Tm , ^{167}Tm , ^{172}Tm , ^{173}Tm , ^{175}Tm , ^{162}Yb , ^{163}Yb , ^{164}Yb , ^{166}Yb , ^{167}Yb , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{177}Yb , ^{178}Yb , ^{167}Lu , ^{169}Lu , ^{170}Lu , ^{171}Lu , ^{172}Lu , $^{176\text{m}}\text{Lu}$, ^{177}Lu , ^{178}Lu , $^{178\text{m}}\text{Lu}$, ^{179}Lu , ^{168}Hf , ^{170}Hf , ^{173}Hf , $^{177\text{m}}\text{Hf}$, $^{179\text{m}}\text{Hf}$, $^{180\text{m}}\text{Hf}$, ^{181}Hf , $^{182\text{m}}\text{Hf}$, ^{183}Hf , ^{184}Hf , ^{172}Ta , ^{173}Ta , ^{174}Ta , ^{175}Ta , ^{176}Ta , ^{177}Ta , ^{178}Ta , ^{180}Ta , $^{182\text{m}}\text{Ta}$, ^{183}Ta , ^{184}Ta , ^{185}Ta , ^{186}Ta , ^{174}W , ^{175}W , ^{177}W , ^{178}W , ^{179}W , ^{187}W , ^{190}W , ^{177}Re , ^{178}Re , ^{179}Re , ^{181}Re , ^{182}Re , $^{182\text{m}}\text{Re}$, ^{184}Re , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{188\text{m}}\text{Re}$, ^{189}Re , $^{190\text{m}}\text{Re}$, ^{180}Os , ^{181}Os , ^{182}Os , ^{183}Os , $^{183\text{m}}\text{Os}$, ^{191}Os , ^{193}Os , ^{196}Os , ^{182}Ir , ^{183}Ir , ^{184}Ir , ^{185}Ir , ^{186}Ir , $^{186\text{m}}\text{Ir}$, ^{187}Ir , ^{188}Ir , ^{189}Ir , ^{190}Ir , ^{194}Ir , ^{195}Ir , $^{195\text{m}}\text{Ir}$, $^{196\text{m}}\text{Ir}$, ^{184}Pt , ^{186}Pt , ^{187}Pt , ^{188}Pt , ^{189}Pt , ^{191}Pt , ^{195}Pt , ^{197}Pt , $^{197\text{m}}\text{Pt}$, ^{199}Pt , ^{200}Pt , ^{202}Pt , ^{186}Au , ^{190}Au , ^{191}Au , ^{192}Au , ^{193}Au , ^{194}Au , ^{196}Au , $^{196\text{m}}\text{Au}$, ^{198}Au , $^{198\text{m}}\text{Au}$, ^{199}Au , ^{200}Au , $^{200\text{m}}\text{Au}$, ^{190}Hg , ^{191}Hg , ^{192}Hg , ^{193}Hg , ^{195}Hg , $^{195\text{m}}\text{Hg}$, ^{197}Hg , $^{197\text{m}}\text{Hg}$, ^{199}Hg , ^{203}Hg , ^{194}Tl , $^{194\text{m}}\text{Tl}$, ^{195}Tl , ^{196}Tl , $^{196\text{m}}\text{Tl}$, ^{197}Tl , ^{198}Tl , $^{198\text{m}}\text{Tl}$, ^{199}Tl , ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl , ^{194}Pb , ^{195}Pb , ^{196}Pb , $^{197\text{m}}\text{Pb}$, ^{198}Pb , ^{199}Pb , $^{199\text{m}}\text{Pb}$, ^{200}Pb , ^{201}Pb , $^{202\text{m}}\text{Pb}$, ^{203}Pb , ^{204}Pb , ^{209}Pb , ^{211}Pb , ^{212}Pb , ^{214}Pb , ^{200}Bi ,

^{200m}Bi , ^{201}Bi , ^{202}Bi , ^{203}Bi , ^{204}Bi , ^{205}Bi , ^{206}Bi , ^{210}Bi , ^{212}Bi , ^{212m}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{200}Po , ^{201}Po , ^{202}Po , ^{203}Po , ^{204}Po , ^{205}Po , ^{206}Po , ^{207}Po , ^{205}At , ^{206}At , ^{207}At , ^{208}At , ^{209}At , ^{210}At , ^{211}At , ^{208}Rn , ^{209}Rn , ^{210}Rn , ^{211}Rn , ^{212}Rn , ^{221}Rn , ^{222}Rn , ^{223}Rn , ^{212}Fr , ^{222}Fr , ^{223}Fr , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{225}Ra , ^{227}Ra , ^{230}Ra , ^{224}Ac , ^{225}Ac , ^{226}Ac , ^{228}Ac , ^{229}Ac , ^{226}Th , ^{227}Th , ^{231}Th , ^{233}Th , ^{234}Th , ^{236}Th , ^{227}Pa , ^{228}Pa , ^{229}Pa , ^{230}Pa , ^{232}Pa , ^{233}Pa , ^{234}Pa , ^{235}Pa , ^{229}U , ^{230}U , ^{231}U , ^{237}U , ^{239}U , ^{240}U , ^{242}U , ^{231}Np , ^{232}Np , ^{233}Np , ^{234}Np , ^{236m}Np , ^{238}Np , ^{239}Np , ^{240}Np , ^{241}Np , ^{232}Pu , ^{235}Pu , ^{237}Pu , ^{243}Pu , ^{245}Pu , ^{246}Pu , ^{235}Am , ^{237}Am , ^{238}Am , ^{239}Am , ^{240}Am , ^{242}Am , ^{244}Am , ^{244m}Am , ^{245}Am , ^{246}Am , ^{246m}Am , ^{247}Am , ^{239}Cm , ^{240}Cm , ^{241}Cm , ^{251}Cm , ^{245}Bk , ^{246}Bk , ^{248}Bk , ^{250}Bk , ^{251}Bk , ^{244}Cf , ^{245}Cf , ^{246}Cf , ^{247}Cf , ^{253}Cf , ^{255}Cf , ^{249}Es , ^{250}Es , ^{250m}Es , ^{251}Es , ^{253}Es , ^{254m}Es , ^{255}Es , ^{256m}Es , ^{250}Fm , ^{251}Fm , ^{252}Fm , ^{254}Fm , ^{255}Fm , ^{255}Md , ^{256}Md , ^{257}Md , ^{259}No . Их свойства описаны более подробно, например, в *Nuclear Data Sheets* (Elsevier, Amsterdam, NL).

В варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид используют для диагностики. Предпочтительно, радиоактивный изотоп выбран из группы, но не ограничен ими, включающей ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{51}Mn , ^{52}Mn , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{94m}Tc , ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{177}Lu , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{149}Tb , ^{123}I , ^{124}I и ^{125}I . Более предпочтительно, радионуклид выбран из группы, включающей ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{111}In , ^{152}Tb , ^{155}Tb и ^{203}Pb . Даже более предпочтительно, радионуклид представляет собой ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{111}In и ^{203}Pb . Однако специалист в данной области техники должен признавать, что применение указанного радионуклида не ограничено диагностическими целями, но охватывает их применение в терапии и терагностике при конъюгации с соединением по изобретению.

В варианте осуществления настоящего изобретения, радионуклид используют для терапии. Предпочтительно, радиоактивный изотоп выбран из группы, включающей ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{111}In , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{226}Th , ^{227}Th , ^{131}I и ^{211}At . Более предпочтительно, радиоактивный изотоп выбран из группы, включающей ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac и ^{227}Th . Даже более предпочтительно, радионуклид выбран из группы, включающей ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{225}Ac и ^{227}Th . Однако специалист в данной области техники должен признавать, что применение указанного радионуклида не ограничено терапевтическими целями, но охватывает их применение в диагностике и терагностике при конъюгации с соединением по изобретению.

Хелаторы, в принципе полезные и/или подходящие для практического применения настоящего изобретения, включая диагностику и/или терапию заболевания, известны специалисту в данной области техники. Множество соответствующих хелаторов доступно и обсуждается, например, в Banerjee et al. (Banerjee, et al., *Dalton Trans*, **2005**, 24: 3886) и представленных там ссылках (Price, et al., *Chem Soc Rev*, **2014**, 43: 260; Wadas, et al., *Chem Rev*, **2010**, 110: 2858). Такие хелаторы включают, но не ограничены ими, линейные, циклические, макроциклические, тетрапиридиновые, N3S, N2S2 и N4 хелаторы, раскрытые в US 5,367,080 A, US 5,364,613 A, US, 5,021,556 A, US 5,075,099 A и US 5,886,142 A.

Типовые хелаторы и их производные включают, но не ограничены ими, AAZTA, BAT, CDTA, DTA, DTPA, CY-DTA, DTCBP, СТА, циклам, циклен, ТЕТА, саркофагин,

СРТА, ТЕАМА, DO3A, DO2A, TRITA, DATA, DFO, DATA(M), DATA(P), DATA(Ph), DATA(PPh), DEDPA, H4octapa, H2dedpa, H5decapa, H2azapa, H2CHX-DEDPA, DFO-Chx-MAL, DFO-p-SCN, DFO-1AC, DFO-BAC, p-SCN-BH-DFO, DFO-pPhe-NCS, DFO-HOPO, DFC, дифосфин, DOTA, DOTAGA, DOTA-MFCO, DOTAM-моно-кислоту, нитро-DOTA, нитро-PA-DOTA, p-NCS-Bz-DOTA, PA-DOTA, DOTA-NCS, DOTA-NHS, CB-DO2A, PCTA, p-NH₂-BH-PCTA, p-SCN-BH-PCTA, p-SCN-BH-DOTA, DOTMA, NB-DOTA, H4NB-DOTA, H4TCE-DOTA, HOPO, 2,3-HOPO, 3,4,3-(Li-1,2-HOPO), TREN(Me-3,2-HOPO), TCE-DOTA, DOTP, DOXP, p-NCS-DOTA, p-NCS-TRITA, TRITA, TETA, 3p-C-DEPA, 3p-C-DEPA-NCS, p-NH₂-BN-OXO-DO3A, p-SCN-BN-TCMC, TCMC, 4-аминобутил-DOTA, азидо-моно-амид-DOTA, BCN-DOTA, бутин-DOTA, BCN-DOTA-GA, DOA3P, DO2a2p, DO2A(транс-H2do2a), H2DO2A, H2ODO2A, DO3A, DO3A-тиол, DO3AM-уксусную кислоту, DO2AP, CB-DO2A, C3B-DO2A, HP-DO3A, DOTA-NHS-сложный эфир, малеимид-DOTA-GA, малеимидо-моно-аминд-DOTA, малеимид-DOTA, NH₂-DOTA-GA, NH₂-PEG4-DOTA-GA, GA, p-NH₂-BH-DOTA, p-NO₂-BH-DOTA, p-SCN-BH-DOTA, p-SCN-Bz-DOTA, TA-DOTA, TA-DOTA-GA, OTTA, DOXP, TSC, DTC, DTCBP, PTSM, ATSM, H2ATSM, H2PTSM, Dp44mT, DpC, Bp44mT, QT, гибрид тиополукарбазон-бензотиазол, тиополукарбазон-стирилпиридин тетраденатные лиганды H₂L²⁻⁴, HBED, HBED-CC, dmHBED, dmENPG, HBED-nn, SHBED, Br-Me2HBED, ВРСА, HEHA, BF-HEHA, деферипрон, THP, HYNIC (2-гидразиноникотинамид), NHS-HYNIC, HYNIC-Kp-DPPB, HYNIC-Ko-DPPB, (HYNIC)(трицин)2, (HYNIC)(EDDA)Cl, p-EDDHA, AIM, AIM A, IAM B, МАМА, МАМА-DGal, МАМА-MGal, МАМА-DA, МАМА-HAD, макропа, макропаквин, макроквин-SO₃, NxS4-x, N2S2, N3S, N4, MAG3B, NOTA, NODAGA, SCN-Bz-NOTA-R, NOT-P (NOTMP), MA-NOTMP, NOTAM, p-NCS-NOTA, TACN, TACN-TM, NETA, NETA-моноамин, p-SCN-PhPr-NE3TA, C-NE3TA-NCS, C-NETA-NCS, 3p-C-NETA, NODASA, NOPO, NODA, NO2A, N-бензил-NODA, C-NOTA, BCNOT-моноамин, малеимидо-моно-амид-NOTA, NO2A-азид, NO2A-бутин, NO2AP, NO3AP, N-NOTA, оксо-DO3A, p-NH₂-BH-NOTA, p-NH₂-BH-оксо-DO3A, p-NO₂-BH-циклен, p-SCN-BH-NOTA, p-SCN-BH-оксо-DO3A, TRAP, PEPA, BF-PEPA, пикап, пикап2A, пикап1A1Bn, пикап2Bn, SarAr-R, DiAmSar, AmBaSar-R, siamSar, Sar, Tachpyr, tachpyr-(6-Me), TAM A, TAM B, TAME, TAME-HeX, THP-Ph-NCS, THP-NCS, THP-TATE, NTP, H3THP, THPN, CB-TE2A, PCB-TE1A1P, TETA-NHS, СРТА, СРТА-NHS, CB-TE1K1P, CB-TE2A, TE2A, H2CB-TE2A, TE2P, CB-TE2P, MM-TE2A, DM-TE2A, 2C-TETA, 6C-TETA, BAT, BAT-6, NHS-BAT сложный эфир, SSBAT, SCN-CHX-A-DTPA-P, SCN-TETA, TMT-амин, p-BZ-HTCPP, DCMC, DEPA, H2ATSM, PCBA, PИH, где

2,3-HOPO расшифровывается как 3-гидроксипиридин-2-он,

2C-TETA расшифровывается как [4,8,11-трис-карбоксиметил-12-(4-изотиоцианато-бензил)-1,4,8,11тетрааза-циклотетрадец-1-ил]-уксусная кислота,

3p-C-DEPA расшифровывается как 2-[(карбоксиметил)][5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота,

3p-C-DEPA-NCS расшифровывается как 2-[(карбоксиметил)][5-(4-тиоцианатофенил-1-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)амино]уксусная кислота,

3p-C-NE3TA-NCS расшифровывается как {4-[2-(бис-карбоксиметиламино)-5-(4-изотиоцианатофенил) пентил]-7-карбоксиметил[1,4,7]триазонан-1-ил}уксусная кислота,

3p-C-NETA расшифровывается как {4-[2-(бис-карбоксиметиламино)-5-(4-нитрофенил)пентил]-7-карбоксиметил[1,4,7] триазонан-1-ил}уксусная кислота,

4-аминобутил-DOТА расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-трис(уксусная кислота)-10-(4-аминобутил)ацетамид,

$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -хелаторы расшифровывается как би- или тридентатные хелаторы, способные образовывать стабильные комплексы с фрагментами трикарбонила технеция,

AAZTA расшифровывается как 6-амино-6-метилпергидро-1,4-дiazепин-N, N',N'',N'''-тетрауксусная кислота,

AmBaSar расшифровывается как 4-((8-амино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6,6,6]ейкозан-1-иламино) метил)бензойная кислота,

ATSM расшифровывается как диацетил-бис(N4-метилтиополукарбазон),

азидо-моно-амид-DOТА расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-трис(уксусная кислота)-10-(азидопротил этилацетамид),

BAT расшифровывается как 3,15,27-триамино-7,19,31-тригидрокси-10,22,34-триметил-1,13,25-триокса-7,19,31-триаза-циклогексатриаконта-9,21,33-триен-2,8,14,20,26,32-гексаон,

BCN-DOТА-GA расшифровывается как 2,2',2''-(10-(4-((2-(((1R,8S,9S)-бицикло[6,1,0]нон-4-ун-9-илметокси)карбонил)амино)этил)амино)-1-карбоксо-4-охобутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

BF-HEHA расшифровывается как 3-(4-изотиоцианатобензил)-1,2,7,10,13-гексаазациклооктадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусная кислота,

BF-PEPA расшифровывается как 2-(4-тиоцианатобензоил)-1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N, N',N'',N''',N''''-пентауксусная кислота,

Bp44mT расшифровывается как 2-бензоилпиридин-4,4-диметил-3-тиополукарбазон,

BPCA расшифровывается как бипиридин-хелатор,

Bp-Me2HBED расшифровывается как N-(2-гидрокси-3,5-диметилбензил)-Ar'-(2-гидрокси-5-(бромацетамидо)бензил)этилендиамин-N,- N'-диуксусная кислота,

бутин-DOТА расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-трис(уксусная кислота)-10-(3-бутинилацетамид),

CB-DO2A расшифровывается как 4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазабицикло[5,5,2]тетрадекан,

CB-TE1A1P расшифровывается как (1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6,6,6]ейкозан),

CB-TE1K1P расшифровывается как 6-амино-2-(11-фосфонометил-1,4,8,11-тетрааза-

бицикло[6,6,2]гексадец-4-ил)-гексановая кислота,
 СВ-TE2A расшифровывается как 4,11-бис-(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6,6,2]-гексадекан,
 СВ-TE2P расшифровывается как 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,8-ди(метанфосфоновая кислота),
 CDTA расшифровывается как транс-1,2-диаминоциклогексан-N, N,N',N'-тетрауксусная кислота,
 СНХ-А"-ДТРА расшифровывается как [(2-{[2-(бис-карбоксиметил-амино)-циклогексил]-карбоксиметил-амино}-этил)-карбоксиметил-амино]-уксусная кислота,
 С-NOTA расшифровывается как [4,7-бис-карбоксиметил-2-(4-нитро-бензил)-[1,4,7]триазонан-1-ил]-уксусная кислота,
 СРТА расшифровывается как 4-((1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1-ил)метил)бензойная кислота,
 циклам расшифровывается как 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан,
 циклен расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан,
 СУ-ДТА расшифровывается как транс-1,2-диаминоциклогексан-N, N,N',N'-тетрауксусная кислота, моногидрат,
 DATA расшифровывается как [4-карбоксиметил-6-(карбоксиметил-метил-амино)-6-метил-[1,4]дiazепан-1-ил]-уксусная кислота,
 DСМС расшифровывается как 1,7-бис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклодокан,
 деферипрон (также называемый DMHP, CP20, L1) расшифровывается как 3-гидрокси-1,2-диметил-4(1H)-пиридон,
 DEPA расшифровывается как 7-[2-(бис-карбоксиметиламино)-этил]-4,10-бис-карбоксиметил-1,4,7,10-тетрааза-циклододец-1-ил-уксусная кислота,
 DEPA расшифровывается как диэтилентриаминпентауксусная кислота,
 DFO расшифровывается как группы хелаторов типа Десферала или Десферриоксамина, химическим наименованием неограничивающего примера является N-[5-({3-[5-(Ацетил-гидрокси-амино)-пентилкарбамоил]-пропионил}-гидрокси-амино)-пентил]-N'--(5-амино-пентил)-N'-гидрокси-сукцинамид,
 DFO-ВАС расшифровывается как бромацетил-десферриоксамин,
 DFO-НОРО расшифровывается как N1-гидрокси-N1-(5-(4-(гидрокси(5-(1-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамидо)пентил)амино)-4-оксобутанамидо)пентил)-N4-(5-(Nгидроксиацетамидо)пентил)сукцинамид,
 DFO-pPhe-NCS (=p-SCN-Вн-DFO) расшифровывается как 1-(4-изотиоцианатофенил)-3-[6,17-дигидрокси-7,10,18,21-тетраоксо-27-(N-ацетилгидроксиламино)-6,11,17,22-тетраазагептаэйкозин]тиомочевина,
 DiAmSar расшифровывается как 1,8-диамино-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6,6,6]ейкозан,
 dmENPG расшифровывается как N, N-8-этилен-бис(о-гидроксифенилглицин)

диметиловый эфир,

dmHBED расшифровывается как N, N*-бис(о-гидроксibenзил)этилендиамин диуксусная кислота,

DM-TE2A расшифровывается как 1,8-N, N'-бис-(карбоксиметил)-4,11-N'',N'''-бис-(метил)-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан,

DO2A расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диуксусная кислота,

DO2AP расшифровывается как 4-[фосфорилметил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диуксусная кислота,

DO2a2p расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-бис(уксусная кислота)-4,10-бис(метиленфосфоновая кислота),

DO3A расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусная кислота,

DO3AM-уксусная кислота расшифровывается как 2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусная кислота,

DO3AP расшифровывается как 7-[фосфорилметил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,10-триуксусная кислота,

DO3A-тиол расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-трис(уксусная кислота)-10-(2-тиоэтил)ацетамид,

DOTA (также называемый тетраксетан) расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота,

DOTAGA расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота,

DOTAM (также называемый TCMC) расшифровывается как 1,4,7,10-тетраакис[карбамоилметил]-1,4,7,10-тетрациклодекан,

DOTAM-моно-кислота расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-три(карбамоилметил)-10-уксусная кислота,

DOTA-NCS расшифровывается как [4,7,10-трис-карбоксиметил-6-(4-изотиоцианато-бензил)-1,4,7,10тетрааза-циклододец-1-ил]-уксусная кислота,

DOTA-NHS расшифровывается как [4,10-бис-карбоксиметил-7-(2,5-диоксопирролидин-1-илоксикарбонилметил)-1,4,7,10тетрааза-циклододец-1-ил]-уксусная кислота,

DOTA-NHS-сложный эфир расшифровывается как 2,2',2''-(10-(2-((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

DOTMA расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метилен фосфоновая кислота),

DOTP расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метилен фосфоновая кислота),

DOXP расшифровывается как (ди-2-пиридилкетон-4,4-диметил-3-тиополукарбазон,

Dr44mT расшифровывается как 2-(ди-2-пиридинилметил)-N, N-диметил-гидразинкарботиоамид, ди-2-пиридилкетон-4,4,-диметил-3-тиополукарбазон,

DrC расшифровывается как ди-2-пиридилкетон-4-циклогексил-4-метил-3-тиополукарбазон,

DTC расшифровывается как диэтилдитиокарбамат,

DTPA расшифровывается как диэтиленстриаминпентауксусная кислота,

EDDA расшифровывается как этилендиаминдиуксусная кислота,

FSC (также называемый фузарин C) расшифровывается как 3,15,27-триамино-7,19,31-тригидрокси-10,22,34-триметил-1,13,25-триокса-7,19,31-триаза-циклогексатриаконта-9,21,33-триен-2,8,14,20,26,32-гексаон,

H2ATSM расшифровывается как 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1-(метанфосфоновая кислота)-8-(метанкарбоновая кислота),

H2CB-TE2A расшифровывается как 4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6,6,2]гексадекан,

H2CHX-DEDPA расшифровывается как N, N'-(6-карбокси-2-пиридилметил)-N, N'-диуксусная кислота-1,2-диаминоэтан,

H2dedpa расшифровывается как 1,2-[[6-(карбоксилато)пиридин-2-ил}метиламино]этан,

H2DO2A расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диуксусная кислота,

H2ODO2A расшифровывается как 1-окса-4,7,10-триазациклододекан-4,10-диуксусная кислота,

H2PTSM расшифровывается как пирувальдегид бис(метилтиополукарбазон),

H4октара расшифровывается как N, N'-(6-карбокси-2-пиридилметил)-N, N'-диуксусная кислота-1,2-диаминоэтан,

HBED расшифровывается как бис(2-гидроксибензил) этилендиаминдиуксусная кислота,

HBED-CC расшифровывается как N, N'-бис[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-N, N'-диуксусная кислота,

HEHA расшифровывается как 1,4,7,10,13,16-гексаазациклооктадекан-N, N',N'',N''',N''''-гексауксусная кислота,

HOPO расшифровывается как группа хелаторов типа октадентатного гидроксипиридинона,

HP-DO3A расшифровывается как 2,2',2''-[10-(2-гидроксипропил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил]триуксусная кислота,

HYNIC расшифровывается как 6-гидразино-никотиновая кислота,

HYNIC-Co-DPPB расшифровывается как N-ε-(2-(дифенилфосфино)бензоил)-N-α-(6-(2-(2-Сульфонатобензальдегид)гидразино)никотинил)лизин метиловый эфир,

HYNIC-Kp-DPPB расшифровывается как N-ε-(4-(дифенилфосфино)бензоил)-N-α-(6-(2-(2-сульфонатобензальдегид)гидразино)никотинил)лизин метиловый эфир,

макропа расшифровывается как N, N'-бис[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-4,13-диаза-18-краун,

MAG3 расшифровывается как (N-гидроксисукцинимидил S-ацетилмеркаптоацетилтриглицинат,

малеимид-DOТА расшифровывается как 2,2',2''-(10-(1-карбокси-4-((2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

малеимид-DOТА-GA расшифровывается как 2,2',2''-(10-(1-карбокси-4-((2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

малеимидо-моно-амид-NOТА расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-1,4-бис-уксусная кислота-7-малеимидоэтилацетамид,

малеимидо-моно-амин-DOТА расшифровывается как 1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7-трис-уксусная кислота-10-малеимидоэтилацетамид,

МАМА расшифровывается как моноамин-моноамид дитиол,

МАМА-DA расшифровывается как N-[[[(2-меркаптоэтил)амино]карбонил]метил]-N-(2-меркаптоэтил)-6-аминододекановая кислота,

МАМА-NA расшифровывается как N-[[[(2-меркаптоэтил)амино]карбонил]метил]-N-(2-меркаптоэтил)-6-аминогексановая кислота,

МАМА-NAD расшифровывается как N-[[[(2-меркаптоэтил)амино]карбонил]метил]-N-(2-меркаптоэтил)-6-аминогексадекановая кислота,

МА-NOTMP расшифровывается как метиламинотриазаациклононан триметилфосфинат,

MM-TE2A расшифровывается как 1,8-N,N'-бис-(карбоксиметил)-4-N''-(метил)-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекан,

N2S2 расшифровывается как N, N'-бис-(2-амино-этил)-пропан-1,3-диамин,

N3OA расшифровывается как 4,7,10-трис(карбамоилметил)-4,7,10-триаза-12-краун-эфир,

N3S расшифровывается как (сульфанилиденегидразинилиден)азанид,

N4 расшифровывается как N, N'-бис-(2-амино-этил)-пропан-1,3-диамин,

NB-DOТА расшифровывается как {4-[2-(бис-карбоксиметил-амино)-этил]-7-карбоксиметил-[1,4,7]триазонан-1-ил}-уксусная кислота,

N-бензил-NODA расшифровывается как 1-бензил-1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота,

NE3TA расшифровывается как {4-карбоксиметил-7-[2-(карбоксиметил-амино)-этил]-[1,4,7]триазонан-1-ил}-уксусная кислота,

NETA расшифровывается как {4-[2-(бис-карбоксиметил-амино)-этил]-7-карбоксиметил-[1,4,7]триазонан-1-ил}-уксусная кислота,

NH2-DOТА-GA расшифровывается как 2,2',2''-(10-(4-((2-аминоэтил)амино)-1-

карбокси-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

NH2-PEG4-DOTA-GA расшифровывается как 2,2',2''-(10-(1-амино-19-карбокси-16-оксо-3,6,9,12-тетраокса-15-азанонадекан-19-ил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

NHS-BAT сложный эфир расшифровывается как N-гидроксисукцинимидовый эфир 6-(4'-(4''- карбоксифеноксид)бутил)-2,10-димеркапто-2,10-диметил-4,8-дiazундекан,

NHS-HYNIC расшифровывается как N-гидроксисукцинимидил гидразино никотинат гидрохлорид,

нитро-DOTA расшифровывается как 2-(g-нитробензил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота,

нитро-PA-DOTA расшифровывается как α-(2-(g-нитрофенил)этил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1-уксусная-4,7,10-трис(метилуксусная) кислота,

NO2A расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-N,N',N''-триуксусная кислота,

NO2A-азид расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-1,4-бис(уксусная кислота)-7-(3-азидопропилацетамид),

NO2A-бутин расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-1,4-бис(уксусная кислота)-7-(3-бутинилацетамид),

NO2AP расшифровывается как триазаациклононан,

NO3AP расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-N-глутаровая кислота-N',N''-диуксусная кислота,

NODA расшифровывается как 4,10- бис(карбамоилметил)-4,10-диаза-12-краун-эфир,

NODAGA расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-N-глутаровая кислота-N',N''-диуксусная кислота,

NODA-MPAA расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-1,4-диацетат-метилфенилуксусная кислота,

NOPO расшифровывается как 3-{[4,7-Бис-(гидрокси-гидроксиметил-фосфиноилметил)-[1,4,7]триазонан-1-илметил]-гидрокси-фосфиноил}-пропионовая кислота

NOTA расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононантриуксусная кислота,

NOTAM расшифровывается как 2,2',2''-(1,4,7-триазаациклононан-1,4,7-триил)триацетамид,

NOTA-NHS расшифровывается как 3-гидрокси-2-оксопиридин,

NOTA-NHS сложный эфир расшифровывается как 2-(4,7,10-трис(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1-ил)уксусная кислота,

NOTP расшифровывается как 1,4,7-триазаациклононан-N,N',N''-трис(метилен фосфоновая) кислота),

NTP расшифровывается как {4-карбоксиметил-7-[2-(карбоксиметил-амино)-этил]-[1,4,7]триазонан-1-ил}-уксусная кислота,

N_xS_{4-x} (N_4 , N_2S_2 , N_3S) расшифровывается как группа тетрадентатных хелаторов с атомами N (основным амином или не основным амидом) и тиолами в качестве доноров, стабилизирующих Tc-комплексы, особенно Tc(V)-оксо комплексы,

o,p-EDDHA расшифровывается как этилендиамин-N(о-гидроксифенилуксусная)-N'(p-гидроксифенилуксусная) кислота,

ОРТТ расшифровывается как 9-окса-3,6,12,15,21-пентаазатрицикло[15,3,2,1]триэйкоз-1(21),17,19-триен-2,7,11,16-тетрадион,

ОТТА расшифровывается как 1-окса-4,7,10-триазациклододекан-N,N',N''-триуксусная кислота,

оксо-DO3A расшифровывается как 1-окса-4,7,10-триазациклододекан-4,7,10-триуксусная кислота,

РА-ДОТА расшифровывается как 1,4,7,10-тетрааза-N-(1-карбокси-3-(4-нитрофенил)пропил)-N',N'',N'''-трис(уксусная кислота)циклододекан,

p-BZ-НТСРР расшифровывается как 3,6,9,15-тетраазабицикло[9,3,1]-пентадеца-1(15),11,13-триен-3,6,9,-триуксусная кислота,

РСВА расшифровывается как 1-[(1,4,7,10,13-пентаазациклопентадец-1-ил)метил]бензойная кислота,

РСВ-ТЕ1А1Р расшифровывается как 2-(11-(фосфометил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6,6,3]гептадекан-4-ил)уксусная кислота,

РСТА расшифровывается как 3,6,9,15-тетраазабицикло[9,3,1]-пентадеца-1(15),11,13-триен-3,6,9,-триуксусная кислота,

РЕРА расшифровывается как 1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N,N',N'',N''',N''''-пентауксусная кислота,

РІН расшифровывается как пиридоксал изоникотиноил гидразон,

p-NCS-Bz-DFO расшифровывается как N1-гидрокси-N1-(5-(4-(гидрокси(5-(3-(4-тиоцианатобензоил)тиоуреидо)пентил)амино)-4-оксобутанамидо)пентил)-N4-(5-(N-гидроксиацетамидо)пентил)сукцинамид,

p-NCS-Bz-DOТА расшифровывается как S-2-(4-тиоцианатобензоил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан тетрауксусная кислота,

p-NH₂-Вн-DOТА расшифровывается как S-2-(4-аминобензил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан тетрауксусная кислота,

p-NH₂-Вн-НОТА расшифровывается как 2-S-(4-аминобензил)-1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота,

p-NH₂-Вн-оксо-DO3A расшифровывается как 1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-5-S-(4-аминобензил)-4,7,10-триуксусная кислота,

p-NH₂-Вн-РСТА расшифровывается как 3,6,9,15-тетраазабицикло[9,3,1]пентадеца-1(15),11,13-триен-4-S-(4-аминобензил)-3,6,9-триуксусная кислота,

p-NO₂-Вн-циклен расшифровывается как S-2-(4-нитробензил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан,

p-NO₂-Вн-DOТА расшифровывается как S-2-(4-нитробензил)-1,4,7,10-

тетраазациклододекантетрауксусная кислота,

p-SCN-Bn-DFO расшифровывается как N1-гидрокси-N1-(5-(4-(гидрокси(5-(3-(4-изотиоцианатофенил)тиоуреидо)пентил)амино)-4-оксобутанамидо)пентил)-N4-(5-(N-гидроксиацетамидо)пентил)сукцинамид,

p-SCN-Bn-DOТА расшифровывается как S-2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетраазациклододекантетрауксусная кислота,

p-SCN-Bn-NOTA расшифровывается как 2-S-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота,

p-SCN-Bn-оксо-DO3A расшифровывается как 1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-5-S-(4-изотиоцианатообензил)-4,7,10-триуксусная кислота,

p-SCN-Bn-РСТА расшифровывается как 3,6,9,15-тетраазабицикло[9,3,1] пентадеца-1(15),11,13-триен-4-S-(4-изотиоцианатобензил)-3,6,9-триуксусная кислота,

p-SCN-Bn-TCMC расшифровывается как S-2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетра(2-карбамоилметил)циклододекан,

p-SCN-Bz-DOТА расшифровывается как S-2-(4-изотиоцианатобензоил)-1,4,7,10-тетраазациклододекантетрауксусная кислота,

p-SCN-Bz-NOTA расшифровывается как 2-S-(4-изотиоцианатобензоил)-1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота,

p-SCN-PhPr-NE3TA расшифровывается как 2,2'-(7-(2-((карбоксиметил)(3-(4-изотиоцианатофенил)пропил)амино)этил)-1,4,7-ттриазонан-1,4-диил)диуксусная кислота,

PTSM расшифровывается как пирувальдегид бис(N(4)-метилтиополукарбазон),

пикап расшифровывается как 1,8-(2,6-пиридиндиметилен)-1,4,8,11-тетраазацикло-тетрадекан,

пикап2Bn расшифровывается как N1-гидрокси-N1-(5-(4-(гидрокси(5-(3-(4-изотиоцианатофенил)тиоуреидо)пентил)амино)-4-оксобутанамидо)пентил)-N4-(5-(N-гидроксиацетамидо)пентил)сукцинамид,

Sar (также называемый Саркофагин) расшифровывается как 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6,6,6]ейкозан,

SarAr расшифровывается как (1-N-(4-аминобензил)-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6,6,6]ейкозан-1,8-диамин),

SCN-CHX-A-DTPA-P расшифровывается как [(R)-2-амино-3-(4-изотиоцианатофенил)пропил]-транс-(S,S)-циклогексан-1,2-диамин-пентауксусная кислота,

SCN-TETA расшифровывается как 6-[p-(изотиоцианато)бензил]-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота,

SHBED расшифровывается как 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло(6,6,6)ейкозан,

Tachrug расшифровывается как (N,N,N"-трис(2-пиридилметил)-цис, цис-1,3,5-триаминоциклогексан),

tachrug-(5-Me) расшифровывается как 1,3,5-цис, цис-триаминоциклогексан-N, N',N"-три-(5-метил-2-метилпиридинимин),

TACN расшифровывается как 1,4,7-триазациклононан,

TACN-TM расшифровывается как 1,4,7-трис (2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазациклононан,

TA-DOTA расшифровывается как 2,2',2''-(10-(2-((2-(5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентанамидо)этил)амино)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота,

TA-DOTA-GA расшифровывается как 1,1,1-трис(аминометил)этан,

TAM A расшифровывается как метил-(2-метил-3-метиламино-2-метиламинометил-пропил)-амин,

TAME расшифровывается как 1,1,1-трис-(аминометил)этан,

TAME-Hex расшифровывается как (1,8-N,N'-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан,

TVPD расшифровывается как 3,6,9,15-тетразабицикло[9,3,1]пентадеца-1(15),11,13-триен-2,10-дион,

TСМС расшифровывается как 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота,

TE2A расшифровывается как [4,8-бис-карбоксиметил-11-(2,5-диоксо-3-сульфо-пирролидин-1-илоксикарбонилметил)-1,4,8,11-тетрааза-циклотетрадец-1-ил]-уксусная кислота,

TEAMA расшифровывается как 6-(p-бромацетамидобензил)-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота,

TETA расшифровывается как 1,4,8,11-тетраазациклододекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота,

TETAM расшифровывается как 2,2',2'',2'''-(1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетраил)тетраацетамид,

TNP расшифровывается как гексадентатный трис(3,4-гидроксипиридинон),

TNPN расшифровывается как 1,3-пропандиамин-N,N,N',N'-тетракис[(2-(аминометил)-3-гидрокси-1,6-диметил-4(1H)-пиридинон)ацетамид],

TNP-TATE расшифровывается как 3,3',3'''-(((1,4,7-триазонан-1,4,7-триил)трис(метилен))трис(гидроксифосфорил))трипропановая кислота,

TRAP расшифровывается как 3-({4,7-бис-[(2-карбокси-этил)-гидрокси-фосфиноилметил]-[1,4,7]триазонан-1-илметил}-гидрокси-фосфиноил)-пропионовая кислота,

Триапин расшифровывается как дипиридилтиополукарбазон,

Трицин расшифровывается как пиколиламиндиуксусная кислота,

TRITA расшифровывается как 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-тетраазациклотридекан-1,4,7,10-тетраил)тетрауксусная кислота,

TRITRAM расшифровывается как 2,2',2''-(1,4,7,10-тетраазациклотридекан-1,4,7-триил)триацетамид.

Хелаторы на основе HYNIC, DTPA, ЭДТК, DOTA, TETA, бисамино бистиол (BAT) описаны в US 5,720,934; десферриоксамин (ДФО) описан в Doulias et al. (Doulias, *et al.*,

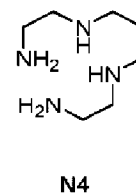
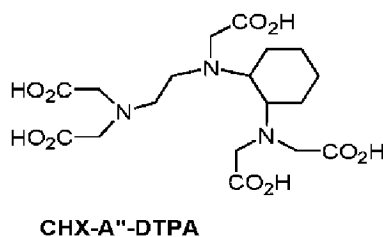
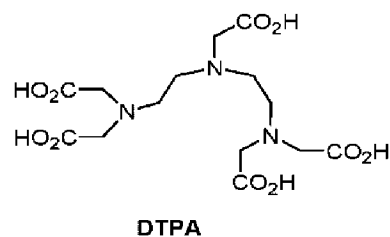
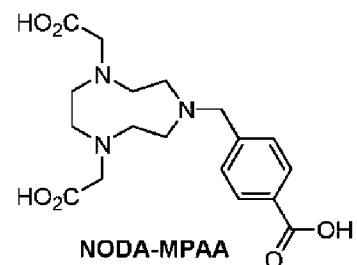
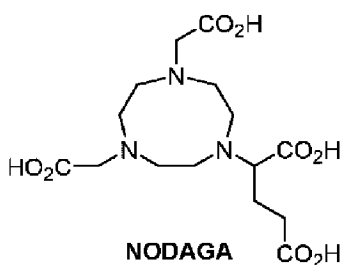
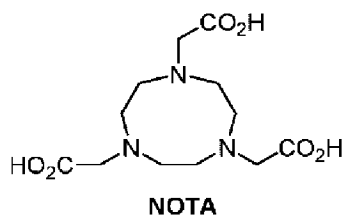
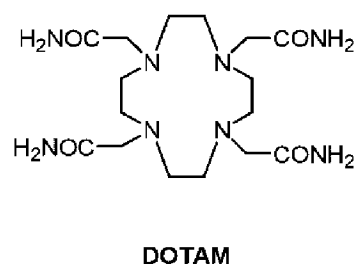
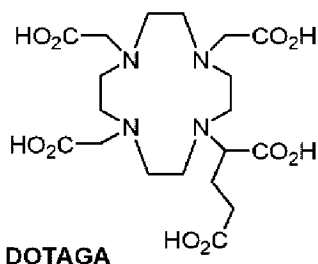
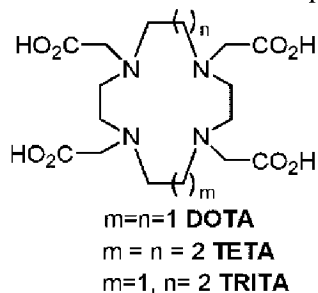
Free Radic Biol Med, **2003**, 35: 719), тетрапиридин и N3S, N2S2 и N4 хелаторы описаны в US 5,367,080 A, US 5,364,613 A, US 5,021,556 A, US 5,075,099 A, US 5,886,142 A, где все ссылки полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. 6-амино-6-метилпергидро-1,4-дiazепин-*N, N', N'', N'''*-тетрауксусная кислота (AAZTA) описана в Pfister et al. (Pfister, et al., *EJNMMI Res*, **2015**, 5: 74), деферипрон, 1,2-диметил-3,4-гидроксипиридинон и гексадентатный трис(3,4-гидроксипиридинон) (THP) описаны в Cusnir et al. (Cusnir, et al., *Int J Mol Sci*, **2017**, 18), хелаторы на основе моноамин-моноамид дитиола (MAMA) описаны в Demoin et al. (Demoin, et al., *Nucl Med Biol*, **2016**, 43: 802), макропа и аналоги описаны в Thiele et al. (Thiele, et al., *Angew Chem Int Ed Engl*, **2017**, 56: 14712), 1,4,7,10,13,16-гексаазациклогексадекан-*N, N', N'', N''', N''''*-гексауксусная кислота (HEHA) и аналоги PEPA описаны в Price and Orvig (Price, et al., *Chem Soc Rev*, **2014**, 43: 260), пикап и аналоги описаны в Boros et al. (Boros, et al., *Mol Pharm*, **2014**, 11: 617), N, N-бис(2-гидроксibenзил)этилендиамин-*N, N*-диуксусная кислота (NBED), 1,4,7,10-тетракис (карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан (TCM), 2-[(карбоксиметил)]-[5-(4-нитрофенил-1-[4,7,10-трис-(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентан-2-ил)-амино]уксусная кислота (3p-C-DEPA), CB-TE2A, TE2A, TE1A1P, DiAmSar, 1-N-(4-аминобензил)-3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6,6,6]-ейкозан-1,8-диамин (SarAr), NETA, трис(2-меркаптоэтил)-1,4,7-триазациклононан (TACN-TM), {4-[2-(бис-карбоксиметил-амино)-этил]-7-карбоксиметил-[1,4,7]триазонан-1-ил}-уксусная кислота (NETA), диэтилентриаминпентауксусная кислота (DTP), 3-({4,7-бис-[(2-карбокси-этил)-гидрокси-фосфиноилметил]-[1,4,7]триазонан-1-илметил}-гидрокси-фосфиноил)-пропионовая кислота (TRAP), NOPO, H4octapa, SHBED, ВРСА, 3,6,9,15-тетраазабицикло[9,3,1]-пентадец-1(15),11,13-триен-3,6,9-триуксусная кислота (РСТА) и 1,4,7,10,13-пентаазациклопентадецан-*N, N', N'', N''', N''''*-пентауксусная кислота (PEPA) описаны в Price and Orvig (Price, et al., *Chem Soc Rev*, **2014**, 43: 260), 1-гидрокси-2-пиридон лиганд (НОРО) раскрыт в Allott et al. (Allott, et al., *Chem Commun (Camb)*, **2017**, 53: 8529), [4-карбоксиметил-6-(карбоксиметил-метил-амино)-6-метил-[1,4]дiazепан-1-ил]-уксусная кислота (DATA) раскрыта в Tornesello et al. (Tornesello, et al., *Molecules*, **2017**, 22: 1282), тетракис(аминометил)метан (ТАМ) и аналоги описаны в McAuley 1988 (McAuley, et al., *Canadian Journal of Chemistry*, **1989**, 67: 1657), гексадентатный трис(3,4-гидроксипиридинон) (THP) и аналоги описаны в Ma et al. (Ma, et al., *Dalton Trans*, **2015**, 44: 4884).

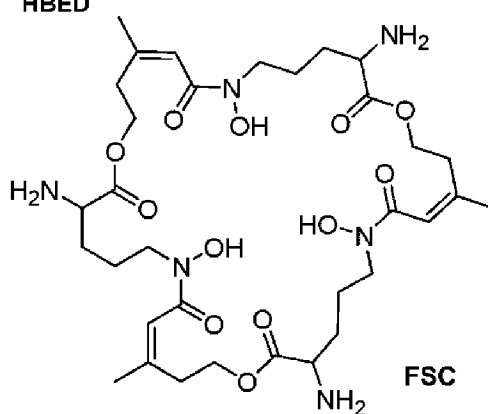
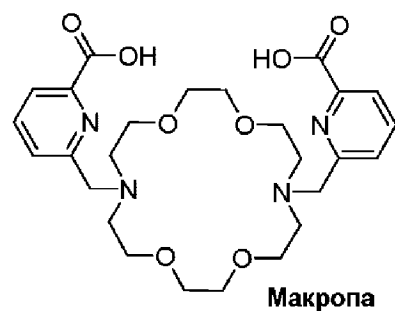
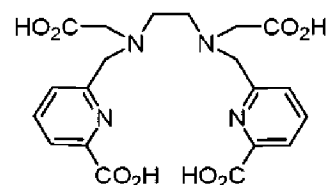
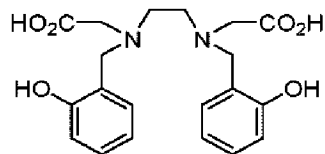
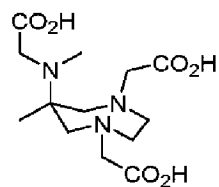
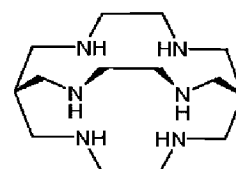
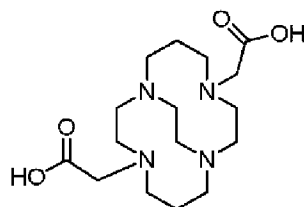
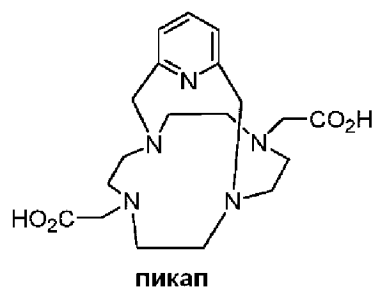
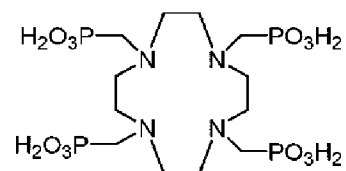
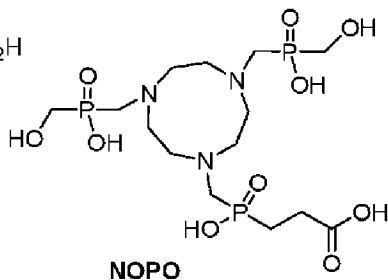
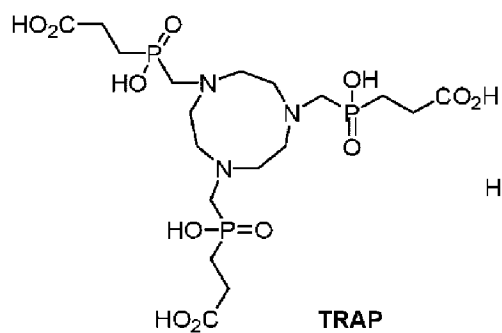
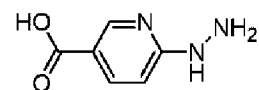
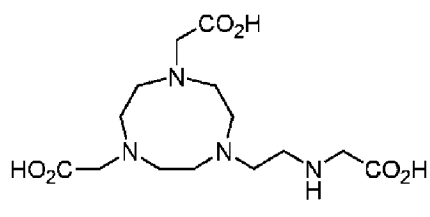
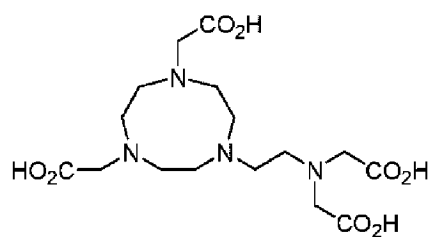
Диагностическое и/или терапевтическое применение некоторых из вышеуказанных хелаторов описано в известном уровне техники. Например, 2-гидразинонкотанамид (HYNIC) широко применяется в присутствии колиганда для введения ^{99m}Tc и $^{186,188}\text{Re}$ (Schwartz, et al., *Bioconjug Chem*, **1991**, 2: 333; Babich, et al., *J Nucl Med*, **1993**, 34: 1964; Babich, et al., *Nucl Med Biol*, **1995**, 22: 25); ДТРА используют в Octreoscan® для комплексообразования ^{111}In и несколько модификаций описано в литературе (Li, et al., *Nucl Med Biol*, **2001**, 28: 145; Brechbiel, et al., *Bioconjug Chem*, **1991**, 2: 187); хелаторы типа DOTA для лучевой терапии описаны в Tweedle et al. (US Pat 4,885,363); другие

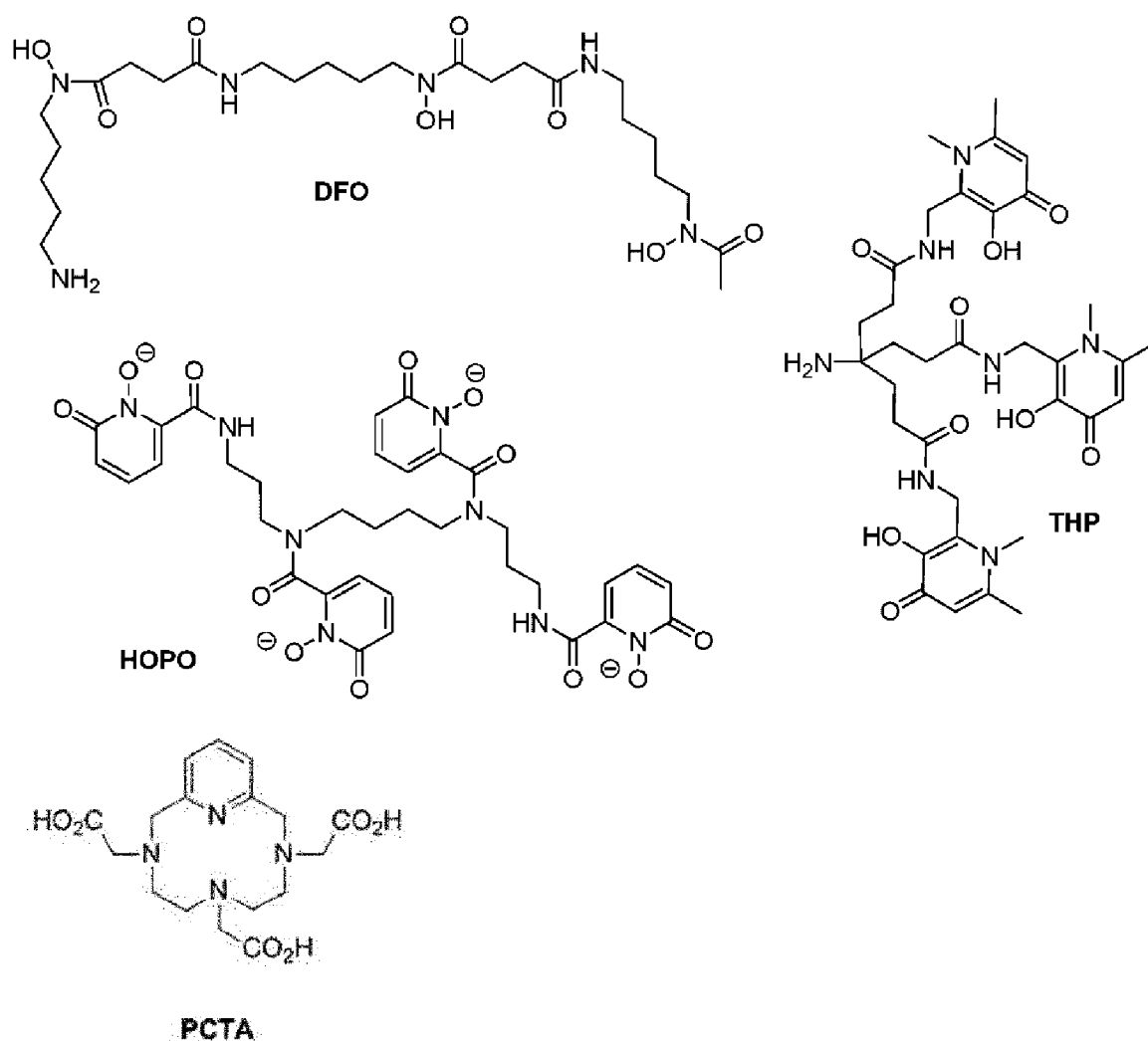
полиазамакроциклы для хелатирующих трехвалентных изотопов металлов описаны в Eisenwiener *et al.* (Eisenwiener, *et al.*, *Bioconj Chem*, **2002**, *13*: 530); и N4-хелаторы, такие как ^{99m}Tc -N4-хелатор, используют для мечения пептида в случае минигастрина для таргетирования рецепторов ССК-2 (Nock, *et al.*, *J Nucl Med*, **2005**, *46*: 1727).

В варианте осуществления, хелатор представляет собой металлохелатор, выбранный из группы, но не ограниченный ими, содержащей DOTA, DOTAGA, DOTAM, DOTP, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, HBED, TETA, СВ-ТЕ2А, DTPA, СНХ-А»-DTPA, DFO, Макропа, НОРО, TRAP, THP, DATA, НОРО, NOTP, РСТА, саркофагин, FSC, NETA, NEЗТА, Н4остара, пикап, HYNIC, NxS4-x (N4, N2S2, N3S), $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -хелаторы и их аналоги.

Химические структуры указанных хелаторов следующие:







В предпочтительном варианте осуществления, металлохелатор выбран из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, DOTAM, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, NOPO, HBED, DTPA, CHX-A''-DTPA, СВ-TE2A, Макропа, PCTA, N4 и их аналогов.

В более предпочтительном варианте осуществления, металлохелатор выбран из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NODAGA и макропа и их аналогов.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в одном из вариантов осуществления хелатор дополнительно содержит одну или несколько функциональных групп или функциональных групп, позволяющих присоединить его к соединениям по изобретению.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что хелатор, в принципе, можно использовать независимо от того, используется ли соединение по изобретению или подходит ли оно для диагностики или терапии. Такой принцип, среди прочего, изложен в международной заявке на патент WO 2009/109332 A1.

Специалистам в данной области будет также понятно, что присутствие хелатора в соединении по изобретению включает, если не указано иное, возможность того, что хелатор образует комплекс с любым партнером металлокомплекса, т.е. с любым металлом, который, в принципе, может быть связан в комплекс хелатором. Явно упомянутый хелатор соединения по изобретению или общий термин «хелатор» в

отношении соединения по изобретению относится либо к не связанному в комплекс хелатору как таковому, либо к хелатору, с которым связан любой партнер металлокомплекса, где партнер металлокомплекса представляет собой любой радиоактивный или не радиоактивный партнер металлокомплекса. Предпочтительно комплекс хелатор-металл, т.е. хелатор, с которым связан партнер металлокомплекса, представляет собой стабильный комплекс хелатор-металл.

Не радиоактивные комплексы хелатор-металл имеют несколько применений, например, для оценки таких свойств, как стабильность или активность, которые иначе трудно определить. Одним из аспектов является то, что холодные варианты радиоактивных версий партнера металлокомплекса (например, не радиоактивные комплексы индия, описанные в примерах) могут действовать как суррогаты радиоактивных соединений. Кроме того, они являются ценными инструментами для идентификации метаболитов *in vitro* или *in vivo*, а также для оценки свойств токсичности соединений по изобретению. Кроме того, комплексы хелатор-металл можно использовать в анализах связывания с использованием флуоресцентных свойств некоторых комплексов металлов с разными лигандами (например, солей европия).

Хелаторы могут быть синтезированы или коммерчески доступны с широким набором (возможно, уже активированных) групп для конъюгации с пептидами или аминокислотами.

Прямая конъюгация хелатора с амино-азотом соответствующего соединения по изобретению вполне возможна для хелаторов, выбранных из группы, состоящей из DTPA, DOTA, DOTAGA, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, HBED, TETA, CB-TE2A, DFO, DATA, саркофагина и N4, предпочтительно, DTPA, DOTA, DOTAGA, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, CB-TE2A и N4. Предпочтительной связью в этом отношении является амидная связь.

Прямое конъюгирование функционализованного изотиоцианатом хелатора с амино-азотом соответствующего соединения по изобретению вполне возможно для хелаторов, выбранных из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NOTA, NODAGA, DTPA, CHX-A"-DTPA, DFO и THP, предпочтительно, DOTA, DOTAGA, NOTA, NODAGA, DTPA и CHX-A"-DTPA. Предпочтительной связью в этом отношении является тиомочевинная связь.

Функциональные группы на хелаторе, которые являются предпочтительными предшественниками для прямого конъюгирования хелатора с амино-азотом, известны специалисту в данной области техники и включают, но не ограничены ими, карбоновую кислоту, активированную карбоновую кислоту, например, активный сложный эфир, такой как, например NHS-эфир, пентафторфенол-эфир, HOBT-эфир, HOAt-эфир и изотиоцианат.

Функциональные группы на хелаторе, которые являются предпочтительными предшественниками для прямого конъюгирования хелатора с карбоксильной группой, известны специалисту в данной области техники и включают, но не ограничены ими, атомы азота алкиламино и ариламино. Соответствующие хелаторные реагенты

коммерчески доступны для некоторых хелаторов, например, для DOTA с атомом азота алкиламино- или ариламино.

Функциональные группы хелатора, которые являются предпочтительными предшественниками для прямого конъюгирования хелатора с тиольной группой, известны специалисту в данной области техники и включают, но не ограничены ими, атомы азота малеимида. Соответствующие хелаторные реагенты коммерчески доступны для некоторых хелаторов, например, для DOTA с атомом азота малеимида.

Функциональные группы хелатора, которые являются предпочтительными предшественниками для прямого конъюгирования хелатора с азидной группой, известны специалисту в данной области техники, и включают, но не ограничены ими, ациклические и циклические алкины. Соответствующие хелаторные реагенты коммерчески доступны для некоторых хелаторов, например, для DOTA с пропаргилом или бутинилом.

Функциональные группы хелатора, которые являются предпочтительными предшественниками для прямого конъюгирования хелатора с алкиновой группой, известны специалисту в данной области техники и включают, но не ограничены ими, алкил- и арилазины. Соответствующие хелаторные реагенты коммерчески доступны для некоторых хелаторов, например, для DOTA с азидопропилом.

В одном из вариантов осуществления, соединение по изобретению присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления, эффектор представляет собой **лекарственное средство**, предпочтительно, цитотоксическое лекарственное средство. Цитотоксическое лекарственное средство может быть ковалентно связано со структурой циклического пептида, необязательно посредством линкерных фрагментов, которые могут быть расщепляемыми или нет. Согласно этому варианту осуществления, соединение по настоящему изобретению предпочтительно не содержит хелатор. В этих вариантах осуществления, лекарственное средство, предпочтительно, цитотоксическое лекарственное средство, может быть ковалентно связано со структурой циклического пептида посредством линкерных фрагментов, таких как L1, L3, L4 или L6 (как описано выше).

Ниже приведены примеры лекарственных средств, которые можно использовать в качестве эффектора в соединении по настоящему изобретению:

(A) Противоопухолевые агенты, такие как

(A1) ДНК-алкилирующие агенты, например, дуокармицин (включая его синтетические аналоги: адозелезин, карзелезин, бизелезин, KW-2189 и СВИ-ТМ1), аналоги азотистого иприта (например, циклофосамид, хлорамбуцил, мелфалан, хлорметин, ифосфамид, трофосфамид, преднимустин, бендамустин, хлорнафазин, эстрамустин, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, манномустин, митолактол, новембихин, фенестерин, урамустин), алкилсульфонаты (например, бусульфан, треосульфан, манносульфан, импросульфан и пипосульфан), этиленимины (например, тиотепа, триазиквон, карбоквон), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин,

семустин, стрептозоцин, хлорзотоцин, фотемустин, нимустин, ранимустин), эпоксиды (например, этоглюцид), другие алкилирующие агенты (например, митобронит, пипоброман, темозоломид, дакарбазин);

(А2) Ингибиторы топоизомеразы, например, доксорубицин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин, дезоксидоксорубицин, этопозид, фосфат этопозиды, иринотекан и его метаболиты, такие как SN-38, тенипозид, топотекан, ресвератрол, эпиподофиллины (например, 9-аминокамптотецин, камптотецин, криснатол, дауномицин, митоксантрон, новантрон, ретиновые кислоты (ретинолы), 9-нитрокамптотецин (RFS 2000));

(А3) Ингибиторы РНК-полимеразы II, например, альфа-аманитин, другие аматоксины;

(А4) Агенты, расщепляющие ДНК, например калихеамицин;

(А5) Антимитотические агенты или разрушители микротрубочек, например алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, навелбин, винфлунид, винтафолид), таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел, паклитаксел полиглумекс, кабазитаксел) и их аналоги, майтанзиноиды (например, DM1, DM2, DM3, DM4, майтанзин и ансамитоцины) и их аналоги, криптофицины (например, криптофицин 1 и криптофицин 8), эпотилоны, элеутеробин, дискодермолид, бриостатины, долостатины, ауристатины (например, монометил ауристин Е (ММАЕ), монометил ауристин F), тубулизины, цефалостатины; панкратистатин, саркодиктин, спонгистатин, демеколцин, митомицины;

(А6) Антиметаболиты, например, ингибиторы DHFR (например, метотрексат, триметрексад, деноптерин, птероптерин, аминоптерин (4-аминоптериновая кислота) или другие аналоги фолиевой кислоты, такие как ралтитрексед, пеметрексед, пралатрексад), ингибиторы дегидрогеназы IMP (например, микофенолевая кислота, тиазофуридин, рибавирин, EICAR), ингибиторы рибонуклеотидредуктазы (например, гидроксимочевина, дефероксамин), аналоги пиримидина (например, цитарабин, фторурацил, 5-фторурацил и его метаболиты, тегафур, кармофур, гемцитабин, капецитабин, азацитидин, децитабин, комбинации фторурацила, комбинации тегафура, комбинации трифлуридина, цитозинарабинозид, анцитабин, флоксуридин, доксифлуридин), аналоги урацила (например, 6-азауридин, дезоксиуридин), аналоги цитозина (например, эноцитабин), аналоги пурина (например, азатиоприн, флударабин, меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин, кладрибин, клофарабин, неларабин), наполнители фолиевой кислоты, такие как фолиниевая кислота ;

(А7) Ингибитор белка кинезинового веретена, например филанезиб;

(А8) Ингибиторы киназ, например, ипатасертиб, BIBW 2992 (анти-EGFR/Erb2), иматиниб, гефитиниб, пегаптаниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, эрлотиниб, нилотиниб, лапатиниб, акситиниб, пазопаниб, вандетаниб, афатиниб, вемурафениб, кризотиниб, регорафениб, маситиниб, дабрафениб, траметиниб, ибрутиниб, церитиниб, ленватиниб, нинтеданиб, цедираниб, палбоцидиб, осимертиниб, алектиниб, алектиниб,

роцилетиниб, кобиметиниб, мидостаурин, олмутиниб, E7080 (анти-VEGFR2), мубритиниб, понатиниб (AP24534), бафетиниб (INNO-406), бозутиниб (SKI-606), кабозантиниб, висмодегиб, инипариб, руксолитиниб, CYT387, тивозаниб, испинезиб, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус;

(A9) Ингибитор никотинамидфосфорибозилтрансферазы, например CAS № 2241014-82-2;

(A10) Ингибитор матриксной металлопептидазы 9, например, производные CGS27023A;

(A11) Ингибитор фосфатазы, например микроцистин-LR;

(B) Иммуномодулирующие агенты, включая иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, циклоспорин, циклоспорин А, аминокaproновую кислоту, азатиоприн, бромкриптин, хлорамбуцил, хлороквин, циклофосфамид, кортикостероиды (например, амцинонид, бетаметазон, будесонид, гидрокортизон, флунизолит, пропионат флутиказона, флуокортолон даназол, дексаметазон, преднизон, ацетонид триамцинолона, дипропионат беклометазона), ДНЕА, гидроксихлороквин, мелоксикам, метотрексат, мофетил, микофенилат, сиролимус, такролимус, эверолимус, финголимод, ибрутиниб, имиквимод, резиквимод, цитокины, пептидные иммуномодуляторы, такие как агонисты TLR (например, CpG олигонуклеотиды);

(C) Агенты против инфекционных заболеваний, включая антибактериальные лекарственные средства, антимикобактериальные лекарственные средства и противовирусные лекарственные средства. Неограничивающим примером антибиотика, используемого в конъюгате антибиотик-антитело-лекарственное средство, является рифалог, т.е. производное рафамицина;

(D) Радиоизотопы, метаболиты, фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарства любого из вышеупомянутых агентов (A)-(C).

Согласно одному варианту осуществления, эффектор представляет собой фрагмент, полученный из экзатекана, PNU-159682, DM4, аманитина, дуокармицина, ауристатиона, майтанзина, тубулизина, калихеамицина, SN-38, таксола, дауномицина, винбластина, доксорубицина, метотрексата, пирролобензодиазепина, ингибиторов белка кинезинового веретена (KSP) н основе пиррола, димеров индолино-бензодиазепина или их радиоизотопов и/или фармацевтически приемлемых солей.

4. ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЛИ ПЕПТИДА В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И/ИЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, диагностически активное соединение представляет собой соединение, которое подходит или полезно для диагностики заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, диагностический агент или диагностически активный агент представляет собой соединение, которое подходит или полезно для диагностики заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего

документа, терапевтически активное соединение представляет собой соединение, которое подходит или полезно при лечении заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, терапевтический агент или терапевтически активный агент представляет собой соединение, которое подходит или полезно при лечении заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, терагностически активное соединение представляет собой соединение, которое подходит или полезно как для диагностики, так и для терапии заболевания.

В одном варианте осуществления и в предпочтительном контексте настоящего документа, терагностический агент или терагностически активный агент представляет собой соединение, которое подходит или полезно как для диагностики, так и для терапии заболевания.

В одном варианте осуществления и в предпочтительном контексте настоящего документа, терагностика представляет собой способ комбинированной диагностики и терапии заболевания; предпочтительно, чтобы комбинированные диагностически и терапевтически активные соединения, используемые в терагностике, были радиоактивно мечеными.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, лечение заболевания представляет собой лечение и/или профилактику заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, рEC50 определяют с помощью анализа связывания FACS, где анализ связывания FACS описан в экспериментальной части.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, рIC50 определяют в анализе связывания FACS, где анализ связывания FACS описан в экспериментальной части.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, заболеванием, связанным с CAIX, является заболевание, при котором клетки, включая, но не ограничиваясь ими, опухолевые клетки, экспрессирующие CAIX, предпочтительно активированным образом, и ткани, экспрессирующие CAIX, предпочтительно активированным образом, соответственно, являются либо или причиной заболевания и/или симптомов заболевания, или являются частью патологии, лежащей в основе заболевания. Предпочтительной клеткой, экспрессирующей CAIX, является опухолевая клетка. В одном варианте осуществления заболевания, предпочтительно, при применении в связи с лечением, лечение и/или терапия заболевания, воздействуя на клетки, ткани и патологию, соответственно, приводит к излечению, лечению или облегчению заболевания и/или симптомов заболевания. В варианте осуществления заболевания, предпочтительно, при использовании в связи с диагностикой и/или диагностированием заболевания, мечение клеток, экспрессирующих CAIX и/или ткани, экспрессирующей CAIX, позволяет отделять или различать указанные клетки и/или

указанную ткань от здоровых или не экспрессирующих CAIX клеток и/или здоровой ткани или не экспрессирующей CAIX ткани. Более предпочтительно, такое отделение или различие формирует основу для указанного диагноза и диагностики, соответственно. В одном из вариантов осуществления, мечение означает взаимодействие обнаруживаемой метки прямо или косвенно с клетками, экспрессирующими CAIX, и/или с тканью, экспрессирующей CAIX, или тканью, содержащей такие клетки, экспрессирующие CAIX; более предпочтительно, такое взаимодействие включает или основано на взаимодействии метки или соединения, несущего такую метку, с CAIX.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, клетка-мишень представляет собой клетку, которая экспрессирует CAIX и является причиной заболевания и/или симптомов заболевания, или является частью патологии, лежащей в основе заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, клетка-немишень представляет собой клетку, которая либо не экспрессирует CAIX и/или не является причиной заболевания и/или симптомов заболевания, либо является частью патологии, лежащей в основе заболевания.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, новообразование представляет собой аномальный новый рост клеток. Клетки новообразования растут быстрее, чем нормальные клетки, и будут продолжать расти, если их не лечить. Новообразование может быть доброкачественным или злокачественным.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, опухоль представляет собой объемное повреждение, которое может быть доброкачественным или злокачественным.

В одном варианте осуществления и предпочтительном контексте настоящего документа, рак представляет собой злокачественное новообразование.

Паттерн экспрессии CAIX в солидных опухолях делает ее привлекательной терапевтической и диагностической мишенью. Сообщалось, что CAIX активируется в большинстве типов солидных опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, рак молочной железы (Storci *et al.*, *J Pathol*, **2008**, *214*, 25-37), почек (Luong-Player *et al.*, *Am J Clin Pathol*, **2014**, *141*, 219-225), толстой кишки (Korkeila *et al.*, *Br J Cancer*, **2009**, *100*, 874-880), яичника (Choschzick *et al.*, *Virchows Arch*, **2011**, *459*, 193-200), головы и шеи (Kappler *et al.*, *Strahlenther Onkol*, **2008**, *184*, 393-399), поджелудочной железы (Juhasz *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, *18*, 837-846) и легких (Pis *et al.*, *Br J Cancer*, **2010**, *102*, 1627-1635).

Одним из наиболее изученных показаний к применению CAIX при злокачественных новообразованиях почек являются почечно-клеточные карциномы (RCC). Экспрессия CAIX при светлоклеточной RCC отличается от других новообразований, не связанных с сигнальным каскадом, индуцированным гипоксией (Shuin *et al.*, *Cancer Res*, **1994**, *54*, 2852-2855). В ходе исследования, 317 первичных опухолей почки были исследованы на предмет уровня экспрессии CAIX с помощью иммуногистохимии (ИНС). Высокая экспрессия CAIX (>85% опухолевых клеток) была

обнаружена в 71% образцов RCC (Genega *et al.*, *Am J Clin Pathol*, **2010**, *134*, 873-879). Это открытие, а также тот факт, что светлоклеточные почечно-клеточные карциномы составляют большинство эпителиальных новообразований почек, делают светлоклеточную RCC привлекательным показанием для таргетного соединения CAIX.

Кроме того, в исследовании изучалась экспрессия CAIX у 166 пациентов с раком прямой кишки, получавших предоперационную радио- или химиолучевую терапию или только хирургическое вмешательство (Korkeila *et al.*, *British Journal of Cancer*, **2009**, *100*, 874-880). Было обнаружено, что 44% образцов опухолей хирургических пациентов (39 из 80) оказались CAIX-положительными.

В широком иммуногистохимическом исследовании 1551 случая опухолей и нормальных образцов из различных органов оценивали экспрессию карбоангидразы 9 (Luong-Player *et al.*, *Am J Clin Pathol*, **2014**, *141*, 219-225). Показаниями с наибольшим количеством положительного окрашивания CAIX были внутripеченочная холангиокарцинома (90%) и обсуждавшаяся выше светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (90% опухолей низкой степени злокачественности и 86% опухолей высокой степени злокачественности). В диапазоне 30-70% CAIX-положительных образцов опухолей были обнаружены следующие показания: эндоцервикальная аденокарцинома (68%), аденокарцинома поджелудочной железы (58%), плоскоклеточная карцинома (57%), аденокарцинома желудка (57%), карцинома эндометрия FIGO II (54%), аденокарцинома толстой кишки (51%), папиллярная серозная карцинома яичника (49%), карцинома эндометрия FIGO I (47%), аденокарцинома легкого смешанного типа (46%), аденокарцинома пищевода (43%), инфильтрирующая уротелиальная карцинома (35%) и папиллярная почечно-клеточная карцинома (30%).

Помимо экспрессии на раковых клетках, сообщалось об активации CAIX на опухольассоциированных фибробластах (CAF). Клетки CAF являются одним из наиболее важных компонентов микроокружения опухоли (TME). Это TME является ключевым фактором способности опухоли постоянно расти. Таргетирование CAF является широко распространенной стратегией подавления роста опухоли. Экспрессия CAIX в микроокружении опухоли открывает еще одну возможность таргетирования злокачественных тканей. Сообщалось об активации CAIX как в опухолевых клетках поджелудочной железы, так и в окружающих их опухольассоциированных фибробластах (Fiaschi *et al.*, *Cell Cycle*, **2013**, *12*, 1791-1801). Кроме того, при исследовании аденокарциномы легкого, CAIX-положительное окрашивание CAF с помощью иммуногистохимии было показано для 39 из 158 образцов ткани (Nakao *et al.*, *Cancer*, **2009**, *115*, 2732-2743). Кроме того, экспрессия CAIX коррелировала со значительно худшим исходом для пациентов.

Соединения по изобретению обладают высокой аффинностью связывания с CAIX. Благодаря такой высокой аффинности связывания, соединения по изобретению эффективны, полезны и/или подходят в качестве таргетного агента и, если они конъюгированы с другим фрагментом, в качестве таргетного фрагмента. В данном случае

предпочтительно используемый таргетный агент представляет собой агент, который взаимодействует с молекулой-мишенью, которая в данном случае называется CAIX. Что касается клеток и тканей, таргетированных и таргетируемых таким образом, соответственно, соединениями по изобретению, то любая клетка и ткань, соответственно, экспрессирующие указанную CAIX, в частности, являются таргетированными и таргетируемыми, соответственно. Как известно из известного уровня техники, кроме конкретных тканей желудочно-кишечного тракта и, в меньшей степени, ЦНС (Zamanova *et al.*, *Expert Opin Ther Pat*, **2019**, 29, 509-533), CAIX сверхэкспрессируется в теле млекопитающего и теле человека, в частности, в некоторых клетках новообразования при некоторых показаниях опухоли, в то время как экспрессия CAIX в других тканях тела млекопитающего и человека является низкой. Эти показания CAIX-экспрессирующей опухоли включают, но не ограничены ими, рак молочной железы (Storci *et al.*, *J Pathol*, **2008**, 214, 25-37), почек (Luong-Player *et al.*, *Am J Clin Pathol*, **2014**, 141, 219-225), толстой кишки (Korkeila *et al.*, *Br J Cancer*, **2009**, 100, 874-880), яичника (Choschzick *et al.*, *Virchows Arch*, **2011**, 459, 193-200), головы и шеи (Kappler *et al.*, *Strahlenther Onkol*, **2008**, 184, 393-399), поджелудочной железы (Juhasz *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, 18, 837-846) и легких (Ilie *et al.*, *Br J Cancer*, **2010**, 102, 1627-1635). В светлоклеточных почечно-клеточных карциномах, экспрессия CAIX является уникальной по сравнению с другими раками, так как она обычно не связана с сигнальным каскадом, индуцированным гипоксией (Shuin *et al.*, *Cancer Res*, **1994**, 54, 2852-2855).

Соответственно, соединения по изобретению особенно подходят и полезны при диагностике и лечении, соответственно, этих заболеваний. В этой связи, вышеуказанные показания являются показаниями, которые можно лечить соединением по изобретению. Специалисту в данной области техники будет понятно, что метастазы и метастазы по вышеуказанным показаниям, в частности, можно лечить и диагностировать с помощью соединения по изобретению, и способов диагностики и способов лечения, в которых используется соединение по изобретению.

Также в настоящее изобретения включено то, что соединение по изобретению применяется или предназначено для применения в способе лечения заболевания, раскрытого в настоящем документе. Такой способ предпочтительно включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Такой способ включает, но не ограничен ими, радикальное или адьювантное лечение рака. Его используют в качестве паллиативного лечения, когда излечение невозможно и целью является местный контроль заболевания или облегчение симптомов, или в качестве терапевтического лечения, когда терапия имеет преимущество в выживаемости и может быть радикальной.

Способ лечения заболевания, раскрытого в настоящем документе, включает лечение заболевания, раскрытого в настоящем документе, включая опухоли и рак, и может использоваться либо в качестве основной терапии, либо в качестве терапии второй, третьей, четвертой или последней линии. В настоящее изобретение также входит

комбинирование соединения по изобретению с другими терапевтическими подходами. Специалисту в данной области техники хорошо известно, что точная цель лечения, включая радикальную, адьювантную, неоадьювантную, терапевтическую или паллиативную терапию, будет зависеть от типа опухоли, ее местоположения и стадии, а также от общего состояния здоровья пациента.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, терапевтический эффект соединений настоящего изобретения основан на доставке радионуклида к больной клетке или структуре, экспрессирующей САИХ, которая разрушается под действием излучения, испускаемого радионуклидом.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, терапевтическое применение соединений по изобретению возникает в результате связывания указанных соединений с клетками, экспрессирующими САИХ, в частности с раковыми клетками, при этом указанные клетки уничтожаются излучением, испускаемым радионуклидом. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что САИХ представляет собой пан-опухолевую мишень, которая экспрессируется в условиях гипоксии, причем такая гипоксия является отличительным признаком рака. Благодаря этому можно лечить и диагностировать любой рак и опухоль, соответственно, предпочтительно, любой гипоксический рак и опухоль. В другом варианте осуществления, заболевание представляет собой солидный рак, предпочтительно, гипоксический солидный рак.

Кроме того, терапевтическое применение соединений по изобретению обусловлено связыванием указанных соединений с САИХ, экспрессирующими опухольассоциированные фибробласты (CAF). Специалисту в данной области техники также будет понятно, что CAF представляют собой тип клеток, который присутствует в микроокружении опухоли, способствуя опухоленному признакам путем инициации ремоделирования внеклеточного матрикса или секретирова цитокины. Благодаря этому можно лечить и диагностировать любую опухоль, соответственно, предпочтительно, любой рак и опухоль, соответственно, содержащие CAF, экспрессирующие САИХ. В свете этого, в следующем варианте осуществления, заболевание, которое можно диагностировать и лечить, соответственно, соединениями по изобретению, представляет собой рак, содержащий CAF, экспрессирующие САИХ. Опять же, не желая быть связанными какой-либо теорией, терапевтическое применение соединений по изобретению возникает в результате связывания указанных соединений с CAF, экспрессирующими САИХ, при этом CAF уничтожаются излучением, испускаемым радионуклидом, генерируемым хелатором соединения по изобретению.

В варианте осуществления настоящего изобретения, заболевание выбрано из группы, включающей новообразование неуточненное, доброкачественное новообразование, новообразование, для которого неясно, доброкачественное оно или злокачественное, новообразование, злокачественное новообразование, метастатическое новообразование, злокачественное новообразование, для которого неясно, первичное оно или метастатическое, опухолевые клетки, доброкачественные опухолевые клетки,

опухолевые клетки, для которых неясно, доброкачественные они или злокачественные, злокачественные опухолевые клетки, злокачественную опухоль мелкоклеточного типа, злокачественную опухоль гигантоклеточного типа, злокачественную опухоль веретеновидного клеточного типа, эпителиальные новообразования неуточненные, доброкачественную эпителиальную опухоль, карциному *in situ* неуточненную, карциному неуточненную, карциному метастатическую неуточненную, карциноматоз, доброкачественную эпителиому, злокачественную эпителиому, крупноклеточную карциному неуточненную, карциному недифференцированного типа неуточненную, карциному анапластического типа неуточненную, плеоморфную карциному, гигантоклеточную и веретенклеточную карциному, гигантоклеточную карциному, веретенклеточную карциному, псевдосаркоматозную карциному, полигонально-клеточную карциному, сфероидально-клеточную карциному, микроопухоль, мелкоклеточную карциному неуточненную, овсяно-клеточную карциному, мелкоклеточную карциному, веретенклеточного типа, папиллярные и плоскоклеточные новообразования, папиллому неуточненную, папиллярную карциному *in situ*, папиллярную карциному неуточненную, веррукозную папиллому, веррукозную карциному неуточненную, плоскоклеточную папиллому, папиллярную плоскоклеточную карциному, инвертированную папиллому, папилломатоз неуточненный, плоскоклеточную карциному *in situ* неуточненную, плоскоклеточную карциному неуточненную, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному метастатическую неуточненную, плоскоклеточную карциному кератинизирующего типа неуточненную, крупноклеточную плоскоклеточную карциному не кератинизирующего типа неуточненную, мелкоклеточную плоскоклеточную карциному не кератинизирующего типа неуточненную, аденоидную плоскоклеточную карциному веретенклеточного типа, плоскоклеточную карциному *in situ* с сомнительной стромальной инвазией, плоскоклеточную карциному, микроинвазивную, эритроплазию Кейра, болезнь Боуэна, лимфоэпителиальную карциному, базальноклеточные новообразования, базальноклеточную опухоль, базальноклеточные карциномы неуточненные, мультицентрическую базально-клеточную карциному, базально-клеточную карциному типа кольцевидной склеродермии, базально-клеточную карциному фиброэпителиального типа, базально-плоскоклеточную карциному, метатипическую карциному, интраэпидермальную эпителиому Ядассона, трихоэпителиому, трихофолликулому, трихолеммому, пилломатриксому, переходно-клеточные папилломы и карциномы, переходно-клеточную папиллому неуточненную, уротелиальную папиллому, переходно-клеточную карциному *in situ*, переходно-клеточную карциному неуточненную, шнейдеровскую папиллому, переходно-клеточную папиллому инвертированного типа, шнейдеровскую карциному, переходно-клеточную карциному веретенклеточного типа, базалоидную карциному, клоакогенную карциному, папиллярную переходно-клеточную карциному, аденомы и аденокарциномы, аденому неуточненную, бронхиальную аденому неуточненную, аденокарциному *in situ*, аденокарциному неуточненную, аденокарциному

метастатическую неуточненную, скirrosную аденокарциному, пластический линит, поверхностно распространяющуюся аденокарциному, аденокарциному кишечного типа, карциному диффузного типа, мономорфную аденому, базальноклеточную аденому, аденому островковых клеток, карциному островковых клеток, инсулиному неуточненную, злокачественную инсулиному, глюкагоному неуточненную, злокачественную глюкагоному, гастриному неуточненную, злокачественную гастриному, смешанную островково-клеточную и экзокринную аденокарциному, аденому желчных протоков, холангиокарциному, цистаденому желчных протоков, цистаденокарциному желчных протоков, аденому клеток печени, печеночно-клеточную карциному неуточненную, доброкачественную гепатохолангиому, комбинированную печеночно-клеточную карциному и холангиокарциному, трабекулярную аденому, трабекулярную аденокарциному, эмбриональную аденому, экзокринную кожную цилиндрому, аденоидно-кистозную карциному, кривриформную карциному, аденоматозный полип неуточненный, аденокарциному при аденоматозном полипе, тубулярную аденому неуточненную, тубулярную аденокарциному, аденоматозный полипоз кишечника, аденокарциному при аденоматозном полипозе кишечника, множественные аденоматозные полипы, солидную карциному неуточненную, простую карциному, карциноидную опухоль неуточненную, злокачественную карциноидную опухоль, аргентаффинную карциноидную опухоль неуточненную, аргентаффинную злокачественную карциноидную опухоль, не аргентаффинную карциноидную опухоль неуточненную, не аргентаффинную злокачественную карциноидную опухоль, злокачественную мукокарциноидную опухоль, смешанный карциноид, аденоматоз легких, бронхиоло-альвеолярную аденокарциному, альвеолярную аденому, альвеолярную аденокарциному, папиллярную аденому неуточненную, папиллярную аденокарциному неуточненную, ворсинчатую аденому неуточненную, аденокарциному при ворсинчатой аденоме, ворсинчатую аденокарциному, тубулярно-ворсинчатую аденому, хромофобную аденому, хромофобную карциному, ацидофильную аденому, ацидофильную карциному, смешанную ацидофильно-базофильную аденому, смешанную ацидофильно-базофильную аденому, оксифильную аденому, оксифильную аденокарциному, базофильную аденому, базофильную карциному, светлоклеточную аденому, светлоклеточную аденокарциному неуточненную, гипернефроидную опухоль, почечно-клеточную карциному, светлоклеточную аденофибром, зернистоклеточную карциному, аденому из хромофобных клеток, аденому из главных клеток, аденокарциному из главных клеток, аденому из смешанных клеток, аденокарциному из смешанных клеток, липоаденому, фолликулярную аденому, фолликулярную аденокарциному неуточненную, фолликулярную аденокарциному хорошо дифференцированного типа, фолликулярную аденокарциному трабекулярного типа, микрофолликулярную аденому, макрофолликулярную аденому, папиллярную и фолликулярную аденокарциному, неинкапсулированную склерозирующую карциному, множественные эндокринные аденомы, юкстагломерулярную опухоль, карциному коры надпочечников неуточненную, карциному коры надпочечников, карциному коры

надпочечников из плотного типа клеток, аденому коры надпочечников сильно пигментированного варианта, аденому коры надпочечников светлоклеточного типа, аденому коры надпочечников из клеток клубочкового типа, аденому коры надпочечников из клеток смешанного типа, эндометриоидную аденому неуточненную, эндометриоидную аденому пограничной злокачественности, эндометриоидную карциному, эндометриоидную аденофибром неуточненную, эндометриоидную аденофибром пограничной злокачественности, злокачественную эндометриоидную аденофибром, новообразования придатков и кожных придатков, аденому кожных придатков, карциному кожных придатков, аденому потовой железы, опухоль потовой железы неуточненную, аденокарциному потовой железы, апокринную аденому, апокринную аденокарциному, экзокринную акроспирому, экзокринную спираденому, гидроцистому, папиллярную гидраденому, папиллярную сиригаденому, сириному неуточненную, аденому из сальных желез, аденокарциному из сальных желез, церуминозную аденому, церуминозную аденокарциному, мукоэпидермоидные новообразования, мукоэпидермоидную опухоль, мукоэпидермоидную карциному, кистозные, муцинозные и серозные новообразования, цистаденому неуточненную, цистаденокарциному неуточненную, серозную цистаденому неуточненную, серозную цистаденому пограничной злокачественности, серозную цистаденокарциному неуточненную, папиллярную цистаденому неуточненную, папиллярную цистаденому пограничной злокачественности, папиллярную цистаденокарциному неуточненную, папиллярную серозную цистаденому неуточненную, папиллярную серозную цистаденому пограничной злокачественности, папиллярную серозную цистаденокарциному, серозную поверхностную папиллomu неуточненную, серозную поверхностную папиллomu пограничной злокачественности, серозную поверхностную папиллomu, муцинозную цистаденому неуточненную, муцинозную цистаденому пограничной злокачественности, муцинозную цистаденокарциному неуточненную, папиллярную муцинозную цистаденому неуточненную, папиллярную муцинозную цистаденому пограничной злокачественности, папиллярную муцинозную цистаденокарциному, муцинозную аденому, муцинозную аденокарциному, псевдомиксому брюшины, муцин-продуцирующую аденокарциному, перстневидно-клеточную карциному, метастатическую перстневидно-клеточную карциному, протоковые, дольковые и медуллярные новообразования, не инфильтрирующую внутрипротоковую карциному неуточненную, инфильтрующую протоковую карциному, не инфильтрирующую комедокарциному, комедокарциному неуточненную, ювенильную карциному молочной железы, внутрипротоковую папиллomu, не инфильтрирующую внутрипротоковую папиллярную аденокарциному, внутрикистозную папиллярную аденому, не инфильтрирующую внутрикистозную карциному, внутрипротоковый папилломатоз неуточненный, папилломатоз субареолярный протоковый папилломатоз, медуллярную карциному неуточненную, медуллярную карциному с амилоидной стромой, медуллярную карциному с лимфоидной стромой, дольковую карциному *in situ*, дольковую карциному неуточненную,

инфильтрирующую протоковую карциному, воспалительную карциному, болезнь Педжета молочной железы, болезнь Педжета и инфильтрирующую протоковую карциному молочной железы, экстрамиллярную болезнь Педжета, ацинозно-клеточные новообразования, ацинозно-клеточную аденому, ацинозно-клеточную опухоль, ацинозно-клеточную карциному, сложные эпителиальные новообразования, аденоплоскоклеточную карциному, аденолимфому, аденокарциному с плоскоклеточной метаплазией, аденокарциному с метаплазией хрящевой и костной ткани, аденокарциному с веретенклеточной метаплазией, аденокарциному с апокринной метаплазией, доброкачественную тимому, злокачественную тимому, специализированные новообразования гонад, стромальную опухоль полового канатика, текому неуточненную, текаклеточную карциному, лютеому неуточненную, фолликулому неуточненную, злокачественную фолликулому, гранулезоклеточную-текаклеточную опухоль, доброкачественную андробластому, андробластому неуточненную, злокачественную андробластому, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, гинандробластому, тубулярную андробластому неуточненную, карциному из клеток Сертоли, тубулярную андробластому с накоплением липидов, доброкачественную опухоль из клеток Лейдига, опухоль из клеток Лейдига неуточненную, злокачественную опухоль из клеток Лейдига, адренкортикоидную опухоль, липидно-клеточная опухоль яичника, опухоль добавочного надпочечника, параганглиомы и гломусные опухоли, параганглиому неуточненную, злокачественную параганглиому, симпатическую параганглиому, парасимпатическую параганглиому, опухоль каротидного гломуса, хемодектому, опухоль каротидного тельца, вненадпочечниковую параганглиому неуточненную, злокачественную вненадпочечниковую параганглиому, феохромоцитому неуточненную, злокачественную феохромоцитому, гломангиосаркому, гломусную опухоль, гломангиому, невусы и меланомы, пигментный невус неуточненный, злокачественную меланому неуточненную, нодулярную меланому, невус из баллонных клеток, меланому из баллонных клеток, галоневус, фиброзную папулу носа, нейронеvus, крупноклеточный невус, не пигментированный невус, амеланотическую меланому, переходный невус, злокачественную меланому при переходном невусе, предраковый меланоз неуточненный, злокачественную меланому при предраковом меланозе, меланоз Хатчинсона, злокачественную меланому при меланозе Хатчинсона, поверхностно распространяющуюся меланому, интрадермальный невус, сложный невус, гигантский пигментированный невус, злокачественную меланому при гигантском пигментированном невусе, эпителиоидный и веретенклеточный невус, эпителиоидноклеточную меланому, веретенклеточную меланому неуточненную, веретенклеточную меланому а типа, веретенклеточную меланому b типа, смешанную эпителиоидную и веретенклеточную меланому, синий невус неуточненный, злокачественный синий невус, клеточный синий невус, опухоли мягких тканей и саркомы неуточненные, доброкачественную опухоль мягких тканей, саркому неуточненную, саркоматоз неуточненный, веретенклеточную саркому, гигантоклеточную саркому, мелкоклеточную саркому, эпителиоидноклеточную

саркому, фиброматозные новообразования, фиброму неуточненную, фибросаркому неуточненную, фибромиксому, фибромиксосаркому, надкостничную фиброму, надкостничную фибросаркому, фасциальную фиброму, фасциальную фибросаркому, инфантильную фибросаркому, эластофиброму, агрессивный фиброматоз, абдоминальный фиброматоз, десмопластическую фиброму, фиброзную гистиоцитому неуточненную, атипичную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, фиброксантому неуточненную, атипичную фиброксантому, злокачественную фиброксантому, дерматофиброму неуточненную, взбухающую дерматофиброму, дерматофибросаркому неуточненную, миксоматозные новообразования, миксому неуточненную, миксосаркому, липоматозные новообразования, липому неуточненную, липосаркому неуточненную, фибролипому, липосаркому хорошо дифференцированного типа, фибромиксолипому, миксоидную липосаркому, круглоклеточную липосаркому, плеоморфную липосаркому, липосаркому смешанного типа, внутримышечную липому, веретенноклеточную липому, ангиомиолипому, ангиомиолипосаркому, ангиолипому неуточненную, инфильтрирующую ангиолипому, миелолипому, гиберному, липобластоматоз, миоматозные новообразования, лейомиому неуточненную, внутрисосудистый лейомиоматоз, лейомиосаркому неуточненную, эпителиоидную лейомиому, эпителиоидную лейомиосаркому, клеточную лейомиому, аномальную лейомиому, ангиомиому, ангиомиосаркому, миому, миосаркому, рабдомиому неуточненную, рабдомиосаркому неуточненную, плеоморфную рабдомиосаркому, рабдомиосаркому смешанного типа, рабдомиому плода, рабдомиому взрослых, эмбриональную рабдомиосаркому, альвеолярную рабдомиосаркому, сложные смешанные и стромальные новообразования, стромальную саркому эндометрия, эндолимфатический стромальный миоз, аденомиому, преоморфную аденому, злокачественную смешанную опухоль неуточненную, мюллерову смешанную опухоль, мезодермальную смешанную опухоль, мезобластную нефрому, нефробластому неуточненную, эпителиальную нефробластому, мезенхимальную нефробластому, гепатобластому, карциносаркому неуточненную, карциносаркому эмбрионального типа, миоэпителиому, доброкачественную мезенхимому, мезенхимому неуточненную, злокачественную мезенхимому, эмбриональную саркому, фиброэпителиальные новообразования, опухоль Бреннера неуточненную, опухоль Бреннера пограничной злокачественности, злокачественную опухоль Бреннера, фиброаденому неуточненную, внутриканикулярную фиброаденому неуточненную, периканикулярную фиброаденому, аденофиброму неуточненную, серозную аденофиброму, муцинозную аденофиброму, клеточную внутриканикулярную фиброаденому, филлоидную цистосаркому неуточненную, злокачественную филлоидную цистосаркому, ювенильную фиброаденому, синовиальные новообразования, доброкачественную синовиому, синовиальную саркому неуточненную, синовиальную саркому веретенноклеточного типа, синовиальную саркому эпителиоидноклеточного типа, синовиальную саркому двухфазного типа, светлоклеточную саркому сухожилий и апоневрозов, мезотелиальные

новообразования, доброкачественную мезотелиому, злокачественную мезотелиому, доброкачественную фиброзную мезотелиому, злокачественную фиброзную мезотелиому, доброкачественную эпителиоидную мезотелиому, злокачественную эпителиоидную мезотелиому, доброкачественную мезотелиому двухфазного типа, злокачественную мезотелиому двухфазного типа, аденоматоидную опухоль неуточненную, новообразования из половых клеток, дисгерминому, семиному неуточненную, семиному анапластического типа, сперматоцитарную семиному, герминому, эмбриональную карциному неуточненную, опухоль эндодермального синуса, полиэмбриому, гонадобластому, доброкачественную тератому, тератому неуточненную, злокачественную тератому неуточненную, тератокарциному, злокачественную тератому недифференцированного типа, злокачественную тератому промежуточного типа, дермоидную кисту, дермоидную кисту со злокачественной трансформацией, струму яичников неуточненную, злокачественную струму яичников, струмальный карциноид, трофобластные новообразования, хорионаденому неуточненную, инвазивную хорионаденому, хориокарциному, хориокарциному, комбинированную с тератомой, трофобластную злокачественную тератому, мезонефромы, доброкачественную мезонефрому, мезонефромную опухоль, злокачественную мезонефрому, эндосальпингиому, опухоли кровеносных сосудов, гемангиому неуточненную, гемангиосаркому, кавернозную гемангиому, венозную гемангиому, рацемозную гемангиому, саркому из клеток Купфера, доброкачественную гемангиоэндотелиому, гемангиоэндотелиому неуточненную, злокачественную гемангиоэндотелиому, капиллярную гемангиому, внутримышечную гемангиому, саркому Капоши, ангиокератому, веррукозную кератотическую гемангиому, доброкачественную гемангиоперицитому, гемангиоперицитому неуточненную, злокачественную гемангиоперицитому, ангиофибром неуточненную, гемангиобластому, опухоли лимфатических сосудов, лимфангиому неуточненную, лимфангиосаркому, капиллярную лимфангиому, кавернозную лимфангиому, кистозную лимфангиому, лимфангиомиому, лимфангиомиоматоз, гемолимфангиому, остеомы и остеосаркомы, остеому неуточненную, остеосаркому неуточненную, хондробластную остеосаркому, фибробластную остеосаркому, телеангиэктатическую остеосаркому, остеосаркому при болезни Педжета костей, юкстакортикальную остеосаркому, остеоидную остеому неуточненную, остеобластому, хондроматозные новообразования, остеохондрому, остеохондроматоз неуточненный, хондрому неуточненную, хондроматоз неуточненный, хондросаркому неуточненную, юкстакортикальную хондрому, юкстакортикальную хондросаркому, хондробластому неуточненную, злокачественную хондробластому, мезенхимальную хондросаркому, хондромиксоидную фиброму, гигантоклеточные опухоли, гигантоклеточную опухоль кости неуточненную, злокачественную гигантоклеточную опухоль кости, гигантоклеточную опухоль мягких частей неуточненную, злокачественную гигантоклеточную опухоль мягких частей, разные опухоли костей, саркому Юинга, адамантиному длинных костей, оссифицирующую

фиброму, одонтогенные опухоли, доброкачественную одонтогенную опухоль, одонтогенную опухоль неуточненную, злокачественную одонтогенную опухоль, дентиному, цементому неуточненную, доброкачественную цементобластому, цементирующую фиброму, гигантиформную цементому, одонтому неуточненную, сложную одонтому, комплексную одонтому, амелобластную фибро-одонтому, амелобластную одонтосаркому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, кальцифицирующую одонтогенную кисту, амелобластому неуточненную, злокачественную амелобластому, одонтоамелобластому, плоскоклеточную одонтогенную опухоль, одонтогенную миксому, одонтогенную фиброму неуточненную, амелобластную фиброму, амелобластную фибросаркому, кальцифицирующую эпителиальную одонтогенную опухоль, разные опухоли, краниофарингиому, пинеалому, пинеоцитому, пинеобластому, меланотическую нейроэктодермальную опухоль, хордому, глиомы, злокачественную глиому, глиоматоз головного мозга, смешанную глиому, субэпендимальную глиому, субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому, папиллому сосудистого сплетения неуточненную, злокачественную папиллому сосудистого сплетения, эпендимому неуточненную, эпендимому анапластического типа, папиллярную эпендимому, миксопапиллярную эпендимому, астроцитому неуточненную, астроцитому анапластического типа, протоплазматическую астроцитому, гемистоцитарную астроцитому, фибриллярную астроцитому, пилоцитарную астроцитому, спонгиобластому неуточненную, полярную спонгиобластому, астробластому, глиобластому неуточненную, гигантоклеточную глиобластому, глиобластому с саркоматозным компонентом, примитивную полярную спонгиобластому, олигодендроглиому неуточненную, олигодендроглиому анапластического типа, олигодендробластому, медуллобластому неуточненную, десмопластическую медуллобластому, медулломиобластому, саркому мозжечка неуточненную, монстроцеллюлярную саркому, нейроэпителиоматозные новообразования, ганглионеврому, ганглионейробластому, ганглионейроматоз, нейробластому неуточненную, медуллоэпителиому неуточненную, тератоидную медуллоэпителиому, нейроэпителиому неуточненную, спонгионейробластому, ганглиоглиому, нейроцитому, опухоль Пачини, ретинобластому неуточненную, ретинобластому дифференцированного типа, ретинобластому недифференцированного типа, обонятельную нейрогенную опухоль, эстеziонейроцитому, эстеziонейробластому, эстеziоэпителиому, менингиомы, менингиому неуточненную, менингиоматоз неуточненный, злокачественную менингиому, менинготелиоматозную менингиому, фиброзную менингиому, псаммоматозную менингиому, ангиоматозную менингиому, гемангиобластную менингиому, гемангиоперицитарную менингиому, переходную менингиому, папиллярную менингиому, менингеальный саркоматоз, опухоль нервных оболочек, нейрофиброму неуточненную, нейрофиброматоз неуточненный, нейрофибросаркому, меланотическую нейрофиброму, плексиформную нейрофиброму, нейролеммому неуточненную, невриноматоз, злокачественную неврилеммому, неврому неуточненную, зернисто-клеточные опухоли и

альвеолярную саркома мягкой части, зернисто-клеточную опухоль неуточненную, злокачественную зернисто-клеточную опухоль, альвеолярную саркому мягкой части, лимфому, неуточненную или диффузную, доброкачественную лимфоматозную опухоль, злокачественную лимфому неуточненную, злокачественную лимфому неходжкинского типа, злокачественную лимфому недифференцированного клеточного типа неуточненную, злокачественную лимфому типа стволовых клеток, злокачественную лимфому типа больших лимфоцитов со складчатым ядром неуточненную, лимфосаркому неуточненную, злокачественную лимфому лимфоплазмоцитойдного типа, злокачественную лимфому иммунобластного типа, смешанную лимфоцитарно-гистиоцитарную злокачественную лимфому неуточненную, центробластно-центроцитарную диффузную злокачественную лимфому, злокачественную лимфому из клеток фолликулярного центра неуточненную, лимфоцитарную хорошо дифференцированную злокачественную лимфому неуточненную, лимфоцитарную промежуточно дифференцированную злокачественную лимфому неуточненную, центроцитарную злокачественную лимфому, злокачественную лимфому из расщепленных клеток фолликулярного центра неуточненную, лимфоцитарную плохо дифференцированную злокачественную лимфому неуточненную, пролимфоцитарную лимфосаркому, злокачественную лимфому центробластного типа неуточненную, злокачественную лимфому из нерасщепленных клеток фолликулярного центра неуточненную, узелковую ретикулосаркому, болезнь Ходжкина, болезнь Ходжкина неуточненную, болезнь Ходжкина с преобладанием лимфоцитов, болезнь Ходжкина из смешанных клеток, болезнь Ходжкина с лимфоцитарным истощением неуточненную, болезнь Ходжкина с лимфоцитарным истощением и диффузным фиброзом, болезнь Ходжкина с лимфоцитарным истощением ретикулярного типа, болезнь Ходжкина, с узелковым склерозом неуточненную, болезнь Ходжкина с нодулярным склерозом в клеточной фазе, парагранулема Ходжкина, гранулема Ходжкина, саркому Ходжкина, узелковые или фолликулярные лимфомы, узелковую злокачественную лимфому неуточненную, смешанную лимфоцитарно-гистиоцитарную узелковую злокачественную лимфому, центробластную-центроцитарную фолликулярную злокачественную лимфому, лимфоцитарную хорошо дифференцированную узелковую злокачественную лимфому, лимфоцитарную промежуточно дифференцированную узелковую злокачественную лимфому, фолликулярную злокачественную лимфому из расщепленных клеток фолликулярного центра, лимфоцитарную плохо дифференцированную узелковую злокачественную лимфому, фолликулярную злокачественную лимфому центробластного типа, фолликулярную злокачественную лимфому из нерасщепленных клеток фолликулярного центра, грибовидный микоз, грибовидный микоз, болезнь Сезари, различные ретикулоэндотелиальные новообразования, микроглиому, злокачественный гистиоцитоз, гистиоцитарный медуллярный ретикулез, болезнь Леттерера-Сиве, плазмноклеточные опухоли, плазмноклеточную миелому, доброкачественную плазмноклеточную опухоль, плазмцитому неуточненную, злокачественную плазмноклеточную опухоль, опухоли из тучных клеток, мастоцитому неуточненную,

саркому из тучных клеток, злокачественный мастоцитоз, опухоль Беркитта, опухоль Беркитта, лейкозы, лейкозы неуточненные, лейкоз неуточненный, острый лейкоз неуточненный, подострый лейкоз неуточненный, хронический лейкоз неуточненный, алейкемический лейкоз неуточненный, сложные лейкозы, сложный лейкоз, лимфоидные лейкозы, лимфоидный лейкоз неуточненный, острый лимфоидный лейкоз, подострый лимфоидный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз, алейкемический лимфоидный лейкоз, пролимфоцитарный лейкоз, плазмоклеточные лейкозы, плазмоклеточный лейкоз, эритролейкозы, эритролейкоз, острую эритремию, хроническую эритремию, лейкозы из клеток лимфосаркомы, лейкоз из клеток лимфосаркомы, миелоидные лейкозы, миелоидный лейкоз неуточненный, острый миелоидный лейкоз, подострый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, алейкемический миелоидный лейкоз, нейтрофильный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, базофильные лейкозы, базофильный лейкоз, эозинофильные лейкозы, эозинофильный лейкоз, моноцитарные лейкозы, моноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, подострый моноцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, алейкемический моноцитарный лейкоз, различные лейкозы, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз мегакариоцитарный миелоз, миелоидную саркому, волосатоклеточный лейкоз, различные миелопролиферативные и лимфопролиферативные нарушения, истинную полицитемию, острый панмиелоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, миелосклероз с миелоидной метаплазией, идиопатическую тромбоцитемию, хроническое лимфопролиферативное заболевание.

В варианте осуществления настоящего изобретения, заболевание выбрано из группы, включающей опухоли поджелудочной железы, аденокарциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, опухоли головки поджелудочной железы, тела поджелудочной железы, хвоста поджелудочной железы, протока поджелудочной железы, островков Лангерганса, шейки поджелудочной железы, опухоль предстательной железы, аденокарциному предстательной железы, нейроэндокринные опухоли предстательной железы, рак головного мозга, рак молочной железы, опухоль центральной части молочной железы, верхнего внутреннего квадранта молочной железы, нижнего внутреннего квадранта молочной железы, верхнего наружного квадранта молочной железы, нижнего наружного квадранта молочной железы, подмышечного отростка молочной железы, перекрывающиеся поражения молочной железы, ювенильную карциному молочной железы, опухоли парашитовидной железы, миелому, рак легких, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, включая, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легких (NSCLC), опухоль главного бронха, верхней доли легкого, средней доли легкого, нижней доли легкого, колоректальный рак, опухоль восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба ободочной кишки, поперечно-ободочной кишки, селезеночного изгиба ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, перекрывающееся поражение ободочной кишки, тонкой кишки, опухоли печени, печеночно-клеточную аденому,

печеночно-клеточную карциному, гепатохолангиому, холангиокарциному, комбинированную печеночно-клеточную карциному и холангиокарциному, гепатобластому, рак яичников, саркому, остеосаркому, фибросаркому, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечного тракта, карциному желудка, карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, щитовидной железы, почечно-клеточную карциному, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, почечной лоханки, опухоли мочевого пузыря, карциному мочевого пузыря, опухоли треугольника мочевого пузыря, купола мочевого пузыря, боковой стенки мочевого пузыря, задней стенки мочевого пузыря, устья мочеточника, урахуса, перекрывающееся поражение мочевого пузыря, базально-клеточную карциному, базально-клеточные новообразования, базально-клеточная опухоль, базально-клеточную карциному, мультицентрическую базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, базально-клеточную аденому, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному полости рта, *плоскоклеточную карциному гортани*, карциному шейки матки, опухоли эктоцервикса, перекрывающиеся поражения шейки матки, шейки матки, перешейка матки, опухоли матки, опухоли яичников, опухоли шейного отдела пищевода, грудного отдела пищевода, брюшного отдела пищевода, верхней трети пищевода, средней трети пищевода, нижней трети пищевода, перекрывающиеся поражения пищевода, карциному эндометрия, рак головы и шеи, включая, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточную карциному головы и шеи (пл. SCCHN), лимфому, злокачественную мезотелиому, мезотелиальные новообразования, мезотелиому, фиброзную мезотелиому, фиброзную мезотелиому, эпителиоидную мезотелиому, эпителиоидную мезотелиому, карциному двенадцатиперстной кишки, нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринные опухоли легких, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли передней кишки, нейроэндокринные опухоли средней кишки, нейроэндокринные опухоли задней кишки, гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринные карциномы, нейроэндокринные опухоли молочной железы, включая, но не ограничиваясь ими, трижды отрицательный рак молочной железы (TNBC), нейроэндокринные опухоли яичников, рак яичек, карциному тимуса, опухоли желудка, дна желудка, тела желудка, антрального отдела желудка, привратника, малой кривизны желудка, большой кривизны желудка, перекрывающиеся поражения желудка, параганглиомы, ганглиому, меланому, злокачественную меланому, узелковую меланому, амеланотическую меланому, поверхностно распространяющуюся меланому, эпителиоидно-клеточную меланому, веретенклеточную меланому, смешанную эпителиоидно-веретенклеточную меланому, глиобластому неуточненную, гигантоклеточную глиобластому, глиобластому с саркоматозным компонентом.

В варианте осуществления настоящего изобретения, заболевание выбрано из группы, включающей или состоящей из немелкоклеточного рака легкого, включая пл. SCCHN, рака головы и шеи, включая SCCHN, и нейроэндокринных опухолей молочной железы, включая TNBC. Предпочтительно, заболевание выбрано из группы, включающей

или состоящей из пл. SCCHN, SCCHN и TNBC.

В еще одном варианте осуществления, вышеупомянутые показания могут возникать в органах и тканях, выбранных из группы, включающей наружную верхнюю губу, наружную нижнюю губу, наружную губу неуточненную, слизистую оболочку верхней губы, слизистую оболочку нижней губы, слизистую оболочку губы неуточненную, спайку губы, перекрывающееся поражение губы, основания языка неуточненного, дорсальной поверхности языка неуточненной, края языка, вентральной поверхности языка неуточненной, передних 2/3 языка неуточненной, язычной миндалины, перекрывающееся поражение языка, языка неуточненного, верхней десны, нижней десны, десны неуточненной, переднего дна ротовой полости, заднего дна ротовой полости, перекрывающееся поражение дна ротовой полости, дна ротовой полости неуточненного, твердого неба, мягкого неба неуточненного, небного язычка, перекрывающееся поражение неба, неба неуточненного, слизистой оболочки щеки, преддверия рта, ретромолярной области, перекрывающееся поражение других и неуточненных частей рта, рта неуточненного, околоушной железы, подчелюстной железы, подъязычной слюнной железы, перекрывающиеся поражения больших слюнных желез, большой слюнной железы неуточненной, тонзиллярной ямки, миндалины, перекрывающиеся поражения миндалины, миндалины неуточненной, ямки надгортанника, передней поверхности надгортанника, боковой стенки ротоглотки, задней стенки ротоглотки, жаберной щели, перекрывающиеся поражения ротоглотки, ротоглотки неуточненной, верхней стенки носоглотки, задней стенки носоглотки, боковой стенки носоглотки, передней стенки носоглотки, перекрывающиеся поражения носоглотки, носоглотки неуточненной, грушевидного синуса, заднеперстневидной области, гипофарингеального аспекта черпалонадгортанной складки, задней стенки гортаноглотки, перекрывающееся поражение гортаноглотки, глотки неуточненной, гортаноглотки, кольца Вальдейера, перекрывающееся поражение губы, ротовой полости и глотки, шейного отдела пищевода, грудного отдела пищевода, брюшного отдела пищевода, верхней трети пищевода, средней трети пищевода, нижней трети пищевода, перекрывающееся поражение пищевода, пищевода неуточненного, кардии неуточненной, дна желудка, тела желудка, антрального отдела желудка, привратника, малой кривизны желудка неуточненной, большой кривизны желудка неуточненной, перекрывающееся поражение желудка, желудка неуточненного, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки, дивертикула Меккеля, перекрывающееся поражение тонкой кишки, тонкой кишки неуточненной, слепой кишки, аппендикса, восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, селезеночного изгиба ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, перекрывающееся поражение толстой кишки, толстой кишки неуточненной, ректосигмовидного соединения, прямой кишки неуточненной, заднего прохода неуточненного, анального канала, клоакогенной зоны, перекрывающееся поражение прямой кишки, заднего прохода и анального канала, печени, внутривнутрипеченочного желчного протока, желчного пузыря, внепеченочного желчного

протока, фатеровой ампулы, перекрывающееся поражение желчевыводящих путей, желчевыводящих путей неуточненных, головки поджелудочной железы, тела поджелудочной железы, хвоста поджелудочной железы, протока поджелудочной железы, островков Лангерганса, шейки поджелудочной железы, перекрывающееся поражение поджелудочной железы, поджелудочной железы неуточненной, кишечного тракта неуточненного, перекрывающееся поражение органов пищеварения, желудочно-кишечного тракта неуточненного, полости носа, среднего уха, верхнечелюстной пазухи, клетки решетчатого лабиринта, лобной пазухи, клиновидной пазухи, перекрывающееся поражение придаточных пазух, придаточной пазухи неуточненной, голосовой щели, преддверия полости гортани, подголосовой полости, хряща гортани, перекрывающееся поражение гортани, гортани неуточненной, трахеи, главного бронха, верхней доли легкого, средней доли легкого, нижней доли легкого, перекрывающееся поражение легкого, легкого неуточненного, тимуса, сердца, переднего средостения, заднего средостения, средостения неуточненного, плевры неуточненной, перекрывающееся поражение сердца, средостения и плевры, верхних дыхательных путей неуточненных, перекрывающееся поражение органов дыхания и внутригрудных органов, дыхательных путей неуточненных, суставов длинных костей верхних конечностей, суставов коротких костей верхних конечностей, суставов длинных костей нижних конечностей, суставов коротких костей нижних конечностей, перекрывающееся поражение суставов костей и суставных хрящей конечностей, костей конечностей неуточненных, черепа и лицевой кости, нижней челюсти, позвоночного столба, ребра, грудины, ключицы, кости таза, перекрывающееся поражение суставов костей и суставных хрящей, костей неуточненных, крови, костного мозга, селезенки, ретикулоэндотелиальной системы неуточненной, кроветворной системы неуточненной, кожи губ неуточненной, век неуточненных, наружного уха, кожи лица, кожи волосистой части шеи, кожи торса, кожи верхней конечности, кожи нижней конечности, периферического нерва головы и шеи, периферического нерва плеча, периферического нерва ноги, периферического нерва грудной клетки, периферического нерва брюшной полости, периферического нерва таза, периферического нерва торса, перекрывающееся поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, вегетативной нервной системы неуточненной, забрюшинного пространства, брюшины, брюшины неуточненной, перекрывающееся поражение забрюшинного пространства и брюшины, соединительной ткани головы, соединительной ткани руки, соединительной ткани ноги, соединительной ткани грудной клетки, соединительной ткани живота, соединительной ткани таза, соединительной ткани торса, перекрывающееся поражение соединительной подкожной клетчатки и других мягких тканей, соединительной ткани неуточненной, соска, центральной части молочной железы, верхнего внутреннего квадранта молочной железы, нижнего внутреннего квадранта молочной железы, верхнего внешнего квадранта молочной железы, нижнего внешнего квадранта молочной железы, подмышечного отростка молочной железы, перекрывающегося поражения молочной железы, молочной железы неуточненной,

большой половой губы, малой половой губы, клитора, перекрывающееся поражение вульвы, вульвы неуточненной, влагалища неуточненного, эндоцервикса, экзоцервикса, перекрывающееся поражение шейки матки, шейки матки, перешейка матки, эндометрия, миометрия, дна матки, перекрывающееся поражение тела матки, тела матки, матки неуточненной, яичника, фаллопиевой трубы, широкой связки, круглой связки, параметрия, придатков матки, мезонефроса, перекрывающееся поражение женских половых органов, женских половых путей неуточненных, крайней плоти, головки полового члена, тела полового члена, перекрывающееся поражение полового члена, полового члена неуточненного, предстательной железы, неопустившегося яичка, опустившегося яичка, яичка неуточненного, эпидидимиса, семенного канатика, мошонки неуточненной, собственной оболочки яичка, перекрывающееся поражение мужских половых органов, мужских половых органов неуточненных, почек неуточненных, почечной лоханки, мочеочника, треугольника мочевого пузыря, купола мочевого пузыря, боковой стенки мочевого пузыря, задней стенки мочевого пузыря, отверстия мочеочника, урахуса, перекрывающееся поражение мочевого пузыря, мочевого пузыря неуточненного, уретры, парауретральной железы, перекрывающееся поражение органов мочевого выделения, системы мочевого выделения неуточненной, конъюнктивы, роговицы неуточненной, сетчатки, сосудистой оболочки, цилиарного тела, слезной железы, орбиты неуточненной, перекрывающееся поражение глаза и придатков, глаза неуточненного, мозговых оболочек, оболочек спинного мозга, мозговых оболочек неуточненных, головного мозга, лобной доли, височной доли, теменной доли, затылочной доли, желудочка неуточненного, мозжечка неуточненного, ствола головного мозга, перекрывающееся поражение головного мозга, головного мозга неуточненного, спинного мозга, конского хвоста, обонятельного нерва, зрительного нерва, слухового нерва, черепно-мозгового нерва неуточненного, перекрывающееся поражение головного мозга и центральной нервной системы, нервной системы неуточненной, щитовидной железы, коры надпочечников, мозгового слоя надпочечника, надпочечника неуточненного, околощитовидной железы, гипофиза, краниофарингеального протока, шишковидной железы, каротидного тела, тела аорты, перекрывающееся поражение эндокринных желез и родственных структур, эндокринной железы неуточненной, головы, лица или шеи неуточненной, грудной клетки неуточненной, живота неуточненного, таза неуточненного, верхней конечности неуточненной, нижней конечности неуточненной, других неточных участков, перекрывающееся поражение неточных участков, лимфатических узлов лица, головы, шеи, внутригрудных лимфатических узлов, внутрибрюшных лимфатических узлов, лимфатических узлов подмышечной области руки, лимфатических узлов паховой области ноги, лимфатических узлов таза, лимфатических узлов нескольких областей, лимфатического узла неуточненного, неизвестная первичная локализация.

В варианте осуществления настоящего изобретения, перечисленные в настоящем документе виды рака являются местно-распространенными, неоперабельными, метастатическими или любой их комбинацией.

В одном варианте осуществления, соединение по изобретению используется или предназначено для использования в способе лечения рака, связанного с изменением гена фон Гиппеля-Линдау (VHL). Ген VHL представляет собой ген-супрессор опухоли, который может быть инактивирован путем генетических изменений, включая, например, мутацию VHL, гиперметилование промотора и потерю гетерозиготности в результате делеции аллеля. Инактивация VHL была связана с повышенным онкогенезом и прогрессированием, и особенно с усилением почечного онкогенеза и прогрессирования (Wiesener et al. *Cancer Res.* 2001, 61, 215-222). Более того, сообщается, что мутации VHL связаны с высокими уровнями экспрессии CAIX, тогда как отсутствие мутации VHL связано с низкой экспрессией CAIX и агрессивными характеристиками опухоли (Pantuck et al. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(18), 5042; Patard et al. *Int J Cancer* 2008, 123(2), 395-400). В одном из вариантов осуществления, рак связан с мутацией гена VHL.

Термины «изменение» и «мутация», используемые выше, следует понимать как охватывающие как одиночные, так и множественные изменения и мутации, соответственно, т.е. как «одно или несколько изменений» и «одну или несколько мутаций», соответственно.

Профилирование опухоли можно выполнить путем извлечения ДНК из фиксированной формалином и залитой в парафин (FFPE) ткани онкологических больных и определения изменения(й) гена фон Гиппеля-Линдау (VHL) с помощью известных методов секвенирования генов. В некоторых аспектах, мутации VHL можно идентифицировать посредством двунаправленного анализа секвенирования всех экзонов и коротких соседних интронных последовательностей. Большие геномные и внутригенные делеции можно идентифицировать с помощью Саузерн-блоттинга, включая количественный Саузерн-блоттинг, гель-электрофорез в пульсирующем поле и/или флуоресцентную гибридизацию *in situ*, количественную ПЦР в реальном времени (Q-RT-ПЦР), мультиплексную амплификацию лигированных зондов (MLPA) или сравнительная геномная гибридизация (CGH) (Decker et al. *European Journal of Human Genetics* 2014, 22). Предпочтительно, мутации VHL можно идентифицировать путем секвенирования с последующей MLPA. В некоторых аспектах, профилирование опухоли, как описано выше, можно использовать для прогнозирования ответа пациента с диагнозом рак на лечение и/или визуализацию с помощью соединения по изобретению.

В дополнительном варианте осуществления, соединение по изобретению используется или предназначено для применения в способе лечения рака, связанного с изменением гена фон Гиппеля-Линдау (VHL), где рак выбран из группы, состоящей из светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), почечно-клеточной карциномы (RCC), рака легких, колоректальной карциномы (CRC) и рака мочевого пузыря.

В еще одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению применяют или оно предназначено для применения в способе лечения рака, связанного с изменением гена фон Гиппеля-Линдау (VHL), где рак представляет собой светлоклеточную почечно-клеточную карциному (ccRCC).

Субъектов, получающих лечение соединениями по изобретению, можно лечить в комбинации с другой не хирургической антипролиферативной (например, противораковой) лекарственной терапией. В одном варианте осуществления, соединения можно вводить в комбинации с противораковым соединением, таким как цитостатическое соединение. Цитостатическое соединение представляет собой соединение (например, малую молекулу, нуклеиновую кислоту или белок), которое подавляет рост и/или пролиферацию клеток. В некоторых вариантах осуществления, цитостатическое соединение направлено на злокачественные клетки опухоли.

Подходящие антипролиферативные лекарственные средства или цитостатические соединения для использования в комбинации с соединениями по изобретению включают противораковые лекарственные средства. Многочисленные противораковые лекарственные средства, которые можно применять, хорошо известны и включают, но не ограничены ими: Ацивицин; Акларубицин; Гидрохлорид Акодазола; Акронин; Адозелезин; Альдеслейкин; Альтретамин; Амбомицин; Ацетат Аметантрона; Аминоглутетимид; Амсакрин; Анастрозол; Антрамицин; Аспарагиназу; Асперлин; Азациитидин; Азетепа; Азотомицин; БатимаSTAT; Бензодепа; Биалутамид; Гидрохлорид Бисантрена; Димезилат Биснафида; Бизелесин; Сульфат Блеомицина; Брекинар Натрия; Бропиримин; Бусульфан; Кактиномицин; Калустерон; Карацемид; Карбетимер; Карбоплатин; Кармустин; Гидрохлорид Карубицина; Карзелесин; Цедефингол; Хлорамбуцил; Циролемицин; Цисплатин; Кладрибин; Мезилат Криснатола; Циклофосфамид; Цитарабин; Дакарбазин; Дактиномицин; Гидрохлорид Даунорубицина; Децитабин; Дексормаплатин; Дезагуанин; Мезилат Дезагуанина; Диазиквон; Доцетаксел; Доксорубицин; Гидрохлорид Доксорубицина; Дролоксифен; Цитрат Дролоксифена; Пропионат Дромостанолона; Дуазомицин; Эдатрексат; Гидрохлорид Эфлорнитина; Эльсамитруцин; Энлоплатин; Энпромат; Эпипропидин; Гидрохлорид Эпирубицина; Эрбулозол; Гидрохлорид Эзорубицина; Эстрамустин; Фосфат Натрия Эстрамустина; Этанидазол; Этопозид; Фосфат Этопозида; Этоприн; Гидрохлорид Фадрозола; Фазарабин; Фенретинид; Флоксуридин; Фосфат Флударабина; Фторурацил; Фторцитабин; Фосквидон; Фостриецин Натрия; Гемцитабин; Гидрохлорид Гемцитабина; Гидроксимочевину; Гидрохлорид Идарубицина; Ифосфамид; Ильмофозин; Интерферон Альфа-2a; Интерферон Альфа-2b; Интерферон Альфа-n1; Интерферон Альфа-n3; Интерферон Бета-1a; Интерферон Гамма-1b; Ипроплатин; Гидрохлорид Иринотекана; Ацетат Ланреотида; Летрозол; Ацетат Лейпролида; Гидрохлорид Лиарозола; Лометрексол Натрия; Ломустин; Гидрохлорид Лозоксантрона; Масопрокол; Майтанзин; Гидрохлорид Мехлорэтамина; Ацетат Мегестрола; Ацетат Меленгестрола; Мелфалан; Меногарил; Меркаптопурин; Метотрексат; Метотрексат Натрия; Метоприн; Метуредепа; Митиндомид; Митокарцин; Митокромин; Митогиллин; Митомальцин; Митомицин; Митоспер; Митотан; Гидрохлорид Митоксантрона; Микофеноловая Кислота; Нирапариб; Нокодазол; Ногаламицин; Олапариб; Ормаплатин; Оксисуран; Паклитаксел; Пегаспаргазу; Пелиомицин; Пентамустин; Сульфат Пепломицина; Перфосфамид;

Пипоброман; Пипосульфат; Гидрохлорид Пироксантрона; Пликамицин; Пломестан; Порфимер Натрия; Порфирамицин; Преднимустин; Гидрохлорид Прокарбазина; Пурамицин; Гидрохлорид Пурамицина; Пиразофурин; Рибоприн; Роглетимид; Рукапариб; Сафингол; Гидрохлорид Сафингола; Семустин; Симтразен; Спарфосат Натрия; Спарсомицин; Гидрохлорид Спиногермания; Спиромустин; Спироплатин; Стрептонигрин; Стрептозоцин; Сулофенур; Талазопариб; Тализомицин; Таксол; Таксотере; Текогалан Натрия; Тегафур; Гидрохлорид Телоксантрона; Темопорфин; Тенипозид; Тероксирон; Тестолактон; Тиамиприн; Тиогуанин; Тиотепа; Тиазофурин; Тирапазамин; Гидрохлорид Топотекана; Цитрат Торемифена; Ацетат Трестолоната; Фосфат Трицирибина; Триметрексат; Глюкуронат Триметрексата; Гидрохлорид Тубулозола; Устрамустилин; Уредепа; Вапреотид; Веллапариб; Вертепорфин; Сульфат Винбластина; Сульфат Винкристина; Виндезин; Сульфат Виндезина; Сульфат Винепидина; Сульфат Винглицината; Сульфат Винлейрозина; Тартрат Винорелбина; Сульфат Винрозидина; Сульфат Винзолидина; Ворозол; Зениплатин; Зиностатин; и Гидрохлорид Зорубицина.

Другие противораковые лекарственные средства включают, но не ограничены ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D₃; 5-этинилурацил; абиратерон; ацилфульвен; адеципенол; адозелесин; антагонисты ALL-ТК; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; анагрелид; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; глицинат афидиколина; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастан; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; брегфлат; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; канарипокс II-2; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор хрящевого происхождения; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; сульфонамид хлорхиноксалина; цикапрост; цис-порфирин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретастантин А4; аналог комбретастантина; конагенин; крамбесцидин 816; кринатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; оксифосфат цитарабина; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; дегидродидемнин В; дезлорелин; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азациитидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенил спиномустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреклолаб; эфломитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена;

антагонисты эстрогена; этанидазол; фосфат этопозид; эксместан; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; гидрохлорид фтордауноруцина; форфенимекс; форместан; фотемустин; гадолиний тексафин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновую кислоту; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-I; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорибицин; ипомеанол, 4-; иринотекан; иролакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; ясплакинолид; кахалалид F; триацетат ламеллярина-N; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; сульфат лентинана; лептолстатин; фактор, ингибирующий лейкоз; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; тексафин лютеция; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; масопротексол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксных металлопротеиназ; мербарон; метрелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефодин; миримостим; ошибочно спаренную двухцепочечную РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов-сапорин; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфорил липид А+миобактерии клеточной стенки sk; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной резистентности; терапию на основе множественных супрессоров опухолей 1; горчичное противораковое соединение; микапероксид В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; оксиденон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пельдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; гидрохлорид пилокарпина; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; платино-триаминовый комплекс; порфирин натрия; порфирамицин; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы

С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксилрованного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы gas; ингибиторы gas; ингибитор gas-GAP; деметилованный ретеллипин; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сентопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; производный ингибитор старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; однопочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; сольверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сверхактивный антагонист вазоактивных кишечных пептидов; сурадишта; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифен метийодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темозоломид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; талидомид; тиокоралин; тромбозетин; миметик тромбозетина; тималфазин; агонист рецептора тимозетина; тимотринан; тиреотропный гормон; олово-этил этиопурпурин; дихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилауридин; трицирибин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; ингибирующий рост фактор, полученный из урогенитального синуса; антагонисты рецепторов урокиназы; вариолин В; векторную систему, генную терапию эритроцитов; веларезол; верамин; вердины; винорелбин; винксалтин; витаксин; занотерон; зиласкорб; и стимуламер зиностатина.

Соединения настоящего изобретения также можно использовать в комбинации с любым из следующих методов лечения:

Терапия в сочетании с ингибиторами поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (PARP), классом химиотерапевтических агентов, направленных на таргетирование рака с дефектной репарацией повреждений ДНК (Yuan, *et al.*, *Expert Opin Ther Pat*, **2017**, 27: 363). Такие ингибиторы PARP включают, но не ограничены ими, олапариб, рупапариб, велапариб, нирапариб, талазопариб, памипариб, инипариб, E7449 и A-966492.

Терапия в комбинации с ингибиторами сигнальных путей и механизмов, приводящих к репарации одно- и двухцепочечных разрывов ДНК, например, передача сигналов ядерного фактора каппаВ (Pilie, *et al.*, *Nat Rev Clin Oncol*, **2019**, 16: 81; Zhang, *et al.*, *Chin J Cancer*, **2012**, 31: 359). Такие ингибиторы включают, но не ограничены ими, ингибиторы киназ ATM и ATR, киназ контрольных точек 1 и 2, ДНК-зависимой протеинкиназы и киназы WEE1 (Pilie, *et al.*, *Nat Rev Clin Oncol*, **2019**, 16: 81).

Терапия в комбинации с иммуномодулятором (Khalil, *et al.*, *Nat Rev Clin Oncol*,

2016, 13: 394), противораковой вакциной (Hollingsworth, *et al.*, *NPJ Vaccines*, 2019, 4: 7), ингибитором иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1, PD-L1, CTLA-4) (Wei, *et al.*, *Cancer Discov*, 2018, 8: 1069), ингибитором циклин-D-киназы 4/6 (Goel, *et al.*, *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 911), антителом, способным связываться с опухолевой клеткой и/или метастазами и способным индуцировать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) (Kellner, *et al.*, *Transfus Med Hemother*, 2017, 44: 327), активатором Т-клеток или NK-клеток (например, биспецифическими антителами) (Yu, *et al.*, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145: 941), клеточной терапией с использованием размноженных аутологичных или аллогенных иммунных клеток (например, Т-клеточного химерного антигенного рецептора (CAR-T) (Khalil, *et al.*, *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13: 394). Ингибиторы иммунных контрольных точек включают, но не ограничены ими, ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и цемиплимаб.

Согласно настоящему изобретению, соединения можно вводить до, одновременно или после других противораковых соединений. Схема введения может включать попеременное введение различных агентов. В других вариантах осуществления, соединения можно доставлять до и во время, или во время и после, или до и после лечения другими видами терапии. В некоторых случаях, соединение вводят более чем за 24 часа до введения другого антипролиферативного лечения. В других вариантах осуществления, субъекту можно назначать более одной антипролиферативной терапии. Например, субъект может получать соединения по настоящему изобретению в комбинации как с хирургическим вмешательством, так и с по меньшей мере одним другим антипролиферативным соединением. Альтернативно, соединение можно вводить в комбинации с более чем одним противораковым лекарственным средством.

В одном из вариантов осуществления, соединения по настоящему изобретению используют для обнаружения клеток и тканей, сверхэкспрессирующих САIX, где такое обнаружение достигается путем конъюгирования обнаруживаемой метки с соединениями по изобретению, предпочтительно, с обнаруживаемым радионуклидом. В предпочтительном варианте осуществления, обнаруженные клетки и ткани представляют собой больные клетки и ткани и/или являются либо причиной заболевания и/или симптомами заболевания, либо являются частью патологии, лежащей в основе заболевания. В другом предпочтительном варианте осуществления, больные клетки и ткани вызывают и/или являются частью онкологических заболеваний (например, новообразований, опухолей и раков).

В другом варианте осуществления, соединения настоящего изобретения используют для лечения клеток и тканей, сверхэкспрессирующих САIX. В предпочтительном варианте осуществления, леченные клетки и ткани представляют собой больные клетки и ткани и/или являются либо причиной заболевания и/или симптомов заболевания, либо являются частью патологии, лежащей в основе заболевания. В другом предпочтительном варианте осуществления, больные клетки и ткани вызывают и/или

являются частью показаний к онкологии (например, новообразований, опухолей и рака), и терапевтическая активность достигается путем конъюгации терапевтически активного эффектора с соединениями по настоящему изобретению, предпочтительно, терапевтически активного радионуклида.

Эффективное количество представляет собой дозу соединения, достаточную для обеспечения терапевтически или медицински желательного результата или эффекта у субъекта, которому вводят соединение. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, возраста и физического состояния субъекта, подвергающегося лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей или комбинированной терапии (если таковая имеется), конкретного пути введения и подобных факторов, которые находятся в пределах знаний и опыта практикующего врача. Например, в отношении способов, направленных на лечение субъектов, имеющих состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией клеток, эффективным количеством для ингибирования пролиферации будет количество, достаточное для уменьшения или полной остановки аномальной пролиферации клеток, чтобы замедлить или остановить развитие или прогрессирование клеточной массы, такой как, например, опухоль. Термин «ингибировать», используемый в вариантах осуществления, охватывает все вышеизложенное.

В других вариантах осуществления, терапевтически эффективным количеством будет количество, необходимое для продления состояния покоя микрометастазов или для стабилизации любых остаточных первичных опухолевых клеток после хирургической или лекарственной терапии.

В предпочтительном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению предназначено для применения в лечении и/или профилактике заболевания, где такое лечение представляет собой таргетную радионуклидную терапию. Таргетная радионуклидная терапия представляет собой форму лучевой терапии (также называемой радиотерапией), с использованием молекул, меченных радионуклидом, для доставки токсичного уровня радиации к местам заболевания. Таргетная радионуклидная терапия может применяться системно или местно. Напротив, при внешней лучевой терапии, источник вне тела продуцирует луч высокой энергии, который затем фокусируется на участках заболевания и проходит через кожу в тело. Ее также отличают от внутренней лучевой терапии (брахитерапии), при которой радиоактивный имплантат размещается в месте заболевания или рядом с ним.

Предпочтительно, радионуклидная терапия использует или основана на различных формах излучения, испускаемого радионуклидом. Таким излучением может быть, например, любое из альфа (α), бета (β) или гамма (γ) излучений, вызванное испусканием фотонов, испусканием электронов, включая, но не ограничиваясь ими, β -частицы и оже-электроны, испусканием протонов, испусканием нейтронов, испусканием позитронов или испусканием α -частиц. В зависимости от типа частиц или излучения, испускаемого указанным радионуклидом, радионуклидную терапию можно, например, разделить на

радионуклидную терапию β -частицами, радионуклидную терапию α -частицами или радионуклидную терапию оже-электронами. Все эти формы радионуклидной терапии охватываются настоящим изобретением, и все эти формы радионуклидной терапии могут быть реализованы с помощью соединения по изобретению, предпочтительно, при условии, что радионуклид присоединен к соединению по изобретению, более предпочтительно, в качестве эффектора, обеспечивающего этот вид излучения.

Радионуклидная терапия предпочтительно действует путем повреждения ДНК клеток. Повреждение вызвано β -частицей, α -частицей или оже-электроном, прямо или косвенно ионизирующим атомы, составляющие цепь ДНК. Косвенная ионизация происходит в результате ионизации воды с образованием свободных радикалов, особенно гидроксильных радикалов, которые затем повреждают ДНК.

В наиболее распространенных формах радионуклидной терапии, большая часть радиационного эффекта приходится на свободные радикалы. Поскольку в клетках есть механизмы репарации повреждений ДНК, разрыв ДНК на обеих цепях оказывается наиболее важным методом изменения характеристик клеток. Поскольку раковые клетки, как правило, недифференцированы и похожи на стволовые клетки, они больше размножаются и обладают меньшей способностью репарировать сублетальные повреждения по сравнению с большинством здоровых дифференцированных клеток. Повреждения ДНК наследуются посредством деления клеток, накапливая повреждения раковых клеток, заставляя их умирать или воспроизводиться медленнее.

Кислород является мощным радиосенсибилизатором, повышающим эффективность данной дозы радиации за счет образования свободных радикалов, повреждающих ДНК. Поэтому можно применять кислородные баллоны под высоким давлением, кровезаменители, переносящие повышенное количество кислорода, гипоксические радиосенсибилизаторы клеток, такие как мизонидазол и метронидазол, и гипоксические цитотоксины, такие как тирапазамин.

Общая радиоактивная доза может быть фракционирована, т.е. распределена во времени в течение одного или нескольких сеансов лечения по нескольким важным причинам. Фракционирование дает нормальным клеткам время на восстановление, в то время как опухолевые клетки, как правило, менее эффективны при восстановлении между фракциями. Фракционирование также позволяет опухолевым клеткам, которые находились в относительно радиорезистентной фазе клеточного цикла во время одного лечения, перейти в чувствительную фазу цикла перед введением следующей фракции.

Общеизвестно, что разные виды рака по-разному отвечают на лучевую терапию. Ответ рака на радиацию описывается его радиочувствительностью. Высоко радиочувствительные раковые клетки быстро погибают под действием умеренных доз радиации. К ним относятся лейкозы, большинство лимфом и опухоли зародышевых клеток.

Радионуклидная терапия сама по себе безболезненна. Многие низкодозированные паллиативные методы лечения вызывают минимальные побочные эффекты или вообще не

вызывают их. Лечение более высокими дозами может вызвать различные побочные эффекты во время лечения (острые побочные эффекты), через месяцы или годы после лечения (долгосрочные побочные эффекты) или после повторного лечения (кумулятивные побочные эффекты). Характер, тяжесть и продолжительность побочных эффектов зависят от органов, получающих облучение, самого лечения (типа радионуклида, дозы, фракционирования, сопутствующей химиотерапии) и пациента.

Настоящее изобретение охватывает то, что способ лечения заболевания по настоящему изобретению может реализовывать любую из вышеперечисленных стратегий, которые как таковые известны в данной области техники и, в той мере, в какой они представляют собой дополнительные варианты осуществления изобретения.

Также настоящее изобретение охватывает то, что соединение по изобретению используется в способе диагностики заболевания, как описано в настоящем документе. Такой способ предпочтительно включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, диагностически эффективного количества соединения по изобретению.

В соответствии с настоящим изобретением, способ визуализации выбран из группы, состоящей из сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Сцинтиграфия представляет собой форму диагностического теста или способа, используемого в ядерной медицине, при котором радиофармпрепараты интернализуются клетками, тканями и/или органами, предпочтительно, интернализуются *in vivo*, и излучение, испускаемое указанными интернализованными радиофармпрепаратами, улавливается внешними детекторами (гамма-камерами) с формированием и отображением двумерных изображений. В отличие от этого, ОФЭКТ и ПЭТ формируют и отображают трехмерные изображения. По этой причине, ОФЭКТ и ПЭТ классифицируются как отдельные методы сцинтиграфии, хотя они также используют гамма-камеры для обнаружения внутреннего излучения. Сцинтиграфия отличается от диагностического рентгена, при котором внешнее излучение проходит через тело для формирования изображения.

Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) представляет собой разновидность метода ядерной визуализации с использованием гамма-лучей. Они очень похожи на обычные планарные изображения в ядерной медицине с использованием гамма-камеры. Перед сканированием ОФЭКТ, пациенту вводят радиоактивно меченное соединение, испускающее гамма-лучи, которые могут быть обнаружены сканером. Компьютер собирает информацию с гамма-камеры и преобразует ее в двумерные сечения. Эти поперечные сечения можно сложить вместе, чтобы сформировать трехмерное изображение органа или ткани. ОФЭКТ включает обнаружение гамма-лучей, испускаемых по отдельности и последовательно радионуклидом, обеспечиваемым радиоактивно меченым соединением. Для получения изображений ОФЭКТ, гамма-камеру вращают вокруг пациента. Проекции получают в определенных точках во время вращения, обычно через каждые 3-6 градусов. В большинстве случаев, для получения

оптимальной реконструкции используют полный поворот на 360 градусов. Время, необходимое для получения каждой проекции, также варьируется, но обычно составляет 15-20 секунд. Это дает общее время сканирования 15-20 минут. Многоголовочные гамма-камеры работают быстрее. Поскольку получение ОФЭКТ очень похоже на получение изображения плоской гамма-камерой, можно использовать те же радиофармпрепараты.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) представляет собой неинвазивный метод диагностической визуализации для измерения биохимических, физиологических и патофизиологических процессов в организме человека. ПЭТ уникальна, поскольку она способна создавать изображения основной биохимии или функций организма. Традиционные диагностические методы, такие как рентген, компьютерная томография или МРТ, позволяют получить изображения анатомии или структуры тела. Суть этих методов заключается в том, что можно увидеть любые изменения в структуре или анатомии, связанные с заболеванием. Биохимические и физиологические процессы также изменяются в результате болезни и могут произойти до каких-либо серьезных изменений в анатомии. ПЭТ представляет собой метод визуализации, который позволяет визуализировать некоторые из этих ранних биохимических и физиологических изменений. ПЭТ-сканеры используют радиацию, исходящую от пациента, для создания изображений. Каждому пациенту дают небольшое количество радиоактивного соединения, которое либо очень похоже на природное вещество, используемое организмом, либо специфически связывается с рецептором или молекулярной структурой. Когда радиоизотоп подвергается эмиссионному позитронному распаду (также известному как положительный бета-распад), он испускает позитрон, античастичный аналог электрона. Пройдя расстояние до нескольких миллиметров, позитрон встречает электрон и аннигилирует, создавая пару аннигиляционных (гамма) фотонов, движущихся в противоположных направлениях. Они обнаруживаются, когда достигают сцинтилляционного материала в сканирующем устройстве, создавая вспышку света, которая обнаруживается фотоумножителями или кремниевыми лавинными фотодиодами. Методика зависит от одновременного или совпадения регистрации пары фотонов. Фотоны, прилетевшие не парами, т. е. в течение нескольких наносекунд, игнорируются. Все совпадения передаются в блок обработки изображений, где с помощью процедур реконструкции изображения создаются окончательные данные изображения.

ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ представляет собой комбинацию ОФЭКТ и ПЭТ с компьютерной томографией (КТ). Ключевыми преимуществами объединения этих методов являются повышение уверенности и точности читателя. При традиционных ПЭТ и ОФЭКТ, ограниченное количество фотонов, излучаемых из области аномалии, создает фон очень низкого уровня, что затрудняет анатомическую локализацию области. Добавление КТ помогает определить расположение аномальной области с анатомической точки зрения и классифицировать вероятность того, что она представляет собой болезнь.

Настоящее изобретение охватывает то, что способ диагностики заболевания по настоящему изобретению может реализовать каждую из вышеперечисленных стратегий,

которые как таковые известны в данной области техники и, в той степени, в которой они составляют дополнительные варианты осуществления изобретения.

Соединение по изобретению имеет высокую аффинность связывания с CAIX. Благодаря такой высокой аффинности связывания, соединение по изобретению является эффективным, полезным и/или подходящим в качестве нацеливающего агента и, если оно конъюгировано с другой группировкой, в качестве таргетного фрагмента. В предпочтительном контексте настоящего документе, таргетный агент представляет собой агент, который взаимодействует с молекулой-мишенью, которая в данном случае называется CAIX. Что касается клеток и тканей, которые таким образом таргетируются соединением по изобретению, любая клетка и ткань, соответственно, экспрессирующие указанную CAIX, являются или могут быть таргетированы.

В одном из вариантов осуществления, соединение взаимодействует с карбоангидразой IX (CAIX), предпочтительно, с CAIX человека, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, или ее гомологом, где аминокислотная последовательность гомолога имеет идентичность CAIX, которая составляет по меньшей мере 85% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4. В предпочтительных вариантах осуществления, идентичность составляет 90%, предпочтительно, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

Идентичность двух молекул нуклеиновой кислоты может быть определена, как известно специалисту в данной области техники. Более конкретно, алгоритм сравнения последовательностей может использоваться для расчета процента гомологии последовательности для тестируемой(их) последовательности(ей) относительно эталонной последовательности на основе назначенных параметров программы. Тестируемая последовательность предпочтительно представляет собой последовательность, белок или полипептид, который считается идентичным или который подлежит тестированию на предмет идентичности, и если да, то в какой степени, с другим белком или полипептидом, при этом такой другой белок или полипептид также называют эталонной последовательностью и предпочтительно он представляет собой белок или полипептид дикого типа, более предпочтительно, CAIX человека с SEQ ID NO: 4.

Оптимальное выравнивание аминокислотных последовательностей может быть проведено, например, с помощью алгоритма локальной гомологии Смита и Уотермана (Smith, *et al.*, *Advances in Applied Mathematics*, **1981**, 2: 482), с помощью алгоритма выравнивания гомологии Нидлмана и Вунша (Needleman, *et al.*, *J Mol Biol*, **1970**, 48: 443), с помощью способа поиска сходства Пирсона и Липмана (Pearson, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, **1988**, 85: 2444), с помощью компьютеризированной реализации этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), или путем визуального осмотра.

Одним примером алгоритма, который подходит для определения процентной идентичности последовательностей, является алгоритм, используемый в базовом

инструменте поиска локального выравнивания (далее «BLAST»), см., например, Altschul et al., 1990 (Altschul, *et al.*, *J Mol Biol*, **1990**, 215: 403) и Altschul et al., 1997 (Altschul, *et al.*, *Nucleic Acids Res*, **1997**, 25: 3389). Программное обеспечение для проведения BLAST-анализа общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации (далее «NCBI»). Параметры по умолчанию, используемые при определении идентичности последовательностей с использованием программного обеспечения, доступного от NCBI, например, BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) и BLASTP (для аминокислотных последовательностей), описаны в McGinnis et al. (McGinnis, *et al.*, *Nucleic Acids Res*, **2004**, 32: W20).

Соединения настоящего изобретения полезны для распределения пациентов, т.е. для создания подгрупп в популяции пациентов, которые предоставляют более подробную информацию о том, как пациент будет отвечать на данное лекарственное средство. Распределение может стать важнейшим компонентом перевода клинического исследования с отрицательного или нейтрального результата на исследование с положительным результатом путем выявления подгруппы населения, которая с наибольшей вероятностью ответит на новую терапию.

Распределение включает идентификацию группы пациентов с общими «биологическими» характеристиками для выбора оптимального лечения пациентов и достижения наилучшего возможного результата с точки зрения оценки риска, предотвращения риска и достижения оптимального результата лечения.

Соединение по настоящему изобретению может быть использовано для оценки или обнаружения конкретного заболевания как можно раньше (что представляет собой диагностическое применение), риска развития заболевания (что представляет собой использование восприимчивости/риска), развития заболевания включая вялотекущее и агрессивное (что является прогностическим применением), и его можно использовать для прогнозирования ответа и токсичности на данное лечение (что является прогностическим применением).

Настоящее изобретение также охватывает то, что соединение по изобретению используется в терапевтическом способе. Концепция терагностики заключается в комбинировании терапевтического агента с соответствующим диагностическим тестом, что может повысить клиническое применение терапевтического лекарственного средства. Концепция терагностики становится все более привлекательной и широко считается ключом к повышению эффективности лекарственного лечения, помогая врачам выявлять пациентов, которым данная терапия может принести пользу, и, следовательно, избегать ненужного лечения.

Концепция терагностики заключается в комбинировании терапевтического агента с диагностическим тестом, который позволяет врачам идентифицировать тех пациентов, которым данная терапия принесет наибольшую пользу. В одном из вариантов осуществления и в предпочтительном контексте настоящего документа, соединение по настоящему изобретению используют для диагностики пациента, т.е. идентификации и

локализации первичной опухолевой массы, а также потенциальных местных и отдаленных метастазов. Кроме того, можно определить объем опухоли, особенно с использованием трехмерных диагностических средств, таких как ОФЭКТ или ПЭТ. Только те пациенты, которые имеют САИХ-положительные опухолевые массы и которым, следовательно, может быть полезна данная терапия, отбираются для конкретной терапии и, следовательно, избегают ненужного лечения. Предпочтительно, такая терапия представляет собой САИХ-таргетную терапию с использованием соединения по настоящему изобретению. В одном конкретном варианте осуществления, применяют химически идентичную опухоль-таргетную диагностику, предпочтительно, визуализирующую диагностику для сцинтиграфии, ПЭТ или ОФЭКТ и радиотерапию. Такие соединения различаются только радионуклидом и поэтому обычно имеют очень похожий, если не идентичный, фармакокинетический профиль. Это можно реализовать с помощью хелатора и диагностического или терапевтического радиометалла. Альтернативно, это можно реализовать с использованием предшественника для радиомеченного и радиомеченного либо диагностическим, либо терапевтическим радионуклидом. В одном варианте осуществления, диагностическую визуализацию предпочтительно используют посредством количественного определения излучения диагностического радионуклида и последующей дозиметрии, которая известна специалистам в данной области техники, и прогнозирования концентраций лекарственного средства в опухоли по сравнению с органами, уязвимыми для побочных эффектов. Таким образом, достигается по-настоящему индивидуализированное дозирование лекарственного средства для пациента.

В варианте осуществления и в предпочтительном контексте настоящего документа, терагностический способ реализуют только с одним терапевтически активным соединением, таким как соединение по настоящему изобретению, меченное радионуклидом, испускающим диагностически обнаруживаемое излучение (например, позитроны или гамма-лучи), а также терапевтически эффективное излучение (например, электроны или альфа-частицы).

Изобретение также рассматривает способ интраоперационной идентификации/обнаружения больных тканей, экспрессирующих САИХ, у субъекта. В таком способе используют соединение по изобретению, где такое соединение по изобретению предпочтительно содержит в качестве эффектора диагностически активный агент.

Согласно следующему варианту осуществления изобретения, соединение по изобретению, особенно если оно находится в комплексе с радионуклидом, может быть использовано в качестве дополнения или адъюванта к любому другому лечению опухолей, включая хирургическое вмешательство в качестве основного способа лечения большинства выделенных солидных раков, лучевую терапию, включающую использование ионизирующего излучения в попытке вылечить или улучшить симптомы рака с использованием либо закрытых внутренних источников в форме брахитерапии,

либо внешних источников, химиотерапии, такой как алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы и другие противоопухолевые агенты, гормональное лечение, которое модулирует поведение опухолевых клеток без прямого воздействия на эти клетки, таргетные агенты, которые непосредственно таргетируют молекулярные аномалии при определенных типах рака, включая моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы ангиогенеза, иммунотерапию, вакцинацию против рака, паллиативную помощь, включая действия по уменьшению физических, эмоциональных, духовных и психосоциальных страданий для улучшения качества жизни пациента, и альтернативные методы лечения, включая разнообразную группу систем, практик и продуктов здравоохранения, которые не являются частью традиционной медицины.

В варианте осуществления способов изобретения, субъектом является пациент. В одном из вариантов осуществления, пациент представляет собой субъекта, у которого диагностировано заболевание, у которого есть подозрение на наличие заболевания, или у которого существует риск заболевания или развития заболевания, при этом заболевание представляет собой заболевание, описанное в настоящем документе, и предпочтительно заболевание, вовлекающее CAIX.

Дозировки, используемые при практике способов лечения и диагностики, соответственно, когда используется радионуклид и, более конкретно, присоединенный к соединению по изобретению или к его части, будут варьироваться в зависимости, например, от конкретного состояния, подлежащего лечению, например, известной радиочувствительности типа опухоли, объема опухоли и желаемой терапии. Как правило, доза рассчитывается на основе распределения радиоактивности по каждому органу и наблюдаемого целевого поглощения. Комплекс γ -излучения можно вводить один или несколько раз для диагностической визуализации. У животных, указанный диапазон доз может составлять от 0,1 нг/кг до 5 мг/кг соединения по настоящему изобретению в комплексе, например, с от 1 кБк до 200 МБк γ -излучающего радионуклида, включая, но не ограничиваясь ими, ^{111}In или ^{89}Zr . Например, указанный диапазон доз соединения по изобретению при образовании комплекса с γ -излучающим радионуклидом может составлять от 0,2 мг/кг до 2 мг/кг, например, от 0,4 мг/кг до 1 мг/кг, например, примерно 0,6 мг/кг или 0,8 мг/кг. В одном варианте осуществления, указанный диапазон доз соединения по изобретению при образовании комплекса с γ -излучающим радионуклидом составляет от 0,1 мкг/кг до 10,0 мкг/кг, например, от 0,1 мкг/кг до 5,0 мкг/кг, например, от 0,1 мкг/кг до 2,0 мкг/кг, например, примерно 0,5 мкг/кг, или 0,8 мкг/кг, или 1,0 мкг/кг. α - или β -излучающий комплекс соединения по изобретению можно вводить в несколько моментов времени, например, 1 дозу примерно каждые 28 дней, например, в течение периода от 1 до 3 недель или дольше, например, в течение периода от 16 до 32 недели. У животных, указанный диапазон доз может составлять от 0,1 нг/кг до 5 мг/кг соединения по настоящему изобретению в комплексе, например, с от 1 кБк до 200 МБк α - или β -излучающего радионуклида, включая, но не ограничиваясь ими, ^{225}Ac или ^{177}Lu .

Например, указанный диапазон доз соединения по изобретению при образовании комплекса с α - или β -излучающим радионуклидом может составлять от 0,2 мг/кг до 2 мг/кг, например, от 0,4 мг/кг до 1 мг/кг, например, примерно 0,6 мг/кг или 0,8 мг/кг. Для более крупных млекопитающих, например человека, указанный диапазон доз составляет от 0,1 до 100 мкг/кг, например, от 0,1 мкг/кг до 10,0 мкг/кг, например, от 0,1 мкг/кг до 5,0 мкг/кг, например, такой как примерно 1,0 мкг/кг, или 2,0 мкг/кг, или 4,0 мкг/кг соединения по изобретению в комплексе, например, с 10-400 МБк ^{111}In или ^{89}Zr . Для более крупных млекопитающих, например человека, указанный диапазон доз составляет от 0,1 нг/кг до 100 мкг/кг соединения по настоящему изобретению в комплексе, например, с 1-100000 МБк α - или β -излучающего радионуклида, включая, но не ограничиваясь ими, ^{225}Ac или ^{177}Lu . Предпочтительно, для более крупных млекопитающих, например человека, указанный диапазон доз соединения по изобретению в комплексе с β -излучающим радионуклидом, таким как ^{177}Lu , например, составляет от 200 до 50 000 МБк, предпочтительно, от 500 до 20000 МБк, более предпочтительно, от 1000 до 15000 МБк, например, от 1500 до 10000 МБк β -излучающего радионуклида, составляет от 0,01 мкг/кг до 80 мкг/кг, более предпочтительно, от 0,1 мкг/кг до 50 мкг/кг, например, от примерно 1,0 мкг/кг до 35 мкг/кг или от 2,0 мкг/кг до 20 мкг/кг. В одном аспекте, у более крупных млекопитающих, например человека, эффективная доза, возникающая, например, в результате внутривенного введения соединения по настоящему изобретению в комплексе, например, с 1-100000 МБк α - или β -излучающего радионуклида, включая, но не ограничиваясь ими, ^{225}Ac или ^{177}Lu составляет от 0,01 мЗв/МБк до 10,0 мЗв/МБк, например, от 0,1 мЗв/МБк до 1 мЗв/МБк, например, от примерно 0,1 мЗв/МБк до 0,5 мЗв/МБк или от 0,2 мЗв/МБк до 0,3 мЗв/МБк. В одном дополнительном аспекте, у более крупных млекопитающих, например человека, эффективная доза, возникающая, например, в результате внутривенного введения соединения по изобретению в комплексе с β -излучающим радионуклидом, таким как ^{177}Lu , обычно составляет менее 5,0 мЗв/МБк, чаще, менее 2,0 мЗв/МБк, еще чаще, менее 1,0 мЗв/МБк и чаще всего, менее 0,5 мЗв/МБк. Кроме того, в этом аспекте, эффективная доза может составлять 0,05 мЗв/МБк или более, например, 0,08 мЗв/МБк или более, например, 0,1 мЗв/МБк или более. В одном варианте осуществления, эффективная доза, возникающая, например, в результате внутривенного введения соединения по настоящему изобретению в комплексе с β -излучающим радионуклидом, таким как ^{177}Lu , составляет менее 1,0 мЗв/МБк, например, менее 0,5 мЗв/МБк, например, 0,35 мЗв/МБк, например, примерно 0,25 мЗв/МБк. Кроме того, в этом варианте осуществления, эффективная доза может составлять 0,1 мЗв/МБк или более, например, 0,1 мЗв/МБк или более, например, 0,15 мЗв/МБк или более. В другом аспекте, у более крупных млекопитающих, например человека, доза радиации, доставленная в опухоль, после, например, внутривенного введения соединения по изобретению в комплексе с β -излучающим радионуклидом, таким как ^{177}Lu , находится в диапазоне от примерно 4,4 до примерно 660 Гр.

5. КОМПОЗИЦИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И НАБОР

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к композиции и, в частности, к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и, необязательно, одно или несколько веществ-носителей, эксципиентов и/или адъювантов. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать, например, один или несколько из воды, буферов, таких как, *например*, нейтральный забуференный солевой раствор или фосфатно-солевой буфер, этанол, минеральное масло, растительное масло, диметилсульфоксид, углеводы, такие как, *например*, глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит, белки, адъюванты, полипептиды или аминокислоты, такие как глицин, антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТК или глутатион, и/или консерванты. Кроме того, в фармацевтическую композицию по изобретению можно, но необязательно, включать один или несколько других активных ингредиентов.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть составлена для любого подходящего пути введения, включая, например, местного введения, такого как, например, трансдермальное или глазное, перорального, буккального, назального, вагинального, ректального или парентерального введения. Термин «парентеральное» в контексте настоящего документа включает подкожную, интрадермальную, внутрисосудистую, такую как, например, внутривенная, внутримышечную, интратекальную и внутрибрюшинную инъекцию, а также любой аналогичный метод инъекции или инфузии. Предпочтительным путем введения является внутривенное введение.

В варианте осуществления изобретения, соединение по изобретению, содержащее радионуклид, вводят любым общепринятым путем, в частности, внутривенно, например, в форме растворов или суспензий для инъекций. Соединение по изобретению также можно предпочтительно вводить путем инфузии, например, в течение 30-60 минут.

В зависимости от локализации опухоли, соединение по изобретению можно вводить как можно ближе к месту опухоли, например, с помощью катетера. Такое введение можно осуществлять непосредственно в опухолевую ткань или в окружающую ткань или в афферентные кровеносные сосуды. Соединение по изобретению также можно вводить повторно в дозах, предпочтительно, в разделенных дозах.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения, фармацевтическая композиция по изобретению содержит стабилизатор, например, акцептор свободных радикалов, который ингибирует ауторадиолиз соединения по изобретению. Подходящие стабилизаторы включают, например, сывороточный альбумин, аскорбиновую кислоту, ретинол, гентизиновую кислоту или ее производное, или раствор для инфузии аминокислоты, например, используемый для парентерального белкового питания, предпочтительно, не содержащий электролит и глюкозу, например, коммерчески доступную инфузию аминокислоты, такую как Proteinsteryl® KE Nephro. Предпочтительны аскорбиновая кислота и гентизиновая кислота.

Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать дополнительные добавки, например, агент для регулирования рН между 7,2 и 7,4, например ацетат натрия или аммония или Na_2HPO_4 . Предпочтительно, стабилизатор добавляют к не радиоактивному соединению по изобретению, и введение радионуклида, например, образование комплекса с радионуклидом, осуществляют в присутствии стабилизатора либо при комнатной температуре, либо, предпочтительно, при температуре от 40 до 120°C. Образование комплекса удобно проводить в безвоздушных условиях, например, в атмосфере N_2 или Ar. После образования комплекса в композицию может быть добавлен дополнительный стабилизатор.

Выведение соединения по изобретению, особенно если эффектор содержит радионуклид, происходит по существу через почки. Дополнительная защита почек от накопления радиоактивности может быть достигнута путем введения лизина или аргинина или раствора аминокислот с высоким содержанием лизина и/или аргинина, например, коммерчески доступного раствора аминокислот, такого как Synthamin®-14 или -10, перед инъекцией или вместе с соединением по изобретению, особенно если эффектор представляет собой радионуклид. Защита почек также может быть достигнута введением плазмозаменителей, таких как, например, гелофузин, вместо или в дополнение к инфузии аминокислот. Защиту почек можно также обеспечить введением диуретиков, обеспечивающих форсированный диурез, повышающий частоту мочеиспускания. К таким диуретикам относятся петлевые диуретики «с высоким потолком», тиазиды, ингибиторы карбоангидразы, калий-сберегающие диуретики, кальций-сберегающие диуретики, осмотические диуретики и диуретики «с низким потолком». Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать, помимо соединения по изобретению, по меньшей мере одно из этих дополнительных соединений, предназначенных или подходящих для защиты почек, предпочтительно, защиты почек субъекта, которому вводят соединение по изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединение по изобретению раскрыто в настоящем документе для применения в различных способах. Специалисту в данной области техники будет также понятно, что композиция по изобретению и фармацевтическая композиция по изобретению могут быть в равной степени использованы в указанных различных способах. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что композиция по изобретению и фармацевтическая композиция раскрыты в настоящем документе для применения в различных способах. Специалисту в данной области техники будет в равной степени понятно, что соединение по изобретению можно в равной степени использовать в указанных различных способах.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что композиция по изобретению и фармацевтическая композиция по изобретению содержат одно или несколько дополнительных соединений в дополнение к соединению по изобретению. В той степени, в которой такое одно или несколько дополнительных соединений раскрыто в настоящем документе как часть композиции по изобретению и/или фармацевтической

композиции по изобретению, следует понимать, что такое одно или несколько дополнительных соединений можно вводить отдельно от соединения по изобретению субъекту, который подвергается воздействию или субъекту способа по изобретению. Такое введение одного или нескольких дополнительных соединений можно осуществлять до, одновременно или после введения соединения по изобретению. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что в способе по изобретению, помимо соединения по изобретению, субъекту можно вводить одно или несколько дополнительных соединений. Такое введение одного или нескольких дополнительных соединений можно осуществлять до, одновременно или после введения соединения по изобретению. В той степени, в которой такое одно или несколько дополнительных соединений раскрыто в настоящем документе как вводимые как часть способа по изобретению, следует понимать, что такое одно или несколько дополнительных соединений являются частью композиции по изобретению и/или фармацевтической композиции по изобретению. Настоящее изобретение охватывает то, что соединение по изобретению и одно или несколько дополнительных соединений могут содержаться в одном и том же или в разных составах. Настоящее изобретение также охватывает то, что соединение по изобретению и одно или несколько дополнительных соединений не содержатся в одном и том же составе, а содержатся в одной и той же упаковке, содержащей первый состав, содержащий соединение по изобретению, и второй состав, содержащий одно или несколько дополнительных соединений, при этом тип состава может быть таким же или может быть другим.

Настоящее изобретение охватывает то, что в композиции по изобретению и/или фармацевтической композиции по изобретению содержится более одного типа соединения по изобретению. Настоящее изобретение также охватывает то, что в способе изобретения используется, предпочтительно вводится, более одного типа соединения по изобретению.

Следует признать, что композиция по изобретению и фармацевтическая композиция по изобретению могут быть изготовлены обычным способом.

Радиофармацевтические препараты со временем уменьшают содержание радиоактивности вследствие радиоактивного распада. Физический период полураспада радионуклида часто невелик для радиофармацевтической диагностики. В этих случаях, окончательную подготовку необходимо провести незадолго до введения пациенту. В частности, это касается позитронно-излучающих радиофармацевтических препаратов для томографии (ПЭТ-радиофармацевтических препаратов). Это часто приводит к использованию полуфабрикатов, таких как генераторы радионуклидов, радиоактивные прекурсоры и наборы.

Предпочтительно, набор по изобретению содержит, помимо одного или более чем одного соединения по настоящему изобретению, как правило, по меньшей мере, одно из следующих: инструкции по применению, окончательному приготовлению и/или контролю качества, один или несколько необязательных эксципиентов, один или несколько

необязательных реагенты для процедуры мечения, необязательно, один или несколько радионуклидов с экранированными контейнерами или без них, и необязательно, одно или несколько устройств, где устройство(а) выбрано(ы) из группы, включающей устройство для мечения, устройство очистки, аналитическое устройство, устройство для манипуляций, устройство радиационной защиты или устройство для введения.

Экранированные контейнеры, известные как «чушки», предназначенные для общего обращения и транспортировки контейнеров с радиофармацевтическими препаратами, имеют различные конфигурации для хранения контейнеров с радиофармацевтическими препаратами, таких как бутылки, флаконы, шприцы и т. д. Одна форма часто включает съемную крышку, которая обеспечивает доступ к удерживаемому контейнеру с радиофармацевтическим препаратом. Если крышка «чушки» установлена, радиационное облучение является приемлемым.

Устройство для мечения выбрано из группы открытых реакторов, закрытых реакторов, микрофлюидных систем, нанореакторов, картриджей, сосудов под давлением, флаконов, реакторов с регулируемой температурой, смесительных или встряхивающих реакторов и их комбинаций.

Устройство очистки предпочтительно выбрано из группы колонок или устройств для ионообменной хроматографии, колонок или устройств для эксклюзионной хроматографии, колонок или устройств для аффинной хроматографии, колонок или устройств для газовой или жидкостной хроматографии, колонок или устройств для твердофазной экстракции, фильтрующих устройств, колонок или устройств для центрифужных пробирок.

Аналитическое устройство предпочтительно выбрано из группы тестов или устройств для тестирования для определения идентичности, радиохимической чистоты, радионуклидной чистоты, содержания радиоактивности и удельной радиоактивности радиоактивно меченного соединения.

Устройство для манипуляций предпочтительно выбрано из группы, состоящей из устройств для смешивания, разведения, дозирования, мечения, инъекирования и введения радиофармацевтических препаратов субъекту.

Устройство радиозащиты применяют для защиты врачей и другого персонала от радиации при использовании лечебных или диагностических радионуклидов. Устройство радиозащиты предпочтительно выбрано из группы, состоящей из устройств с защитными барьерами из поглощающего радиацию материала, выбранного из группы, состоящей из алюминия, пластмассы, дерева, свинца, железа, свинцового стекла, воды, резины, пластика, ткани, устройств, обеспечивающих адекватное расстояние от источников излучения, устройств, сокращающих время воздействия радионуклида, устройств, ограничивающих вдыхание, проглатывание или другие пути поступления радиоактивного материала в организм, и устройств, обеспечивающих комбинации этих мер.

Устройство для введения предпочтительно выбрано из группы, состоящей из шприцев, экранированных шприцев, игл, насосов и инфузионных устройств. Экраны

шприца обычно представляют собой полые цилиндрические конструкции, которые вмещают цилиндрический корпус шприца и изготовлены из свинца или вольфрама с окном из свинцового стекла, которое позволяет оператору видеть поршень шприца и объем жидкости внутри шприца.

В контексте настоящего изобретения, термин «в варианте осуществления» или «в варианте осуществления изобретения» относится к каждому и любому аспекту изобретения, включая любой его вариант осуществления.

6. ЧЕРТЕЖИ

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано со ссылкой на следующие чертежи и примеры, из которых можно извлечь дополнительные признаки, варианты осуществления и преимущества, где

На Фиг. 1 показаны аминокислотные последовательности карбоангидразы 9 человека (CAIX) (SEQ ID NO: 4), карбоангидразы 4 человека (CAIV) (SEQ ID NO: 5), карбоангидразы 12 человека (CA XII) (SEQ ID NO: 6), карбоангидразы 14 человека (CA XIV) (SEQ ID NO: 7), карбоангидразы 9 собаки (CAIX) (SEQ ID NO: 8) и карбоангидразы 9 мыши (CAIX) (SEQ ID NO: 9).

На Фиг. 2 представлена радиохроматограмма ^{111}In -ЗВР-3478 (А) и ^{111}In -ЗВР-3583 (В), где для всех пиков с площадью ВЭЖХ $\geq 0,5\%$ указано время удержания.

На Фиг. 3 представлена радиохроматограмма ^{111}In -ЗВР-3840 (А) и ^{111}In -ЗВР-4175 (В), где для всех пиков с площадью ВЭЖХ $\geq 0,5\%$ указано время удержания.

На Фиг. 4 представлена радиохроматограмма ^{111}In -ЗВР-4237 (А) и ^{111}In -ЗВР-4452 (В), где для всех пиков с площадью ВЭЖХ $\geq 0,5\%$ указано время удержания.

На Фиг. 5 представлена радиохроматограмма ^{111}In -ЗВР-4501 (А) и ^{111}In -ЗВР-4503 (В), где для всех пиков с площадью ВЭЖХ $\geq 0,5\%$ указано время удержания.

На Фиг. 6 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови и опухоли SK-RC-52, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-3478 (А) и ^{111}In -ЗВР-3583 (В) через 1 час, 3 часа, 6 часов и 24 часа после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 7 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови и указанных опухолях, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-3840 (А) и ^{111}In -ЗВР-4175 (В) через 1 час, 3 часа, 6 часов и 24 часа после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 8 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови и опухоли SK-RC-52, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-4237 в течение 1 часа, 4 часа, 6 часов и 24 часа после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 9 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови, опухоли SK-RC-52 и опухоли НТ-29, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-4369 (А) и ^{111}In -ЗВР-4400 (В) через 1 час, 3 часа, 6 часов и 24 часа после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 10 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови, опухоли SK-RC-52 и опухоли HT-29, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-4448 через 1 час, 4 часа и 24 часа (А) и ^{111}In -ЗВР-4452 через 1 час, 4 часа, 24 и 48 часов (В) после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 11 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови, опухоли SK-RC-52 и опухоли HT-29, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-4453 (А) и ^{111}In -ЗВР-4455 (В) через 1, 4 и 24 часа после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 12 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови, опухоли SK-RC-52 и опухоли HT-29, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-4501 (А) и ^{111}In -ЗВР-4503 (В) через 1 час, 4 часа, 24 и 48 часов после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 13 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) в почках, печени, пуле крови, опухоли SK-RC-52 и опухоли HT-29, определенный с помощью ОФЭКТ-визуализации ^{111}In -ЗВР-4504 (А) и ^{111}In -ЗВР-4505 (В) через 1, 4 и 24 часа после инъекции в модели мыши.

На Фиг. 14 показаны ОФЭКТ-изображения ^{111}In -ЗВР-3478 или ^{111}In -ЗВР-3583 через 3 часа после инъекции мышам с опухолями SK-RC-52 (А), ^{111}In -ЗВР-4175 через 3 часа после инъекции мышам с опухолями SK-RC-52 и HT-29 (В), ^{111}In -ЗВР-4452 или ^{111}In -ЗВР-4501 или ^{111}In -ЗВР-4503 через 4 часа после инъекции мышам с опухолями SK-RC-52 и HT-29 (С). Опухоли SK-RC-52 расположены на правом плече, и опухоли HT-29 расположены на левом плече.

На Фиг. 15 показана эффективность *in vivo* с точки зрения объема опухоли (А), влияния на относительную массу тела (В) и поглощения опухолью (С) ^{177}Lu -DPI-4452 на мышинной модели ксенотрансплантата HT-29.

На Фиг. 16 показано *in vivo* поглощение ^{177}Lu -DPI-4452 в почках (А) и печени (В), а также сравнение поглощения ^{177}Lu -DPI-4452 и ^{68}Ga -DPI-4452 в почках, печени и опухоли (С) на мышинной модели ксенотрансплантата HT-29.

На Фиг. 17 показаны изображения *in vivo* внутривенно введенного ^{68}Ga -DPI-4452 через 1 час п.и. и ^{177}Lu -DPI-4452 через 4 часа п.и. в мышинной модели ксенотрансплантата HT29. Показаны типовые изображения аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности (внизу) (MIP) двух мышей (Фиг. 17А: первая мышь, Фиг. 17В: вторая мышь). Поглощение представлено в виде процента инъецированной дозы на грамм ткани (% ИД/г).

На Фиг. 18 показана эффективность *in vivo* с точки зрения объема опухоли (А), влияния на относительную массу тела (В) и поглощения опухолью (С) ^{177}Lu -DPI-4452 в мышинной модели ксенотрансплантата SK-RC-52.

На Фиг. 19 показано *in vivo* поглощение ^{177}Lu -DPI-4452 в почках (А) и печени (В), а также сравнение поглощения ^{177}Lu -DPI-4452 и ^{68}Ga -DPI-4452 в почках, печени и опухоли (С) на мышинной модели ксенотрансплантата SK-RC-52.

На Фиг. 20 показаны *in vivo* изображения ^{177}Lu -DPI-4452 в мышинной модели ксенотрансплантата SK-RC-52. Показаны типовые изображения проекции аксиальной, коронарной и максимальной интенсивности (внизу) (MIP) для двух мышей. Поглощение представлено в виде процента инъецированной дозы на грамм ткани (% ИД/г).

На Фиг. 21 показаны результаты анализа объема опухоли SK-RC-52 и массы тела в день введения дозы. Между группами не наблюдается существенная разница в объеме опухоли ($p=0,80$, однофакторный ANOVA) или массе тела ($p=0,96$, однофакторный ANOVA). $N=3$ /группу, среднее \pm СОС.

На Фиг. 22 показано включение на основании объема опухоли HT-29 и массы тела в день -1 (за день до введения дозы). Между группами не наблюдается существенная разница в объеме опухоли ($p=0,80$, непарный t-критерий) или массе тела ($p=0,32$, непарный t-критерий). $N=3$ /группу, среднее \pm СОС.

На Фиг. 23 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ (изображения в аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности) одной мыши из группы А1 через 1, 4, 24 и 48 часов после инъекции ^{111}In -DPI-4452.

На Фиг. 24 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ (изображения в аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности) одной мыши из группы А2 через 1, 4, 24 и 48 часов после инъекции ^{111}In -DPI-4501.

На Фиг. 25 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ (изображения в аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности) одной мыши из группы А3 через 1, 4, 24 и 48 часов после инъекции ^{111}In -DPI-4452+гелофузина.

На Фиг. 26 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ (изображения в аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности) одной мыши из группы А4 через 1, 4, 24 и 48 часов после инъекции ^{111}In -DPI-4501+гелофузина.

На Фиг. 27 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ (изображения в аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности) одной мыши из группы В1 через 2, 4, 24 и 48 часов после инъекции ^{111}In -DPI-4452.

На Фиг. 28 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ (изображения в аксиальной, коронарной проекции и проекции максимальной интенсивности) одной мыши из группы В2 через 2, 4, 24 и 48 часов после инъекции ^{111}In -DPI-4501.

На Фиг. 29 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) ^{111}In -DPI-4452 и ^{111}In -DPI-4501 в опухолях SK-RC-52 и HT-29, почках, печени и крови. Поглощение на мышинной модели опухоли SK-RC-52 сравнивают с инъекцией гелофузина непосредственно перед инъекцией соединений. $N=3$ /группу, среднее \pm СОС.

На Фиг. 30 показан процент поглощения введенной дозы на грамм ткани (% ИД/г) ^{111}In -DPI-4452 и ^{111}In -DPI-4501 в опухолях SK-RC-52 и HT-29, почках, печени и крови (логарифмическая шкала). Поглощение на модели опухоли SK-RC-52 сравнивают с инъекцией гелофузина непосредственно перед инъекцией соединений. $N=3$ /группу, среднее \pm СОС.

На Фиг. 31 показана фармакокинетика ^{111}In -DPI-4452 в сравнении с ^{111}In -

DPI-4501 в крови собак (% ИД/г). Измерение активности в образцах крови *ex vivo* от самцов (слева) и самок (справа) после инъекции меченного In-111 DPI-4452 и меченного In-111 DPI-4501. Ось Y представлена в \log_{10} . N=2/группу. Графики представляют среднее значение \pm СОС.

На Фиг. 32 показана фармакокинетика самцов и самок собак в крови (% ИД/г). Измерение активности в образцах крови *ex vivo* от самцов и самок после инъекции меченного In-111 DPI-4452 (слева) и меченного In-111 DPI-4501 (справа), соответственно. Ось Y представлена в \log_{10} . N=2/группу. Графики представляют среднее значение \pm СОС.

На Фиг. 33 показана фармакокинетика [^{111}In]In-DPI-4452 в сравнении с [^{111}In]In-DPI-4501 в моче собаки (% ИД/г). Измерение активности в образцах мочи *ex vivo* самцов (слева) и самок (справа) после инъекции меченного In-111 DPI-4452 и меченного In-111 DPI-4501. Ось Y представлена в \log_{10} . N=2/группу. Графики представляют среднее значение \pm СОС.

На Фиг. 34 показана фармакокинетика самцов и самок собак в моче (% ИД/г). Измерение активности в образцах мочи *ex vivo* самцов и самок после инъекции соответственно меченного In-111 DPI-4452 (слева) и меченного In-111 DPI-4501 (справа). Ось Y представлена в \log_{10} . N=2/группу. Графики представляют среднее значение \pm СОС.

На Фиг. 35 показаны данные биораспределения [^{111}In]In-DPI-4452 (% ИД/г и СУН), полученные с помощью ОФЭКТ/КТ, у самцов и самок собак. Графики представляют собой временные точки визуализации: 1 час (слева), 4 часа (средний) и 48 часов (справа) после инъекции, соответственно. По оси X представлены исследуемые органы. N=2/группу (N=1 в группе самок 4-ч сканирования). Графики представляют среднее значение \pm СОС.

На Фиг. 36 показаны данные биораспределения [^{111}In]In-DPI-4501 (% ИД/г и СУН), полученные с помощью ОФЭКТ/КТ, у самцов и самок собак. Графики представляют собой временные точки визуализации: 1 час (слева), 4 часа (средний) и 48 часов (справа) после инъекции, соответственно. По оси X представлены исследуемые органы. N=2/группу. Графики представляют среднее значение \pm СОС.

На Фиг. 37 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ биораспределения [^{111}In]In-DPI-4452 у самок собак. Сканируют изображения одной самки собаки породы бигль соответственно через 1 час, 4 часа и 48 часов после инъекции. Масштабная линейка представляет значения СУН.

На Фиг. 38 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ биораспределения [^{111}In]In-DPI-4452 у самцов собак. Сканируют изображения одного самца собаки породы бигль соответственно через 1 час, 4 часа и 48 часов после инъекции. Масштабная линейка представляет значения СУН.

На Фиг. 39 показаны типовые изображения ОФЭКТ/КТ биораспределения [^{111}In]In-DPI-4501 у самок собак. Сканируют изображения одной самки собаки породы бигль соответственно через 1 час, 4 часа и 48 часов после инъекции. Масштабная линейка представляет значения СУН.

На Фиг. 40 показаны типичные изображения ОФЭКТ/КТ биораспределения [^{111}In]In-DPI-4501 у самцов собак. Сканируют изображения одного самца собаки породы бигль соответственно через 1 час, 4 часа и 48 часов после инъекции. Масштабная линейка представляет значения СУН.

На Фиг. 41 показаны профили средней общей концентрации DPI-4452 в плазме в зависимости от времени после однократной внутривенной болюсной инъекции 25, 80, 400 и 800 мкг/кг DPI-4452 самцам собак породы бигль. N=6/группу, среднее \pm CO.

На Фиг. 42 показаны средние значения общей концентрации DPI-4452 в плазме 16, 80 и 400 мкг/кг в зависимости от времени после однократной внутривенной болюсной инъекции DPI-4452 собакам породы бигль. N=2, среднее \pm CO.

На Фиг. 43 показаны результаты гематологического анализа *in vivo* после введения ^{177}Lu -DPI-4452 мышам с ксенотрансплантатом HT-29. Ось X представляет день исследования после инъекции. QW указывает еженедельную схему дозирования.

На Фиг. 44 показаны результаты гематологического анализа *in vivo* после введения ^{177}Lu -DPI-4452 мышам с ксенотрансплантатом SK-RC-52. Ось X представляет день исследования после инъекции. QW указывает еженедельную схему дозирования.

На Фиг. 45 показаны уровни креатинина (мколь/л) и мочевины (ммоль/л) *in vivo* после введения ^{177}Lu -DPI-4452 мышам с ксенотрансплантатом SK-RC-52. Ось X представляет день исследования после инъекции. QW указывает еженедельную схему дозирования.

На Фиг. 46 показана эффективность *in vivo* с точки зрения объема опухоли (A) и влияния на относительную массу тела (B) однократной болюсной инъекции различных доз ^{225}Ac -DPI-4452 в мышинной модели ксенотрансплантата HT-29.

На Фиг. 47 показаны данные биораспределения *ex vivo* (оцененные с помощью автоматического гамма-счетчика после достижения векового радиоактивного равновесия) после введения ^{225}Ac -DPI-4452 (% ИД/г) мышам с ксенотрансплантатом HT-29. Графики представляют момент времени через 4 часа после инъекции. Ось X представляет исследуемые органы.

На Фиг. 48 показаны результаты гематологического анализа *in vivo* после введения ^{225}Ac -DPI-4452 мышам с ксенотрансплантатом HT-29. Ось X представляет день исследования после инъекции.

На Фиг. 49 показаны уровни креатинина (мколь/л) и мочевины (ммоль/л) *in vivo* после введения ^{225}Ac -DPI-4452 на мышинной модели ксенотрансплантата HT-29. Ось X представляет день исследования после инъекции.

На Фиг. 50 показаны эффективность *in vivo* (A) и влияние на массу тела (B) однократной болюсной инъекции различных доз ^{225}Ac -DPI-4452 в мышинной модели ксенотрансплантата SK-RC-52.

На Фиг. 51 показаны данные биораспределения полученные *ex vivo* (оцененные с помощью автоматического гамма-счетчика после достижения векового радиоактивного равновесия) после введения ^{225}Ac -DPI-4452 (% ИД/г) мышам с ксенотрансплантатом SK-

RC-52. Графики представляют момент времени через 4 часа после инъекции. Ось X представляет исследуемые органы.

На Фиг. 52 показаны результаты гематологического анализа *in vivo* после введения $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ мышам с ксенотрансплантатом SK-RC-52. Ось X представляет день исследования после инъекции.

На Фиг. 53 показаны уровни креатинина (мколь/л) и мочевины (ммоль(л)) *in vivo* после введения $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ мышам с ксенотрансплантатом SK-RC-52. Ось X представляет день исследования после инъекции.

Следующие примеры были включены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники руководство по использованию типовых вариантов осуществления раскрытого в настоящем документе объекта изобретения. В свете настоящего изобретения и общего уровня квалификации, специалисты в данной области техники могут понять, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации, и что многочисленные изменения, модификации и изменения могут быть использованы без выхода за объем раскрытого объекта изобретения. Синтетические описания и конкретные примеры, которые следуют далее, предназначены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом получение соединений по настоящему изобретению другими способами.

7. ПРИМЕРЫ

Сокращения, использованные в настоящей заявке и следующих примерах, в частности, являются следующими:

3MeBn	означает	м-метилбензил
АЦН	означает	ацетонитрил
ADCC	означает	антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность
АДФ	означает	аденозиндифосфат
Af3	означает	L-3-аминофенилаланин
Ahx	означает	6-аминогексановую кислоту
Алос	означает	аллилоксикарбонил
АМС	означает	7-амино-4-метилкумарин
eam	означает	единицу атомной массы
ANOVA	означает	дисперсионный анализ
АРАс	означает	2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусную кислоту
АРС	означает	аллофикоцианин
Аре	означает	5-аминопентанол
Арh	означает	4-аминофенилаланин
Арг	означает	3-аминопропанол

водн.	означает	водный
AUC	означает	площадь под кривой
AUC _{tLast}	означает	площадь под кривой вплоть до последнего измеренного момента времени
BLAST	означает	средство поиска основного локального выравнивания
BLQ	означает	ниже предела количественного определения
BSA	означает	альбумин бычьей сыворотки
CA	означает	карбоангидразу
CAF	означает	опухолеассоциированный фибробласт
CAI	означает	карбоангидразу I
CAII	означает	карбоангидразу II
CAIII	означает	карбоангидразу III
CAIV	означает	карбоангидразу IV
CAIX	означает	карбоангидразу IX
рассч	означает	рассчитано
CARP	означает	карбоангидраза-родственные белки
CAR-T	означает	химерный антигенный рецептор T
CAVA	означает	карбоангидразу Va
CAVB	означает	карбоангидразу Vb
CAVI	означает	карбоангидразу VI
CAVII	означает	карбоангидразу VII
CAVIII	означает	карбоангидразу VIII
CAX	означает	карбоангидразу X
CAXII	означает	карбоангидразу XII
CAXIII	означает	карбоангидразу XIII
CAXIV	означает	карбоангидразу XIV
ccRCC	означает	светлоклеточную почечно-клеточную карциному
CGH	означает	сравнительную геномную гибридизацию
CHO	означает	линию клеток яичника китайского хомяка
CL	означает	клиренс
CM	означает	ChemMatrix™
CNP	означает	натрийуретический пептид С-типа
CNS	означает	центральную нервную систему
Cpsu	означает	3-Карбоксипропансульфонамид
CRC	означает	колоректальный рак

КТ	означает	компьютерную томографию
Cy5	означает	цианин-5
DAD	означает	детектор на диодной матрице
Dap	означает	диаминопропионовую кислоту
ДХМ	означает	дихлорметан
Dde	означает	N-(1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)этил)
ДЭГ	означает	диметакрилат диэтиленгликоля
DEPVT	означает	(3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он)
ДИК	означает	N, N'-диизопропилкарбодиимид
DICOM	означает	цифровые визуализации и коммуникации в медицине
ДИПЭА	означает	диизопропилэтиламин
ДМФ	означает	N, N-диметилформаид
ДМСО	означает	диметилсульфоксид
ДНК	означает	дезоксирибонуклеиновую кислоту
DOTA	означает	1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту
DOTA(tBu)3-OH	означает	три-трет-бутил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраацетат
dPBS	означает	фосфатно-солевой буфер Дульбекко
ДТРА	означает	диэтилентриамин пентаацетат
например	означает	например (<i>exempli gratia</i>)
ЕС	означает	захват электрона
EC ₅₀	означает	полуаксимальную возбуждающую концентрацию
ЕСАСС	означает	European Collection of Authenticated Cell Cultures
ЭКГ	означает	электрокардиограмму
ЭДК	означает	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ЭДТ	означает	1,2-этандитиол
ЭДТК	означает	этилендиаминтетрауксусную кислоту
ELISA	означает	ферментный иммуносорбентный анализ
ЕМЕМ	означает	минимальную эссенциальную среду Игла
экв.	означает	эквивалент
ИЭР	означает	ионизацию электрораспылением
Et ₂ O	означает	диэтиловый эфир
EtOAc	означает	этилацетат
EtOH	означает	этанол

FACS	означает	сортировку флуоресцентно-активированных клеток
Fc	означает	фрагмент кристаллизуемой области (антитела)
FCS	означает	фетальную телячью сыворотку
FFPE	означает	зафиксированное формалином и залитое парафином
FITC	означает	5(6)-флуоресцеин изотиоцианат
Fmoc	означает	9-флуоренилметоксикарбонил
FOB	означает	функциональные наблюдательные тесты
FRET	означает	резонансный перенос энергии флуоресценции
Gab	означает	гамма-аминомасляную кислоту
GABA	означает	гамма-аминомасляную кислоту
ГБк	означает	гигабеккерель
GLP	означает	надлежащую лабораторную практику
GMP	означает	надлежащую производственную практику
ч	означает	час(ы)
ГАТУ	означает	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония
hCAIX	означает	карбоангидразу IX человека
HEPES	означает	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту
ГФИП	означает	гексафтор-2-изопанол
HIF-1 α	означает	фактор 1 α индуцируемый гипоксией
HOAc	означает	уксусную кислоту
HOAt	означает	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ВЭЖХ	означает	высокоэффективную жидкостную хроматографию
т.е.	означает	то есть (id est)
IC50	означает	полумаксимальную ингибирующую концентрацию
ICRP	означает	International Commission on Radiation Protection
ИД	означает	инъецированную дозу
ИД/г	означает	инъецированную дозу на грамм
IDBS	означает	ID Business Solutions
ИГХ	означает	иммуногистохимию
в/м	означает	внутримышечно
ИП	означает	изомерный переход
ИП	означает	изомерный переход
в/в	означает	внутривенно
IUPAC	означает	International Union of Pure and Applied Chemistry

K_D	означает	константу диссоциации
кДа	означает	килоДальтон
K_i	означает	константу ингибирования
k_{off}	означает	скорость диссоциации
k_{on}	означает	скорость ассоциации
кВп	означает	пик киловольт
ЖХ-МСВР	означает	жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения
ЖХ-МС	означает	высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией
ЖХ/ВП-МС	означает	жидкостную хроматографию с времяпролетной масс-спектрометрией
ЛДГ	означает	лактатдегидрогеназу
LiOH	означает	гидроксид лития
М	означает	молярный или моль на литр
m/z	означает	массу деленную на заряд
mAb	означает	моноклональное антитело
max.	означает	максимум
МБк	означает	мегабеккерель
MeOH	означает	метанол
MeV	означает	мегаэлектронвольт
мин	означает	минуту(ы)
MIP	означает	проекцию максимальной интенсивности
MIRD	означает	медицинскую глубинную дозу облучения
MLPA	означает	мультиплексная амплификация лигированных зондов
ММАЕ	означает	монометилауристин Е
ММР	означает	матриксная металлопротеиназа
иРНК	означает	информационная рибонуклеиновая кислота
МС	означает	масс-спектрометрия
МТБЭ	означает	метил-трет-бутиловый эфир
Mtt	означает	метилтритил
ММ	означает	молекулярная масса
н.п.	означает	не применяется
н.о.	означает	не определено
Na ₂ SO ₄	означает	сульфат натрия

NaCl	означает	хлорид натрия
NaHCO ₃	означает	гидрокарбонат натрия
NCA	означает	не-компаратментный
NCBI	означает	National Center for Biotechnology Information
NEP	означает	нейтральную эндопептидазу
NHS	означает	N-гидроксисукцинимид
Nlys	означает	4-аминобутилглицин
NMM	означает	4-метилморфолин
NMP	означает	1-метил-2-пирролидон
NOAEL	означает	дозу, не вызывающую развитие наблюдаемых нежелательных эффектов
NOS	означает	неуточненный
O ₂ Oc	означает	3,6-диоксооктановую кислоту
O ₂ PhiPr	означает	2-фенилизопропил
Oic	означает	L-октагидроиндол-2-карбоновую кислоту
OLINDA	означает	Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling
д. а.	означает	для аналитических целей (степень качества)
PARP	означает	поли АДФ рибозополимеразу
Pbf	означает	2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидробензофуран-5-сульфонил
PBS	означает	фосфатно-солевой буфер
PBST	означает	фосфатно-солевой буфер, содержащий Tween
ПЦР	означает	полимеразную цепную реакцию
PDAC	означает	аденокарциному желчных протоков
ПЭ	означает	полиэтилен
pEC ₅₀	означает	отрицательный десятичный логарифм значения EC ₅₀ при конвертации в моли
ПЭТ	означает	позитивно-эмиссионную томографию
pIC ₅₀	означает	отрицательный десятичный логарифм значения IC ₅₀ при конвертации в моли
ФК	означает	фармакокинетику
pK _D	означает	отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации при конвертации в моли
POP	означает	пролилполипептидазу
PREP	означает	пролилэндопептидазу

преп.	означает	препаративный
PS	означает	полистирол
QC	означает	контроль качества
K-PB-ПЦР	означает	количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени
Q-TOF	означает	квадрупольную времяпролетную
QW	означает	один раз в неделю
RCC	означает	почечно-клеточную карциному
RCP	означает	радиохимическую чистоту
RFU	означает	относительную единицу флуоресценции
RLB	означает	анализ связывания радиолиганда
PHK	означает	рибонуклеиновую кислоту
ОФ	означает	обращенно-фазовую
RRID	означает	Research Resource Identifier
КТ	означает	комнатную температуру
By	означает	время удержания
RU	означает	единицы резонанса
SaPr	означает	3-сульфамойлпропановую кислоту
насыщ.	означает	насыщенный
SCCNC	означает	плоскоклеточную карциному головы и шеи
scFv	означает	одноцепочечный вариабельный фрагмент
SCK	означает	кинетику одного цикла
CO	означает	стандартное отклонение
втор	означает	вторичный
COC	означает	стандартная ошибка среднего
SF	означает	спонтанное деление
ОФЭКТ	означает	однофотонную эмиссионную компьютерную томографию
SPPS	означает	твердофазный пептидный синтез
SPR	означает	поверхностный плазмонный резонанс
пл. NSCLC	означает	плоскоклеточную не мелкоклеточную карциному легких
tBu	означает	трет-бутил
TFA	означает	трифторацетат или трифторуксусную кислоту
TG	означает	TentaGel
TIPS	означает	триизопропилсилан
TK	означает	токсикокинетику

ТСХ	означает	тонкослойную хроматографию
ТМА	означает	тканевый микрочип
ТМЕ	означает	микроокружение опухоли
TNBC	означает	трижды отрицательный рак молочной железы
СВЭЖХ	означает	сверхэффективную жидкостную хроматографию
УФ	означает	ультрафиолет
VGT	означает	вертикальный перенос генов
VHL	означает	фон Гиппеля-Линдау
V _{ss}	означает	объем распределения в стабильном состоянии
WBC	означает	эритроциты

Пример 1: Материалы и способы

Материалы и способы, а также общие способы далее иллюстрированы следующими примерами.

Растворители:

Используют растворители определенного качества без дальнейшей очистки. Ацетонитрил (Super Gradient, HPLC, VWR - для аналитических целей; PrepSolv, Merck - для препаративных целей); дихлорметан (синтез, Roth); этилацетат (степень очистки для синтеза, Roth); N, N-диметилформамид (степень очистки для пептидного синтеза, Biosolve); 1-метил-2-пирролидон (степень очистки для пептидного синтеза, IRIS BioTech) 1,4-диоксан (высшей степени очистки, Roth); метанол (д.а., Merck).

Вода: Milli-Q Plus, Millipore, деминерализованная.

Химические реагенты:

Химические реагенты синтезируют согласно или аналогично процедурам, описанным в литературе, или покупают у Sigma-Aldrich-Merck (Deisenhofen, Germany), Bachem (Bubendorf, Switzerland), VWR (Darmstadt, Germany), Novabiochem (Merck Group, Darmstadt, Germany), Acros Organics (компания-дистрибьютор Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Germany), Iris Biotech (Marktredwitz, Germany), Amatek Chemical (Jiangsu, China), Roth (Karlsruhe, Deutschland), Molecular Devices (Chicago, USA), Biochrom (Berlin, Germany), Peptech (Cambridge, MA, USA), Synthetech (Albany, OR, USA), Pharmcore (High Point, NC, USA), PCAS Biomatrix Inc (Saint-Jean-sur-Richelieu, Quebec, Canada), Alfa Aesar (Karlsruhe, Germany), Tianjin Nankai Hecheng S&T Co., Ltd (Tianjin, China), CheMatech (Dijon, France) и Anaspec (San Jose, CA, USA) или других компаний, и используют в имеющемся качестве без дальнейшей очистки.

ВЭЖХ/МС анализы:

ВЭЖХ/МС анализы проводят путем впрыскивания 5 мкл раствора образца с применением 2-стадийного градиента для всех хроматограмм (5-65% В за 12 мин, затем 65-90% за 0,5 мин, А: 0,1% TFA в воде и В: 0,1% TFA в АЦН). ОФ колонки от Agilent (Type Poroshell 120, 2,7 мкм, EC-C18, 50×3,00 мм, поток 0,8 мл, ВЭЖХ при комнатной

температуре); Масс-спектрометр: Agilent 6230 ЖХ/ВП-МС, ИЭР ионизация. MassHunter Qualitative Analysis B,07,00 SP2 используют в качестве программного обеспечения. УФ обнаружение проводят при $\lambda=230$ нм. Время удержания (V_u) указано в десятичной системе (например, 1,9 мин=1 мин 54 с) и относится к обнаружению в УФ спектрометре. Для оценки масс наблюдаемых соединений используют признак «Найти соединение по формуле». В частности, индивидуальные значения «нейтральной массы соединения (в единицах Дальтон)» и соответствующий шаблон изотопного распределения используют для подтверждения идентичности соединения. Точность масс-спектрометра составляет приблизительно ± 5 ч/млн.

Препаративная ВЭЖХ:

Разделение препаративной ВЭЖХ проводят на обращенно-фазовых колонках (Kinetex 5 μ XB-C18 100 Å, 150×30 мм от Phenomenex или RLRP-S 8 μ , 100 Å, 150×25 мм) в качестве стационарной фазы. В качестве подвижной фазы используют 0,1% TFA в воде (А) и 0,1% TFA в АЦН (В), который смешивают в линейных бинарных градиентах. Градиенты описаны как: «10-40% В за 30 мин», что означает линейный градиент от 10% В (и соответственно 90% А) до 40% В (и соответственно 60% А), пропускаемый в течение 30 мин. Скорости потока составляют от 30 до 50 мл/мин. Типовой градиент для очистки соединений по изобретению начинается при 5-25% В и заканчивается через 30 мин при 35-50% В, и разница между процентом В в конце и в начале составляет, по меньшей мере 10%. Обычно применяют градиент «15-40% В за 30 мин».

Общие методики автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза:

Автоматизированный твердофазный синтез пептидов и полиамидов проводят на Tetras Peptide Synthesizer (Advanced ChemTech) в 50 мкмоль и 100 мкмоль масштабе. Ручные стадии проводят в пластиковых шприцах, оборудованных фриттами (материал ПЭ, Roland Vetter Laborbedarf OHG, Ammerbuch, Germany). Количество реагентов в описанных протоколах соответствует шкале 100 мкмоль, если не указано иное.

Твердофазный синтез проводят на полистироловом (поперечно-сшитым с 1,4-дивинилбензолом (PS) или ди(этиленгликоль)диметакрилатом (ДЭГ)), ChemMatrix (CM) или TentaGel (TG) полимере. Полимерные линкеры представляют собой тритил, Wang и ринк амид.

Загрузка полимера:

В случае тритилового линкера, присоединение первого строительного блока (загрузку полимера) проводят следующим образом. Полимер (полистирол (PS) тритилхлорид, начальная загрузка: 1,8 ммоль/г) оставляют набухать в ДХМ (5 мл) в течение 30 минут и затем промывают ДХМ (3 мл, 1 минуту). Затем полимер обрабатывают смесью соответствующих строительных блоков (0,5 ммоль, 5 экв.) и ДИПЭА (350 мкл, 3,5 ммоль, 35 экв.) в ДХМ (4 мл) в течение 1 часа. Затем полимер промывают метанолом (5 мл, 5 минут) и ДМФ (3 мл, 2×1 минуту).

В случае линкера Wang, используют предварительно загруженные полимеры

(полистирол (PS) и TentaGel (TG)).

В случае ринк амидного линкера, присоединение первого остатка полимера (СМ, ДЭГ) проводят по той же методике, которую применяют для сборки цепи как описано ниже.

Снятие защиты Alloc/Аллл:

После набухания в ДМФ, полимер промывают ДМФ и ДХМ. ДХМ деоксигенируют пропуская поток азота через перемешиваемый растворитель. Не содержащий кислород растворитель используют для промывания полимера три раза. Затем 2 мл 2 М раствора барбитуровой кислоты в не содержащем кислород ДХМ и 1 мл 25 мкМ раствора Тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) в не содержащем кислород ДХМ добавляют к полимеру. Полимер перемешивают в течение 1 часа и затем промывают ДХМ, MeOH, ДМФ, 5% ДИПЭА в ДМФ, 5% дитиокарбаматом в ДМФ, ДМФ и ДХМ (каждую стадию промывки повторяют 3 раза с 3 мл, 1 минуту).

Снятие защиты Fmoc:

После набухания в ДМФ, полимер промывают ДМФ и затем обрабатывают пиперидин/ДМФ (1:4, 3 мл, 2 и 20 минут) и затем промывают ДМФ (3 мл, 5×1 минуту).

Снятие защиты Dde:

После набухания в ДМФ, полимер промывают ДМФ и затем обрабатывают гидратом гидразина/ДМФ (2/98, 3 мл 2х 10 минут) и затем промывают ДМФ (3 мл, 5×1 минуту).

Снятие защиты Mtt:

После набухания в ДХМ, полимер промывают ДХМ и затем обрабатывают ГФИП/ДХМ (7/3, 4-6 мл, 4 часа) и затем промывают ДХМ (3 мл, 3×1 минуту), ДМФ (3 мл, 3×1 мл) и ДИПЭА (0,9 М в ДМФ, 3 мл, 1 минуту).

Снятие защиты Mtt/O2PhiPr:

После набухания в ДХМ, полимер промывают ДХМ и затем обрабатывают 5% TFA, 5% TIPS в ДХМ (4-6 мл, 5×5 мин) и затем промывают ДХМ (3 мл, 3×1 минуту), ДМФ (3 мл, 3×1 мл) и ДИПЭА (0,9 М в ДМФ, 3 мл, 1 минуту).

Восстановление нитрогрупп на твердой фазе:

После набухания в ДМФ, полимер промывают ДМФ и затем обрабатывают 1М раствором SnCl₂×2 H₂O в ДМФ (3 мл на 100 мкмоль полимера, 0,68 г SnCl₂×2 H₂O в 3 мл ДМФ) в течение ночи. Затем полимер тщательно промывают ДМФ.

Растворы реагентов:

Строительные блоки (0,3 М в ДМФ или NMP), ДИПЭА (0,9 М в ДМФ), ГАТУ (0,4 М в ДМФ), Уксусный ангидрид (0,75 М в ДМФ)

Сочетание: Сочетание строительных блоков/аминокислот (сборка цепи):

Если не указано иное, сочетание строительных блоков проводят следующим образом: после последовательного добавления растворов соответствующих строительных блоков (1,7 мл, 5 экв.), раствора ДИПЭА (1,15 мл, 10 экв.) и раствора ГАТУ (1,25 мл, 5 экв.) полимер встряхивают в течение 45 мин. При необходимости, полимер промывают

ДМФ (3 мл, 1 минуту) и стадию сочетания повторяют.

Сочетание: Сочетание DOTA(tBu)₃-OH:

DOTA(tBu)₃-OH (5 экв по сравнению с исходной загрузкой полимера, например, для 50 мкмоль полимера 143,3 мг, 250 мкмоль) растворяют в 0,4 М растворе ГАТУ в ДМФ (например, для 50 мкмоль полимера 0,6 мл) и в 0,9 М растворе ДИПЭА в ДМФ (например, для 50 мкмоль полимера 0,65 мл). После выдерживания смеси в течение 1 минуты для предварительной активации, ее добавляют к полимеру. Через час, добавляют 3,2 М раствор ДИК в ДМФ (например, для 50 мкмоль полимера 0,2 мл) и осторожное перемешивание полимера продолжают в течение еще часа. Затем полимер промывают ДМФ.

Окончательное ацетилирование:

После добавления раствора ДИПЭА (1,75 мл, 16 экв.) и раствора уксусного ангидрида (1,75 мл, 13 экв.) полимер встряхивают в течение 10 минут. Затем полимер промывают ДМФ (3 мл, 6×1 минут).

Способ расщепления А: Отщепление защищенных фрагментов от тритилового полимера:

После завершения сборки последовательности, полимер наконец промывают ДХМ (3 мл, 4×1 минуту) и затем сушат в вакууме. Затем полимер обрабатывают ГФИП/ДХМ (7/1, 4 мл, 4 часа) и собранный раствор выпаривают досуха. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ или используют без дальнейшей очистки.

Способ расщепления В: Отщепление незащищенных фрагментов (полное расщепление полимера):

После завершения сборки последовательности, полимер наконец промывают ДХМ (3 мл, 4×1 минуту), сушат в вакууме в течение ночи и обрабатывают TFA, ЭДТ, водой и TIPS (94/2,5/2,5/1) в течение 2 ч (если не указано иное). Затем раствор для расщепления выливают в охлажденную смесь МТБЭ и циклогексана (1/1, 10-кратный избыток по сравнению с объемом раствора для расщепления), центрифугируют при 4°C в течение 5 минут и осадок собирают и сушат в вакууме. Остаток лиофилизируют из воды/ацетонитрила до очистки или дальнейшей модификации.

Способ расщепления С: Отщепление защитных групп пептидов в растворе

Защищенное/частично защищенное соединение растворяют в TFA, воде и TIPS (95/2,5/2,5) в течение 2 ч (если не указано иное). Затем раствор для расщепления выливают в охлажденную смесь МТБЭ и циклогексана (1/1, 10-кратный избыток по сравнению с объемом раствора для расщепления), центрифугируют при 4°C в течение 5 минут и осадок собирают и сушат в вакууме. Остаток лиофилизируют из воды/ацетонитрила до очистки или дальнейшей модификации.

Способ циклизации: циклизация дибромксилола

Неочищенный пептидный продукт растворяют в 1:1 смеси раствора бикарбоната аммония (50 мМ, pH=8,5) и ацетонитрила. К полученной смеси добавляют раствор α,α'-дибром-*m*-ксилола в ацетонитриле. После завершения реакции циклизации, которое

определяют аналитической ЖХ-МС, добавляют TFA и реакционный раствор подвергают лиофилизации. Объем растворителя, количество α,α' -дибром-*m*-ксилола и объем TFA используют в реакции в зависимости от количества полимера, использованного для синтеза линейного предшественника пептида - на 50 мкмоль изначально использованных 60 мл смеси растворителя, используют 14,5 мг (55 мкмоль) α,α' -дибром-*m*-ксилола и 50 мкл TFA.

Более релевантные способы Fmoc-твердофазного пептидного синтеза описаны более подробно в «Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis» Editors W. Chan, P. White, Oxford University Press, USA, 2000. Соединения называют с применением MestreNova version 12 Mnova IUPAC Name plugin (Mestrelab Research, S.L.) или AutoNom version 2,2 (Beilstein Informationssysteme Copyright© 1988-1998, Beilstein Institut für Literatur der Organischen Chemie licensed to Beilstein Chemiedaten and Software GmbH), в случае необходимости.

Общие методики получения пептида, содержащего комплексы хелатор-переходный металл из соответствующих пептидов, содержащих не комплексный хелатор:

- 0,1 мМ раствор пептида, содержащий не комплексный хелатор в
- 0,4 М ацетата натрия, pH=5 (буфер А) (в случае In(III), Lu(III) или Ga(III) комплексов) или
 - 0,1 М ацетата аммония, pH=8 (буфер В) (в случае Eu(III) комплексов)
- разбавляют в растворе 0,1 мМ раствора, соответствующего соли металла в воде, где молярное отношение пептида к металлу доводят до 1:3. Раствор перемешивают
- при 50°C в течение 20 минут (также названы в настоящем документе Условия А) (в случае In(III), Lu(III) или Ga(III) комплексов) или
 - при комнатной температуре в течение ночи (также названы в настоящем документе Условия В) (в случае Eu(III) комплексов).

Раствор затем применяют для

- ВЭЖХ очистки (также названной в настоящем документе Очистка А) или
- твердофазной экстракции (также названной в настоящем документе Очистка В).

В любом случае (ВЭЖХ очистки или твердофазной экстракции) фракции, содержащие продукт, объединяют и сушат вымораживанием.

Получение соединений:

Получение типичных соединений по изобретению представлено в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы и реагенты имеют стандартную коммерческую чистоту и используются без дополнительной очистки или легко получаются из таких материалов обычными способами. Специалисты в области органического синтеза в свете настоящего описания поймут, что исходные материалы и условия реакции могут варьироваться в обычном порядке, включая включение очевидных и хорошо известных дополнительных стадий, используемых для получения соединений, охватываемых настоящим изобретением.

Пример 2: Синтез Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-

Cys]-Ape-NH-DOТА (ЗВР-3434)

50 мкмоль Тритил PS полимера загружают с 1,5-диаминопентаном как описано в «Общие методики автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза». Затем собирают линейную последовательность (Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-Ape-NH₂) пептида. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способ расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Затем проводят очистку ВЭЖХ (25-50% В за 30 мин - Kinetex) с получением 12,45 мг (7,1 мкмоль, 13,3%) чистого циклического промежуточного пептида Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH₂. Последний растворяют в ДМСО (0,6 мл) и раствор нейтрализуют добавлением ДИПЭА (5 мкл). Затем добавляют DOТА-NHS 8,2 мг (10,1 мкмоль) (гексафторфосфат, Соль TFA) и значение pH доводят до приблизительно 8 добавлением ДИПЭА (12 мкл). После завершения реакции продукт выделяют из раствора препаративной ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 12,65 мг чистого указанного в заголовке соединения (6,7%). ВЭЖХ: V_y=7,1 мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2098,957 (рассчитано 2098,953). C₁₀₀H₁₃₈N₂₀O₂₆S₂ (ММ=2100,420).

Пример 3: Синтез Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-O₂Oc-Lys(DOТА)-NH₂ (ЗВР-3474)

Последовательность (Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-O₂Oc-Lys(Mtt)-NH₂) пептида собирают согласно «Общим методикам автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. Затем «снятие защиты Mtt» и «Сочетание: Сочетание DOТА(tBu)₃-ОН» как описано в «Общих методиках автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» проводят для высвобождения ε-амино функциональной группы C-концевого лизинового остатка и устанавливают DOТА хелатор в последнем положении пептидного полимера. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток (линейный, разветвленный пептид Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-O₂Oc-Lys(DOТА)-NH₂) подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 24,15 мг чистого указанного в заголовке соединения (11,1%). ВЭЖХ: V_y=6,8 мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2287,037 (рассчитано 2287,033). C₁₀₇H₁₅₀N₂₂O₃₀S₂ (ММ=2288,602).

Пример 4: Синтез Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOТА)-Cys]-NH₂ (ЗВР-3478)

Последовательность (Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(OAll)-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общие методикам автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. Защитную группу аллила на боковой цепи глутаминовой кислоты удаляют проведением «Снятия защиты Alloc/Аллил». После

высвобождения, фрагмент карбоновой кислоты превращают в активный эфир Охута добавлением Охута (35,7 мг, 250 мкмоль), ДИК (38,7 мкл, 250 мкмоль) и ДИПЭА (51,4 мкл, 300 мкмоль), N-1-Фмос-1,3-диаминопропан (соль HCl) (83,25 мг, 250 мкмоль) добавляют и полимер перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Добавляют другую порцию ДИК, и полимер перемешивают в течение еще 30 минут при 50°C. Фмос группу удаляют и DOTA хелатор устанавливают проведением «Сочетания: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-ОН» как описано в «Общих методиках автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза». Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (20-45% В in 30 мин - Kinetex) с получением 11,84 мг чистого указанного в заголовке соединения (5,8%). ВЭЖХ: V_y=7,0 мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2127,951 (рассчитано 2127,943). C₁₀₀H₁₃₇N₂₁O₂₇S₂ (ММ=2129,418).

Пример 5: Синтез Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH₂ (ЗВР-3562)

Последовательность (Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-Nlys-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общим методикам автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Затем проводят очистку ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 43,13 мг (26 мкмоль, 52,0%) чистого циклического промежуточного пептида Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH₂. Последний растворяют в ДМСО (0,9 мл) и раствор нейтрализуют добавлением ДИПЭА (9 мкл). Затем добавляют DOTA-NHS 23,7 мг (31,2 мкмоль) (Гексафторфосфат, Соль TFA) и значение pH доводят до приблизительно 8 добавлением ДИПЭА (18 мкл). После завершения реакции продукт выделяют из раствора препаративной ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 32,31 мг чистого указанного в заголовке соединения (17,5%). ВЭЖХ: V_y=7,0 мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2044,910 (рассчитано 2044,906). C₉₆H₁₃₂N₂₀O₂₆S₂ (ММ=2288,602).

Пример 6: Синтез DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-3583)

Последовательность (DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-ОН»). После проведения стадий «Способа расщепления В», лиофилизированный неочищенный пептидный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный

после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 23,0 мг чистого указанного в заголовке соединения (11,4%). ВЭЖХ: $V_u=6,8$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2127,951 (рассчитано 2127,943). $C_{100}H_{137}N_{21}O_{27}S_2$ (ММ=2129,418).

Пример 7: Синтез DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-3934)

Последовательность (DOTA-Tyr-Cys-Glu-pro-Lys(Alloc)-Trp-Leu-Glu(OAll)-Trp-Ser-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 100 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*tBu*)₃-OH»). Защитную группу аллилкарбоната (Alloc) на лизиновой боковой цепи и защитную группу аллила на боковой цепи глутаминовой кислоты удаляют одновременно проведением «Снятия защиты Alloc/Аллил» как описано в разделе общих методик. Высвобожденные функциональные группы амина и карбоновой кислоты внутримолекулярно соединяют с полимером путем образования амидной функциональной группы следующим образом: После добавления Охута (28,4 мг, 200 мкмоль) и ДИК (31 мкл, 200 мкмоль) полимер осторожно перемешивают в течение ночи. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Неочищенный промежуточный макролактам (DOTA-Tyr-Cys-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys-NH₂), полученный после лиофилизации, подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». После лиофилизации продукт очищают препаративной ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 12,20 мг чистого указанного в заголовке соединения (12,2%). ВЭЖХ: $V_u=6,6$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 1911,835 (рассчитано 1911,832). $C_{91}H_{121}N_{19}O_{23}S_2$ (ММ=1913,184).

Пример 8: Синтез DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(AGLU)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4120)

Последовательность (DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys(Mmt)-Glu-pro-Glu(OAll)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys(Mmt)-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 100 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*tBu*)₃-OH»). Защитную группу аллила на боковой цепи глутаминовой кислоты удаляют проведением «Снятия защиты Alloc/Аллил». AGLU сочетают с кислотой следующим образом: смесь AGLU строительного блока (98 мг, 375 мкмоль, 3,75 экв.), Охута (53 мг, 375 мкмоль, 3,75 экв.) и ДИК (58 мкл, 375 мкмоль, 3,75 экв.) в 1,7 мл ДМФ добавляют к полимеру и смесь осторожно перемешивают при 50°C в течение 90 мин, затем снова добавляют некоторое количество ДИК. Перемешивание продолжают в течение 90 мин при 50°C. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток,

полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (25-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 6,64 мг чистого указанного в заголовке соединения (2,88%). ВЭЖХ: $V_u=6,612$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2305,0497 (рассчитано 2305,0435). $C_{107}H_{152}N_{22}O_{31}S_2$ (ММ=2306,617).

Пример 9: Синтез DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (ЗВР-4174)

Последовательность (DOTA-APAc-Val-Asp(O2PhiPr)-Cys(StBu)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap(Mtt)-Cys(StBu)-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 100 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-OH»). 2-Фенил-изо-пропиловую группу (O2PhiPr) на боковой цепи аспарагиновой кислоты и метилтритил (Mtt) на боковой цепи диаминопропионовой кислоты (Dap) удаляют одновременно проведением «Снятия защиты Mtt/O2PhiPr» как описано в разделе общих методик. Высвобожденные функциональные группы амина и карбоновой кислоты сочетают на полимере с образованием амида следующим образом: После добавления Охута (28,4 мг, 200 мкмоль) и ДИК (31 мкл, 200 мкмоль) полимер осторожно перемешивают в течение ночи. Боковые цепи цистеина высвобождают из защитных групп StBu обработкой полимера в течение ночи раствором ДМФ, воды, ДИПЭА и 1,4-дитио-DL-треитола (ДТТ) (3 мл, 9:1:0,2:1). Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Неочищенный промежуточный лактам (DOTA-APAc-Val-{Asp-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys-NH₂), полученный после лиофилизации, подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». После лиофилизации продукт очищают препаративной ВЭЖХ (20-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 3,82 мг чистого указанного в заголовке соединения (2,3%). ВЭЖХ: $V_u=7,6$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2060,9182 (рассчитано 2060,912). $C_{95}H_{132}N_{22}O_{26}S_2$ (ММ=2062,332).

Пример 10: Синтез DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NHMe2Nph)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4215)

Последовательность (DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Glu(OAll)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-OH»). Защитную группу аллила на боковой цепи глутаминовой кислоты удаляют проведением «Снятия защиты Аллос/Аллил». После высвобождения, фрагмент карбоновой кислоты превращают в активный эфир Охута добавлением Охута (35,7 мг, 250 мкмоль), ДИК (38,7 мкл, 250 мкмоль) и ДИПЭА (51,4 мкл, 300 мкмоль), добавляют 1-(нафталин-2-ил)метанамин (39,25 мг, 250 мкмоль) и полимер перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Другую порцию ДИК добавляют и полимер перемешивают в течение еще 30 минут при 50°C. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В».

Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (25-50% В за 30 мин - Kinetex) с получением 21,88 мг чистого указанного в заголовке соединения (10,1%). ВЭЖХ: $V_y=7,9$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2281,053 (рассчитано 2281,038). $C_{112}H_{148}N_{22}O_{26}S_2$ (ММ=2282,642).

Пример 11: Синтез DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(НО-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4237)

Последовательность (DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-ОН»). Фрагмент нитро Nf3 строительного блока превращают в amino функциональную группу (Af3) проведением методики «Восстановления нитрогрупп на твердой фазе», описанной в разделе «Общие методики автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза». Полученную функциональную группу amino ацилируют сочетанием моно-трет-бутилсукцината. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (25-45% В за 30 мин - Kinetex) с получением 14,04 мг чистого указанного в заголовке соединения (6,7%). ВЭЖХ: $V_y=6,2$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2203,967 (рассчитано 2203,959). $C_{102}H_{141}N_{21}O_{30}S_2$ (ММ=2205,47).

Пример 12: Синтез DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4452)

Последовательность (DOTA-PPAc-Gln-Cys-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-ОН»). Нитро фрагмент Nf3 строительного блока превращают в amino функциональную группу (Af3) проведением методики «Восстановления нитрогрупп на твердой фазе», описанной в разделе «Общие методики автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза». Полученную функциональную группу amino ацилируют добавлением 3-карбоксивпропансульфонамида (41,8 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.), ГАТУ (95,1 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.) и ДИПЭА (85,6 мкл, 0,5 ммоль, 10 экв.) в 1,5 мл ДМФ. Реакции дают протекать при осторожном перемешивании при КТ в течение ночи. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (15-35% В за 20 мин - Kinetex) с получением 14,00 мг чистого указанного в заголовке соединения (13,3%). ВЭЖХ: $V_y=5,69$

мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 2104,9006 (рассчитано 2104,8693). C₉₂H₁₃₂N₂₂O₂₉S₃ (ММ=2106,364).

Пример 13: Синтез DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (ЗВР-4501)

Последовательность (DOTA-Gln-Cys-Glu-pro-Asp-Nif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на Rink амидном полимере. N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание DOTA(*t*Bu)₃-OH»). Нитро фрагмент Nif строительного блока превращают в amino функциональную группу (Af3) проведением методики «Восстановления нитрогрупп на твердой фазе», описанной в разделе «Общие методики автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза». Полученную функциональную группу amino ацилируют добавлением 3-сульфамойлпропановой кислоты (38,3 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.), ГАТУ (95,1 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.) и ДИПЭА (85,6 мкл, 0,5 ммоль, 10 экв.) в 1,5 мл ДМФ. реакцию оставляют протекать при осторожном перемешивании в течение 5 с при КТ. Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Лиофилизированный остаток подвергают «Способу циклизации: Циклизация дибромксилола». Остаток, полученный после лиофилизации, очищают препаративной ВЭЖХ (15-40% В за 20 мин - Kinetex) с получением 9,95 мг чистого указанного в заголовке соединения (10,12%). ВЭЖХ: V_y=5,633 мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 1964,7734 (рассчитано 1964,7743). C₈₅H₁₂₀N₂₀O₂₈S₃ (ММ=1966,181).

Пример 14: Синтез DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH₂ (ЗВР-4503)

Последовательность (H-Glu(O₂PhiPr)-Cys(SDmp)-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Dap(Mtt)-Cys(SDmp)-NH₂) пептида собирают согласно «Общих методик автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза» в 50 мкмоль масштабе на низко нагруженном Rink амидном полимере. Защиту Alloc осуществляют добавлением аллилхлорформиата (48 мкл, 450 мкмоль, 9 экв.) и ДИПЭА (77 мкл, 450 мкмоль, 9 экв.) в ДХМ (4 мл) к связанному полимером пептиду с последующим осторожным перемешиванием в течение 4 ч при КТ. Раствор удаляют, и полимер тщательно промывают ДХМ. Для снятия защиты SDmp, связанный полимером пептид обрабатывают раствором 20% β-меркаптоэтанола в 0,1 М NMM в ДМФ (2,5 мл) в течение 2,5 ч. Полимер тщательно промывают ДМФ. Пептид подвергают циклизации на полимере добавлением α,α'-дибром-*m*-ксилола (60 мкмоль, 15,8 мг, 1,2 экв.) и ДИПЭА (250 мкмоль, 42,8 мкл, 5 экв.) в ДМФ (1,2 мл). Реакции дают протекать при осторожном перемешивании при 50°C в течение 90 мин. Растворитель удаляют и процедуру повторяют в течение 30 мин для достижения полного превращения. Полимер тщательно промывают ДМФ. 2-фенил-изо-пропильную группу (O₂PhiPr) на боковой цепи глутаминовой кислоты и метилтретил (Mtt) на боковой цепи диаминопропионовой кислоты (Dap) удаляют

одновременно проведением «Снятия защиты *Mtt/O2PhiPr*» как описано в разделе общих методик. Высвобожденные функциональные группы amino и карбоновой кислоты сочетают на полимере с получением амида следующим образом: раствор DEPBT (29,9 мг, 0,1 ммоль, 2 экв.) и ДИПЭА (17,4 мкл, 0,1 ммоль, 2 экв.) добавляют к полимеру и реакции дают протекать в течение ночи при комнатной температуре при осторожном перемешивании. Полимер несколько раз промывают ДМФ. Нитро фрагмент NF3 строительного блока превращают в amino функциональную группу (Af3) проведением методики «Восстановления нитрогрупп на твердой фазе», описанной в разделе «Общие методики автоматизированного/полуавтоматизированного твердофазного синтеза». Полученную функциональную группу amino ацилируют добавлением 3-карбоксивпропансульфонамида (41,8 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.), ГАТУ (95,1 мг, 0,25 ммоль, 5 экв.) и ДИПЭА (85,6 мкл, 0,5 ммоль, 10 экв.) in 1,5 мл ДМФ. Реакции дают протекать при перемешивании при КТ в течение 5 ч с последующими промывками ДМФ. Защитную группу алос на глутаминовой кислоте удаляют проведением «Снятия защиты *Алос/Аллил*». N-концевую DOTA сочетают как описано в разделе общих методик («Сочетание: Сочетание *DOTA(tBu)₃-OH*»). Полимер тщательно промывают и подвергают протоколу «Способа расщепления В». Неочищенный пептид получают после лиофилизации и очищают препаративной ВЭЖХ (15-40% В за 20 мин - Kinetex) с получением 5,18 мг чистого указанного в заголовке соединения (5,3%). ВЭЖХ: $V_u=6,21$ мин. ЖХ/ВП-МС: точная масса 1960,7865 (рассчитано 1960,7794). C86H120N20O27S3 (MM=1962,192).

Пример 15: Анализ связывания FACS

Для определения связывания соединений по настоящему изобретению с клетками, экспрессирующими CAIX, проводят анализ связывания FACS.

Клетки колоректального рака человека HT-29, экспрессирующие CAIX (DSMZ, RRID: CVCL_0320), культивируют в модифицированной среде McCoys's 5A (Biochrom, #F1015), включающей 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS), 2 mM L-глутамин, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки отделяют с помощью Accutase (Biolegend, #423201) и промывают в буфере FACS (PBS, включая 1% FCS). Клетки разводят в буфере FACS до конечной концентрации 500000 клеток на мл. 200 мкл клеточной суспензии переносят на U-образный несвязывающий 96-луночный планшет (Greiner) и клетки промывают ледяным буфером FACS.

Для определения EC_{50} клетки инкубируют с различными концентрациями биотинилированного или меченного флуорофором соединения при 4°C в течение 1 часа. Для определения IC_{50} клетки инкубируют с 10 нМ меченым биотином 3BP-2776 (H-Met-Val-Tyr-Cys-[3MeBn]-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH₂) или 3 нМ Cy5-меченым 3BP-4149 (Cy5SO₃-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser]-Cys]-NH₂) в присутствии возрастающих концентраций немеченых тестируемых соединений при 4°C в течение 1 часа. При использовании биотинилированных соединений выполняют дополнительную стадию инкубации с 1 мкг/мл APC-

стрептавидина (Miltenyi; #130-106-791) в 50 мкл буфера FACS в течение 30 минут на льду.

Клетки дважды промывают ледяным буфером FACS и анализируют в проточном цитометре Attune NxT (Thermo Fisher). Медианную интенсивность флуоресценции (MFI) канала APC/Cy5 рассчитывают с помощью программного обеспечения Attune NxT. Значения MFI строят в зависимости от концентрации пептида, и аппроксимацию логистической кривой с четырьмя параметрами (4PL) и расчеты EC₅₀/pEC₅₀ или IC₅₀/pIC₅₀ проводят с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Результаты анализа pEC₅₀ показаны в Таблице 9, и результаты анализа pIC₅₀ показаны в Таблице 10. Категория А pEC₅₀ установлена для значений pEC₅₀ >8,0, категория В для значений pEC₅₀ от 7,1 до 8,0, и категория С для значений pEC₅₀ от 6,1 до 7,0. Категория А pIC₅₀ установлена для значений pIC₅₀ >8,0, категория В для значений pIC₅₀ от 7,1 до 8,0, и категория С для значений pIC₅₀ от 6,1 до 7,0.

Таблица 9: ID соединения, последовательность, точная рассчитанная масса, точная найденная масса, время удержания в минутах, определенное с помощью ВЭЖХ и категория pEC₅₀ анализа связывания FACS.

ID	Последовательность	Точная масса (расч)	Точная масса (найдено)	В _у (ВЭЖХ)	категория pEC ₅₀ (активность)
3BP-2775	H-Met-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-Ile-Trp-Val-Asp-Gly-Trp-Val-Thr-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH ₂	2326,066	2326,073	7,0	В
3BP-2776	H-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH ₂	2390,061	2390,068	6,6	А
3BP-2777	H-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Ser-Trp-Leu-Gly-Trp-Ser-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH ₂	2277,013	2277,018	6,8	А
3BP-2778	H-Met-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-Ile-Trp-Val-Asp-Gly-Trp-Val-Asp-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH ₂	2368,088	2368,091	6,8	А
3BP-4149	Cy5SO ₃ -APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2329,058	2329,075	9,7	А

Таблица 10: ID соединения, последовательность, точная рассчитанная масса, точная найденная масса, время удержания в минутах, определенное с помощью, ID метки и категория pIC₅₀ анализа связывания FACS.

ID	Последовательность	Точная масса (расч)	Точная масса (найдено)	В _у (ВЭЖХ)	ID метки	категория pIC ₅₀ (активность)
----	--------------------	---------------------	------------------------	-----------------------	----------	--

3BP-2836	Ac-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1775,715	1775,718	6,4	3BP-2776	C
3BP-2837	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,678	7,3	3BP-2776	A
3BP-2949	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds-lys(DOTA)-NH ₂	2461,133	2461,138	6,7	3BP-2776	B
3BP-2959	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	2291,028	2291,040	6,7	3BP-2776	A
3BP-3043	Ac-val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,677	7,4	3BP-2776	B
3BP-3044	Ac-Val-tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,677	7,4	3BP-2776	C
3BP-3045	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,677	7,1	3BP-2776	C
3BP-3046	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1658,690	1658,692	7,4	3BP-2776	A
3BP-3047	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,675	7,1	3BP-2776	C
3BP-3048	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,672	7,4	3BP-2776	C
3BP-3049	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,679	7,3	3BP-2776	C
3BP-3052	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Ala-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1586,669	1586,672	7,8	3BP-2776	A
3BP-3053	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Ala-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1600,684	1600,684	7,4	3BP-2776	B
3BP-3055	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Ala-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1602,627	1602,626	6,5	3BP-2776	C
3BP-3056	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Ala-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1614,664	1614,665	7,2	3BP-2776	B
3BP-3058	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1587,653	1587,656	7,7	3BP-2776	A
3BP-	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Aib-Asp-	1672,705	1672,709	8,0	3BP-	A

3059	Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3060	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1658,690	1658,695	7,3	3BP-2776	A
3BP-3061	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Aib-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1614,700	1614,705	7,5	3BP-2776	C
3BP-3063	Ac-Val-Tyr-[Pen(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1672,705	1672,711	7,5	3BP-2776	B
3BP-3064	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Pen]-NH ₂	1672,705	1672,711	8,0	3BP-2776	A
3BP-3065	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1658,690	1658,695	7,6	3BP-2776	A
3BP-3066	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Tle-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1644,674	1644,679	6,8	3BP-2776	B
3BP-3107	Гекс-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1700,737	1700,737	8,7	3BP-2776	A
3BP-3108	Bz-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1706,690	1706,693	8,3	3BP-2776	A
3BP-3109	Pha-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1720,705	1720,705	8,4	3BP-2776	A
3BP-3110	Php-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1734,721	1734,723	8,7	3BP-2776	A
3BP-3111	Iva-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1686,721	1686,700	8,2	3BP-2776	A
3BP-3270	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	2305,044	2305,060	6,8	3BP-2776	A
3BP-3271	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	2305,044	2305,044	7,6	3BP-2776	A
3BP-3272	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2234,006	2234,020	7,0	3BP-2776	A
3BP-3278	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2248,022	2248,031	7,1	3BP-2776	B
3BP-	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-	2248,022	2248,030	7,0	3BP-	A

3279	ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3280	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1601,668	1601,677	7,8	3BP-2776	A
3BP-3281	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-HMA-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1615,684	1615,689	7,8	3BP-2776	A
3BP-3282	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1627,684	1627,689	7,8	3BP-2776	A
3BP-3283	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pip-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1641,700	1641,703	8,2	3BP-2776	A
3BP-3284	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gly-Cys]-NH ₂	1587,653	1587,656	7,4	3BP-2776	A
3BP-3289	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-5Clw-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1692,651	1692,657	7,9	3BP-2776	A
3BP-3290	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Egc-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1672,705	1672,710	8,1	3BP-2776	A
3BP-3304	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gly-Cys]-NH ₂	1587,653	1587,658	7,4	3BP-2776	A
3BP-3307	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Gly-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1614,664	1614,671	7,9	3BP-2776	A
3BP-3309	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-ala-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1628,679	1628,686	8,0	3BP-2776	C
3BP-3310	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Hyw-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1674,685	1674,688	7,0	3BP-2776	C
3BP-3311	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Bta-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1675,651	1675,655	8,4	3BP-2776	A
3BP-3312	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-5Clw-Gln-Cys]-NH ₂	1692,651	1692,657	8,4	3BP-2776	C
3BP-3313	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1601,668	1601,671	8,2	3BP-2776	A
3BP-3314	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-1Ni-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	1669,695	1669,696	8,3	3BP-2776	A
3BP-3315	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Bta-Gln-Cys]-NH ₂	1675,651	1675,651	8,4	3BP-2776	C
3BP-	Ac-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-	1396,558	1396,559	7,3	3BP-	C

3325	Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3328	InDOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	2402,908	2400,913	6,6	3BP-2776	B
3BP-3427	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2141,959	2141,978	6,9	3BP-2776	A
3BP-3428	Ac-Lys(DOTA-O ₂ Oc)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2287,033	2287,037	6,9	3BP-2776	A
3BP-3429	DOTA-Mamb-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2104,906	2104,912	7,2	3BP-2776	A
3BP-3430	DOTA-4Amc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2110,953	2110,955	7,1	3BP-2776	A
3BP-3431	DOTA-4Amc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2124,969	2124,973	7,5	3BP-2776	A
3BP-3432	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2111,949	2111,951	6,7	3BP-2776	A
3BP-3433	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Mamb-Ape-NH	2232,006	2232,009	7,4	3BP-2776	A
3BP-3434	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH-DOTA'	2098,953	2098,957	7,1	3BP-2776	A
3BP-3474	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-O ₂ Oc-Lys(DOTA)-NH ₂	2287,033	2287,037	6,8	3BP-2776	A
3BP-3477	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Pamb-Lys(DOTA)-NH ₂	2275,012	2275,020	7,1	3BP-2776	A

3BP-3478	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOA')-Cys]-NH ₂	2127,943	2127,952	7,0	3BP-2776	A
3BP-3479	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOA')-Cys]-NH ₂	2273,017	2273,026	7,0	3BP-2776	A
3BP-3490	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1641,700	1641,702	8,2	3BP-2776	A
3BP-3491	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1657,695	1657,696	8,0	3BP-2776	A
3BP-3492	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Pen]-NH ₂	1655,715	1655,718	8,8	3BP-2776	A
3BP-3493	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Pen]-NH ₂	1669,731	1669,734	9,1	3BP-2776	A
3BP-3501	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Pen]-NH ₂	1643,715	1643,719	8,9	3BP-2776	A
3BP-3502	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aib-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1599,653	1599,656	7,4	3BP-2776	B
3BP-3503	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	1639,684	1639,688	8,0	3BP-2776	A
3BP-3562	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	2044,906	2044,910	7,0	3BP-2776	A
3BP-3565	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1643,679	1643,684	7,7	3BP-2776	A
3BP-3566	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1631,643	1631,647	7,1	3BP-2776	A
3BP-3567	Ac-Thr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1645,658	1645,663	7,1	3BP-2776	A
3BP-3568	Ac-Ile-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1657,695	1657,699	7,9	3BP-2776	A
3BP-3569	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1586,657	1586,661	8,0	3BP-2776	A
3BP-	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-	1627,684	1627,689	8,2	3BP-	A

3570	Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3571	Ac-Val-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1567,648	1567,652	7,5	3BP-2776	A
3BP-3572	Ac-Val-Tic-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1639,684	1639,688	8,2	3BP-2776	B
3BP-3583	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2127,943	2127,951	6,8	3BP-2776	A
3BP-3584	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2139,943	2139,952	6,9	3BP-2776	A
3BP-3585	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Thp-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,923	2141,933	6,4	3BP-2776	A
3BP-3586	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2173,928	2173,937	7,2	3BP-2776	A
3BP-3587	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2125,928	2125,934	6,8	3BP-2776	A
3BP-3588	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1636,717	1636,722	7,3	3BP-2776	A
3BP-3589	Ac-Val-Nmy-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1657,695	1657,699	7,6	3BP-2776	A
3BP-3595	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Ser-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2099,949	2099,953	6,9	3BP-2776	A
3BP-3596	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Phe-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2088,933	2088,937	6,9	3BP-2776	A
3BP-3597	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-His-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2163,955	2163,958	6,3	3BP-2776	A
3BP-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-	2197,013	2197,020	6,6	3BP-	A

3599	Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Arg-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3604	Ac-Val-Tyr-[cys(3mebn)-Bal-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1373,594	1373,599	7,9	3BP-2776	C
3BP-3727	Iva-Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1538,621	1538,625	7,8	3BP-2776	A
3BP-3728	Iva-Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1552,637	1552,641	7,7	3BP-2776	A
3BP-3729	Ac-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1544,611	1544,615	7,3	3BP-2776	A
3BP-3730	3OHPr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1574,621	1574,625	7,1	3BP-2776	A
3BP-3731	4OHPhp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1487,589	1487,592	7,5	3BP-2776	B
3BP-3732	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2260,981	2260,980	6,4	3BP-2776	A
3BP-3733	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2257,022	2257,019	7,2	3BP-2776	A
3BP-3734	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2266,055	2266,054	6,5	3BP-2776	A
3BP-3735	Ac-Ser-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2254,019	2254,018	6,0	3BP-2776	A
3BP-3740	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2215,996	2216,004	7,1	3BP-2776	A
3BP-3741	Iva-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2209,034	2209,047	6,6	3BP-2776	B
3BP-3742	Iva-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-	2200,001	2200,011	7,7	3BP-2776	A

	DOTA'-Cys]-NH ₂					
3BP-3743	Iva-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA'-Cys]-NH ₂	2139,965	2139,973	6,9	3BP-2776	A
3BP-3784	EuDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2277,841	2275,843	6,8	3BP-2776	A
3BP-3840	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2157,954	2157,980	6,9	3BP-2776	A
3BP-3841	Ac-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA'-Cys]-NH ₂	2028,875	2028,896	6,6	3BP-2776	A
3BP-3842	3OHPr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA'-Cys]-NH ₂	2058,886	2058,912	6,5	3BP-2776	A
3BP-3843	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-InDOTA'-Cys]-NH ₂	2384,898	2382,908	6,9	3BP-2776	A
3BP-3844	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-InDOTA'-Cys]-NH ₂	2368,903	2366,914	7,2	3BP-2776	A
3BP-3845	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-InDOTA'-Cys]-NH ₂	2377,936	2375,946	6,6	3BP-2776	A
3BP-3858	DOTA-APAc-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1865,812	1865,840	6,6	3BP-2776	A
3BP-3859	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1888,780	1888,807	6,5	3BP-2776	A
3BP-3867	DOTA-APAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2028,875	2028,885	6,4	3BP-2776	A
3BP-3868	DOTA-4Amc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2027,880	2027,890	6,7	3BP-2776	A
3BP-	DOTA-O ₂ Oc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-	2033,854	2033,862	6,5	3BP-	A

3869	Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3870	DOTA-Ttds-Nle-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2304,048	2304,059	7,2	3BP-2776	A
3BP-3871	Iva-Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2167,960	2167,972	6,9	3BP-2776	B
3BP-3872	Iva-Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	2181,975	2181,987	6,8	3BP-2776	B
3BP-3873	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA')-Cys]-NH ₂	2115,907	2115,920	6,5	3BP-2776	A
3BP-3874	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA')-Cys]-NH ₂	2111,949	2111,959	7,3	3BP-2776	A
3BP-3888	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-{Lys-pro-Asp-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1652,716	1652,725	7,8	3BP-2776	B
3BP-3890	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1666,731	1666,743	7,5	3BP-2776	A
3BP-3899	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-{Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Lys}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1652,716	1652,728	7,9	3BP-2776	C
3BP-3901	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Glu-Trp-Leu-Lys}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1666,731	1666,744	7,5	3BP-2776	B
3BP-3905	InDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2239,824	2237,833	6,8	3BP-2776	A
3BP-3906	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2000,660	1998,666	6,6	3BP-2776	A
3BP-3933	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2150,996	2150,999	6,5	3BP-2776	B
3BP-3934	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1911,832	1911,835	6,6	3BP-2776	A
3BP-	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-	1666,731	1666,739	8,0	3BP-	A

3957	Trp-Leu-glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-3958	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Orn-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1652,716	1652,723	7,9	3BP-2776	B
3BP-3960	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Dab-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1638,700	1638,717	8,1	3BP-2776	B
3BP-3961	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Egz-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1678,731	1678,748	8,0	3BP-2776	B
3BP-3962	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Thp-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1680,711	1680,718	7,2	3BP-2776	C
3BP-3963	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Pen]-NH ₂	1694,763	1694,781	8,4	3BP-2776	A
3BP-4005	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Orn-Trp-Leu-Asp}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1638,700	1638,705	8,2	3BP-2776	A
3BP-4043	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-asp}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1652,716	1652,732	8,4	3BP-2776	C
3BP-4046	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Asp}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1652,716	1652,722	8,1	3BP-2776	B
3BP-4050	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Dab-Trp-Leu-Asp}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	1624,684	1624,689	8,2	3BP-2776	C
3BP-4052	InDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2262,876	2260,886	7,0	3BP-2776	B
3BP-4053	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2023,713	2021,721	6,9	3BP-2776	B
3BP-4095	DOTA-APAc-Val-Dmo-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2106,991	2107,001	6,8	3BP-2776	A
3BP-4096	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Dmo-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,011	2141,023	6,7	3BP-2776	A
3BP-4097	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-dmo-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2173,001	2173,013	6,6	3BP-2776	A
3BP-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-	2155,027	2155,038	5,9	3BP-	B

4098	Glu-pro-Dmo-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-4099	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Dmo-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2169,006	2169,018	6,6	3BP-2776	A
3BP-4100	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dmo-Cys]-NH ₂	2183,022	2183,035	6,8	3BP-2776	A
3BP-4101	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Hse-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2099,949	2099,968	7,0	3BP-2776	A
3BP-4102	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Hse-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2113,964	2113,986	7,0	3BP-2776	A
3BP-4103	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asn-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2126,959	2126,965	7,0	3BP-2776	A
3BP-4104	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Gln-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2126,959	2126,981	7,0	3BP-2776	A
3BP-4105	DOTA-APAc-Val-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2051,912	2051,921	7,2	3BP-2776	A
3BP-4106	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aml-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,959	2141,965	7,3	3BP-2776	B
3BP-4107	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Nmd-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,959	2141,980	7,1	3BP-2776	A
3BP-4108	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Nms-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2099,949	2099,957	6,7	3BP-2776	A
3BP-4112	DOTA-APAc-Val-Glu(AGLU')-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2257,007	2257,023	6,9	3BP-2776	A

3BP-4113	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu(AGLU')-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2291,028	2291,043	6,8	3BP-2776	A
3BP-4114	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-{lys-Asp-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2168,970	2168,980	7,2	3BP-2776	B
3BP-4115	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-{lys-Ser-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2140,975	2140,987	7,2	3BP-2776	B
3BP-4119	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-glu(AGLU')-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2323,018	2323,034	6,5	3BP-2776	A
3BP-4120	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(AGLU')-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2305,044	2305,060	6,2	3BP-2776	B
3BP-4121	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Glu(AGLU')-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2319,023	2319,042	6,9	3BP-2776	A
3BP-4122	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(AGLU')-Cys]-NH ₂	2333,038	2333,059	6,9	3BP-2776	A
3BP-4123	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Eem-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2237,962	2237,980	8,1	3BP-2776	A
3BP-4127	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Tyr(Bzl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2266,027	2266,035	8,5	3BP-2776	A
3BP-4128	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Cys(Bzl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2205,973	2205,988	8,8	3BP-2776	A
3BP-4129	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Cys(2Quyl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2256,984	2257,001	7,4	3BP-2776	A
3BP-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-	2134,920	2134,938	7,6	3BP-	A

4130	Glu-pro-Asp-Cys(Bzl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-4131	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Bip-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2164,964	2164,980	8,3	3BP-2776	A
3BP-4132	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-дир-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2164,964	2164,976	8,1	3BP-2776	A
3BP-4133	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2156,855	2156,863	8,0	3BP-2776	A
3BP-4134	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Pif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2214,829	2214,839	8,0	3BP-2776	A
3BP-4135	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2156,920	2156,929	7,9	3BP-2776	A
3BP-4136	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Tyr-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2104,927	2104,946	6,3	3BP-2776	A
3BP-4137	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Tyr(Bzl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2194,974	2194,995	8,4	3BP-2776	B
3BP-4139	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Ptf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2156,920	2156,930	8,0	3BP-2776	A
3BP-4140	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(2Lut)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2128,939	2128,944	6,0	3BP-2776	B
3BP-4141	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3Lut)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2128,939	2128,945	5,9	3BP-2776	C
3BP-4142	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,959	2141,979	7,4	3BP-2776	A
3BP-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-	2167,975	2167,994	7,7	3BP-	A

4143	Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-4144	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-1MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,959	2141,979	7,3	3BP-2776	A
3BP-4158	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-7MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2141,959	2141,971	7,1	3BP-2776	A
3BP-4159	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-7Nw-Ser-Cys]-NH ₂	2128,939	2128,953	5,8	3BP-2776	A
3BP-4160	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eap-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2144,995	2145,010	8,4	3BP-2776	B
3BP-4171	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Bz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2207,970	2207,984	7,5	3BP-2776	C
3BP-4173	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2200,001	2200,016	7,6	3BP-2776	B
3BP-4174	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	2060,913	2060,918	7,6	3BP-2776	A
3BP-4175	DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	2074,928	2074,932	7,0	3BP-2776	A
3BP-4176	DOTA-APAc-Val-{Dap-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Asp]-Cys]-NH ₂	2060,913	2060,917	8,0	3BP-2776	A
3BP-4177	DOTA-APAc-Val-{Dap-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu]-Cys]-NH ₂	2074,928	2074,933	7,3	3BP-2776	A
3BP-4178	[pro-Pro-Val-Tyr-{Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys}]	1778,747	1778,751	9,2	3BP-2776	A

3BP-4179	DOTA-APAc-Val-{Cys-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Cys]-Cys]-NH ₂	2081,851	2081,859	7,4	3BP-2776	A
3BP-4180	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Thz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2214,921	2214,932	7,3	3BP-2776	C
3BP-4183	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(iNic)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2208,965	2208,975	6,1	3BP-2776	C
3BP-4215	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NHMe ₂ Nph)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2281,038	2281,053	7,9	3BP-2776	A
3BP-4234	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(MCprAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2185,985	2185,992	7,0	3BP-2776	A
3BP-4235	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Prp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2159,970	2159,979	6,6	3BP-2776	A
3BP-4236	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Iva)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2188,001	2188,008	7,2	3BP-2776	A
3BP-4237	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2203,960	2203,967	6,2	3BP-2776	A
3BP-4238	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(H ₂ N-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2202,975	2202,975	6,0	3BP-2776	B
3BP-4239	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Oa5)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2198,944	2198,944	6,4	3BP-2776	B
3BP-4240	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Im5)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2197,960	2197,959	5,8	3BP-2776	B
3BP-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-	2214,975	2214,975	6,0	3BP-	B

4241	Glu-pro-Asp-Af3(H-pGlu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂				2776	
3BP-4242	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(MSAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2223,932	2223,931	6,2	3BP-2776	A
3BP-4252	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-{Apg-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2096,949	2096,950	6,9	3BP-2776	B
3BP-4253	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1821,749	1821,751	7,0	3BP-2776	A
3BP-4254	DOTA-APAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1961,844	1961,846	6,7	3BP-2776	A
3BP-4255	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1947,828	1947,831	6,6	3BP-2776	A
3BP-4256	DOTA-Inp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1932,818	1932,821	6,9	3BP-2776	A
3BP-4257	DOTA-Ser-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1908,781	1908,783	6,8	3BP-2776	A
3BP-4258	DOTA-4Amc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1960,849	1960,851	6,9	3BP-2776	A
3BP-4259	DOTA-Cmp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1946,833	1946,834	6,8	3BP-2776	A
3BP-4260	DOTA-Mamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1954,802	1954,805	7,2	3BP-2776	A
3BP-4261	DOTA-Pamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	1954,802	1954,804	7,0	3BP-2776	A
3BP-4262	DOTA-O2Oc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-	1966,823	1966,824	7,4	3BP-4149	B

	NH2					
3BP-4263	DOTA-Gab-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	1906,802	1906,804	7,6	3BP-4149	A
3BP-4264	DOTA-Val-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	1920,817	1920,818	8,0	3BP-4149	A
3BP-4288	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DkpAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2257,981	2257,978	6,2	3BP-4149	C
3BP-4305	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(CMPy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2236,971	2236,998	7,6	3BP-4149	B
3BP-4322	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HySuc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2255,966	2255,979	6,6	3BP-4149	B
3BP-4324	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(TzPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2226,987	2226,996	6,5	3BP-4149	B
3BP-4328	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N6iQui)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2282,033	2282,040	6,8	3BP-4149	C
3BP-4333	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlSO2Me)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2309,000	2309,015	7,5	3BP-4149	B
3BP-4334	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2264,983	2265,002	8,5	3BP-4149	B
3BP-4337	InDOTA-APAc-Val-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2170,793	2170,801	7,8	3BP-4149	A
3BP-4338	InDOTA-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	1931,630	1931,640	7,8	3BP-4149	A
3BP-4339	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NOAzOMe)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2266,023	2266,044	7,6	3BP-4149	B

3BP-4340	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCN)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2256,017	2256,032	7,9	3BP-4149	B
3BP-4341	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DImAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2285,987	2286,008	6,4	3BP-4149	B
3BP-4345	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCONH2)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2274,028	2274,042	7,3	3BP-4149	B
3BP-4347	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Prp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2159,970	2159,981	7,2	3BP-4149	C
3BP-4348	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Iva)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2188,001	2188,013	8,1	3BP-4149	C
3BP-4356	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(НО-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2203,959	2203,967	6,9	3BP-4149	B
3BP-4357	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(CCprAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2196,965	2196,973	6,8	3BP-4149	C
3BP-4358	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(FAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2163,945	2163,953	6,7	3BP-4149	C
3BP-4360	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(MSAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2223,932	2223,940	6,5	3BP-4149	C
3BP-4361	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2274,997	2275,005	6,6	3BP-4149	B
3BP-4362	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2274,997	2275,007	6,8	3BP-4149	B
3BP-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-	2260,981	2260,989	6,5	3BP-	B

4363	Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2				4149	
3BP-4364	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2260,981	2260,989	6,7	3BP-4149	B
3BP-4367	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Glutar)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2217,975	2217,999	6,8	3BP-4149	A
3BP-4368	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Dga)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2219,954	2219,974	6,7	3BP-4149	B
3BP-4369	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2252,958	2252,962	7,1	3BP-4149	A
3BP-4370	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(OPyAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2238,975	2238,999	6,8	3BP-4149	B
3BP-4371	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HYDAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2243,966	2243,976	6,4	3BP-4149	B
3BP-4377	DOTA-APAc-Val-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2136,928	2136,944	7,0	3BP-4149	A
3BP-4387	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4Inda)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2271,028	2271,053	7,5	3BP-4149	B
3BP-4388	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4AzPhCONH2)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2315,054	2315,070	7,6	3BP-4149	B
3BP-4389	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4DazPhCN)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2343,066	2343,088	8,2	3BP-4149	B
3BP-4390	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N6MeQuion)-Trp-Leu-Thr-	2312,043	2312,058	7,2	3BP-4149	B

	Trp-Ser-Cys]-NH ₂					
3BP-4398	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2286,942	2286,971	6,8	3BP-4149	B
3BP-4399	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3MSaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2300,958	2300,980	7,1	3BP-4149	B
3BP-4400	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2238,942	2238,972	6,6	3BP-4149	A
3BP-4401	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2292,899	2292,927	6,9	3BP-4149	A
3BP-4402	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2292,899	2292,922	7,3	3BP-4149	A
3BP-4405	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2286,942	2286,972	6,9	3BP-4149	A
3BP-4406	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3MSaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2300,958	2300,985	7,2	3BP-4149	A
3BP-4407	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2238,942	2238,967	6,7	3BP-4149	A
3BP-4408	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2286,942	2286,965	6,9	3BP-4149	A
3BP-4409	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2286,942	2286,970	6,9	3BP-4149	A
3BP-4412	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2292,899	2292,943	7,1	3BP-4149	A

3BP-4413	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2292,899	2292,931	7,2	3BP-4149	A
3BP-4415	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Btda)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2327,933	2327,958	6,6	3BP-4149	C
3BP-4439	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2089,824	2089,839	7,3	3BP-4149	A
3BP-4440	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2089,889	2089,905	7,3	3BP-4149	A
3BP-4441	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH3PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2295,979	2296,032	7,5	3BP-4149	B
3BP-4442	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH4PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2295,979	2296,041	7,5	3BP-4149	B
3BP-4445	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2185,927	2185,975	7,2	3BP-4149	A
3BP-4446	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2014,859	2014,914	7,3	3BP-4149	B
3BP-4448	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139,874	2139,907	5,9	3BP-2776	A
3BP-4449	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2153,890	2153,924	6,9	3BP-2776	A
3BP-4450	DOTA-PPAc-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2063,843	2063,876	6,5	3BP-2776	A
3BP-4451	DOTA-PPAc-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-	2132,912	2132,950	6,1	3BP-2776	A

	NH2					
3BP-4452	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2104,869	2104,900	6,5	3BP-2776	A
3BP-4453	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1978,790	1978,820	6,4	3BP-2776	A
3BP-4454	DOTA-Sni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2124,863	2124,895	6,5	3BP-4149	B
3BP-4455	DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2124,863	2124,896	6,2	3BP-2776	A
3BP-4456	DOTA-Pip-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2124,863	2124,900	6,3	3BP-4149	B
3BP-4457	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2179,815	2179,823	6,4	3BP-4149	A
3BP-4458	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(HYDAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2243,966	2244,029	6,3	3BP-4149	B
3BP-4480	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(5SaPyr2)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139,849	2139,874	6,7	3BP-4149	B
3BP-4481	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(6SaPyr3)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139,849	2139,871	6,3	3BP-4149	C
3BP-4482	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(4SaPy2Ac)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2142,860	2142,871	6,1	3BP-4149	C
3BP-4488	DOTA-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH2	1946,764	1946,770	7,0	3BP-4149	A
3BP-4489	DOTA-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH2	1932,748	1932,759	6,5	3BP-4149	A

3BP-4497	DOTA-PPAc-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2072,843	2072,857	6,5	3BP-2776	B
3BP-4498	DOTA-PPAc-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2058,827	2058,830	6,7	3BP-4149	B
3BP-4500	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2090,854	2090,868	6,1	3BP-2776	A
3BP-4501	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1964,774	1964,778	5,9	3BP-2776	A
3BP-4502	DOTA-PPAc-{ Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2086,859	2086,873	6,6	3BP-2776	A
3BP-4503	DOTA-{ Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	1960,779	1960,787	6,7	3BP-2776	A
3BP-4504	DOTA-PPAc-{ Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	2072,843	2072,846	6,6	3BP-2776	A
3BP-4505	DOTA-{ Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	1946,764	1946,775	6,5	3BP-2776	A
3BP-4514	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Py6SaNH)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2154,860	2154,905	6,8	3BP-2776	A
3BP-4515	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(PrHydr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2084,897	2084,938	6,2	3BP-2776	B
3BP-4529	GaDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2170,771	2170,777	6,1	3BP-2776	A
3BP-4530	FAM-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2076,737	2076,718	7,3	3BP-2776	A
3BP-	FAM-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-	2378,921	2378,884	7,5	3BP-	A

4531	pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2				2776	
3BP-4532	FAM-Ttds-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2681,105	2681,060	7,5	3BP-2776	A
3BP-4548	FAM-Ttds-Ttds-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]	2983,289	2983,369	7,6	3BP-2776	A
3BP-4554	InDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2214,750	2214,769	6,2	3BP-2776	A
3BP-4555	LuDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2276,787	2276,806	6,4	3BP-2776	A
3BP-4578	FITC-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2409,909	2409,898	7,8	3BP-2776	A
3BP-4579	AF488-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2536,867	2536,863	6,4	3BP-2776	A
3BP-4580	InDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2074,655	2074,656	6,5	3BP-2776	A
3BP-4581	LuDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2136,692	2136,739	6,2	3BP-2776	A
3BP-4602	GaDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2030,676	2030,704	5,9	3BP-2776	A
3BP-4787	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cshx)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2144,901	2145,031	5,9	3BP-2776	C
3BP-4788	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2128,833	2128,957	5,9	3BP-2776	A

3BP-4789	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hspy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2127,849	2127,930	6,4	3BP-2776	B
3BP-4790	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaPy2Ac)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2142,860	2142,980	5,6	3BP-2776	A
3BP-4813	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2128,833	2128,931	6,2	3BP-2776	B
3BP-4814	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Hspy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2127,849	2127,972	6,1	3BP-2776	C
3BP-4847	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Aytr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2123,883	2123,978	6,1	3BP-2776	C
3BP-4882	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hytr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2123,883	2123,965	6,1	3BP-2776	C
3BP-4884	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Aybu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2084,897	2084,923	6,0	3BP-2776	C
3BP-4886	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Aype)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2098,913	2099,041	5,9	3BP-2776	C

Пример 16: Анализ поверхностного плазмонного резонанса

Исследования поверхностного плазмонного резонанса (SPR) проводят с использованием системы Biacore™ T200 SPR (GE Healthcare Life Sciences). Коротко, поляризованный свет направляют на поверхность датчика, помеченную золотом, и обнаруживают отраженный свет минимальной интенсивности. Угол отраженного света меняется по мере того, как молекулы связываются и диссоциируют.

Fc-слитый белок карбоангидразы IX человека (hCAIX-Fc, SinoBiological, Cat# 10107-H02H) улавливают на чипе для захвата Fc (сенсорный чип Biacore™ CM5, покрытый ~300 RU Fc-связывающего пептида). Рекомбинантную карбоангидразу разводят в рабочем буфере (PBST, 0,1% ДМСО) до конечной концентрации 100 или 200 нМ, и затем промывают через чип для захвата Fc до иммобилизованных ~1000 RU.

Исходные растворы тестируемых соединений готовят растворением каждого

соединения в ДМСО. Исходный раствор ДМСО разводят 1:1000 в рабочем буфере без ДМСО. Дальнейшие последовательные разведения проводят с помощью рабочего буфера, содержащего 0,1% ДМСО. Анализы связывания SPR проводят в кинетическом режиме одного цикла (СКК) при 25°C. Проточная ячейка, покрытая Fc-связывающим пептидом, служит только эталонной проточной ячейкой. После каждого запуска СКК, карбоангидразу IX удаляют с помощью 10 мМ глицинового буфера, pH 1,5.

Между каждыми тремя измерениями СКК включают холостой прогон с проточным буфером вместо тестируемого соединения для корректировки дрейфа изолинии (метод двойного гашения).

В Таблице 11 описаны стадии протокола захвата мишени Fc-слияния и оценки кинетики связывания.

Таблица 11: Стадии протокола SPR с hCAIX-Fc.

Стадия	Впрыскиваемый раствор	Время контакта	Скорость потока
Цикл запуска (3х): Промывка & регенерация поверхности	PBST, 0,1% ДМСО буфер 10 мМ глицин, pH 1,5	60 с 5 с	30 мкл/мин
Захват белка-мишени	200 нМ hCAIX-Fc	300 с	5 мкл/мин
1. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 5 (например, 0,2 нМ)	120 с	30 мкл/мин
2. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 4 (например, 0,8 нМ)	120 с	30 мкл/мин
3. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 3 (например, 3,1 нМ)	120 с	30 мкл/мин
4. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 2 (например, 12,5 нМ)	120 с	30 мкл/мин
5. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 1 (например, 50 нМ)	120 с	30 мкл/мин
Цикл диссоциации	PBST, 0,1% ДМСО буфер	1200 с	30 мкл/мин
Регенерация (2х)	10 мМ глицин, pH 1,5	20 с	30 мкл/мин

Для каждого тестируемого соединения, необработанные данные SPR в форме единиц резонанса (RU) строят в виде сенсорограмм с использованием управляющего программного обеспечения Biacore™ T200. Сигнал холостой сенсорограммы вычитают из сигнала сенсорограммы тестируемого соединения (с поправкой на холостую пробу). В холостую скорректированную сенсорограмму вносят поправку на смещение базовой

линии путем вычитания сенсорограммы анализа SCK без тестируемого соединения (только рабочий буфер). Скорость ассоциации (k_{on}), скорость диссоциации (k_{off}), константу диссоциации (K_D) и $t_{1/2}$ рассчитывают на основе нормализованных по холостой пробе данных SPR с использованием модели связывания Ленгмюра 1:1 из оценочного программного обеспечения Biacore™ T200. Необработанные данные и результаты аппроксимации импортируют в виде текстовых файлов в IDBS. Значение pK_D (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации) рассчитывают в шаблоне Excel IDBS.

Результаты этого анализа для типовых соединений настоящего изобретения представлены в Таблице 12. pK_D : категория А установлена для значения $pK_D > 8,0$, категория В для значения pK_D от 7,1 до 8,0 и категория С для значения pK_D от 6,1 до 7,0. Период полураспада ($t_{1/2}$): категория А установлена для $t_{1/2} > 15,0$ минут, категория В для $t_{1/2}$ от 5,1 до 15,0 минут, категория С для $t_{1/2}$ от 2,1 до 5,0 минут и категория D для $t_{1/2} \leq 2,0$ минут.

Таблица 12: ID соединения, категория pK_D и периода полураспада в анализе SPR CAIX.

ID	Последовательность	категория pK_D (активность)	категория $t_{1/2}$ (активность)
3BP-2959	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	A	D
3BP-3058	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-3271	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-3272	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-3279	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3280	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3281	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-nma-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3282	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	A

3BP-3283	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pip-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3289	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-5Clw-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3311	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Bta-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-3313	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-3328	InDOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3432	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-3478	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA')-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-3562	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-3565	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-3583	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-3584	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3587	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-3599	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Arg-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3732	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3734	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3740	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O ₂ Oc-DOTA')-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-3840	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B

3BP-3842	3OHPr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA')-Cys]-NH2	A	C
3BP-3858	DOTA-APAc-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	D
3BP-3859	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3867	DOTA-APAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-3868	DOTA-4Amc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3869	DOTA-O2Oc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	C
3BP-3870	DOTA-Ttds-Nle-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3873	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA')-Cys]-NH2	A	B
3BP-3874	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA')-Cys]-NH2	A	B
3BP-3905	InDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-3906	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-3934	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4053	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4095	DOTA-APAc-Val-Dmo-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4096	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Dmo-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4097	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-dmo-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4101	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Hse-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B

3BP-4102	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Hse-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4103	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asn-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4104	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Gln-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4105	DOTA-APAc-Val-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4107	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Nmd-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4112	DOTA-APAc-Val-Glu(AGLU')-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4119	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-glu(AGLU')-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4121	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Glu(AGLU')-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4122	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(AGLU')-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4123	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Eem-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4128	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Cys(Bzl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4133	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4134	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Pif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-4135	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4139	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Ptf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-4142	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4143	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C

3BP-4144	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-1MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4158	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-7MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4174	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	A
3BP-4175	DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	A
3BP-4176	DOTA-APAc-Val-{Dap-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Asp]-Cys}-NH ₂	A	C
3BP-4236	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Iva)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4237	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4242	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(MSAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4253	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	B
3BP-4254	DOTA-APAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	C
3BP-4255	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	D
3BP-4256	DOTA-Inp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	C
3BP-4257	DOTA-Ser-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	C
3BP-4258	DOTA-4Amc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	C
3BP-4259	DOTA-Cmp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	D
3BP-4260	DOTA-Mamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	D
3BP-4261	DOTA-Pamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH ₂	A	C

3BP-4263	DOTA-Gab-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-4264	DOTA-Val-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4288	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DkpAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	B	D
3BP-4305	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(CMPy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	B	D
3BP-4322	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HySuc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4324	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(TzPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4334	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4337	InDOTA-APAc-Val-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4338	InDOTA-{ Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	D
3BP-4341	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DImAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-4356	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(HO-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	B	D
3BP-4361	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4362	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4363	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4364	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4367	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Glutar)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4368	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Dga)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C

3BP-4369	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4371	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HYDAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4377	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	A
3BP-4387	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4Inda)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4398	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4400	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4401	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4402	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4405	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4406	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3MSaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4407	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4408	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4409	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4412	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4413	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4439	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	B
3BP-4440	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	B

3BP-4441	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH3PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4442	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH4PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4445	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	A
3BP-4446	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4448	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4452	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4453	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4454	DOTA-Sni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4455	DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4456	DOTA-Pip-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4457	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4480	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(5SaPyr2)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4488	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	A
3BP-4489	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	A
3BP-4497	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	A
3BP-4498	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH2	A	A
3BP-4500	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A

3BP-4501	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4502	DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4503	DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4504	DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4505	DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4514	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Py6SaNH)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	B
3BP-4515	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(PrHydr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	C
3BP-4529	GaDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4555	LuDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4581	LuDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4602	GaDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4788	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4789	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hspy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	B	C
3BP-4790	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaPy2Ac)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	A	A
3BP-4813	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	B	C

Чтобы тестирования селективности пептидов связывающих CAIX по отношению к CAIV (SinoBiological, Cat# 10472-H08H), CA XII (SinoBiological, Cat# 10617-H08H) или CA XIV (SinoBiological, Cat# 10458-H08H), проводят анализы SPR, аналогичные анализу, описанному выше, но с другой процедурой захвата мишени. Для иммобилизации, карбоангидразы биотинилируют и захватывают на чипе SPR с использованием набора

Biotin CAPture Kit (cytiva) в соответствии с инструкциями производителя, используя HBSTE, 0,1% в качестве рабочего буфера.

В Таблице 13 описаны стадии протокола захвата биотинилированной мишени и оценки кинетики связывания.

Таблица 13: Стадии протокола SPR с биотинилированными CAIV, CA XII или CA XIV.

Стадия	Впрыскиваемый раствор	Время контакта	Скорость потока
Цикл запуска (3x):	HBSTE, 0,1% ДМСО	60 с	30
Промывка & регенерация поверхности	буфер Раствор для регенерации	5 с	мкл/мин
Иммобилизация реагента БиотинСАР	Реагент для захвата биотина	300 с	2 мкл/мин
Захват белка-мишени	100 нМ hCAIV-bio	300 с	5 мкл/мин
	100 нМ hCA XII-bio	600 с	5 мкл/мин
	200 нМ hCA XIV-bio	600 с	5 мкл/мин
1. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 5 (например, 0,2 нМ)	120 с	30 мкл/мин
2. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 4 (например, 0,8 нМ)	120 с	30 мкл/мин
3. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 3 (например, 3,1 нМ)	120 с	30 мкл/мин
4. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 2 (например, 12,5 нМ)	120 с	30 мкл/мин
5. Кинетика связывания тестируемого соединения	Разведение № 1 (например, 50 нМ)	120 с	30 мкл/мин
Цикл диссоциации	HBSTE, 0,1% ДМСО буфер	1200 с	30 мкл/мин
Регенерация (2x)	Раствор для регенерации	60 с	5 мкл/мин

Результаты этого анализа для типовых соединений настоящего изобретения представлены в Таблице 14. pK_D : категория А установлена для значения $pK_D > 8,0$, категория В для значения pK_D от 7,1 до 8,0, категория С для значения pK_D от 6,1 до 7,0 и категория D для значения $pK_D \leq 6,0$. Таблица 14 представляет примеры специфичности соединений, которые связываются с CA IX с высокой аффинностью (pK_D категории А), но не связываются с родственными карбоангидразами IV, XII и XIV (все pK_D категории D). Более того, эти примеры подтверждают, что образование комплексов каркаса DOTA с

ионом металла не оказывает какое-либо влияние на селективность против мишени (ЗВР-4555=^{nat}Lu-ЗВР-4552 и ЗВР-4581=^{nat}Lu-ЗВР-4501).

Таблица 14: ID соединения и категория pK_D в анализе SPR CAIV, CAIX и SAXII и SAXIV. категория pK_D (аффинность) для разных изоформ СА

ID соединения	категория pK_D (аффинность) для разных изоформ СА			
	CAIV	CAIX	SAXII	SAXIV
ЗВР-3583	D	A	D	D
ЗВР-4174	D	A	D	D
ЗВР-4452	D	A	D	D
ЗВР-4501	D	A	D	D
ЗВР-4503	D	A	D	D
ЗВР-4555	D	A	D	D
ЗВР-4581	D	A	D	D

Пример 17: Анализ стабильности в плазме

Чтобы определить стабильность типовых соединений по изобретению в плазме человека и мыши, проводят анализ стабильности в плазме. Такой анализ стабильности плазмы измеряет разложение соединений настоящего изобретения в плазме крови. Это важная характеристика соединения, поскольку соединения, за исключением пролекарств, которые быстро разлагаются в плазме, обычно демонстрируют низкую эффективность *in vivo*. Результаты анализа стабильности в плазме показывают, что исследуемые соединения обладают высокой стабильностью в плазме человека и мыши. Стабильность достаточна для диагностического, терапевтического и терагностического применения этих соединений по настоящему изобретению.

Образцы для определения стабильности в плазме готовят путем добавления в 50 мкл аликвот плазмы (все K2EDTA) 1 мкл 0,5 мМ исходного раствора соединения в ДМСО. После встряхивания, образцы инкубируют в Thermomixer при 37°C в течение 0, 4 (6 для ЗВР-3599) и 24 часов. После инкубации, образцы хранят на льду до дальнейшей обработки. Все образцы готовят в двух экземплярах.

К каждому образцу добавляют подходящий внутренний стандарт (1 мкл 0,5 мМ исходного раствора в ДМСО). Осаждение белка проводят с использованием двух разных способов в зависимости от условий соединения, как указано в Таблице 15 и Таблице 16.

А) Добавляют 250 мкл ацетонитрила, содержащего 1% трифторуксусной кислоты. После инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин, осадок отделяют центрифугированием и 150 мкл надосадочной жидкости разводят 150 мкл 1% водного раствора муравьиной кислоты.

В) Добавляют 150 мкл осаждающего агента на основе сульфата цинка, содержащего 78% 0,1 М сульфата цинка и 22% ацетонитрила. После инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин, осадок отделяют центрифугированием. К 100 мкл надосадочной жидкости добавляют 10 мкл 1% муравьиной кислоты с последующей инкубацией при 60°C в течение 10 мин для завершения образования хелата цинка, если

соединение содержит свободный фрагмент DOTA.

Определение анализируемого вещества в чистых растворах образцов проводят на системе УВЭЖХ Agilent 1290, соединенной с масс-спектрометром Agilent 6530 Q-TOF. Хроматографическое разделение проводят на колонке ВЭЖХ Phenomenex BioZen XB-C18 (50 x 2 мм, размер частиц 1,7 мкм) с градиентным элюированием, используя смесь 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента А и ацетонитрила в качестве элюента В (2% В до 41% за 7 мин, 800 мкл/мин, 40°C). Масс-спектрометрическое обнаружение осуществляют в режиме ИЭР положительных ионов путем сканирования диапазона масс от m/z 50 до 3000 с частотой отбора образцов 2/сек.

Из необработанных масс-спектрометрических данных, ионные токи для двух- или трехзарядного моноизотопного сигнала извлекают как для соединения, так и для внутреннего стандарта.

Количественное определение проводят путем внешней калибровки матрицы с внутренним стандартом с использованием интегрированных сигналов анализируемого вещества.

Кроме того, восстановление определяют путем добавления образца чистой плазмы, который содержит только внутренний стандарт, после обработки определенным количеством соединения.

Перенос оценивают путем анализа холостой пробы (20% ацетонитрила) после самого высокого калибровочного образца.

Результаты этого анализа, проведенного на типовых соединениях по настоящему изобретению, представлены в следующих Таблице 15 и Таблице 16. Показания указаны как «% интактного соединения, оставшегося через 4 часа, 6 часов или 24 часа» и означают, что от количество материала в начале эксперимента, указанный процент определяют как неизменный материал в конце эксперимента с помощью количественной оценки ЖХ-МС. Поскольку все соединения остаются интактными более чем на 50% по меньшей мере через 4 часа, они считаются достаточно стабильными для диагностических и терапевтических применений.

Таблица 15: Результаты анализа стабильности в плазме мыши.

ID соединения	Способ осаждения белка	% оставшегося интактного соединения (время инкубации)
ЗВР-2833	А	92% (4 ч)
ЗВР-2837	А	> 95% (4 ч)
ЗВР-2949	А	95% (4 ч)
ЗВР-2959	А	> 95% (4 ч)
ЗВР-3058	А	95% (4 ч)
ЗВР-3427	А	> 95% (4 ч)
ЗВР-3432	А	98% (4 ч)

3BP-3434	A	> 95% (4 ч)
3BP-3478	A	> 95% (4 ч)
3BP-3491	A	> 95% (4 ч)
3BP-3503	A	> 95% (4 ч)
3BP-3562	A	89% (4 ч)
3BP-3583	B	79% (24 ч)
3BP-3584	A	> 95% (24 ч)
3BP-3599	A	52% (6 ч)
3BP-3732	A	> 95% (24 ч)
3BP-3734	A	79% (24 ч)
3BP-3740	A	> 95% (24 ч)
3BP-3840	A	> 95% (24 ч)
3BP-3842	A	> 95% (24 ч)
3BP-3845	B	76% (24 ч)
3BP-3859	A	> 95% (24 ч)
3BP-3870	A	92% (24 ч)
3BP-3874	A	> 95% (24 ч)
3BP-3905	A	83% (24 ч)
3BP-3906	A	> 95% (24 ч)
3BP-3934	A	> 95% (24 ч)
3BP-4053	B	91% (24 ч)
3BP-4096	B	93% (24 ч)
3BP-4101	B	93% (24 ч)
3BP-4103	A	81% (24 ч)
3BP-4112	A	> 95% (24 ч)
3BP-4128	A	87% (24 ч)
3BP-4133	A	> 95% (24 ч)
3BP-4142	A	91% (24 ч)
3BP-4174	A	> 95% (24 ч)
3BP-4237	A	> 95% (24 ч)
3BP-4242	A	> 95% (24 ч)
3BP-4253	A	> 95% (24 ч)
3BP-4255	A	81% (24 ч)
3BP-4257	A	94% (24 ч)

ЗВР-4258	А	93% (24 ч)
ЗВР-4264	А	> 95% (24 ч)
ЗВР-4367	А	> 95% (24 ч)
ЗВР-4369	А	> 95% (24 ч)
ЗВР-4503	А	> 95% (24 ч)
ЗВР-4555	В	> 95% (24 ч)
ЗВР-4581	В	> 95% (24 ч)

Таблица 16: Результаты анализа стабильности в плазме человека.

ID соединения	Способ осаждения белка	% интактного соединения, оставшегося через 24 ч инкубации
ЗВР-3583	В	71% (24 ч)
ЗВР-4503	А	> 95% (24 ч)
ЗВР-4555	В	> 95% (24 ч)
ЗВР-4581	В	> 95% (24 ч)

Пример 18: Анализ протеолитической стабильности против NEP

Пептиды часто чувствительны к протеолитическому расщеплению в крови (Werle *et al.*, *Amino Acids*, **2006**, *30*, 351-367). Если пептиды быстро разлагаются, в их выведении *in vivo* может преобладать метаболизм. Поскольку метаболиты часто демонстрируют плохое связывание с мишенью, эффективность соединения во время радиофармацевтического применения (диагностического или терапевтического) может значительно снизиться. Поэтому оценка стабильности соединения против протеаз на ранних стадиях разработки соединения имеет важное значение.

NEP (нейтральная эндопептидаза, EC 3.4.24.11, CD10, CALLA, эндопептидаза 24.11, энкефалиназа, неприлизин, мембранная металлопептидаза А) представляет собой мембраносвязанную металлопептидазу, характерную для мембраносвязанных пептидаз, которые в основном ответственны за активацию и деактивацию биоактивных пептидов (Antczak *et al.*, *Bioessays*, **2001**, *23*, 251-260). Она экспрессируется на нейтрофилах и высокоактивна в крови (Antczak *et al.*, *Bioessays*, **2001**, *23*, 251-260). Кроме того, характер расщепления NEP очень широк и охватывает множество различных пептидных гормонов, при этом уже описано более 50 различных природных субстратов (Bayes-Genis *et al.*, *Journal of the American College of Cardiology*, **2016**, *68*, 639-653). NEP предпочтительно расщепляет амидные связи между гидрофильной и гидрофобной аминокислотой (предпочтительно, лейцином или фенилаланином) даже в малых циклических пептидах, таких как CNP. Plamboeck *et al.* (2005) показали значительное влияние расщепления, вызванного NEP, на фармакокинетическое поведение пептидов (Plamboeck *et al.*, *Diabetologia*, **2005**, *48*, 1882-1890).

Для оценки стабильности соединений против NEP, соединения подвергают анализу *in vitro* на основе протокола, описанного Edelson *et al.* (Edelson *et al.*, *Pulmonary*

pharmacology & therapeutics, **2013**, 26, 229-238).

Рекомбинантная растворимая NEP человека (BioTechne, Wiesbaden, Germany) в концентрации 100 нг/мл смешивают с соединением (10 мкМ) и стабильным внутренним стандартом (10 мкМ) и инкубируют при 37°C. Через несколько моментов времени отбирают образцы и анализируют их с помощью ЖХ-МС.

Определение анализируемого вещества в чистых растворах образцов проводят на системе УВЭЖХ Agilent 1290, соединенной с масс-спектрометром Agilent 6530 Q-TOF. Хроматографическое разделение проводят на колонке ВЭЖХ Phenomenex BioZen XB-C18 (50 x 2 мм, размер частиц 1,7 мкм) с градиентным элюированием, используя смесь 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента А и ацетонитрила в качестве элюента В (2% В до 41% за 7 мин, 800 мкл/мин, 40°C). Масс-спектрометрическое обнаружение осуществляют в режиме ИЭР положительных ионов путем сканирования диапазона масс от m/z 50 до 3000 с частотой отбора образцов 2/сек.

Из необработанных масс-спектрометрических данных, ионные токи для двух- или трехзарядного моноизотопного сигнала извлекают как для соединения, так и для внутреннего стандарта.

Количественное определение проводят путем внешней калибровки матрицы с использованием внутреннего стандарта с использованием интегрированных сигналов анализируемого вещества.

Активность NEP исследуют с использованием коммерчески доступного хромогенного субстрата NEP.

Результаты этого анализа, проведенного на некоторых типовых соединениях по настоящему изобретению, приведены в следующей Таблице 17. Результат выражен как «% интактного соединения, оставшегося после 24 часов инкубации» и означает, что из количества материала в начале эксперимента, указанное процентное содержание определяют как неповрежденный материал в конце эксперимента с помощью количественной оценки ЖХ-МС. Поскольку все соединения остаются интактными более чем на 50% через 24 часа, они считаются достаточно стабильными для диагностических и терапевтических применений.

Таблица 17: Результаты анализа стабильности NEP.

ID соединения	% интактного соединения, оставшегося через 24 ч инкубации
ЗВР-2837	> 95%
ЗВР-2949	82%
ЗВР-2959	> 95%
ЗВР-3058	> 95%
ЗВР-3282	> 95%
ЗВР-3382	> 95%
ЗВР-3427	> 95%

ЗВР-3432	> 95%
ЗВР-3434	> 95%
ЗВР-3478	63%
ЗВР-3491	> 95%
ЗВР-3503	> 95%
ЗВР-3562	> 95%
ЗВР-3583	> 95%

Пример 19: ^{111}In - и ^{177}Lu -мечение выбранных соединений

Чтобы служить диагностически, терапевтически или терагностически активным агентом, соединение должно быть помечено радиоактивным изотопом. Процедура мечения должна быть подходящей для обеспечения высокого радиохимического выхода и чистоты радиоактивно меченного соединения по изобретению. Этот пример показывает, что соединения настоящего изобретения подходят для радиоактивного мечения и могут быть мечены с высоким радиохимическим выходом и чистотой.

30-150 МБк $^{111}\text{InCl}_3$ (в 0,02 М HCl; Curium, Germany) смешивают с 1 нмоль соединения (200 мкМ исходный раствор в 0,1 М HEPES pH 7) на 30 МБк и буфера (А А: 1 М ацетат натрия/аскорбиновая кислота буфер pH 5, содержащий 25 мг/мл метионин или В: 1 М ацетат натрия буфер pH 5, содержащий 25 мг/мл метионин) в конечной концентрации буфера 0,1-0,2 М. Смесь нагревают до 80°C в течение 20-30 мин. После охлаждения, ДТРА (Heyl, Germany) и TWEEN-20 добавляют в конечной концентрации 0,2 мМ и 0,1%, соответственно (Состав А). В некоторых случаях, 20 мкл 200 мг/мл раствора аскорбиновой кислоты (Woerwag Pharma, Germany) на 100 мкл реакционной смеси дополнительно добавляют в конце синтеза (Состав В).

0,2-2,0 ГБк $^{177}\text{LuCl}_3$ (в 0,04 М HCl; ITM, Germany) смешивают с 1 нмоль соединения (200 мкМ исходный раствор в 0,1 М HEPES pH 7) на 45 МБк и буфер (1 М ацетат натрия/аскорбиновая кислота буфер pH 5 содержащий 25 мг/мл метионина) в конечной концентрации буфера ~0,4 М. Смесь нагревают до 90°C в течение 20 мин. После охлаждения, ДТРА и TWEEN-20 добавляют в конечной концентрации 0,2 мМ и 0,1%, соответственно.

Радиохимическую чистоту анализируют ВЭЖХ. 5 мкл разведенного раствора для мечения анализируют с Poroshell SB-C18 2,7 мкм (Agilent). Элюент А: MeCN, элюент В: H₂O, 0,1% TFA, градиент от 5% В до 70% В в течение 15 мин, скорость потока 0,5 мл/мин; детектор: NaI (Raytest), DAD 230 нм. Пиковое элюирование с мертвым объемом представляет собой свободный радионуклид, пиковое элюирование с пептид-специфическим временем удержания, определенный с немеченым образцом, представляет собой радиомеченное соединение.

Радиохимическая чистота составляет $\geq 80\%$ в конце синтеза. Типовая радиохимическая чистота для выбранных ^{111}In -меченых соединений показана в Таблице 18. Радиохроматограммы для типовых соединений по изобретению показаны на Фиг. 2-5

где все пики с площадью ВЭЖХ $\geq 0,5\%$ отмечены их временем удержания, где Фиг. 2А показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-3478, где Фиг. 2В показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-3583, где Фиг. 3А показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-3840, где Фиг. 3В показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-4175, где Фиг. 4А показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-4237, где Фиг. 4В показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-4452, где Фиг. 5А показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-4501, где Фиг. 5В показывает радиохроматограмму ^{111}In -3BP-4503.

Таблица 18: Радиохимическая чистота ^{111}In -меченых соединений по данным ВЭЖХ.

ИД соединения	Буфер для мечения	Состав	Время удержания ВЭЖХ [мин]	Площадь ВЭЖХ, %
^{111}In -3BP-3478	А	А	8,8	87,9
^{111}In -3BP-3562	А	А	8,9	90,8
^{111}In -3BP-3583	А	А	8,6	92,9
^{111}In -3BP-3583	В	В	8,6	96,4
^{111}In -3BP-3584	А	А	8,7	89,4
^{111}In -3BP-3599	А	А	8,6	96,5
^{111}In -3BP-3734	В	В	8,5	86,3
^{111}In -3BP-3740	В	В	9,0	93,4
^{111}In -3BP-3840	А	А	8,7	86,2
^{111}In -3BP-3842	А	А	8,2	81,5
^{111}In -3BP-3859	В	В	8,3	89,1
^{111}In -3BP-3870	В	В	9,0	91,3
^{111}In -3BP-3874	В	В	9,1	91,6
^{111}In -3BP-3934	В	В	8,4	85,0
^{111}In -3BP-4096	В	В	8,2	92,7
^{111}In -3BP-4101	В	В	8,5	93,2
^{111}In -3BP-4103	В	В	8,6	93,9
^{111}In -3BP-4112	В	В	8,3	95,0
^{111}In -3BP-4128	В	В	10,5	86,6
^{111}In -3BP-4133	В	В	9,5	90,4
^{111}In -3BP-4142	В	В	8,8	96,2
^{111}In -3BP-4144	В	В	9,1	94,1
^{111}In -3BP-4174	В	В	9,0	82,6
^{111}In -3BP-4175	В	В	8,4	88,2
^{111}In -3BP-4176	В	В	9,4	80,2

¹¹¹ In-3BP-4237	B	B	7,7	84,6
¹¹¹ In-3BP-4242	B	B	7,8	89,0
¹¹¹ In-3BP-4253	B	B	8,5	93,2
¹¹¹ In-3BP-4255	B	B	8,2	94,4
¹¹¹ In-3BP-4257	B	B	8,2	89,3
¹¹¹ In-3BP-4261	B	B	8,3	82,4
¹¹¹ In-3BP-4264	B	B	8,7	84,0
¹¹¹ In-3BP-4324	B	B	7,4	93,0
¹¹¹ In-3BP-4367	B	B	7,8	94,6
¹¹¹ In-3BP-4369	B	B	7,7	94,9
¹¹¹ In-3BP-4400	B	B	7,5	91,8
¹¹¹ In-3BP-4405	B	B	8,2	90,9
¹¹¹ In-3BP-4413	B	B	8,3	95,8
¹¹¹ In-3BP-4445	B	B	8,0	91,2
¹¹¹ In-3BP-4448	B	B	7,4	96,1
¹¹¹ In-3BP-4452	B	B	7,1	93,2
¹¹¹ In-3BP-4453	B	B	7,1	89,3
¹¹¹ In-3BP-4455	B	B	7,5	94,6
¹¹¹ In-3BP-4489	B	B	7,3	88,1
¹¹¹ In-3BP-4500	B	B	6,9	88,0
¹¹¹ In-3BP-4501	B	B	7,0	94,0
¹¹¹ In-3BP-4503	B	B	7,7	93,4
¹¹¹ In-3BP-4504	B	B	7,4	91,3
¹¹¹ In-3BP-4505	B	B	7,5	86,1

Пример 20: Анализ связывания радиолиганда

Для оценки аффинности ¹¹¹In-меченых соединений к CAIX различных видов проводят анализ связывания радиолигандов.

Клетки CHO-VGT трансфицируют CAIX человека, собаки и мыши (InSCREENex GmbH) и культивируют в среде Хэма F-12 (Sigma-Aldrich #N4888), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FCS), 2 mM L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина и 0,1 мг/мл стрептомицина. Клетки отделяют с Accutase (Biolegend #423201) и подсчитывают с помощью счетчика частиц (CASY Model TT; Schärfe Systems, Germany). Концентрацию клеток доводят до 3×10^5 мл⁻¹, и 1000 мкл суспензии на лунку распределяют в 24-луночные планшеты с плоским прозрачным дном.

Приблизительно через 24 часа после повторного посева среду отсасывают и клетки один раз промывают 1000 мкл среды для анализа (среда Хэма без добавок). Для

определения общего связывания, в лунки в трех повторах добавляют 700 мкл среды для анализа и 100 мкл разведений радиолиганда. Для определения неспецифического связывания, в лунки в трех повторах добавляю 600 мкл связывающей среды, 100 мкл разведения радиолиганда и 100 мкл блокирующего раствора, содержащего 8 мкМ немеченого соединения. По окончании времени инкубации (8 часов при 37°C), клетки промывают и затем собирают в 300 мкл буфера RIPA (Thermo Scientific #89901), содержащего Protease Inhibitor Cocktail Set I (Calbiochem #539131). Радиоактивность клеточного лизата каждой лунки подсчитывают с помощью гамма-счетчика (1470 Wizard, PerkinElmer, USA). Аликвоту каждого разведения радиолиганда включают в измерения гамма-счетчика, чтобы можно было определить их фактическую концентрацию по их известной удельной активности.

Результаты анализа связывания радиолиганда показаны в Таблице 19. pK_D : категория А установлена для значения $pK_D > 8,0$, категория В для значения pK_D от 7,1 до 8,0, категория С для значения pK_D от 6,1 до 7,0 и категория D для значения $pK_D \leq 6,0$.

Таблица 19: Результаты анализа связывания радиолиганда.

ID соединения	Вид	категория pK_D (активность)
ЗВР-3583	Человек	А
ЗВР-3583	Собака	А
ЗВР-3583	Мышь	С
ЗВР-4452	Человек	А
ЗВР-4452	Собака	А
ЗВР-4452	Мышь	В
ЗВР-4501	Человек	А
ЗВР-4501	Собака	А
ЗВР-4501	Мышь	В
ЗВР-4503	Человек	А
ЗВР-4503	Собака	А
ЗВР-4503	Мышь	А

Пример 21: Исследования визуализации

Радиоактивно меченные соединения можно обнаружить с помощью способов визуализации, таких как ОФЭКТ и ПЭТ. Кроме того, данные, полученные с помощью таких методов, могут быть подтверждены прямым измерением радиоактивности, содержащейся в отдельных органах, полученных от животного, которому инъецировали радиоактивно меченное соединение по изобретению. Таким образом, можно определить и проанализировать биораспределение (измерение радиоактивности в отдельных органах) радиоактивно меченого соединения. Этот пример показывает, что соединения настоящего изобретения демонстрируют биораспределение, подходящее для диагностической

визуализации и терапии опухолей.

Все эксперименты на животных проводят в соответствии с немецкими законами о защите животных. Самкам швейцарских голых мышей (в возрасте 6-8 недель, Charles River Laboratories, France) инокулируют 5×10^6 мишень-положительных клеток HT-29 (DSMZ, RRID: CVCL_0320) или SK-RC-52 (MSKCC, RRID: CVCL_6198) в одно плечо. В некоторых случаях, обе клеточные линии инокулируют в противоположные плечи одной мыши. Когда опухоли достигают размера $\geq 150 \text{ мм}^3$, мыши получают $\sim 30 \text{ МБк } ^{111}\text{In}$ -меченых соединений по изобретению (разведенных до 100 мкл PBS), введенных внутривенно через хвостовую вену. Изображения получают с помощью системы NanoSPECT/CT (Mediso Medical Imaging Systems, Hungary), используя, например, следующие параметры сбора данных и реконструкции (Таблица 20).

Таблица 20: Параметры сбора данных и реконструкции изображений NanoSPECT/CT.

Параметры сбора данных ОФЭКТ	
Система	NanoSPECT/CT™
Диапазон сканирования	все тело, 3-слойный держатель (мышиный отель)
Время на проекцию	60 с
Отверстие диафрагмы, диаметр прокола	Отверстие #2, 1,5 мм
Параметры реконструкции	
Способ	HiSPECT (Scivis), итерационная реконструкция
Сглаживание	35%
Итерации	9
Размер воксела	0,15 мм x 0,15 мм x 0,15 мм
Параметры сбора данных КТ	
Система	NanoSPECT/CT™
Диапазон сканирования	все тело, 3-слойный держатель (мышиный отель)
Длительность сканирования	7 минут
Напряжение трубки	45 кВп
Время экспонирования	500 мс
Количество проекций	240

Данные визуализации сохраняют в виде файлов DICOM и анализируют с помощью программного обеспечения VivoQuant™ (InviCRO, USA). Результаты выражают в процентах от инъецированной дозы на грамм ткани (% ИД/г). В каждый момент времени

используют двух животных.

Результаты исследований изображений для типовых соединений по изобретению показаны на Фиг. 6-14, демонстрируя среднее пиковое поглощение опухолью от $\geq 4,0\%$ ИД/г до $13,7\%$ ИД/г для этих типовых соединений.

Пример 22: Преобладание экспрессии CAIX в раках CRC, PDAC, пл. NSCLC, SCCHN, TNBC и ccRCC

Экспрессию белка CAIX оценивают с использованием проверенного иммуногистохимического анализа (ИГХ) с антителом против CAIX (M75) на панели из 30 ccRCC, 70 PDAC, 80 пл. NSCLC, 60 SCCHN, 95 TNBC и 85 CRC образцах опухолей, а также здоровой ткани. H-оценку рассчитывают для каждого отдельного образца.

Способ ИГХ адаптируют из Rasheed S. et al. (Pathol Res Pract. 2009, 205(1), 1-9). Тканевые микрочипы (ТМА), содержащие образцы карциномы толстой кишки (#BC000110), здоровой нормальной ткани толстой кишки (#CO727), нормальной легочной ткани (#LCN241), SCC легких (#LC808b), смешанных тканей поджелудочной железы (#PA482, #PA805c), рака молочной железы (#BR1901), рака головы и шеи (#HN601d), нормальных мульти-органов (#FDA999w), ccRCC и не опухолевой ткани прилежащей почки (#KD601a), приобретают у US Biomax и используют для валидации.

Анализ CA9 (мышинный клон M75) оценивают в полуколичественном масштабе и записывают процент опухолевых клеток или нормальных клеток, окрашивающихся на каждом из следующих четырех уровней: 0 (нет окрашивания), 1+ (слабое окрашивание), 2+ (умеренное окрашивание) и 3+ (сильное окрашивание). Опухоль или нормальный образец считают положительными, если по меньшей мере 1% клеток демонстрирует положительную экспрессию. Для положительных образцов отмечают субклеточную локализацию (SCL) окрашивания.

Патологоанатомическая H-оценка опухоли

Патологоанатомическую H-оценку рассчитывают на основе суммирования произведения процентов клеток, окрашенных при каждой интенсивности окрашивания, с использованием следующего уравнения: $(3 \times \% \text{ клеток, окрашивающихся при } 3+) + (2 \times \% \text{ клеток, окрашивающихся при } 2+) + (1 \times \% \text{ клеток, окрашивающихся при } 1+)$.

Измеренное преобладание CAIX показано в таблице ниже по отношению к каждому типу опухоли.

Таблица 21: Преобладание экспрессии CAIX в раках CRC, пл. NSCLC, PDAC, SCCHN, TNBC и ccRCC

Ткань	H-оценка (max=300)	CRC	ccRCC	пл. NSCLC	PDAC	SCCH N	TNBC
Злокачественная	> 150	29% (25/85)	83% (25/30)	19% (15/79)	40% (26/65)	23% (14/60)	19% (10/54)

	> 100	35% (30/85)	83% (25/30)	20% (16/79)	51% (33/65)	33% (20/60)	24% (10/54)
	> 40	56% (48/85)	87% (26/30)	42% (33/79)	60% (39/65)	62% (37/60)	37% (10/54)
Здоровый контроль	> 40	0% (0/21)	0% (0/30)	0% (0/22)	0% (0/30)	н.о.	н.о.

Пример 23: *In vitro* анализ связывания DPI-4452, ^{nat}Lu-DPI-4452 и ^{nat}Ga-DPI-4452 с CAIX

Аффинность и кинетику связывания DPI-4452 (также называемого в настоящей заявке «3BP-4452») с CAIX оценивают в бесклеточном анализе с применением подхода поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Fc-рекомбинантный белок человека улавливают на сенсорный чип и DPI-4452 или ^{nat}Lu-DPI-4452 или ^{nat}Ga-DPI-4452 в разной концентрации впрыскивают в систему и определяют ассоциации и диссоциацию молекул к мишени (Таблица 22).

Таблица 22: Свойства аффинности и кинетического связывания DPI-4452 для CAIX человека, измеренные с применением SPR

Соединение	K _D (нМ) *	t _{1/2} (мин)
DPI-4452	0,25	99
^{nat} Lu-DPI-4452	0,16	123
^{nat} Ga-DPI-4452	0,2	112

(*) K_D=константа диссоциации равновесия, мин=минуты, t_{1/2}=период полураспада DPI-4452, ^{nat}Lu-DPI-4452 и ^{nat}Ga-DPI-4452 соединения связываются с CAIX с субнаномолярной аффинностью и показывают медленную кинетику диссоциации. Средний период полураспада диссоциации тестируемых соединений составляет 99 мин для DPI-4452, 123 мин для ^{nat}Lu-DPI-4452 и 112 мин для ^{nat}Ga-DPI-4452. Эти результаты демонстрируют, что мечение DPI-4452 лютецием или галлием не влияет на его аффинность и кинетические свойства для связывания CAIX.

Материалы и способы:

Исследования поверхностного плазмонного резонанса (SPR) проводят на приборе Biacore™ T200 с использованием подхода захвата лиганда. По сути, антитела против Fc человека иммобилизуют на поверхности сенсорного чипа, и CAIX захватывают на функционализированной поверхности *через* его Fc-метку. Затем каждое соединение инъецируют в возрастающих концентрациях в захваченную CAIX, чтобы измерить в реальном времени взаимодействие соединения с его мишенью (т.е. захваченной CAIX). Мониторинг ассоциации и диссоциации взаимодействия в режиме реального времени дает доступ к параметрам кинетики взаимодействия (*т.е.* константам скорости ассоциации и

диссоциации и результирующим константам аффинности).

Для каждого анализа взаимодействия, фон измеряют на эталонной проточной кювете без захваченной CAIX и вычитают из сигнала, измеренного на активной поверхности проточной кюветы. Более того, дрейф изолинии корректируют путем выполнения всего цикла взаимодействия с введением подвижного буфера вместо соединения на активную поверхность проточной кюветы (двойная ссылка).

Иммобилизация Fc-захватывающего антитела человека через аминное сочетание:

- Используют сенсорный чип серии S CM5 (Cytiva).

- Все реагенты, использованные для процедуры иммобилизации, входят в состав набора Amine Coupling Kit, тип 2 и/или набора Human Antibody Capture Kit (Cytiva). Подвижный буфер (HBS-EP+) готовят путем 10-кратного разведения исходного раствора HBS-EP+ 10X (Cytiva).

- Исходный раствор антител против Fc человека (0,5 мг/мл в 0,15 M NaCl) разводят в 10 mM ацетате натрия, pH 5,0 до конечной концентрации 25 мкг/мл непосредственно в пластиковом флаконе 7 мм.

- Реагенты для сочетания аминов переносят в пластиковые флаконы 7 мм следующим образом:

○ 95 мкл 0,4 M 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДК).

○ 95 мкл 0,1 M N-гидроксисукцинимид (NHS).

○ Пустой пластиковый флакон 7 мм добавляют в штатив для проб Biacore™ для смешивания.

○ 150 мкл 1 M этамоламина-HCl, pH 8,5.

- Пластиковые флаконы закрывают резиновыми крышками, и штатив для проб вставляют в отсек для проб Biacore™ T200.

- Biacore™ T200 Amine Wizard используют для иммобилизации антител против Fc человека на четырех проточных кюветах сенсорного чипа серии S CM5 одновременно с определенным временем контакта 360 секунд и скоростью потока 5 мкл/мин.

- Процедуру иммобилизации проводят при 25°C в соответствии с рекомендациями Cytiva, как описано в Таблице 23.

Таблица 23: Процедура иммобилизации антител против Fc человека на поверхности сенсорного чипа CM5 серии S

Стадия	Инъецированный раствор	Время контакта (с)	Скорость потока (мкл/мин)	Инъецированный объем
Активация поверхности	ЭДК/NHS	420	10	70 мкл
Иммобилизация лиганда	Антитела против Fc человека при 25 мкг/мл	360	5	30 мкл

Деактивация поверхности	1 М этаноламин	420	10	70 мкл
----------------------------	----------------	-----	----	--------

Эта процедура позволяет достичь уровней иммобилизации от 6000 до 9000 RU антител против Fc человека на поверхности сенсорного чипа.

Получение раствора CAIX человека:

- CAIX (Sino Biological, 10107-H02H) исходный раствор получают из лиофилизированного материала, восстановленного деионизированной водой до концентрации 0,25 мкг/мл (3,69 мкМ), следуя рекомендациям поставщика.

- Рабочий раствор CAIX получают после разведения исходного раствора CAIX с PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО до конечной концентрации 200 нМ непосредственно в пластиковом флаконе Biacore™.

Получение разведений соединения:

- Получение промежуточных растворов 1 мМ соединения:

○ Исходный раствор готовят растворением каждого соединения в соответствующем объеме 0,1 М ацетата натрия, pH 5,0, с получением конечной концентрации 1 мг/мл (474,74 мкМ для DPI-4452, 438,92 мкМ для ^{nat}Lu-DPI-4452 и 460,18 мкМ для ^{nat}Ga-DPI-4452).

○ 1 мл промежуточных растворов 1 мМ соединения получают следующим образом:

■ DPI-4452: 2,1 мкл исходного раствора разводят в 997,9 мкл PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

■ ^{nat}Lu-DPI-4452: 2,3 мкл исходного раствора разводят в 997,7 мкл PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

■ ^{nat}Ga-DPI-4452: 2,2 мкл исходного раствора разводят в 997,8 мкл PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

- Получение рабочих растворов соединений:

○ Для каждого соединения, рабочие растворы готовят серийным разведением непосредственно в 96-луночном микропланшете следующим образом:

■ 50 нМ рабочего раствора готовят разведением 10 мкл 1 мМ промежуточного разведения в 190 мкл of PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

■ 12,5 нМ рабочего раствора готовят разведением 50 мкл 50 нМ промежуточного разведения в 150 мкл of PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

■ 3,125 нМ рабочего раствора готовят разведением 50 мкл 12,5 нМ промежуточного разведения в 150 мкл of PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

■ 0,78 нМ рабочего раствора готовят разведением 50 мкл 3,125 нМ промежуточного разведения в 150 мкл of PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

■ 0,19 нМ рабочего раствора готовят разведением 50 мкл 0,78 нМ промежуточного разведения в 150 мкл of PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО.

Определение констант кинетики и аффинности:

- Все закрытые пластиковые флаконы и герметично закрытый 96-луночный микропланшет помещают в штатив для проб и вставляют в отсек для проб Biacore™ T200.

- Жидкостную систему Viacore™ примируют PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО и проводят три цикла запуска для обеспечения корректного кондиционирования системы до измерений.

- Три разных уровня захвата CAIX оценивают на проточной кювете 2 (~1640 RU), проточной кювете 3 (~1150 RU) и проточной кювете 4 (~670 RU) параллельно.

- Используют эталонную проточную кювету (проточную кювету 1), на которой антитела против Fc человека иммобилизуют с той же плотностью, что и на активных проточных кюветах (проточных кюветах 2, 3 и 4) но без стадии захвата CAIX.

- Измерения кинетики проводят в режиме кинетики одного цикла (SCK) при 25°C, в трех повторах.

- Перед каждым циклом измерения, проводят холостой цикл инъецированием подвижного буфера (PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО) вместо раствора соединения через активные проточные кюветы.

- 3 М хлорид магния (Cytiva, часть набора для захвата антитела) инъецируют в конце каждого цикла для регенерации поверхности.

- Процедура измерения кинетики связывания подробно описана в Таблице 24.

Таблица 24: Методика измерения кинетики связывания.

Стадия	Инъецированный раствор	Время контакта (с)	Скорость потока (мкл/мин)	Проточная кювета
Захват 1	200 нМ CAIX	200	5	2
Захват 2	200 нМ CAIX	100	5	3
Захват 3	200 нМ CAIX	50	5	4
Концентрация соединения 1	0,19 нМ разведение соединения	120	30	1, 2, 3 и 4
Концентрация соединения 2	0,78 нМ разведение соединения	120	30	1, 2, 3 и 4
Концентрация соединения 3	3,125 нМ разведение соединения	120	30	1, 2, 3 и 4
Концентрация соединения 4	12,5 нМ разведение соединения	120	30	1, 2, 3 и 4
Концентрация соединения 5	50 нМ разведение соединения	120	30	1, 2, 3 и 4
Фаза диссоциации	PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО	1200	30	1, 2, 3 и 4
Регенерация	3 М хлорид магния	120	20	1, 2, 3 и 4

Фаза стабилизации PBS-P+ 1X, 0,1% ДМСО 120 20 1, 2, 3 и 4

Обработка данных и статистический анализ:

- Для каждого измерения, необработанный ответ поверхностного плазмонного резонанса (RU) строят в зависимости от времени (с) в виде сенсорограммы с использованием контрольного программного обеспечения Biacore™ T200.

- Необработанные данные корректируют путем двойной ссылки с вычитанием сигнала как эталонной проточной кюветы, так и холостого цикла.

- Константы скорости ассоциации и диссоциации (k_a и k_d , соответственно), а также константу диссоциации K_D и период полураспада диссоциации $t_{1/2}$ определяют из скорректированных сенсорограмм путем аппроксимации данных к модели связывания Ленгмюра 1:1 с оценочным программным обеспечением Biacore™ T200.

Пример 24: *In vivo* эффективность ^{177}Lu -DPI-4452 на мышинных моделях ксенотрансплантатов линий раковых клеток человека HT-29 (CRC) и SK-RC-52 (ccRCC)

Линию клеток колоректального рака человека HT-29 культивируют в модифицированной среде Маккоя 5a, дополненной 10% FBS+1% Pen/Strep, и линию клеток светлоклеточного рака почки человека SK-RC-52 культивируют в среде RPMI-1640 GlutaMax-I с добавлением 10% FBS+1% Pen/Strep.

2×10^6 клеток суспендируют в 100 мкл PBS и Matrigel (1:1) и подкожно имплантируют в шею анестезированных самок голых мышей NMRI с иммунодефицитом. Объем опухоли ($0,52 \times (\text{длина} \times \text{ширина}^2)$) и вес животного контролируют два раза в неделю до 42 дней после начала лечения. Животных гуманно подвергают эвтаназии путем смещения шейных позвонков в заранее определенные конечные точки исследования или гуманные конечные точки.

Животных произвольно распределяют на равные группы в зависимости от объема опухоли и массы тела. Лечение начинают при среднем групповом объеме опухоли 140-180 мм³ и вводят внутривенно в хвостовую вену в объеме дозирования 100 мкл.

Для обеих моделей, группы лечения состоят из 10 мышей в каждой группе и получают либо А) однократное введение (1 день) носителя, В) однократное введение (1 день) 100 МБк ^{177}Lu -DPI-4452, С) однократное введение (1 день) 33 МБк ^{177}Lu -DPI-4452 или D) три введения (1, 8, 15 день) 33 МБк ^{177}Lu -DPI-4452. Для корреляции сигнала ^{68}Ga -DPI-4452 с поглощением ^{177}Lu -DPI-4452 в опухолях, дополнительная сателлитная группа Е из 6 мышей получает однократное введение (1 день) 10 МБк ^{68}Ga -DPI-4452 с последующим однократным введением (8 день) 33 МБк ^{177}Lu -DPI-4452.

В группах А-D, поглощение радиоактивности (в % от инъекционной дозы на грамм ткани) оценивают в опухоли, почках и печени у 3 животных в каждой группе лечения с помощью ОФЭКТ/КТ всего тела (nanoScan СPECT/CT, Mediso) через 4 ч после каждого введения ^{177}Lu -DPI-4452, используя следующие параметры:

Ложе для визуализации: Ложе для двух/трех мышей

Сбор данных КТ

Спиральное сканирование, 480 проекций

Шаг=1,0

Напряжение=50 кВп

Выдержка=170 мс

Сбор данных ОФЭКТ:

ОФЭКТ с проколом

Энергетические окна: Полная ширина Primær Peak 208: 20%, Вторичная: 112,9, Третичная: 56,1 кэВ.

Время сбора данных: до 30 мин.

Время кадра: 30 с

У мышей-сателлитов (группа E) поглощение радиоактивности (в % от инъецированной дозы на грамм ткани) оценивают в опухоли, почках и печени у всех 6 животных с помощью ОФЭКТ визуализации всего тела через 4 часа после введения 33 МБк $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$, и с помощью ПЭТ/КТ визуализации всего тела (nanoScan PET/CT, Mediso) через 1 час после введения 10 МБк $^{68}\text{Ga-DPI-4452}$ с использованием следующих параметров:

Животных на ложе: 3

Время сбора данных ПЭТ: до 10 мин

Начало сбора данных ПЭТ: через 1 час после инъекции

Через неделю, 6 мышей-сателлитов снова оценивают на предмет поглощения радиоактивности с помощью ОФЭКТ/КТ визуализации всего тела через 4 часа после однократного введения $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ с использованием параметров, описанных выше. Результаты показаны на **Фигурах 15-20**.

Для обеих моделей, забор крови на гематологические исследования проводят у всех животных в группах A-D в дни исследования -1, 7, 14 и в конце исследования. Каждую мышь фиксируют и берут 200 мкл крови из подъязычной или яремной вены в пробирки с EDTA и анализируют в день отбора проб на гематологическом анализаторе ProCyte Dx с настройками для мышей. Кроме того, для модели SK-RC-52 на 14 день исследования и в конце исследования (43 день) отжимают избыток крови из гематологического анализа и получают плазму (центрифугирование при 2000 g в течение 10 минут при 4°C в трубках EDTA). Плазму анализируют на концентрацию креатинина и мочевины с использованием прибора KONELAB PRIME 30i (Thermo Fisher Scientific).

Все обработки $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ или $^{68}\text{Ga-DPI-4452}$ хорошо переносятся обеими моделями. Уровень лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов увеличивается после начала лечения во всех группах для обеих моделей опухолей по сравнению с исходным уровнем. Животные, которым вводят $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ (33/100 МБк), демонстрируют относительное подавление по сравнению с животными, которым вводят носитель для обеих моделей опухолей. Никаких различий в уровнях креатинина и мочевины между группами лечения не наблюдается ни в один момент времени. Показатели креатинина слегка повышены в конце исследования в группах лечения, но к этому моменту для сравнения в живых не

осталось ни одного контрольного животного. Результаты показаны на Фиг. 43-45.

ОФЭКТ/КТ животных с ксенотрансплантатами NT-29 и SK-RC-52 через 4 часа после инъекции $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ демонстрирует быстрое и высокое поглощение опухолью в обеих моделях. Поглощение опухолью остается стабильным при множестве еженедельных инъекций $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ в группах, которые получают три еженедельные дозы по 33 МБк (группа D; QW x 3). Преимущественное поглощение опухолью по сравнению с почками и печенью наблюдают для всех групп в обеих моделях. Сильное и дозозависимое ингибирование роста опухоли (максимальное T/C < 20%) наблюдают в группах лечения 100 МБк и 3×33 МБк для модели NT-29 и в группах лечения 100 МБк, 3×33 МБк и 33 МБк для модели SK-RC-52. В обеих моделях, фракционирование дозы (3×33 МБк) кажется полезным в долгосрочной перспективе, и в модели SK-RC-52 приводит к стазу опухоли, сохраняющемуся до конца исследования (42 день). Поглощение $^{68}\text{Ga-DPI-4452}$ опухолью, почками и печенью, оцененное с помощью ПЭТ-визуализации, близко соответствует поглощению $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ опухолью, оцененному с помощью ОФЭКТ, полученному через 1 неделю для тех же животных. В обеих моделях наблюдают преимущественное поглощение опухолью.

Пример 25: Исследование биораспределения на мышах с опухолями с защитой почек или без нее

Биораспределение [^{111}In]In-DPI-4452 и [^{111}In]In-DPI-4501 оценивают на моделях опухолей SK-RC-52 и NT-29, установленных подкожно у голых мышей NMRI, а также в почках, печени и сердце (оценка крови). Влияние на поглощение опухолью предшествующей инъекции гелофузина для защиты почек исследуют на мышах с опухолью SK-RC-52. Биораспределение оценивают с использованием изображений ОФЭКТ/КТ *in vivo*. Перед исследованием *in vivo*, соединения (лиганды) первоначально радиоактивно метят In-111, и стабильность радиоактивно меченных соединений оценивают в буфере в три различных момента времени.

Исследование проводят на самках голых мышей NMRI (в возрасте приблизительно 6 недель) из Janvier Labs, France, размещенных до 5 мышей на клетку.

Хлорид индия In-111 (370 МБк/мл при эталонном времени активности) получают от Cium и перед использованием хранят при комнатной температуре. DPI-4452 и DPI-4501 (также называемые в настоящей заявке «3BP-4452» и «3BP-4501», соответственно) перед использованием хранят при -20°C.

DPI-4452 (раствор 0,42 мг/мл (199 нмоль/мл) в 0,1 М HEPES, pH 7) и DPI-4501 (раствор 0,40 мг/мл (203 нмоль/мл) в 0,1 М HEPES, pH 7) метят при молярной активности пептида 30 МБк/нмоль согласно следующей процедуре:

In-111 (в 0,02 М HCl) и лиганд (т.е. либо DPI-4452, либо DPI-4501) смешивают и добавляют 1 М ацетат натрия, pH 5,5 (10% от конечного объема).

Реакционную смесь перемешивают в течение 25 минут при 80°C и скорости 600 об/мин, затем охлаждают до комнатной температуры и гасят 5 мкл 50 мкМ DTP.

Затем смесь разводят водой до конечного объема 10 мл и переносят в колонку для

очистки (предварительно кондиционированную 5 мл 99,9% этанола, затем 5 мл воды). Колонку промывают 2 мл воды, и затем конечный продукт элюируют из колонки раствором EtOH (50%).

Образец готовят в PBS до конечной концентрации 150 МБк/мл и 5 нмоль/мл.

Контроль качества проводят с использованием одного метода ВЭЖХ и одного метода ТСХ. В методе QC ВЭЖХ используют систему ВЭЖХ Thermo Scientific Vanquish, включающую УФ-детектор с длиной волны 220 нм, радиодетектор GABI Nova и колонку XBridge C18 3,5 мкм 4,6×50 мм. Хроматографию проводят при комнатной температуре со скоростью потока 1,5 мл/мин с использованием подвижной фазы, состоящей из А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; и В: 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле в соответствии со следующим линейным градиентом: 0-7 мин от 5% В до 95% В; 7-8,5 мин от 95% В до 5% В, 8,5-11 мин: 5% В. В способе QC ТСХ используют пластины длиной 11 см с неподвижной фазой iTLC-SG; подвижная фаза содержит 0,1 М лимонную кислоту, pH 5,4; объем пробы составляет 2 мкл; детектором служит зонд miniGita OFA. Критериями высвобождения меченых соединений при EOS (конец синтеза) являются радиохимическая чистота $\geq 90\%$ для обоих способов ВЭЖХ и ТСХ.

SK-RC-52 представляет собой линию клеток почечно-клеточной карциномы человека, полученную из одного метастатического участка в средостении у 61-летней пациентки. HT-29 представляет собой клеточную линию колоректальной аденокарциномы человека, полученную из первичной опухоли 44-летней пациентки.

Клетки SK-RC-52 культивируют в среде RPMI 1640 с GlutaMax-I (Thermo Fisher Scientific # 61870044) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки+1% пенициллина/стрептомицина, собирают, дважды промывают в RPMI 1640 и ресуспендируют в концентрации 2×10^7 клеток/мл в RPMI 1640. Клетки HT-29 культивируют в модифицированной среде Маккоя 5a (Sigma #M9309). Для инокуляции клеток HT-29, клетки собирают, дважды промывают в PBS и ресуспендируют в концентрации 5×10^7 клеток/мл в PBS. Клетки хранят на льду до инокуляции.

Перед инокуляцией опухоли животных анестезируют (изофлуран, 2-4% в окружающем воздухе с добавлением 100% O₂). Опухолевые клетки (100 мкл суспензии клеток SK-RC-52 (2×10^6 клеток/животное) или клеток HT-29 (5×10^6 клеток/животное)) инокулируют подкожно в правый бок с применением 1-мл шприца, оснащенного иглой 27G. Рост опухоли и вес животных измеряют дважды в неделю. Размер опухоли измеряют штангенциркулем, и объем оценивают по следующей формуле: $0,52 \times (\text{длина} \times \text{ширина}^2)$. Когда размеры опухоли достигают 150-250 мм³, животных произвольно распределяют на группы (n=3) с одинаковым средним объемом опухоли и массой тела.

Животным инъецируют внутривенно In-111-меченые соединения (единичный болюс, 22,3-31,2 МБк, ~1 нмоль лиганда, объем инъекции: 100 мкл) в латеральную хвостовую вену с применением шприца 29G. Две дополнительные группы мышей с имплантированной опухолью SK-RC-52 предварительно обрабатывают внутривенной инъекцией 100 мкл 4% гелофузина непосредственно перед инъекцией [¹¹¹In]In-DPI-4452 и

[¹¹¹In]In-DPI-4501, соответственно.

ОФЭКТ/КТ сканирование всего тела (nanoScan СPECT/CT, Mediso) проводят под анестезией (изофлуран, 2-4% в окружающем воздухе с добавлением 100% O₂) через 1 час, 4 часа, 24 часа и 48 часов после инъекции [¹¹¹In]In-DPI-4452 или [¹¹¹In]In-DPI-4501 для экспериментов с опухолями SK-RC-52; в эксперименте с опухолью НТ-29 сроки проведения ОФЭКТ-КТ составляют: 1 час, 4 часа, 24 часа и 48 часов после инъекции [¹¹¹In]In-DPI-4452 или [¹¹¹In]In-DPI-4501. КТ проводят спиральным сканированием, выдержка 300 мс, разрешение реконструкции 250 мкм. ОФЭКТ проводят с использованием многоточечного сканирования и временем кадра 30 с. Для количественной оценки поглощения радиоактивности, области интересов (ROI) рисуют над опухолью, почкой, печенью и сердцем (оценка крови), идентифицированными на изображениях. Поглощение выражают в процентах от инъецированной дозы на грамм ткани (% ИД/г).

Результаты:

Животных с опухолью SK-RC-52 (группы А1-А4) произвольно распределяют на четыре группы по три животных в каждой группе в день введения дозы. Между группами не наблюдается существенной разницы в объеме опухоли (p=0,80, однофакторный ANOVA) или массе тела животного (P=0,96, однофакторный ANOVA). Объем опухоли и масса тела при произвольном распределении представлены на Фигуре 21.

Животных с НТ-29 (В1-В2) произвольно распределяют на две группы по три животных в каждой группе в день -1 (за день до введения дозы). Между группами не наблюдается существенной разницы в объеме опухоли (p=0,80, непарный t-критерий) или массе тела животного (P=0,32, непарный t-критерий). Объем опухоли и масса тела при произвольном распределении представлены на Фигуре 22.

Оба соединения метят включением In-111 $\geq 90\%$ как по радио-ВЭЖХ, так и по радио-ТСХ для всех меченых препаратов. Радиохимическая чистота (RCP) составляет $\geq 95\%$ по радио-ВЭЖХ и 100% по радио-ТСХ. Обнаружено, что после введения доз всем животным, RCP составляет $\geq 95\%$ для [¹¹¹In]In -DPI-4452 и $\geq 90\%$ для [¹¹¹In]In -DPI-4501.

ОФЭКТ/КТ сканы собирают в вышеупомянутые моменты времени. типовые аксиальные и коронарные изображения, а также изображения проекции максимальной интенсивности (MIP) одной мыши из каждой группы показаны на Фигуре 23 - Фигуре 28.

Распределение в опухоли, почках, печени и крови, измеренное как % ИД/г, представлено на Фигуре 29 и 30 в линейном и логарифмическом масштабе, соответственно. Профили времени поглощения [¹¹¹In]In-DPI-4452 и [¹¹¹In]In-DPI-5401 в опухолях SK-RC-52 и НТ-29 представлены в Таблице 25.

Таблица 25: Профили времени поглощения In-111-меченных DPI-4452 и DPI-4501 в опухолях SK-RC-52 и НТ-29. Поглощение в опухоли SK-RC-52 сравнивают с инъекцией 4% гелофузина непосредственно перед инъекцией соединения. N=3/группа, среднее \pm СОС.

	SK-RC-52	НТ-29
--	----------	-------

	A1 DPI-4452	A3 DPI-4452 + гелофузин	A2 DPI-4501	A4 DPI- 4501+гел офузин	B1 DPI- 4452	B2 DPI- 4501
Пиковое поглощение опухолью (% ИД/г)	9,42±1,53	13,36±0,39	7,17±1,92	6,01±0,39	5,21±1,2 2	3,81±0,2 6
% оставшегося поглощения опухолью при 24 ч п.и.	73,3±0,8	69,6±6,6	54,3±1,6	62,5±1,9	65,8±3,8	80±4,4
Отношение поглощения опухоль/почка при 24 ч п.и.	7,3±1,3	12,7±1,1	2,0±0,1	5,8±0,3	2,6±0,8	1,5±0,1
Отношение поглощения опухоль/печень при 4 ч п.и.	43,4±16,2	111,2±9,3	70,2±17,0	81,4±14,0	32,2±6,1	29,8±2,5
Отношение поглощения опухоль/кровь при 4 ч п.и.	153,3±7,5	428,3±115, 6	127,9±20, 3	178,6±39, 3	111,8±18, 3	104,5±10, 2
Пиковое поглощение почками (% ИД/г)	3,43±0,24	1,84±0,14	4,33±1,04	1,26±0,12	5,37±1,4 5	5,61±0,5 7
Поглощение почками при 24 ч п.и. (% ИД/г)	0,95±0,05	0,73±0,2	1,9±0,4	0,65±0,05	1,41±0,1 1	2,16±0,3 6
Поглощение печенью при 4 ч п.и. (% ИД/г)	0,18±0,04	0,12±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	0,12±0,0 05	0,12±0,0 1
Поглощение кровью при 4 ч п.и. (% ИД/г)	0,05±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01	0,03±0,00 3	0,04±0,0 02	0,04±0,0 05
Время до пикового поглощения в опухоли (ч)	1	4	1	1	2	2

Для модели опухоли SK-RC-52, пиковое поглощение опухолью наблюдают через 1 час после инъекции [¹¹¹In]In-DPI-4452 (9,42±1,53% ИД/г), [¹¹¹In]In-DPI-4501 (7,17±1,92% ИД/г) и [¹¹¹In]In-DPI-4501+гелофузин (6,01±0,39% ИД/г). Для [¹¹¹In]In-DPI-4452+гелофузин, пиковое поглощение опухолью наблюдают через 4 часа после инъекции (13,36±0,39% ИД/г) (Таблица 25). Пиковое поглощение опухолью выше для [¹¹¹In]In-DPI-4452 (9,42±1,53% ИД/г) по сравнению с [¹¹¹In]In-DPI-4501 (7,17±1,92% ИД/г); однако разница не является статистически значимой (непарный t-критерий, p=0,41). For модели опухоли HT-29, пиковое поглощение наблюдают через 2 часа после инъекции для обоих [¹¹¹In]In-DPI-4452 и [¹¹¹In]In-DPI-4501. Пиковое поглощение опухолью в HT-29 выше для [¹¹¹In]In-DPI-4452 (5,21±1,22% ИД/г), чем [¹¹¹In]In-DPI-4501 (3,81±0,26% ИД/г); однако разница не является статистически значимой (непарный t-критерий, p=0,33).

Инъекция гелофузина непосредственно перед инъекцией соединений в модели

опухоли SK-RC-52 приводит к увеличению максимального поглощения опухолью для $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ ($13,36 \pm 0,39\%$ ИД/г при использовании гелофузина по сравнению с $9,42 \pm 1,53\%$ ИД/г без гелофузина, $p=0,07$). Инъекция гелофузина непосредственно перед инъекцией $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ не оказывает существенного влияния на пик поглощения опухолью ($6,01 \pm 0,39\%$ ИД/г с гелофузином по сравнению с $7,17 \pm 1,92\%$ ИД/г без гелофузина, $p=0,59$).

Для обоих $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ и $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$, инъекция гелофузина непосредственно перед инъекцией соединений значительно снижает пиковое поглощение почками (через 1-2 часа после инъекции) ($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$: $3,43 \pm 0,24\%$ ИД/г без гелофузина по сравнению с $1,84 \pm 0,14\%$ ИД/г с гелофузином, $p=0,004$; $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$: $4,33 \pm 1,04\%$ ИД/г без гелофузина по сравнению с $1,26 \pm 0,12\%$ ИД/г с гелофузином, $p=0,04$) и поглощение почками через 24 часа после инъекции ($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$: $0,95 \pm 0,05\%$ ИД/г без гелофузина по сравнению с $0,73 \pm 0,02\%$ ИД/г с гелофузином, $p=0,01$; $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$: $1,90 \pm 0,40\%$ ИД/г без гелофузина против $0,65 \pm 0,05\%$ ИД/г с гелофузином, $p=0,04$).

Инъекция 4% гелофузина непосредственно перед инъекцией соединений приводит к увеличению отношения поглощения опухолью/почкой через 24 часа после инъекции, отношения поглощения опухолью/печенью через 4 часа после инъекции и отношения поглощения опухолью/кровью через 4 часа после инъекции для обоих DPI-4452 и DPI-4501 (Таблица 25).

Заключение:

Для обоих $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ и $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$, поглощение опухолью выше, чем поглощение почками; поглощение кровью и печенью снижается до фонового уровня через 4 ч после введения; пик поглощения опухолью обычно составляет 7-9% ИД/г ткани, однако после инъекции $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ постоянно несколько выше, чем после инъекции $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$. Две модели опухолей SK-RC-52 и НТ-29 дают схожие результаты, однако поглощение имеет тенденцию быть выше в опухоли SK-RC-52.

Инъекция гелофузина непосредственно перед инъекцией меченого соединения в модели опухоли SK-RC-52 приводит к: значительному снижению поглощения почками как $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$, так и $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$; аналогичному ($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$) или повышенному ($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$) поглощению опухолью; значительному увеличению отношения поглощения опухолью/почками для обоих соединений, несмотря на преимущественное поглощение опухолью уже без гелофузина.

Пример 26: Исследование биораспределения на здоровой собаке.

Биораспределение $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ и $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ у самцов ($n=2$) и самок ($n=2$) собак породы бигль после в/в (внутривенного) введения оценивают с помощью ОФЭКТ-КТ *in vivo* через 1, 4 и 48 часов после инъекции. Данные фармакокинетики в крови и выведения с мочой определяют на основании данных о концентрации радиоактивности, определенных с помощью гамма-подсчета соответствующих образцов.

Уровень массовой дозы тестируемого соединения аллометрически соответствует

дозе для человека примерно 250 мкг. Доза радиоактивности выбрана исходя из опыта чувствительности сканера к In-111.

Перед введением дозы, собак не кормят минимум 6 часов и максимум 24 часа перед введением дозы из-за седации/анестезии для сканирования ОФЭКТ/КТ и отбора проб мочи через 1 и 4 часа после введения дозы. Кроме того, животных не кормят перед визуализацией и забором мочи в момент времени 48 часов. Животные имеют *свободный* доступ к питьевой воде бытового качества.

Хлорид индия In-111 (370 МБк/мл при эталонном времени активности) получают от Curiium и перед использованием хранят при комнатной температуре. DPI-4452 и DPI-4501 (также называемые в настоящей заявке «ЗВР-4452» и «ЗВР-4501», соответственно) перед использованием хранят при -20°C .

DPI-4452 (раствор 0,42 мг/мл (199 нмоль/мл) в 0,1 М HEPES, pH 7) и DPI-4501 (раствор 0,40 мг/мл (203 нмоль/мл) в 0,1 М HEPES, pH 7) метят при молярной активности лиганда 15 МБк/нмоль (т.е. стехиометрическое соотношение лиганд:In-111 115:1) в соответствии со следующей процедурой:

- In-111 (в 0,02 М HCl) и лиганд (т.е. либо DPI-4452, либо DPI-4501) смешивают и добавляют 1 М ацетат натрия, буфер pH 5,5 (10% от конечного объема).

- Реакционную смесь перемешивают в течение 25 мин при 80°C и 600 об/мин, затем гасят 5 мкл 50 мкМ ДТРА и охлаждают до комнатной температуры.

- Затем смесь разводят водой до конечного объема 10 мл и переносят в колонку для очистки (предварительно кондиционированную 5 мл 99,9% этанола, затем 5 мл воды). Колонку промывают 2 мл воды, и затем конечный продукт элюируют из колонки раствором EtOH (50%).

- Образец готовят в dPBS до конечной концентрации 125 МБк/мл.

Составы хранят при комнатной температуре от мечения до дозирования.

Контроль качества проводят с использованием одного способа ВЭЖХ и одного способа ТСХ. В способе QC ВЭЖХ используют систему ВЭЖХ Thermo Scientific Vanquish, включающую УФ-детектор с длиной волны 220 нм, радиодетектор GABI Nova и колонку XBridge C18 3,5 мкм 4,6×50 мм. Хроматографию проводят при комнатной температуре со скоростью потока 1,5 мл/мин с использованием подвижной фазы, состоящей из А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; и В: 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле в соответствии со следующим линейным градиентом: 0-7 мин от 5% В до 95% В; 7-8,5 мин от 95% В до 5% В, 8,5-11 мин: 5% В. В способе QC ТСХ используют пластины длиной 11 см с неподвижной фазой iTLC-SG; подвижная фаза содержит 0,1М лимонную кислоту, pH 5,4; объем пробы составляет 2 мкл; детектором служит miniGita OFA Probe. Критериями высвобождения меченых соединений при EOS (окончание синтеза) являются радиохимическая чистота $\geq 90\%$ для обоих способов ВЭЖХ и ТСХ.

Для забора крови, собакам вставляют венфлон (BD 22G) в *v. cephalica* (переднюю ногу) или в *v. saphena* (заднюю ногу). Для дозирования, собакам вставляют венфлон на

ноге, противоположной взятию образца крови, который удаляют после введения дозы. Собаки получают однократную внутривенную дозу 250 МБк In-111-меченного соединения (36 и 38 нмоль лиганда DPI-4452 и DPI-4501, соответственно); объем дозы составляет 2 мл. Измеряют активность в шприце и измеряют остаточную активность в шприце и венфлоне после дозирования в калибраторе дозы. Процедура отбора проб мочи у живых животных заключается в цистоцентезе с помощью канюли 21G и шприца на 5 мл для самок, тогда как пробу мочи у самцов берут через мочевого катетер (устанавливаемый за 10-15 минут до запланированного времени забора мочи). Собранную мочу перемешивают для гомогенизации концентрации.

ОФЭКТ/КТ сканирование всего тела (Clinical D670 SPECT/CT, GE) проводят под анестезией через 1, 4 и 48 часов после инъекции In-111-меченных соединений. Время сбора данных позволяет провести минимальное количество отсчетов для обеспечения хорошего разрешения и качества изображения, не превышая при этом максимальное время, разрешенное для пребывания животного в анестезии для трех полей зрения, необходимых для включения всего животного. Во время КТ части ОФЭКТ/КТ вводят внутривенную инфузию йод-содержащего контрастного вещества (Йогексол, 300 мг/мл) в объеме 1 мл/кг и со скоростью потока 1 мл/сек для улучшения очертания органов при анализе изображений.

Животных доставляют в седативном состоянии в комнату сканирования на месте. Седацию достигают с помощью 0,1-0,3 мг/кг в/м (внутримышечно) / в/в (внутривенно) Комфортана (метадона, 10 мг/мл) и 0,002-0,01 мг/кг в/м/в/в Dexdomitor® (дексмедетомидина, 0,5 мг/мл). Затем анестезию вызывают пропофолом в дозе 3-6 мг/кг в/в (10 мг/мл). Собак интубируют, подключают к испарителю анестетика и назначают 100% медицинский кислород, смешанный с изофлураном (приблизительно 1,5-3%). Животным вводят седативные препараты и наркоз на 60-120 минут.

Для количественной оценки поглощения радиоактивности, представляющую интерес область выделяют из восьми (8) органов, идентифицированных на данных изображения. Представляющими интерес органами являются почки, печень, включая желчный пузырь, половые железы, костный мозг, легкие с плеврой, желудок, тонкий кишечник и толстая кишка. Поглощение выражают в виде % ИД/г (процента инъекционной дозы на грамм ткани) и SUV (стандартизованного значения поглощения). Стандартизованное значение поглощения (SUV) широко используется в клинической практике и рассчитывается как соотношение концентрации радиоактивности в тканях (например, в кБк/мл) в данный момент времени и введенной дозы на массу тела (например, в МБк/кг).

Забор крови производят в следующие моменты времени после введения дозы: 5 мин, 10 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч. Забор крови осуществляют через имплантированный венфлон в течение 4 ч после инъекции, и затем через *v. jugularis* с помощью канюли (BD 21G) и шприца (2 мл) или через *v. cephalica* с помощью канюли (21G), если это необходимо в зависимости от темперамента собаки, или

по анатомическим причинам. Активность в образцах крови измеряют на калиброванном гамма-счетчике (Hidex Automatics Gamma Counter) в течение 60 секунд с использованием энергетического окна 15-2047 кэВ.

Отбор проб мочи проводят через 1, 4 и 48 часов после инъекции. Отбор проб мочи у самок собак проводят с помощью цистоцентеза с помощью канюли (21G) и шприца, когда собака находится под седацией или анестезией. У самцов собак образцы мочи собирают через мочевого катетер, который устанавливают во время седации. Из каждого образца мочи приблизительно 50 мкл - 0,5 мл мочи переносят в 5 мл сцинтилляционные флаконы для измерения активности в гамма-счетчике в течение 60 секунд с использованием энергетического окна 15-2047 кэВ.

Значения периода полужизни в крови рассчитывают путем подбора биэкспоненциального уравнения к измеренным концентрациям активности в крови.

Результаты:

DPI-4452 метят с включением $\geq 91\%$, оцененным как по радио-ВЭЖХ, так и по радио-ТСХ. Радиохимическая чистота (RCP) в конце синтеза (EOS) составляет $\geq 97\%$ по радио-ВЭЖХ и 100% по радио-ТСХ. DPI-4501 метят с включением $\geq 92\%$, оцененным как по радио-ВЭЖХ, так и по радио-ТСХ для дозирования как самкам, так и самцам собак, в то время как RCP при EOS составляет $\geq 95\%$ по радио-ВЭЖХ и 100% по радио-ТСХ. После введения доз всем животным, обнаружено, что RCP составляет $\geq 93\%$ для [^{111}In]In-DPI-4452 и $\geq 91\%$ для [^{111}In]In-DPI-4501.

Фактическая инъекционная доза составляет 250 МБк (230 МБк у самок собак, которым вводят [^{111}In]In-DPI-4452) с общим содержанием лиганда 36 нмоль. В инъекционном составе ^{111}In -меченного соединения, соотношение In-комплекса к общему количеству лиганда составляет 0,38% (0,41% у самок, которым вводят [^{111}In]In-DPI-4452).

Динамика общей концентрации радиоактивности в крови собаки (выраженная как % ИД/г (% инъекционной дозы/г крови), с поправкой на радиоактивный распад) после однократного в/в введения дозы [^{111}In]In-DPI-4452 или [^{111}In]In-DPI-4501 представлена на Фигуре 31 и Фигуре 32, соответственно.

Нет различий в фармакокинетических профилях крови самцов и самок после инъекции либо [^{111}In]In-DPI-4452, либо [^{111}In]In-DPI-4501. Средний кинетический профиль радиоактивности крови после инъекции [^{111}In]In-DPI-4452 имеет очевидное двухфазное течение с одной ранней фазой распределения (моменты времени от 5 минут до 1 часа), характеризующейся периодом полураспада ($T_{1/2}$) 5,43 мин, и одной поздней фазой выведения (моменты времени от 24 часов до 72 часов) с $T_{1/2}=55,6$ мин. Аналогичным образом, кинетический профиль радиоактивности после инъекции [^{111}In]In-DPI-4501 имеет очевидное двухфазное течение с одной фазой раннего распределения (моменты времени от 5 минут до 1 часа) с $T_{1/2}=5,88$ мин и одной поздней фазой выведения (моменты времени от 24 часов до 72 часов) с $T_{1/2}=68,9$ мин.

Концентрацию радиоактивности в моче определяют через 1, 4 и 4 часа после

инъекции (Фигура 33 и Фигура 34). Аналогичные кинетические профили получены для двух тестируемых соединений, т.е. концентрация уменьшается со временем от примерно 2% ИД/г до низких значений примерно 0,012% ИД/г. На основании очевидных гендерных различий, наблюдаемых после инъекции [^{111}In]In-DPI-4452, нельзя сделать никаких выводов из-за межиндивидуальных различий в опорожнении мочевого пузыря, которые нельзя контролировать в этой экспериментальной схеме.

ОФЭКТ/КТ сканы получают через 1, 4 и 48 часов после инъекции. Типовые изображения всего тела показаны на Фигуре 37 ([^{111}In]In-DPI-4452 у самок собак), Фигуре 38 ([^{111}In]In-DPI-4452 у самцов собак), Фигуре 39 ([^{111}In]In -DPI-4501 у самок собак) и Фигуре 40 ([^{111}In]In-DPI-4501 у самцов собак). Значения поглощения органами показаны на Фигуре 35 ([^{111}In]In-DPI-4452) и Фигуре 36 ([^{111}In]In-DPI-4501).

Среди выбранных областей, представляющих интерес, значительное поглощение радиоактивности наблюдается в мочевом пузыре (0,2-0,5% ИД/г или SUV 25-45 через 1 ч п.и.), тонком кишечнике (примерно 0,1% ИД/г или SUV примерно 10 в 1 ч п.и.) и желудке (примерно 0,1% ИД/г или SUV примерно 10 через 1 ч п.и.), тогда как в других органах поглощение очень низкое, обычно ниже 0,2% ИД/г или SUV ниже 2, что может рассматриваться как фоновый уровень (гонады, почки, печень с желчным пузырем, толстая кишка, костный мозг, легкие).

Поглощение радиоактивности в органах имеет тенденцию к снижению со временем, от 1 ч до 4 ч и до 48 ч после инъекции в мочевом пузыре и тонком кишечнике, тогда как в органах с фоновым (очень низким) уровнем поглощения тенденция не наблюдается, и пролонгированное поглощение наблюдается в желудке.

Высокий уровень радиоактивности в мочевом пузыре, вероятно, является результатом обширного выделения радиоактивности с мочой. У самок, среднее поглощение мочевым пузырем, как правило, примерно в два раза выше, чем у самцов, через 1-4 ч п.и., однако вариабельность является высокой, что соответствует межиндивидуальной вариабельности в присутствии еще не выведенной мочи.

Высокие уровни радиоактивности в тонком кишечнике и желудке, вероятно, являются результатом присутствия естественно экспрессируемой CAIX-мишени в этих органах у собаки, поскольку продемонстрировано, что оба тестируемых соединения связывают CAIX собаки с эффективностью, аналогичной CAIX человека (см. Пример 28). и экспрессия CAIX в этих органах у собак задокументирована [The Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107159-CA9/tissue>]. Уровни, наблюдаемые в толстой кишке, низкие и существенно не отличаются от фона.

Как видно на Фигурах 35 и 36, правая гонада самок имеет тенденцию к заметно более высокому поглощению, чем левая гонада, что интерпретировано как результат перетока из ЖК тракта и желудка, а не специфического поглощения гонадами. Следовательно, следует ожидать, что различия здесь происходят из-за расположения правой гонады, а не из-за специфического связывания с мишенью.

Пример 27: Дозиметрическое исследование на основе данных

биораспределения у собак

Дозиметрию излучения ^{111}In на основе данных о поглощении органами из вышеупомянутого исследования биораспределения на собаках проводят следующим образом. Площадь под кривыми временной активности рассчитывают с использованием линейной интерполяции между точками данных, предполагая, что остаточная активность в последний момент времени полностью затухает в ткани. Число распадов на грамм ткани на введенный МБк рассчитывают и экстраполируют на человека с использованием способа % кг/г (Kirschner et al., *J. Nucl. Med.* 1975, 16(3), 248-249) с использованием отдельных масс тела животного, масс тела фантома человека ICRP89 и масс органов для расчета количества распадов на каждый орган человека (ICRP 89, 2002, Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. Ann. ICRP 32 (3-4)), и по следующей формуле:

$$\left[\left(\frac{\%}{\text{орган}} \right)_{\text{животное}} \times (\text{кг ТВ масса})_{\text{животное}} \right] \times \left(\frac{\%}{\text{орган}} \right)_{\text{человек}} = \left(\frac{\%}{\text{орган}} \right)_{\text{человек}}$$

Это значение преобразовывают во время пребывания путем деления на $3,6\text{E}9$ дис/МБк/ч (количество распадов постоянной активности 1 МБк в течение периода 1 часа) и вводят в OLINDA/EXM 2.0 для расчета поглощенных доз для человека. Выход ICRP 103 ED представляет собой вклад эффективной дозы от отдельных органов/компарментов. Наконец, эффективную дозу рассчитывают как среднюю дозу для мужчин и женщин (MIRD Pamphlet 21; Bolch et al. *J. Nucl. Med.* 2009, 50(3), 477-484).

Оценку дозиметрии ^{177}Lu -меченого аналога проводят путем пересчета отдельных точек данных, исходя из разницы в периоде полураспада между In-111 и Lu-177. Далее, последующие стадии идентичны дозиметрии ^{111}In . Значения максимально переносимой дозы, связанной с органом, установленные для дистанционной лучевой терапии (из таблицы 3 в Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation, Dr. Emami B, 2013), используют для расчета максимально допустимой инъекционной дозы радиоактивности (консервативный подход).

Наконец, при прогнозируемой максимально допустимой дозе инъецированной радиоактивности ^{177}Lu , диапазон возможных доз радиации, доставленных в опухоль человека, оценивают на основе поглощения опухолью, полученного в ходе исследования ксенотрансплантированных мышей (описанного выше в этом документе). Поскольку относительные размеры опухоли ксенотрансплантата и всего тела мыши не соответствуют ситуации пациента-человека с опухолью, используют два разных подхода экстраполяции дозиметрии опухоли ксенотрансплантата, которые дают диапазон предельных значений. Один из подходов заключается в сохранении постоянного % ИД (типовой описанный способ, см. Biodistribution and radiation dosimetry of radioiodinated hypericin as a cancer therapeutic, Cona et al. 2013, и Enhancing Treatment Efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 with the Conjugation of an Albumin-Binding Motif: Preclinical Dosimetry and Endoradiotherapy Studies, Kuo et al., *Molecular Pharmaceutics* 2018, 15(11), 5183-5191), однако это приводит к

переоценке поглощенной дозы в небольших опухолях. Другой подход заключается в предположении постоянной концентрации активности (% ИД/г) в опухолевой ткани, что приводит к занижению дозы, поглощаемой в небольших опухолях. Таким образом, реальная величина поглощенной опухолью дозы радиации, скорее всего, будет лежать между этими двумя разными крайними оценками поглощенной опухолью дозы радиации. Размер опухоли 11 г рассматривают как средний вес опухоли 5 случайно выбранных реальных пациентов в клинике в результате личной беседы между руководителем исследования и физиком-ядерщиком. Целью этой доклинической дозиметрии опухолей является проверка того, позволяет ли максимально допустимая введенная доза радиоактивности [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452 или [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501 доставить дозу радиации, достаточно высокую, чтобы нанести значительный ущерб опухоли, т.е. по меньшей мере 50 Гр.

Результаты:

Время пребывания радиации в различных органах рассчитывают для ввода в OLINDA (Таблица 26 и Таблица 27 для [¹¹¹In]In-DPI-4452; Таблица 28 и Таблица 29 для [¹¹¹In]In-DPI-4501). Дозы радиации, поглощенные органами человека, экстраполируют с помощью OLINDA (Таблица 30 и Таблица 31 для [¹¹¹In]In-DPI-4452; Таблица 32 и Таблица 33 для [¹¹¹In]In-DPI-4501). Полученные эффективные дозы составляют $1,03 \times 10^{-1}$ мЗв/МБк и $8,44 \times 10^{-2}$ мЗв/МБк, соответственно (Таблица 34 и Таблица 35).

Таблица 26: Входные параметры для расчета дозы самцам для соединения [¹¹¹In]In-DPI-4452.

Орган	Масса (г)	Время пребывания (ч)
Надпочечники	14	0,00E+00
Головной мозг	1450	0,00E+00
Пищевод	40	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	58	3,85E-02
Нисходящая ободочная кишка	75	9,73E-02
Тонкий кишечник	350	2,30E+00
Содержание желудка	250	136E+00
Восходящая ободочная кишка	150	1,95E-01
Прямая кишка	75	9,73E-02
Содержимое сердца	510	1,70E-02
Стенки сердца	330	0,00E+00
Почки	310	5,05E-01
Печень	1800	1,19E+00
Легкие	12100	2,55E-01

Поджелудочная железа	140	0,00E+00
Предстательная железа	17	0,00E+00
Слюнные железы	85	0,00E+00
Красный костный мозг	1170	8,24E-02
Кортикальный слой кости	4400	0,00E+00
Губчатая кость	1100	0,00E+00
Селезенка	150	0,00E+00
Яички	35	2,77E-03
Тимус	25	0,00E+00
Щитовидная железа	20	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	211	1,09E+00
Все тело	73000	4,09E+01

Таблица 27: Входные параметры для расчета дозы самкам для соединения [¹¹¹In]In-DPI-4452.

Орган	Масса (г)	Время пребывания (ч)
Надпочечники	13	0,00E+00
Головной мозг	1300	0,00E+00
Молочная железа	500	0,00E+00
Пищевод	35	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	48	5,53E-02
Нисходящая ободочная кишка	80	1,40E-01
Тонкий кишечник	280	2,65E+00
Содержание желудка	230	2,68E+00
Восходящая ободочная кишка	160	2,80E-01
Прямая кишка	80	1,40E-01
Содержимое сердца-	370	1,79E-02
Стенки сердца	250	0,00E+00
Почки	275,5	4,72E-01
Печень	1400	1,61E+00
Легкие	950	3,65E-01
Яичники	11	3,26E-03
Поджелудочная железа	120	0,00E+00
Слюнные железы	70	0,00E+00

Красный костный мозг	900	1,07E-01
Кортикальный слой кости	3200	0,00E+00
Губчатая кость	800	0,00E+00-
Селезенка	130	0,00E+00
Тимус	20	0,00E+00
Щитовидная железа	17	0,00E+00
Содержание мочевого пузыря	160	1,50E+00
Матка	80	0,00E+00
Все тело	60000	2,72E+01

Таблица 28: Входные параметры для расчета дозы самцам для соединения [^{111}In]In-DPI-4501.

Орган	Масса (г)	Время пребывания (ч)
Надпочечники	14	0,00E+00
Головной мозг	1450	0,00E+00
Пищевод	40	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+0-0
Содержимое желчного пузыря	58	1,51E-02
Нисходящая ободочная кишка	75	7,61E-02
Тонкий кишечник	350	1,35E+00
Содержание желудка	250	3,02E+00
Восходящая ободочная кишка	150	1,52E-01
Прямая кишка	75	7,61E-02
Содержимое сердца	510	2,51E-02
Стенки сердца	330	0,00E+00
Почки	310	3,29E-01
Печень	1800	4,68E-01
Легкие	1200	4,77E-02
Поджелудочная железа	140	0,00E+00
Предстательная железа	17	0,00E+00
Слюнные железы	85	0,00E+00
Красный костный мозг	1170	2,88E-02
Кортикальный слой кости	4400	0,00E+00
Губчатая кость	1100	0,00E+00
Селезенка	150	0,00E+00

Яички	35	1,45E-03
Тимус	25	0,00E+00
Щитовидная железа	20	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	211	1,62E+00
Все тело	73000	1,74E+01

Таблица 29: Входные параметры для расчета дозы самкам для соединения [^{111}In]In-DPI-4501.

Орган	Масса (г)	Время пребывания (ч)
Надпочечники	13	0,00E+00
Головной мозг	1300	0,00E+00
Молочная железа	500	0,00E+00
Пищевод	35	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	48	9,73E-03
Нисходящая ободочная кишка	80	5,21E-02
Тонкий кишечник	280	8,76E-01
Содержание желудка	230	2,85E+00
Восходящая ободочная кишка	160	1,04E-01
Прямая кишка	80	5,21E-02
Содержимое сердца	370	1,86E-02
Стенки сердца	250	0,00E+00
Почки	275,5	1,98E-01
Печень	1400	2,84E-01
Легкие	950	4,22E-02
Яичники	11	8,86E-04
Поджелудочная железа	120	0,00E+00
Слюнные железы	70	0,00E+00
Красный костный мозг	900	3,30E-02
Кортикальный слой кости	3200	0,00E+00
Губчатая кость	800	0,00E+00
Селезенка	130	0,00E+00
Тимус	20	0,00E+00
Щитовидная железа	17	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	160	2,02E+00

Матка	80	0,00E+00
Все тело	60000	1,28E+01

Таблица 30: Выходные данные Olinda для фантома мужчины ICRP-89 на введенный МБк [¹¹¹In]In-DPI-4452. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	1,15E-02	9,23E-02	1,046E-01	9,58E-04
Головной мозг	0,00E+00	1,13E-02	4,68E-02	5,80E-02	5,80E-04
Пищевод	0,00E+00	1,13E-02	6,52E-02	7,65E-02	3,06E-03
Глаза	0,00E+00	1,13E-02	4,68E-02	5,80E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	1,80E-02	8,64E-02	1,04E-01	9,64E-04
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,43E-02	1,07E-01	1,31E-01	6,37E-03
Тонкий кишечник	0,00E+00	7,72E-02	1,42E-01	2,19E-01	2,02E-03
Стенка желудка	0,00E+00	6,60E-02	1,49E-01	2,15E-01	2,58E-02
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,43E-02	9,18E-02	1,16E-01	5,63E-03
Прямая кишка	0,00E+00	2,43E-02	9,68E-02	1,21E-01	2,78E-03
Стенка сердца	0,00E+00	1,16E-02	6,11E-02	7,27E-02	6,71E-04
Почки	0,00E+00	3,25E-02	9,61E-02	1,29E-01	1,19E-03
Печень	0,00E+00	1,33E-02	7,23E-02	8,56E-02	3,43E-03
Легкие	0,00E+00	4,23E-03	5,41E-02	5,83E-02	7,00E-03
Поджелудочная железа	0,00E+00	1,13E-02	1,24E-01	1,35E-01	1,25E-03
Предстательная железа	0,00E+00	1,13E-02	8,99E-02	1,01E-01	4,67E-04
Слюнные железы	0,00E+00	1,13E-02	5,86E-02	6,99E-02	6,99E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	1,00E-02	5,70E-02	6,70E-02	8,04E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	1,55E-02	9,55E-02	1,11E-01	1,11E-03
Селезенка	0,00E+00	1,13E-02	8,12E-02	9,25E-02	8,54E-04
Яички	0,00E+00	1,57E-03	4,83E-02	4,98E-02	1,99E-03
Тимус	0,00E+00	1,13E-02	5,38E-02	6,51E-02	6,01E-04
Щитовидная железа	0,00E+00	1,13E-02	5,70E-02	6,83E-02	2,73E-03

Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	6,32E-02	1,51E-01	2,14E-01	8,56E-03
Все тело	0,00E+00	1,33E-02	5,86E-02	7,18E-02	0,00E+00
Эффективная доза	8,68E-02				

Таблица 31: Выходные данные Olinda для фантома женщины ICRP-89 на введенный МБк [¹¹¹In]In-DPI-4452. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	9,28E-03	1,14E 01	1,23E-01	1,14E-03
Головной мозг	0,00E+00	9,09E-03	3,87E-02	4,78E-02	4,78E-04
Молочная железа	0,00E+00	9,09E-03	3,56E-02	4,47E-02	5,36E-03
Пищевод	0,00E+00	9,09E-03	5,55E-02	6,46E-02	2,59E-03
Глаза	0,00E+00	9,09 E-03	3,88E-02	4,79E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	2,07E-02	1,09E-01	1,30E-01	1,20E-03
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,67E-02	1,05E-01	1,32E-01	6,40E-03
Тонкий кишечник	0,00E+00	1,04E-01	1,56E-01	2,60E-01	2,40E-03
Стенка желудка	0,00E+00	1,26E-01	2,62E-01	3,88E-01	4,66E-02
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,67E-02	9,74E-02	1,24E-01	6,02E-03
Прямая кишка	0,00E+00	2,67E-02	1,13E-01	1,40E-01	3,22E-03
Heart, Wall	0,00E+00	9,59E-03	6,13E-02	7,09E-02	6,54E-04
Почки	0,00E+00	3,41E-02	1,04E-01	1,38E-01	1,28E-03
Печень	0,00E+00	2,31E-02	9,60E-02	1,19E-01	4,76E-03
Легкие	0,00E+00	7,63E-03	5,94E-02	6,70E-02	8,05E-03
Яичники	0,00E+00	5,85E-03	8,98E-02	9,56E-02	3,83E-03
Поджелудочная железа	0,00E+00	9,12E-03	1,36E-01	1,45E-01	1,34E-03
Слюнные железы	0,00E+00	9,09E-03	4,13E-02	5,04E-02	5,04E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	8,74E-03	5,36E-02	6,23E-02	7,48E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	9,57E-03	8,35E-02	9,30E-02	9,30E-04
Селезенка	0,00E+00	9,13E-03	1,13E-01	1,22E-01	1,13E-03
Тимус	0,00E+00	9,13E-03	5,01E-02	5,92E-02	5,47E-04

Щитовидная железа	0,00E+00	9,09E-03	4,20E-02	5,11E-02	2,05E-03
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	1,03E-01	1,55E-01	2,58E-01	1,03E-02
Матка	0,00E+00	9,09E-03	1,20E-01	1,29E-01	5,94E-04
Все тело	0,00E+00	1,24E-02	5,66E-02	6,90E-02	0,00E+00
Эффективная доза	1,19E-01				

Таблица 32: Выходные данные Olinda для фантома мужчины ICRP-89 на введенный МБк [^{111}In]In-DPI-4501. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	4,94E-03	5,94E-02	6,44E-02	5,94E-04
Головной мозг	0,00E+00	4,80E-03	2,00E-02	2,48E-02	2,48E-04
Пищевод	0,00E+00	4,80E-03	4,90E-02	5,38E-02	2,15E-03
Глаза	0,00E+00	4,80E-03	2,00E-02	2,48E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	7,43E-03	4,44E-02	5,18E-02	4,78E-04
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	1,50E-02	6,95E-02	8,45E-02	4,10E-03
Тонкий кишечник	0,00E+00	4,34E-02	8,21E-02	1,26E-01	1,16E-03
Стенка желудка	0,00E+00	1,26E-01	2,32E-01	3,58E-01	4,30E-02
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	1,50E-02	4,90E-02	6,40E-02	3,10E-03
Прямая кишка	0,00E+00	1,50E-02	5,90E-02	7,40E-02	1,70E-03
Стенки сердца	0,00E+00	5,29E-03	4,61E-02	5,14E-02	4,74E-04
Почки	0,00E+00	2,12E-02	5,73E-02	7,85E-02	7,24E-04
Печень	0,00E+00	5,21E-03	3,92E-02	4,44E-02	1,78E-03
Легкие	0,00E+00	7,94E-04	3,36E-02	3,44E-02	4,13E-03
Поджелудочная железа	0,00E+00	4,80E-03	1,21E-01	1,25E-01	1,16E-03
Предстательная железа	0,00E+00	4,80E-03	5,69E-02	6,17E-02	2,85E-04
Слюнные железы	0,00E+00	4,80E-03	2,53E-02	3,01E-02	3,01E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	4,21E-03	3,00E-02	3,42E-02	4,10E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	6,55E-03	4,68E-02	5,33E-02	5,33E-04
Селезенка	0,00E+00	4,81E-03	6,11E-02	6,59E-02	6,08E-04
Яички	0,00E+00	8,19E-04	2,44E-02	2,52E-02	1,01E-03
Тимус	0,00E+00	4,80E-03	2,71E-02	3,19E-02	2,94E-04

Щитовидная железа	0,00E+00	4,80E-03	2,58E-02	3,06E-02	1,22E-03
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	8,20E-02	1,58E-01	2,40E-01	9,59E-03
Все тело	0,00E+00	6,78E-03	2,86E-02	3,53E-02	0,00E+00
Эффективная доза	8,27E-02				

Таблица 33: Выходные данные Olinda для фантома женщины ICRP-89 на введенный МБк [¹¹¹In]In-DPI-4501. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	4,33E-03	6,62E-02	7,05E-02	6,51E-04
Головной мозг	0,00E+00	4,27E-03	1,82E-02	2,25E-02	2,25E-04
Молочная железа	0,00E+00	4,27E-03	1,76E-02	2,19E-02	2,62E-03
Пищевод	0,00E+00	4,27E-03	2,92E-02	3,35E-02	1,34E-03
Глаза	0,00E+00	4,27E-03	1,82E-02	2,25E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	6,31E-03	4,37E-02	5,00E-02	4,61E-04
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	1,08E-02	5,81E-02	6,89E-02	3,34E-03
Тонкий кишечник	0,00E+00	3,57E-02	7,07E-02	1,06E-01	9,82E-04
Стенка желудка	0,00E+00	1,29E-01	2,40E-01	3,69E-01	4,43E-02
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	1,08E-02	4,20E-02	5,28E-02	2,56E-03
Прямая кишка,	0,00E+00	1,08E-02	8,35E-02	9,43E-02	2,17E-03
Стенки сердца	0,00E+00	4,78E-03	3,42E-02	3,90E-02	3,60E-04
Почки	0,00E+00	1,43E-02	4,92E-02	6,35E-02	5,86E-04
Печень	0,00E+00	4,06E-03	3,39E-02	3,80E-02	1,52E-03
Легкие	0,00E+00	8,84E-04	2,96E-02	3,05E-02	3,66E-03
Яичники	0,00E+00	1,59E-03	5,23E-02	5,39E-02	2,16E-03
Поджелудочная железа	0,00E+00	4,28E-03	8,23E-02	8,66E-02	8,00E-04
Слюнные железы	0,00E+00	4,27E-03	1,94E-02	2,37E-02	2,37E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	3,87E-03	2,77E-02	3,16E-02	3,79E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	4,41E-03	4,15E-02	4,59E-02	4,59E-04
Селезенка	0,00E+00	4,29E-03	8,02E-02	8,45E-02	7,80E-04
Тимус	0,00E+00	4,28E-03	2,31E-02	2,74E-02	2,53E-04

Щитовидная железа	0,00E+00	4,27E-03	1,96E-02	2,38E-02	9,53E-04
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	1,31E-01	1,56E-01	2,87E-01	1,15E-02
Матка	0,00E+00	4,27E-03	8,52E-02	8,95E-02	4,13E-04
Все тело	0,00E+00	6,46E-03	2,92E-02	3,57E-02	0,00E+00
Эффективная доза	8,61E-02				

Таблица 34: Рассчитанная эффективная доза при введении [¹¹¹In]In-DPI-4452

	Доза (мЗв/МБк)
Эффективная доза для фантома мужчины ICRP89	8,68E-02
Эффективная доза для фантома женщины ICRP89	1,19E-01
Средняя эффективная доза	1,03E-01

Таблица 35: Рассчитанная эффективная доза при введении [¹¹¹In]In-DPI-4501

	Доза (мЗв/МБк)
Эффективная доза для фантома мужчины ICRP89	8,27E-02
Эффективная доза для фантома женщины ICRP89	8,61E-02
Средняя эффективная доза	8,44E-02

Расчетное время пребывания для ¹⁷⁷Lu-меченого DPI-4452 и DPI-4501 представлено в Таблице 36, Таблице 37, Таблице 38 и Таблице 39. Экстраполированные дозы облучения Lu-177, поглощенные органами человека представлены в Таблице 40 и Таблице 41 для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452 и в Таблице 42 и Таблице 43 для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501. Оценки максимально разрешенной дозы радиоактивности в каждом органе в соответствии с переносимыми пределами, установленными для лучевой терапии внешним излучением (принятой по умолчанию как консервативный подход) представлены в Таблице 44 (для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452) и Таблице 45 (для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501).

Таблица 36: Входные параметры для расчета дозы для самца для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452.

Орган	Масса (г)	Время пребывания (ч)
Надпочечники	14	0,00E+00
Головной мозг	1450	0,00E+00
Пищевод	40	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	58	9,76E-02
Нисходящая ободочная кишка	75	1,95E-01
Тонкий кишечник	350	3,95E+00
Содержание желудка	250	3,06E+00

Восходящая ободочная кишка	150	3,90E-01
Прямая кишка	75	1,95E-01
Содержимое сердца	510	2,43E-02
Стенка сердца	330	0,00E+00
Почки	310	1,15E+00
печень	1800	3,03E+00
Легкие	1200	5,38E-01
Поджелудочная железа	140	0,00E+00
Предстательная железа	17	0,00E+00
Слюнные железы	85	0,00E+00
Красный костный мозг	1170	1,59E-01
Кортикальный слой кости	4400	0,00E+00
Губчатая кость	1100	0,00E+00
Селезенка	150	0,00E+00
Яички	35	5,84E-03
Тимус	25	0,00E+00
Щитовидная железа	20	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	211	1,13E+00
Все тело	73000	9,00E+01

Таблица 37: Экстраполированные входные параметры для расчета дозы для самки для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452

Орган	Масса (г)	Время пребывания (ч)
Надпочечники	13	0,00E+00
Головной мозг	1300	0,00E+00
Молочная железа	500	0,00E+00
Пищевод	35	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	48	1,37E-01
Нисходящая ободочная кишка	80	3,35E-01
Тонкий кишечник	280	5,74E+00
Содержание желудка	230	6,63E+00
Восходящая ободочная кишка	160	6,69E-01
Прямая кишка	80-	3,35E-01
Содержимое сердца	370	2,44E-02

Heart- Wall	250	0,00E+00
Почки	275,5	1,15E+00
Печень	1400	3,99E+00
Легкие	950	7,53E-01
Яичники	11	8,09E-03
Поджелудочная железа	120	0,00E+00
Слюнные железы	70	0,00E+00
Красный костный мозг	900	1,84E-01
Кортикальный слой кости	3200	0,00E+00
Губчатая кость	800	0,00E+00
Селезенка	130	0,00E+00
Тимус	20	0,00E+00
Щитовидная железа	17	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	160	1,52E+00
Матка	80	0,00E+00
Все тело	60000	5,94E+01

Таблица 38: Входные параметры для расчета дозы для самца для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501

Название органа-источника	Масса (г)	Значение кинетики (МБк-ч/МБк)
Надпочечники	14	0,00E+00
Головной мозг	1450	0,00E+00
Пищевод	40	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	58	3,30E-02
Нисходящая ободочная кишка	75	1,40E-01
Тонкий кишечник	350	2,10E+00
Содержание желудка	250	7,22E+00
Восходящая ободочная кишка	150	2,79E-01
Прямая кишка	75	1,40E-01
Содержимое сердца	510	3,23E-02
Стенки сердца	330	0,00E+00
Почки	310	6,12E-01
Печень	1800	1,03E+00
Легкие	1200	8,51E-02

Поджелудочная железа	140	0,00E+00
Предстательная железа	17	0,00E+00
Слюнные железы	85	0,00E+00
Красный костный мозг	1170	5,02E-02
Кортикальный слой кости	4400	0,00E+00
Губчатая кость	1100	0,00E+00
Селезенка	150	0,00E+00
Яички	35	1,97E-03
Тимус	25	0,00E+00
Щитовидная железа	20	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	211	1,66E+00
Все тело	73000	3,45E+01

Таблица 39: Входные параметры для расчета дозы для самки для [^{177}Lu]Lu-DPI-4501

Название органа-источника	Масса (г)	Значение кинетики (МБк-ч/МБк)
Надпочечники	13	0,00E+00
Головной мозг	1300	0,00E+00
Молочная железа	500	0,00E+00
Пищевод	35	0,00E+00
Глаза	15	0,00E+00
Содержимое желчного пузыря	48	2,17E-02
Нисходящая ободочная кишка	80	1,07E-01
Тонкий кишечник	280	1,34E+00
Содержание желудка	230	7,19E+00
Восходящая ободочная кишка	160	2,14E-01
Прямая кишка	80	1,07E-01
Содержимое сердца	370	2,31E-02
Стенки сердца	250	0,00E+00
Почки	275,5	3,95E-01
Печень	1400	6,34E-01
Легкие	950	8,76E-02
Яичники	11	1,92E-03
Поджелудочная железа	120	0,00E+00
Слюнные железы	70	0,00E+00

Красный костный мозг	900	4,45E-02
Кортикальный слой кости	3200	0,00E+00
Губчатая кость	800	0,00E+00
Селезенка	130	0,00E+00
Тимус	20	0,00E+00
Щитовидная железа	17	0,00E+00
Содержимое мочевого пузыря	160	2,06E+00
Матка	80	0,00E+00
Все тело	60000	2,86E+01

Таблица 40: Экстраполированные рассчитанные выходные данные OLINDA для фантома мужчины ICRP-89 на введенный МБк [^{177}Lu]Lu-DPI-4452. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	1,07E-01	1,75E-02	1,25E-01	1,15E-03
Головной мозг	0,00E+00	1,05E-01	8,60E-03	1,14E-01	1,14E-03
Пищевод	0,00E+00	1,05E-01	1,23E-02	1,17E-01	4,70E-03
Глаза	0,00E+00	1,05E-01	8,60E-03	1,14E-01	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	1,77E-01	1,67E-02	1,94E-01	1,79E-03
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,16E-01	1,90E-02	2,35E-01	1,14E-02
Тонкий кишечник	0,00E+00	5,86E-01	2,29E-02	6,09E-01	5,62E-03
Стенка желудка	0,00E+00	6,28E-01	2,60E-02	6,54E-01	7,85E-02
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,16E-01	1,65E-02	2,33E-01	1,13E-02
Прямая кишка	0,00E+00	2,16E-01	1,64E-02	2,33E-01	5,35E-03
Стенки сердца	0,00E+00	1,07E-01	1,19E-02	1,19E-01	1,10E-03
Почки	0,00E+00	3,16E-01	1,73E-02	3,33E-01	3,07E-03
Печень	0,00E+00	1,43E-01	1,42E-02	1,57E-01	6,30E-03
Легкие	0,00E+00	3,80E-02	1,03E-02	4,83E-02	5,80E-03
Поджелудочная железа	0,00E+00	1,05E-01	2,29E-02	1,28E-01	1,18E-03
Предстательная железа	0,00E+00	1,05E-01	1,52E-02	1,20E-01	5,56E-04
Слюнные железы	0,00E+00	1,05E-01	1,09E-02	1,16E-01	1,16E-03

Красный костный мозг	0,00E+00	8,55E-02	1,06E-02	9,61E-02	1,15E-02
Остеогенные клетки	0,00E+00	1,15E-01	2,02E-02	1,35E-01	1,35E-03
Селезенка	0,00E+00	1,05E-01	1,52E-02	1,20E-01	1,11E-03
Яички	0,00E+00	1,41E-02	8,69E-03	2,28E02	9,11E-04
Тимус	0,00E+00	1,05E-01	9,92E-03	1,15E-01	1,06E-03
Щитовидная железа	0,00E+00	1,05E-01	1,06E-02	1,16E-01	4,63E-03
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	3,34E-01	1,87E-02	3,53E-01	1,41E-02
Все тело	0,00E+00	1,21E-01	1,07E-02	1,32E-01	0,00E+00
Эффективная доза	1,756-01				

Таблица 41: Экстраполированные рассчитанные выходные данные OLINDA для фантома женщины ICRP-89 на введенный МБк [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	8,60E-02	2,31E-02	1,09E-01	1,01E-03
Головной мозг	0,00E+00	8,45E-02	7,05E-03	9,15E-02	9,15E-04
Молочная железа	0,00E+00	8,45E-02	6,45E-03	9,09E-02	1,09E-02
Пищевод	0,00E+00	8,45E-02	1,08E-02	9,53E-02	3,81E-03
Глаза	0,00E+00	8,45E-02	7,05E-03	9,15E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	2,06E-01	2,16E-02	2,28E-01	2,10E-03
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+30	2,63E-01	2,02E-02	2,83E-01	1,37E-02
Тонкий кишечник	0,00E+00	9,59E-01	2,79E-02	9,87E-01	9,11E-03
Стенка желудка	0,00E+00	1,31E+00	4,84E-02	1,36E+00	1,64E-01
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	2,63E-01	1,84E-02	2,81E-01	1,36E-02
Прямая кишка	0,00E+00	2,63E-01	1,73E-02	2,80E-01	6,44E-03
Стенки сердца	0,00E+00	8,74E-02	1,22E-02	9,96E-02	9,19E-04
Почки	0,00E+00	3,54E-01	2,00E-02	3,74E-01	3,45E-03
Печень	0,00E+00	2,43E-01	1,90E-02	2,62E-01	1,05E-02
Легкие	0,00E+00	6,72E-02	1,15E-02	7,87E-02	9,44E-03
Яичники	0,00E+00	6,19E-02	1,59E-02	7,78E-02	3,11E-03

Поджелудочная железа	0,00E+00	8,48E-02	2,75E-02	1,12E-01	1,04E-03
Слюнные железы	0,00E+00	8,45E-02	7,40E-03	9,19E-02	9,19E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	7,24E-02	1,01E-02	8,25E-02	9,90E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	6,97E-02	1,79E-02	8,76E-02	8,76E-04
Селезенка	0,00E+00	8,48E-02	2,27E-02	1,07E-01	9,92E-04
Тимус	0,00E+00	8,48E-02	9,33E-03	9,41E-02	8,69E-04
Щитовидная железа	0,00E+00	8,45E-02	7,58E-03	9,21E-02	3,68E-03
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	4,91E-01	1,90E-02	5,10E-01	2,04E-02
Матка	0,00E+00	8,45E-02	1,90E-02	1,04E-01	4,78E-04
Все тело	0,00E+00	1,15E-01	1,05E-02	1,26E-01	0,00E+00
Эффективная доза	2,92E-01				

Таблица 41b: Экстраполированная рассчитанная эффективная доза при введении [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452

	Доза (мЗв/МБк)
Эффективная доза для фантома мужчины ICRP89	1,75E-01
Эффективная доза для фантома женщины ICRP89	2,92E-01
Средняя эффективная доза	2,34E-01

Таблица 42: Экстраполированные рассчитанные выходные данные OLINDA для фантома мужчины ICRP-89 на введенный МБк [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	4,13E-02	1,08E-02	5,20E-02	4,80E-04
Головной мозг	0,00E+00	4,03E-02	3,31E-03	4,36E-02	4,36E-04
Пищевод	0,00E+00	4,03E-02	9,27E-03	4,96E-02	1,98E-03
Глаза	0,00E+00	4,03E-02	3,32E-03	4,36E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	6,48E-02	7,83E-03	7,26E-02	6,70E-04
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	1,20E-01	1,19E-02	1,32E-01	6,38E-03
Тонкий кишечник	0,00E+00	2,96E-01	1,21E-02	3,08E,01	2,85E-03
Стенка желудка	0,00E+00	1,27E+00	4,05E-02	131E+00	1,58E-01
Восходящая ободочная кишка	0,00E+00	1,20E-01	7,73E-03	1,27E-01	6,18E-03
Прямая кишка	0,00E+00	1,20E-01	8,29E-03	1,28E-01	2,94E-03

Стенки сердца	0,00E+00	4,30E-02	8,92E-03	5,19E-02	4,79E-04
Почки	0,00E+00	1,68E-01	9,12E-03	1,77E-01	1,63E-03
Печень	0,00E+00	4,85E-02	7,17E-03	5,56E-02	2,23E-03
Легкие	0,00E+00	6-04E-03	6,28E-03	1,23E-02	1,48E-03
Поджелудочная железа	0,00E+00	4-03E-02	2,29E-02	6,32E-02	5,83E-04
Предстательная железа	0,00E+00	4-03E-02	7,83E-03	4,81E-02	2,22E-04
Слюнные железы	0,00E+00	4-03E-02	4,23E-03	4,45E-02	4,45E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	3,23E-02	5-04E-03	3,74E-02	4,48E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	4,37E-02	9-04E-03	5,27E-02	5,27E-04
Селезенка	0,00E+00	4-04E-02	1,16E-02	5,19E-02	4,79E-04
Яички	0,00E+00	4,75E-03	3,69E-03	8,44E-03	3,38E-04
Тимус	0,00E+00	4-03E-02	4,70E-03	4,50E-02	4,15E-04
Щитовидная железа	0,00E+00	4-03E-02	4,38E-03	4,47E-02	1,79E-03
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	3,76E-01	1,47E-02	3,90E-01	1,56E-02
Все тело	0,00E+00	5,59E-02	4,69E-03	6,06E-02	0,00E+00
Эффективная доза	2,10E-01				

Таблица 43а: Экстраполированные рассчитанные выходные данные OLINDA для фантома женщины ICRP-89 на введенный МБк [^{177}Lu]Lu-DPI-4501. Значения даны в мГр/МБк для Бета, Гамма и общего, в то время как ICRP-103 ED и эффективная доза даны в мЗв/МБк.

Орган-мишень	Альфа	Бета	Гамма	Всего	ICRP-103 ED
Надпочечники	0,00E+00	4,11E-02	1,35E-02	5,46E-02	5,04E-04
Головной мозг	0,00E+00	4,07E-02	3,39E-03	4,41E-02	4,41E-04
Молочная железа	0,00E+00	4,07E-02	3,28E-03	4,40E-02	5,27E-03
Пищевод	0,00E+00	4,07E-02	5,84E-03	4,65E-02	1,86E-03
Глаза	0,00E+00	4,07E-02	3,39E-03	4,41E-02	0,00E+00
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	6,00E-02	8,13E-03	6,81E-02	6,29E-04
Нисходящая ободочная кишка	0,00E+00	9,77E-02	1,08E-02	1,09E-01	5,26E-03
Тонкий кишечник	0,00E+00	2,44E-01	1,14E-02	2,55E-01	2,36E-03
Стенка желудка	0,00E+00	1,37E+00	4,44E-02	1,42E+00	1,70E-01
Восходящая ободочная	0,00E+00	9,77E-02	7,30E-03	1,05E-01	5,09E-03

кишка					
Прямая кишка	0,00E+00	9,77E-02	1,03E-02	1,08E-01	2,48E-03
Стенки сердца	0,00E+00	4,33E-02	7,04E-03	5,04E-02	4,65E-04
Почки	0,00E+00	1,22E-01	8,86E-03	1,30E-01	1,20E-03
Печень	0,00E+00	3,85E-02	6,62E-03	4,51E-02	1,81E-03
Легкие	0,00E+00	7,83E-03	5,98E-03	1,38E-02	1,66E-03
Яичники	0,00E+00	1,47E-02	7,94E-03	2,26E-02	9,05E-04
Поджелудочная железа	0,00E+00	4,07E-02	1,68E-02	5,75E-02	5,31E-04
Слюнные железы	0,00E+00	4,07E-02	3,57E-03	4,42E-02	4,42E-04
Красный костный мозг	0,00E+00	3,25E-02	5,02E-03	3,75E-02	4,50E-03
Остеогенные клетки	0,00E+00	3,27E-02	8,82E-03	4,15E-02	4,15E-04
Селезенка	0,00E+00	4,08E-02	1,65E-02	5,72E-02	5,28E-04
Тимус	0,00E+00	4,07E-02	4,40E-03	4,51E-02	4,16E-04
Щитовидная железа	0,00E+00	4,07E-02	3,61 E-03	4,43E-02	1,77E-03
Стенка мочевого пузыря	0,00E+00	5,89E-01	1,49E-02	6,04E-01	2,22E-02
Матка	0,00E+00	4,07E-02	1,09E-02	5,15E-02	2,38E-04
Все тело	0,00E+00	5,80E-02	5,27E-03	6,33E-02	0,00E+00
Эффективная доза	2,33E-01				

Таблица 43b: Экстраполированная рассчитанная эффективная доза при введении [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501

	Доза (мЗв/МБк)
Эффективная доза для фантома мужчины ICRP89	2,10E-01
Эффективная доза для фантома женщины ICRP89	2,33E-01
Средняя эффективная доза	2,22E-01

Таблица 44: Оценка максимально допустимой инъекционной дозы радиоактивности [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452 на основе пределов дозы для отдельных органов и рассчитанной поглощенной дозы радиации на инъекцию/МБк. Ограничивающий орган выделен жирным шрифтом. Необходимо отметить, что разрешенная инъекционная доза радиоактивности относится к максимальной введенной радиоактивности, позволяющей дозе радиации, поглощенной органом, оставаться ниже заданного предела дозы.

Орган	Поглощенная доза радиации на инъекционную активность (мГр/МБк)	Предел поглощенной дозы (Гр)	Максимально допустимая инъекционная доза радиоактивности

			(МБк)
Нисходящая ободочная кишка	2,35E-01	25	1,06E+05
Тонкий кишечник	6,09E-01	18	2,96E+04
Стенка желудка	6,54E-01	28	4,28E+04
Восходящая ободочная кишка	2,33E-01	25	1,07E+05
Прямая кишка	2,33E-01	25	1,07E+05
Стенка сердца	1,19E-01	32	2,69E+05
Почки	3,33E-01	23	6,91E+04
Печень	1,57E-01	21	1,34E+05
Легкие	4,83E-02	12	2,48E+05
Стенка мочевого пузыря	3,53E-01	18,3	5,18E+04

Таблица 45: Оценка максимально допустимой инъекционной дозы радиоактивности [^{177}Lu]Lu-DPI-4501 на основе пределов дозы для отдельных органов и рассчитанной поглощенной дозы радиации на инъекцию/МБк. Ограничивающий орган выделен жирным шрифтом. Необходимо отметить, что разрешенная инъецированная доза радиоактивности относится к максимальной введенной радиоактивности, позволяющей дозе радиации, поглощенной органом, оставаться ниже заданного предела дозы.

Орган	Поглощенная доза радиации на инъецированную активность (мГр/МБк)	Предел поглощенной дозы (Гр)	Максимально допустимая инъецированная доза радиоактивности (МБк)
Нисходящая ободочная кишка	1,32E-01	25	1,89E+05
Тонкий кишечник	3,08E-01	18	5,84E+04
Стенка желудка	1,31E+00	28	2,14E+04
Восходящая ободочная кишка	1,27E-01	25	1,97E+05
Прямая кишка	1,28E-01	25	1,95E+05
Стенка сердца	5,19E-02	32	6,17E+05
Почки	1,77E-01	23	1,30E+05

Печень	5,56E-02	21	3,78E+05
Легкие	1,23E-02	12	9,76E+05
Стенка мочевого пузыря	3,90E-01	18,3	4,69E+04

Вышеупомянутые экстраполяции сделаны исходя из предположения, что уровни экспрессии САИХ у людей аналогичны уровням экспрессии САИХ у собак.

Для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452 органом, ограничивающим дозу, является тонкий кишечник, и максимально допустимая доза радиоактивности составляет 29,6 ГБк. Для этой введенной дозы радиоактивности, расчетная доза радиации, доставленная в типовую опухоль массой 11,0 г, находится в диапазоне 12,2-660 Гр (Таблица 46), что совместимо с противоопухолевым эффектом у человека.

Таблица 46: Доза облучения опухоли при максимальной введенной активности для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452.

Масса опухоли (г)	Доза при максимально переносимой активности, способ % ИД	Доза при максимально переносимой активности, способ % ИД/г
3,00E+00	2,40E+03	1,22E+01
1,10E+01	6,60E+02	1,22E+01
3,00E+01	2,43E+02	1,23E+01
1,00E+02	7,34E+01	1,24E+01
5,94E+02	1,26E+01	1,26E+01

Для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501 органом, ограничивающим дозу, является стенка желудка, и максимально допустимая доза радиоактивности составляет 21,4 ГБк. Для этой введенной дозы радиоактивности, расчетная доза радиации, доставленная в типовую опухоль массой 11,0 г, находится в диапазоне 4,4-205 Гр (Таблица 47).

Таблица 47: Доза облучения опухоли при максимальной введенной активности для [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501.

Масса опухоли (г)	Доза при максимально переносимой активности, способ % ИД	Доза при максимально переносимой активности, способ % ИД/г
3,00E+00	7,46E+02	4,32E+00
1,10E+01	2,05E+02	4,36E+00
3,00E+01	7,55E+01	4,36E+00
1,00E+02	2,29E+01	4,40E+00
5,94E+02	4,47E+00	4,47E+00

Пример 28: Исследование связывания с САИХ человека, собаки и мыши

Межвидовую перекрестную реактивность DPI-4452 и DPI-4501 (также называемых в настоящей заявке «ЗВР-4452» и «ЗВР-4501», соответственно) в отношении САИХ

исследуют путем измерения равновесной константы диссоциации K_d в клетках CHO, трансфицированных CAIX человека, собаки или мыши в анализе связывания радиолиганда с использованием ^{111}In -меченных версий DPI-4452 и DPI-4501 в 8 различных концентрациях. После достижения равновесия, клетки собирают и измеряют связанную фракцию соединений. Полученные данные по насыщению связывания анализируют с использованием Graph Pad Prism 8.3.

Клетки CHO, трансфицированные CAIX человека, собаки и мыши (CHO-huCA9 T04J-1/20 K1, CHO-dogCA9 T05J-9/20 K4, CHO-murCA9 T05J-3/20 K4), получают от InSCREENex (Germany).

Для радиоактивного мечения, 200 мкМ исходные растворы DPI-4452 и DPI-4501 готовят растворением в 0,1 М HEPES, делят на аликвоты и хранят при -20°C . Молярный избыток ЗВР-3565 используют в качестве блокирующего пептида для оценки неспецифического связывания в автордиографических исследованиях. ЗВР-3565 связывается с той же аффинностью, что и CAIX, и блокирует сайты связывания тестируемых соединений. В качестве блокирующего раствора готовят 10 мМ исходный раствор ЗВР-3565 путем растворения в ДМСО.

Таблица 48: Список тестируемых и эталонных соединений, формул последовательности и используемых металлов

ID соединения	Структура	Металл
DPI-4452	DOTA-PPAc-Q-[C(3MeBn)-EPD-Af3(Cpsu)-LTWSC]-NH ₂	(нет)
[^{111}In]In-DPI-4452	^{111}In -DOTA-PPAc-Q-[C(3MeBn)-EPD-Af3(Cpsu)-LTWSC]-NH ₂	^{111}In
DPI-4501	DOTA-Q-[C(3MeBn)-EPD-Aph(SaPr)-LTWSC]-NH ₂	(нет)
[^{111}In]In-DPI-4501	^{111}In -DOTA-Q-[C(3MeBn)-EPD-Aph(SaPr)-LTWSC]-NH ₂	^{111}In
ЗВР-3565	AcVY-[C(3MeBn)-EPDWLTWSC]-NH ₂	(нет)

Клетки CHO содержат в среде Хэма с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 100 ед/мл пенициллина и 0,1 мг/мл стрептомицина в стандартных условиях культивирования клеток. Клетки выращивают в непокрытых культуральных флаконах (150 см², Biochrom) до субконфлюентности, и затем разделяют в соотношении 1:2-1:3. Приблизительно за 24 часа до анализа, клетки отделяют путем инкубации с Аккутазой и осторожного постукивания по колбам. Отделившиеся клетки ресуспендируют в среде и собирают центрифугированием (300 g, 5 мин, КТ). Пеллеты клеток ресуспендируют в среде для культивирования клеток и подсчитывают с помощью счетчика частиц (CASY Model TT, Schärfe Systems, Germany). Концентрацию клеток доводят до 3×10^5 мл⁻¹ и 1000 мкл суспензии на лунку распределяют в покрытые поли-D-лизином 24-луночные планшеты с плоским прозрачным дном.

Радиомечение соединений осуществляют следующим образом. В начале синтеза,

объемы раствора радионуклида ($^{111}\text{InCl}_3$ в 20 мМ HCl), содержащего необходимое количество активности, смешивают с соответствующими объемами 200 мкМ исходных растворов DPI-4452 и DPI-4501 с получением удельной активности 45 МБк/нмоль. Затем добавляют 25 мг/мл метионина в 1 М натрий-ацетатном буфере, pH 5, до конечной концентрации 0,1 М ацетата натрия. Затем смесь нагревают до 80°C в течение 25 минут с последующим охлаждением в течение 5 минут. Наконец, добавляют 20 мкл раствора аскорбиновой кислоты с концентрацией 200 мг/мл, 2,5 мкл ДТРА с концентрацией 5 мг/мл и 2,5 мкл 5% TWEEN-20 на 100 мкл реакционной смеси, в результате чего получают концентрированный исследуемый раствор. Для контроля качества, аликвоту раствора для мечения разводят в соотношении 1:40 с 0,1% TWEEN-20 в 0,1 М натрий-ацетатном буфере, pH 5. Пять микролитров разбавленного раствора для мечения вводят в колонку Poroshell SB-C18 2,1×50 мм, 2,7 мкм. ВЭЖХ анализ проводят следующим образом: градиент А: H₂O, 0,1% TFA, градиент В: ацетонитрил (MeCN), градиент от 5% В до 70% В в течение 15 минут, скорость потока 0,5 мл/мин; детектор: NaI, DAD 215 нм. Пик, элюирующийся с мертвым объемом, представляет собой свободный радионуклид, пик, элюирующийся с временем удержания, специфичным для лиганда, определенным с помощью немеченого образца, представляет собой радиоактивно меченное соединение. Радиохимическая чистота (RCP) [^{111}In]In-DPI-4452 и [^{111}In]In-DPI-4501 по данным ВЭЖХ составляет $\geq 88\%$ и $\geq 86\%$, соответственно.

Оценку времени, необходимого для достижения равновесия на CHO-huCAIX и CHO-dgCAIX, проводят следующим образом. Исходный раствор ЗВР-3565 с концентрацией 10 мМ разводят средой для анализа (средой Хэма без добавок) для приготовления блокирующего рабочего раствора с концентрацией 8 мкМ. Смеси для радиоактивного мечения разводят аналитической средой для приготовления рабочих растворов радиолганда с концентрацией 160 нМ. Затем готовят разведением радиолгандов 1,6 и 3,2 нМ путем разведения рабочих растворов радиолгандов 1:100 и 1:50, соответственно, средой для анализа. Примерно через 24 часа после повторного посева (3×10^5 мл⁻¹ клеток на лунку) среду отсасывают, и клетки один раз промывают средой для анализа (700 мкл). Для определения общего связывания, в лунки в трех повторах добавляют 700 мкл среды связывания и 100 мкл разведений радиолгандов.

Для определения неспецифического связывания, в лунки в трех повторах добавляют 600 мкл среды связывания, 100 мкл 8 мкМ блокирующего раствора ЗВР-3565 и 100 мкл разведений радиолганда. Планшеты инкубируют в течение 1, 3, 6 и 8 часов при 37°C в стандартных условиях культивирования клеток (5% CO₂). По окончании времени инкубации, планшеты помещают на лед, одновременно отсасывая растворы радиолгандов. Затем клетки промывают ледяным PBS (0,5 мл, 1 мл, 1 мл). В каждую лунку добавляют 300 мкл буфера RIPA, содержащего PIC, и планшеты помещают на шейкер на 10 минут при температуре окружающей среды. 200 мкл клеточного лизата из каждой лунки переносят в пробирки для подсчета гамма-излучения (12×75 мм; например, VWR 212-1809 с крышками 217-7004). Связанную с ними радиоактивность подсчитывают

с помощью гамма-счетчика. Аликвоту каждого разведения радиолиганда включают в измерения гамма-счетчика, чтобы можно было определить их фактическую концентрацию.

Связывание радиолиганда при насыщении CHO-huCAIX и dgCAIX определяют следующим образом. Исходный раствор ЗВР-3565 с концентрацией 10 мМ разводят средой для анализа (средой Хэма без добавок) для приготовления блокирующего рабочего раствора с концентрацией 5 мкМ. Смеси для радиоактивного мечения разводят аналитической средой для приготовления рабочих растворов радиолиганда с концентрацией 160 нМ. Затем путем разведения рабочих растворов радиолигандов готовят следующие разведения радиолигандов аналитической средой: i) 80 нМ раствор радиолиганда ii) 40 нМ раствор радиолиганда iii) 20 нМ раствор радиолиганда iv) 10 нМ раствор радиолиганда v) 5,0 нМ раствор радиолиганда vi) 2,5 нМ раствор радиолиганда vii) 1,3 нМ раствор радиолиганда. Примерно через 24 часа после повторного посева (3×10^5 мл⁻¹ клеток на лунку) среду отсасывают, и клетки один раз промывают средой для анализа (1 мл). Для определения общего связывания, в лунки в трех повторах добавляют 700 мкл связывающей среды и 100 мкл разведений радиолигандов. Для определения неспецифического связывания, в лунки в трех повторах добавляют 600 мкл связывающей среды, 100 мкл 5 мкМ блокирующего раствора ЗВР-3565 и 100 мкл разведений радиолигандов для определения их неспецифического связывания с клетками. Планшеты инкубируют в течение 8 ч при 37°C в стандартных условиях культивирования клеток (5% CO₂). По окончании времени инкубации, планшеты помещают на лед, одновременно отсасывая растворы радиолигандов. Аликвоты 20 нМ супернатантов переносят во флаконы для ВЭЖХ для анализа стабильности радиолиганда в течение времени инкубации. Затем клетки промывают ледяным PBS (0,5 мл, 1 мл, 1 мл). В каждую лунку добавляют 300 мкл буфера RIPA, содержащего PIC, и планшеты помещают на шейкер на 10 минут при температуре окружающей среды. По 200 мкл клеточного лизата из каждой лунки переносят в пробирки для счета гамма-излучения. Связанную с ними радиоактивность подсчитывают с помощью гамма-счетчика и нормализуют по измеренной концентрации белка в каждой лунке (см. главу 6.3.7 Анализа белка ВСА). Аликвоту каждого разведения радиолиганда включают в измерения гамма-счетчика, чтобы можно было определить фактические концентрации радиолиганда в серии разведений.

Связывание радиолиганда при насыщении CHO-msCAIX определяют следующим образом. Исходный раствор ЗВР-3565 с концентрацией 10 мМ разводят средой для анализа (средой Хэма без добавок) для приготовления блокирующего рабочего раствора с концентрацией 5 мкМ. Смеси для радиоактивного мечения разводят аналитической средой для приготовления рабочих растворов радиолиганда с концентрацией 500 нМ. Затем готовят следующие разведения радиолиганда путем разведения рабочих растворов радиолиганда аналитической средой: i) 250 нМ раствор радиолиганда ii) 125 нМ раствор радиолиганда iii) 63 нМ раствор радиолиганда iv) 31 нМ раствор радиолиганда v) 16 нМ

раствор радиолиганда vi) 7,8 нМ раствор радиолиганда vii) 3,9 нМ раствор радиолиганда. Примерно через 24 часа после повторного посева (3×10^5 мл⁻¹ клеток на лунку) среду отсасывают и клетки один раз промывают средой для анализа (1 мл). Для определения общего связывания, в лунки в трех повторах добавляют 700 мкл связывающей среды и 100 мкл разведений радиолигандов. Для определения неспецифического связывания, в лунки в трех повторах добавляют 600 мкл связывающей среды, 100 мкл 5 мкМ блокирующего раствора ЗВР-3565 и 100 мкл разведений радиолигандов для определения их неспецифического связывания с клетками. Планшеты инкубируют в течение 8 ч при 37°C в стандартных условиях культивирования клеток (5% CO₂). По окончании времени инкубации, планшеты помещают на лед, одновременно отсасывая растворы радиолигандов. Затем клетки промывают ледяным PBS (0,5 мл, 1 мл, 1 мл). В каждую лунку добавляют 300 мкл буфера RIPA, содержащего PIC, и планшеты помещают на шейкер на 10 минут при температуре окружающей среды. По 200 мкл клеточного лизата из каждой лунки переносят в пробирки для счета гамма-излучения. Связанную с ними радиоактивность подсчитывают с помощью гамма-счетчика и нормализуют по измеренной концентрации белка в каждой лунке. Аликвоту каждого разведения радиолиганда включают в измерения гамма-счетчика, чтобы можно было определить фактические концентрации радиолиганда в серии разведений.

Концентрацию белка на лунку определяют с помощью анализа белка ВСА. С этой целью, 10 мкл каждого клеточного лизата переносят в 96-луночный микропланшет в двух повторах, после чего добавляют по 200 мкл рабочего раствора ВСА на лунку (микропланшетная процедура согласно инструкции производителя) и планшет помещают на шейкер для планшетов на 30 секунд. Затем планшет инкубируют при 37°C в течение 30 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды, измеряют поглощение при 562 нм на планшетном ридере для определения общего содержания белка в каждом образце.

Данные анализируют с помощью GraphPad Prism 8.3. Фактические концентрации радиолигандов в разведениях радиолигандов рассчитывают по следующему уравнению:

$c = \frac{\text{концентрация радиоактивности (имп/мин/мкл)}}{\text{удельная активность (имп/мин/фмоль)}}$

Для определения времени установления равновесия используют модель: Кинетика ассоциации - две и несколько конц. горячего. (Кинетика ассоциации при двух или нескольких концентрациях радиолиганда), которая дает соответствующие константы скорости ассоциации (k_{on}) и диссоциации (k_{off}). Затем время установления равновесия (t_{eq}) рассчитывают с использованием следующего уравнения (Hulme et al. *Br. J. Pharmacol.* 2010, 161, 1219-1237):

$$t_{eq} = 5 \times \ln 2 / k_{off}$$

Для определения равновесной константы диссоциации (K_d) и концентрации сайтов специфического связывания (B_{max}) используют модель: Один сайт - Всего, с учетом истощения лигандов. K_d , указанный в нМ, превращают в pK_d (отрицательный $\log K_d$ [M]).

Значение V_{\max} в имп/мин превращают в фмоль/мкг белка с использованием следующего уравнения:

$$V_{\max} \text{ (фмоль/мкг белка)} = V_{\max} \text{ (имп/мин)} / \{ \text{удельная активность (имп/фмоль)} \times \text{содержание белка (мкг белка)} \}$$

Результаты:

Стабильность обоих тестируемых соединений во время анализа связывания радиолиганда подтверждают анализом ВЭЖХ. С этой целью, аликвоты супернатанта удаляют для контроля качества в конце времени инкубации после процедуры анализа.

После измерения константы скорости диссоциации k_{off} и времени установления равновесия t_{eq} (Таблица 49), время инкубации для определения равновесной константы диссоциации (K_d) на CAIX человека, собаки и мыши [^{111}In]In-DPI-4452 и [^{111}In]In-DPI-4501 устанавливаются как 8 ч.

Таблица 49: Константы скорости диссоциации и расчетное время установления равновесия

	CHO-huCAIX		CHO-dgCAIX	
	k_{off} (мин $^{-1}$)	t_{eq} (ч)	k_{off} (мин $^{-1}$)	t_{eq} (ч)
[^{111}In]In-DPI-4452	$5,9 \times 10^{-3}$	9,8	$5,89 \times 10^{-3}$	9,9
[^{111}In]In-DPI-4501	$7,2 \times 10^{-3}$	8,0	$9,6 \times 10^{-3}$	6,0

Для определения равновесных констант диссоциации (K_d), общую, а также неспецифически связанную фракцию радиолиганда, представляющего интерес, для клеток CHO, экспрессирующих CAIX от разных видов, строят в зависимости от исходной концентрации радиолиганда. Поскольку данные [^{111}In]In-DPI-4501 не показывают ожидаемого характера связывания при насыщении при двух самых высоких концентрациях (10 нМ и 20 нМ), только шесть нижних концентраций (0,16-5,0 нМ) используют для анализа данных CHO-huCAIX и CHO-dgCAIX для обоих тестируемых соединений. Поскольку модель Один сайт - Всего в GraphPad Prism, учитывающую истощение лигандов, используют для анализа всех кривых связывания насыщения поскольку истощение радиолигандов в CHO-huCAIX и CHO-dgCAIX является значительным (до 64%) и обеспечивает равновесную константу диссоциации (K_d), а также концентрацию сайтов специфического связывания (V_{\max}). Связывание тестируемых соединений с CHO-msCAIX является низким и не блокируется или блокируется лишь частично.

В Таблице 50 и Таблице 51 суммированы равновесные константы диссоциации (pK_d), а также концентрации сайтов специфического связывания (V_{\max}) на клетках CHO, экспрессирующих CAIX человека, собаки и мыши, для соединений [^{111}In]In-DPI-4452 и [^{111}B]B-DPI-4501. Два независимых эксперимента проводят с CHO-huCAIX и CHO-dgCAIX и один эксперимент с CHO-msCAIX.

Таблица 50: значения pK_d и V_{\max} для [^{111}In]In-DPI-4452

Клеточная линия	CHO-huCAIX	CHO-dgCAIX	CHO-msCAIX
-----------------	------------	------------	------------

pKd	9,7	9,7	7,2
pKd	9,3	9,5	н.о.
Среднее pKd ± СО	9,5 ± 0,2	9,6 ± 0,1	7,2
V _{max} [фмоль/мкг белка]	12,3	9,0	5,6
V _{max} [фмоль/мкг белка]	13,3	9,6	н.о.
Среднее V_{max} [фмоль/мкг белка]	12,8 ± 0,5	9,3 ± 0,3	5,6

Таблица 51: значения pK_d и V_{max} для [¹¹¹In]In-DPI-4501

Клеточная линия	СНО-huCAIX	СНО-dgCAIX	СНО-msCAIX
pKd	9,8	9,6	7,9
pKd	9,4	9,3	н.о.
Среднее pKd ± СО	9,6 ± 0,2	9,4 ± 0,1	7,9
V _{max} [фмоль/мкг белка]	6,4	3,3	2,1
V _{max} [фмоль/мкг белка]	8,8	6,1	н.о.
Среднее V_{max} [фмоль/мкг белка]	7,6 ± 1,2	4,7 ± 1,4	2,1

Закключение:

Соединения [¹¹¹In]In-DPI-4452 и [¹¹¹In]In-DPI-4501 являются сильными связывающими агентами CAIX человека и собаки, экспрессируемой в клетках СНО, демонстрируя субнаномолярные константы диссоциации (pK_d >9). Для обоих соединений, аффинность связывания с CAIX человека и собаки является сопоставимой, что делает собаку подходящим видом для доклинических токсикологических исследований, в которых необходимо оценить побочные эффекты, опосредованные специфическим и неспецифическим связыванием кандидата на разработку. Напротив, константы диссоциации CAIX мыши примерно на две величины выше по сравнению с CAIX человека, что дисквалифицирует мышь как подходящий вид для доклинических токсикологических исследований. Более того, связывание тестируемых соединений с СНО-msCAIX является в значительной степени неспецифичным, о чем свидетельствует номинальная степень блокирования, достижимая путем добавления избытка немеченого соединения.

Пример 29: Исследование определения диапазона доз при внутривенном введении

DPI-4452 вводят путем внутривенной (в/в) болюсной инъекции самцам собак породы бигль в возрастающих дозах 25, 80, 400 и 800 мкг/кг/день одной группе из двух собак в виде одной однократной дозы с последующим 3-дневным периодом вымывания.

Оценивают следующие параметры и конечные точки: смертность, клинические наблюдения, массу тела, потребление пищи, местные реакции, параметры клинической патологии (гематологию, коагуляцию и клиническую химию), вес органов и

макроскопические исследования. У обоих животных берут пробы на токсикокинетику (ТК) при каждом введении дозы (т.е. в 1 день, 5 день, 9 день и 13 день): перед введением дозы, через 15 минут, 30 минут, 1 час, 6 часов и 24 часа. Образцы крови собирают в пробирки с K_2EDTA . Плазму готовят центрифугированием (2500 g, 10 минут, $+4^\circ C$) в течение 1 часа после сбора, затем замораживают в течение 1 часа после центрифугирования и хранят при $-80^\circ C$. Количественное определение концентрации DPI-4452 в образцах плазмы собак проводят с использованием DPI-4501, аналогового соединения, в качестве внутреннего стандарта, и с использованием твердофазной экстракции с последующим анализом жидкостной хроматографией - масс-спектрометрией высокого разрешения (ЖХ - МСВР) (диапазон количественного определения от 2,00 нг/мл до 1000 нг/мл). Хроматографическое разделение осуществляют с использованием системы Waters Acquity UPLC с колонкой Waters Acquity HSS T3 C18 2,1x50 мм, 1,8 мкм. Хроматографию проводят при $50^\circ C$ со скоростью потока 0,7 мл/мин с использованием подвижной фазы, состоящей из А: ацетонитрила и В: 1% муравьиной кислоты в воде, в соответствии со следующим линейным градиентом: 0-0,1 мин: 90% В; 0,1-4,1 мин: от 90% В до 74% В; 4,1-4,2 мин: от 74% В до 5% В; 4,2-4,6 мин: 5% В; 4,6-4,7 мин: от 5% В до 90% В; 4,7-5,1 мин; 90% В. Обнаружение осуществляют с использованием TOF-масс-спектрометра Sciex API6600. Токсикокинетические параметры оценивают по данным зависимости концентрации от времени с использованием фармакокинетического программного обеспечения Phoenix (версия 6.4, Certara LP). Для оценки параметров используют некомпартментный подход, соответствующий болюсному внутривенному введению.

Введение до 800 мкг/кг хорошо переносится системно и местно. Ни прижизненные параметры, ни параметры клинической патологии не затронуты. Кроме того, при вскрытии не отмечено никаких макроскопических наблюдений. Параметры ТК представлены в Таблице 52. Данные свидетельствуют о том, что воздействие увеличивается более чем пропорционально дозе (Фиг. 41). В заключение следует отметить, что дозы до 800 мкг/кг/день переносились.

Таблица 52 - Средние токсикокинетические параметры DPI-4452 в плазме собаки (n=2)

Период	Уровень дозы (мг/кг)	AUC_{last} (ч х нг/мл)	Доза-нормализованная AUC_{last}	C_{15min} (нг/мл)	t_{last} (ч)	CL (мл/мин/кг)	V_{ss} (л/кг)	$t_{1/2}$ (ч)
День 1	0-025	34,0	1,36	46,8	1; 1	11,7	0,22	0,25
День 5	0,08	117	1,46	156	1; 1	н.п.	н.п.	н.п.

День 9	0,4	926	2,31	880	1; 6	6,83	0,24	0,49
День 13	0,8	3530	4,42	2000	3,2; 6	3,52	0,32	0,88

AUC_{last} =площадь под кривой концентрация в плазме-время до последнего образца, Доза-нормализованная AUC_{last} =показанная AUC_{last} , деленная на уровень дозы в мкг/кг, CL=клиренс, $C_{15мин}$ =измеренная концентрация через 15 мин после инъекции, н.п.=не применяется, $t_{1/2}$ =период полураспада, t_{last} =время до последней измеримой концентрации, V_{ss} =объем распределения в стабильном состоянии.

Пример 30: Расширенное исследование токсичности при однократном введении, включая конечные точки фармакологической безопасности при внутривенном болюсном введении

В этом GLP-комплаентном исследовании, DPI-4452 вводят в виде расширенной однократной в/в дозы собакам породы бигль, включая конечные точки фармакологической безопасности 16, 80 или 400 мкг/кг в 2 подгруппах, как описано в Таблице 53.

Таблица 53 - Дизайн эксперимента расширенного исследования токсичности при однократном введении на собаках породы бигль

Номер групп ы	Тестируе мый материал	Уровень дозы (мкг/кг)	Количество и пол животных	
			Подгруппа А: FOB и Токсикокинетика	Подгруппа В: Внешняя телеметрия
			Раннее терминальное умерщвление, 2 день	Позднее терминальное умерщвление, 16 день
1	Контроль	0	3М+3F	2М+2F
2	DPI-4452	16	3М+3F	2М+2F
3	DPI-4452	80	3М+3F	2М+2F
4	DPI-4452	400	3М+3F	2М+2F

М=самец, F=самка, FOB=Набор функциональных тестов

Оценивают следующие параметры и конечные точки: смертность, клинические наблюдения, масса тела, потребление пищи, температура тела, местные реакции, офтальмология, параметры клинической патологии (гематология, коагуляция, клиническая биохимия и анализ мочи), конечные точки фармакологической безопасности сердечно-сосудистой и респираторной системы вместе с оценкой FOB, вес органов, макроскопические и микроскопические исследования, и параметры ТК. У животных из подгруппы А (3 самца и 3 самки на группу) берут пробы на токсикокинетику (ТК): до введения дозы, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа и 6 часов. Образцы крови собирают в пробирки с K_2EDTA . Плазму готовят центрифугированием (2500 g, 10 минут, $+4^{\circ}C$) в течение 1 часа после сбора, затем замораживают в течение 1 часа после

центрифугирования и хранят при -80°C . Количественное определение концентрации DPI-4452 в образцах плазмы собак проводят с использованием ($^{13}\text{C}_6$ - ^{15}N)-DPI-4452 в качестве внутреннего стандарта и с использованием твердофазной экстракции с последующим анализом жидкостной хроматографией - масс-спектрометрией высокого разрешения (ЖХ-МСВР) (нижний предел количественного определения: 1 нг/мл). Хроматографическое разделение осуществляют с использованием системы Waters Acquity UPLC с колонкой Waters Acquity HSS T3 C18 2,1x50 мм, 1,8 мкм. Хроматографию проводят при 50°C со скоростью потока 0,7 мл/мин с использованием подвижной фазы, состоящей из А: 1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и В: 1% муравьиной кислоты в воде, в соответствии со следующим линейным градиентом: 0-0,1 мин: 90% В; 0,1-4,1 мин: от 90% В до 74% В; 4,1-4,2 мин: от 74% В до 5% В; 4,2-4,6 мин: 5% В; 4,6-4,7 мин: от 5% В до 90% В; 4,7-5,1 мин; 90% В. Обнаружение осуществляют с использованием TOF-масс-спектрометра Sciex API6600. Токсикокинетические параметры оценивают по данным зависимости концентрации от времени с использованием фармакокинетического программного обеспечения Phoenix (версия 6.4, Certara LP). Для оценки параметров используют некомпартментный подход, соответствующий болюсному внутривенному введению.

В ходе исследования не происходят внеплановые смерти, и не наблюдается никаких клинических признаков или местных реакций, связанных с лечением DPI-4452. Лечение тестируемым препаратом не влияет на массу тела, прибавку веса и потребление пищи. Аналогичным образом, при офтальмологическом осмотре, анализе мочи, биохимии крови, коагуляции и гематологических исследованиях не зарегистрировано никаких отклонений, связанных с лечением. Нет никаких связанных с ним изменений массы органов, и макроскопических и микроскопических наблюдений при ранних и поздних аутопсиях. Внешнюю телеметрию с рубашкой используют для оценки потенциальных сердечно-сосудистых и респираторных эффектов в подгруппе В. Записи кардиореспираторной телеметрии выполняют во время предварительного теста, в 1 и 14 дни. Параметры электрокардиограммы (ЭКГ) (частота сердечных сокращений, продолжительность интервала PQ, продолжительность комплекса QRS) и продолжительность интервала QT) непрерывно собирают после введения дозы в течение 10-минутных периодов до 6 часов и в течение 15-минутных периодов до 24 часов. Для коррекции влияния частоты сердечных сокращений используют способ коррекции QT Миядзаки (Miyazaki, H. & Tagawa, M. *Japanese Association for Laboratory Animal Science* 2002, 51, 465-75). Отклонения ЭКГ проверяют в течение одной минуты перед введением дозы, примерно T_{max} (5, 15 и 30 минут) и через 24 часа после введения тестируемого соединения. Параметры артериального давления (систолическое и диастолическое артериальное давление и среднее артериальное давление) измеряют непрерывно в течение последовательных 30-минутных периодов перед введением дозы и в течение 6 часов после введения дозы, а также в течение последовательных 60-минутных периодов вплоть до 24 часов после введения дозы. Частоту дыхания контролируют во время предварительного теста, в 1 день и 14 день через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 и 24 часа. Никакого

соответствующего влияния на сердечно-сосудистые или респираторные параметры, включая частоту сердечных сокращений, артериальное давление, параметры ЭКГ, качественные отклонения или частоту дыхания, при любой дозе или моменте времени не наблюдается. Потенциальное воздействие на параметры центральной нервной системы оценивают в условиях ограничения и отсутствия ограничений с использованием FOB в подгруппе А. Неврологические, вегетативные и поведенческие исследования проводят перед тестом, перед введением дозы и через 1 час после введения дозы в 1 день. Никакого воздействия на центральную нервную систему, включая неврологическую, вегетативную и поведенческую сферы, не наблюдают.

Параметры ТК DPI-4452 суммированы в таблице 54. Никакой заметной разницы в воздействии DPI-4452 не наблюдают между самцами и самками собак при всех уровнях дозы. Очевидное, более чем пропорциональное дозе увеличение площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) наблюдают между низкими и промежуточными уровнями дозы (по крайней мере, частично объясняется меньшим количеством количественных точек при низкой дозе), тогда как пропорциональное дозе увеличение AUC наблюдают между средними и высокими уровнями дозы (Фиг. 42).

В заключение следует отметить, что однократная в/в болюсная инъекция DPI-4452 в дозе до 400 мкг/кг хорошо переносится собаками. При клинической патологии, гистопатологии, оценке FOB и оценке фармакологической безопасности сердечно-сосудистой и респираторной системы не обнаружено никаких результатов, связанных с лечением. На основании этих результатов, NOAEL принимают на уровне 400 мкг/кг. По данным NOAEL, средние значения AUC_{last} составляют 854 и 771 нг.ч/мл для самцов и самок, соответственно. NOAEL для собаки, составляющий 400 мкг/кг, соответствует эквивалентной дозе для человека 13,3 мг, учитывая человека весом 60 кг. Поскольку общая доза по массе лиганда составит 500 мкг на пациента, NOAEL более чем в 25 раз превышает прогнозируемую дозу для человека.

Таблица 54 - Сводка (среднее ± СО; n=3) токсикокинетических параметров DPI-4452 после однократной в/в болюсной инъекции DPI-4452 в дозе 16, 80 или 400 мкг/кг самцам и самкам собак породы бигль

Пол	C _{5мин} (нг/мл)	t _{last} [*] (ч)	AUC _{last} (ч.нг/мл)	AUC _{last} /Доза (ч.нг/мл)/ (мкг/кг)	t _{1/2} [*] (ч)	CL (мл/мин/ кг)	V _{ss} (л/кг)
Уровень дозы: 16 мкг/кг							
Самка	37,7 (6,83)	1 [1-1]	12,4 (2,13)	0,774 (0,133)	0,239	21,2 (4,0)	0,30 (0,06)
Самец	43,5 (2,75)	1 [1-1]	14,0 (1,29)	0,873 (0,0806)	0,259	18,3 (1,9)	0,26 (0,04)
F/M	н.п.	н.п.	1,13	н.п.	н.п.	н.п.	н.п.

Пол	$C_{5\text{мин}}$ (нг/мл)	t_{last}^* (ч)	AUC_{last} (ч.нг/мл)	$AUC_{\text{last}}/\text{Доза}$ (ч.нг/мл)/ (мкг/кг)	$t_{1/2}^*$ (ч)	CL (мл/мин/ кг)	Vss (л/кг)
Уровень дозы: 16 мкг/кг							
Уровень дозы: 80 мг/кг							
Самка	346 (34,8)	3 [2-3]	144 (15,3)	1,80 (0,192)	0,386	9,27 (1,0)	0,21 (0-02)
Самец	332 (14,7)	2 [2-3]	132 (5,49)	1,65 (0,0687)	0,361	10,1 (0,4)	0,21 (0,01)
F/M	н.п.	н.п.	0,917	н.п.	н.п.	н.п.	н.п.
Уровень дозы: 400 мг/кг							
Самка	1760 (180)	3 [3-3]	771 (40,6)	1,93 (0,101)	0,363	8,63 (0,4)	0,19 (0-02)
Самец	1840 (257)	3 [3-3]	854 (120)	2,13 (0,300)	0,395	7,88 (1,0)	0,19 (0-02)
F/M	н.п.	н.п.	1,11	н.д.	н.п.	н.п.	н.п.

AUC_{last} =площадь под кривой концентрация в плазме-время до последнего образца, н.п.=не применяется, CO=стандартное отклонение, $C_{5\text{мин}}$ =измеренная концентрация через 5 мин после инъекции, F/M=отношение AUC Самки-к-Самцу, t_{last} =время до последней измеримой концентрации.

* Медиана [Min-Max] для t_{last} , гармоническое среднее для $t_{1/2}$.

Пример 31: Фармакокинетическая характеристика у здоровых мышей

Фармакокинетику DPI-4452 после однократного внутривенного (в/в) введения исследуют на здоровых мышах. DPI-4452 вводят самцам мышей CD-1 в/в в дозах 0,7 и 5,5 мг/кг. Образцы плазмы и мочи, собранные после введения дозы, анализируют с использованием способа анализа ЖХ-МСВР (жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения). Значения концентрации используют для фармакокинетических расчетов.

DPI-4452 составляют в 0,1 М HEPES, pH 7,1, в конечных концентрациях 0,35 и 2,75 мг/мл для дозирования 0,7 и 5,5 мг/кг, соответственно. Самцам мышей CD-1 (3 животных на момент времени и на уровень дозы; общая масса тела 28,2-37,6 г) вводят внутривенно в хвостовую вену в объеме дозирования 2 мл/кг. Образцы крови собирают в пробирки K_2EDTA через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов, и мочу собирают через 8 часов после введения дозы. Образцы крови хранят на влажном льду до отделения плазмы центрифугированием при комнатной температуре; 10 минут; 2500 G, которое проводят в течение 60 мин после отбора проб. Образцы плазмы переносят в пластиковые пробирки, замораживают и хранят при температуре -80°C до проведения анализа.

Образцы плазмы и мочи анализируют с помощью ЖХ-МСВР после твердофазной экстракции с использованием внутреннего стандарта, меченного стабильным изотопом ($^{13}\text{C}_6$, ^{15}N -DPI-4452). Хроматографическое разделение проводят на колонке Waters Acquity HSS T3 C18 2,1x50 мм, 1,8 мкм. Обнаружение осуществляют на TOF масс-спектрометре Sciex API6600. Нижний предел количественного определения составляет 1,00 нг/мл в плазме и моче.

Некомпаратментный (NCA) фармакокинетический анализ данных концентрации в плазме проводят с использованием программного обеспечения Phoenix 64 WinNonlin (сборка 8.3.3.33). Для всех животных используют номинальные дозы. Период полувыведения конечной фазы ($T_{1/2}$) рассчитывают с помощью регрессионного анализа наименьших квадратов конечной линейной части логарифмической кривой концентрация-время. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) определяют с помощью линейного правила трапеций для возрастающих значений и логарифмического правила трапеций для уменьшения значений до последней измеримой концентрации.

Результаты:

После в/в введения DPI-4452 в дозе 0,7 мг/кг концентрации в плазме снижаются очевидно двухфазным образом с конечным периодом полувыведения 0,280 часа. Системное воздействие, измеренное с помощью $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$, составляет 424 ч*нг/мл. Клиренс (CL) и объем распределения (V_d) составляют 27,5 мл/мин/кг и 0,408 л/кг, соответственно. В среднем, 3,57% введенной дозы DPI-4452 выводится из мочи в неизменном виде в течение 8 часов.

После в/в введения DPI-4452 в дозе 5,5 мг/кг концентрации в плазме снижаются очевидно двухфазным образом с конечным периодом полувыведения 0,465 часа. Системное воздействие, измеренное по $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$, составляет 2820 ч*нг/мл. Клиренс (CL) и объем распределения (V_d) составляют 32,5 мл/мин/кг и 0,455 л/кг, соответственно. В среднем, 8,89% введенной дозы DPI-4452 выводится из мочи в неизменном виде в течение 8 часов.

Пример 32: Фармакокинетическая характеристика у здоровых собак.

Фармакокинетику DPI-4452 после однократного внутривенного (в/в) введения исследуют на здоровых собаках. DPI-4452 вводят самцам собак породы бигль в/в в дозах 0,1 и 0,8 мг/кг. Образцы плазмы и мочи, собранные после введения дозы, анализируют с использованием способа анализа ЖХ-МСВР (жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения). Значения концентрации используют для фармакокинетических расчетов.

DPI 4452 составляют в 0,1 М HEPES, pH 7,0, в конечных концентрациях 0,05 и 0,4 мг/мл для дозирования 0,1 и 0,8 мг/кг, соответственно. Самцам собакам породы бигль (3 животных на уровень дозы; общая масса тела от 8,9 до 12,4 кг) вводят внутривенно (болюсно) в объеме дозирования 2 мл/кг. Образцы крови собирают в пробирки K_2EDTA через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 24 часа, и мочу собирают

в течение 24 часов после введения дозы. Образцы крови хранят на влажном льду до отделения плазмы центрифугированием в течение 60 мин после забора. Образцы плазмы переносят в пластиковые пробирки, замораживают и хранят при -80°C до анализа.

Образцы плазмы и мочи анализируют с помощью ЖХ-МСВР после твердофазной экстракции с использованием DPI-4501 в качестве внутреннего стандарта. Хроматографическое разделение проводят на колонке Waters Acquity HSS T3 C18 2,1x50 мм, 1,8 мкм. Обнаружение осуществляют на TOF масс-спектрометре Sciex API6600. Нижний предел количественного определения составляет 2,00 нг/мл в плазме и моче.

НСА фармакокинетический анализ данных концентрации в плазме проводят с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3. Для всех животных используют номинальные дозы. Период полувыведения конечной фазы ($T_{1/2}$) рассчитывают с помощью регрессионного анализа наименьших квадратов конечной линейной части логарифмической кривой концентрация-время. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) определяют с помощью линейного правила трапеций для возрастающих значений и логарифмического правила трапеций для уменьшения значений до последней измеримой концентрации.

Результаты:

Концентрацию DPI-4452 в плазме можно определить количественно через 2 ч и 4 ч после в/в введения в дозах 0,1 и 0,8 мг/кг, соответственно.

Системное воздействие, измеренное по C_{\max} и AUC_{inf} после внутривенного введения в дозе 0,1 мг/кг составляет 377 нг/мл и 133 ч*нг/мл.

Системное воздействие, измеренное по C_{\max} и AUC_{inf} после внутривенного введения в дозе 0,8 мг/кг составляет 4430 нг/мл и 1760 ч*нг/мл.

После в/в введения в дозе 0,1 мг/кг, DPI-4452 демонстрирует низкую вариабельность между животными. Клиренс составляет 12,7 мл/мин/кг и объем распределения составляет 0,26 л/кг, конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 0,38 часа.

После в/в введения в дозе 0,8 мг/кг DPI-4452 демонстрирует низкую вариабельность между животными. Клиренс составляет 7,6 мл/мин/кг и объем распределения составляет 0,19 л/кг, конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 0,48 часа.

Среднее количество неизмененного DPI-4452, выведенного с мочой после внутривенного введения в дозе 0,1 мг/кг, составляет 26,8 нг/мл, что соответствует 0,29% дозы, выведенной в неизмененном виде. Это дает расчетный почечный клиренс 34,4 мкл/мин/кг.

Среднее количество неизмененного DPI-4452, выведенного с мочой после внутривенного введения в дозе 0,8 мг/кг, составляет 191 нг/мл, что соответствует 0,14% дозы, выведенной в неизмененном виде. Это дает расчетный почечный клиренс 11,4 мкл/мин/кг.

Пример 33: Аллометрия и прогноз воздействия на человека и ФК параметров

На основании имеющихся ФК данных мышей и собак, ФК параметры человека (CL, V_d и $T_{1/2}$) для DPI-4452 прогнозируют с помощью аллометрии (Zou P *et al.*, AAPS Journal, 14:262-281 (2012)). Из множества CL, V_d и $T_{1/2}$, определенных в исследованиях на животных, сохраняют самые высокие и самые низкие значения для каждого вида, и проводят аллометрию для всех комбинаций, чтобы получить диапазон для каждого предсказанного ФК параметра человека. Получают следующие спрогнозированные ФК параметры человека: клиренс (CL) 3,57-13,0 мл/мин/кг; объем распределения (V_d) 189-455 мл/кг; терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) 0,17-1,47 ч.

Моделирование ФК профилей человека проводят с помощью программного обеспечения PK Tool с открытым исходным кодом для оценки значения для $C_{5\text{мин}}$, концентрации DPI-4452 в плазме у людей через 5 минут после введения дозы (практическое значение C_{max} после в/в введения), после однократной внутривенной дозы 250 мкг. С недостающими входными параметрами обращаются следующим образом. Что касается отношения концентрации в крови:плазме, рассматривают частые значения по умолчанию 1,0 и 0,8, которые не влияют на выходные данные, поэтому их оставляют равными 1,0. Связывание с белками плазмы: свободная фракция $f_{\text{св}}$ 1 рассматривается для оценки самых высоких значений $C_{5\text{мин}}$.

Получают следующую прогнозируемую максимальную концентрацию для человека: $C_{5\text{мин}}$ 7,91-19,0 нг/мл после внутривенного введения дозы 250 мкг; 15,8-38,0 нг/мл после внутривенного введения дозы 500 мкг (при условии линейности дозы между 250 и 500 мкг).

Пример 34. Эффективность ^{225}Ac -DPI-4452 *in vivo* на мышинных моделях ксенотрансплантатов линий раковых клеток человека HT-29 (CRC) и SK-RC-52 (ccRCC)

Линию клеток колоректального рака человека HT-29 культивируют в модифицированной среде Маккоя 5а, дополненной 10% FBS+1% Pen/Strep, и линию клеток светлоклеточного рака почек человека SK-RC-52 культивируют в среде RPMI-1640 GlutaMax-I с добавлением 10% FBS+1% Pen/Strep.

2×10^6 клеток суспендируют в 100 мкл PBS и Матригеле (1:1) и подкожно имплантируют в шею анестезированных самок голых мышей NMRI с иммунодефицитом. Объем опухоли ($0,52 \times (\text{длина} \times \text{ширина}^2)$) и вес животного контролируют два раза в неделю до 42 дней после начала лечения. Животных гуманно подвергают эвтаназии путем смещения шейных позвонков в заранее определенные конечные точки исследования или гуманные конечные точки.

Животных произвольно распределяют на равные группы в зависимости от объема опухоли и массы тела. Лечение начинают при среднем групповом объеме опухоли 140-180 мм³ и вводят внутривенно в хвостовую вену в объеме дозирования 100 мкл.

Группы лечения состоят из 10 мышей на группу для HT-29 и по 7 мышей на группу для SK-RC-52. Для обеих моделей, группы лечения получают однократное введение в первый день либо А) носителя, В) 15 кБк ^{225}Ac -DPI-4452, С) 45 кБк ^{225}Ac -DPI-4452 или D)

135 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$. Сателлитная группа из 5 мышей (группа E) получает однократное введение в первый день 15 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ и оценивают поглощение радиоактивности (в % от инъецированной дозы/грамм ткани) в опухоли, почках, желудке, тонкой кишке и толстой кишке через 4 ч после введения в автоматическом гамма-счетчике (Hidex Auto Gamma Counter) в течение 60 секунд после достижения векового радиоактивного равновесия.

Для обеих моделей, забор крови для гематологических исследований проводят у всех животных в группе A-D в день исследования -1, 14 и в конце исследования. Каждую мышь фиксируют и берут 200 мкл крови из подъязычной или яремной вены в пробирки с EDTA и анализируют в день отбора проб на гематологическом анализаторе ProCyte Dx с настройками для мышей.

Кроме того, для обеих моделей на 14 день исследования избыток крови из гематологического анализа центрифугируют и получают плазму (центрифугирование при 2000 g в течение 10 минут при 4°C в пробирках с EDTA). Плазму анализируют на концентрацию креатинина и мочевины с использованием прибора KONELAB PRIME 30i (Thermo Fisher Scientific).

Все обработки $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ хорошо переносятся обеими моделями. Заметного влияния терапии на уровень эритроцитов и тромбоцитов не наблюдается. Уровни лейкоцитов (WBC), лимфоцитов и нейтрофилов временно повышаются после начала лечения для модели SK-RC-52 на 14 день исследования, но не для модели HT-29. Для обеих моделей опухолей, значения креатинина слегка повышены у животных, которым вводят $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ (135 кБк), по сравнению с животными, которым вводят носитель. Для обеих моделей опухолей не наблюдают различий в уровнях мочевины между группами лечения.

Для модели HT-29, животные, получающие 45 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ или 135 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$, имеют значительно меньший объем опухоли по сравнению с контрольной группой носителя на 14 день исследования ($p < 0,05$, обычный однофакторный ANOVA, с поправкой на множественные сравнения с использованием Даннетта). Для модели SK-RC-52, все группы лечения имеют значительно меньший объем опухоли по сравнению с носителем на 14 день исследования ($p < 0,001$, обычный однофакторный ANOVA, с поправкой на множественные сравнения с использованием Даннетта).

Сравнение групп лечения в обеих моделях на 14 и 25 день исследования показывает, что животные, получающие 45 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ или 135 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$, имеют значительно меньший объем опухоли по сравнению с животными, получающими 15 кБк $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ (односторонний ANOVA, с поправкой на множественные сравнения с использованием Тьюки).

У животных-сателлитов, поглощение опухолью через 4 часа после введения $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ (15 кБк) почти в четыре раза выше в модели опухоли SK-RC-52 ($39,1 \pm 1,6\%$ ИД/г) по сравнению с моделью опухоли HT-29 ($11,3 \pm 1,3\%$ ИД/г). Поглощение почками составляет $7,9 \pm 1,3$ и $4,9 \pm 0,2\%$ ИД/г для $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ (15 кБк) для моделей HT-29 и SK-

RC-52, соответственно. В обеих моделях, в толстой, тонкой кишке и желудке поглощение составляет менее 1,1% ИД/г.

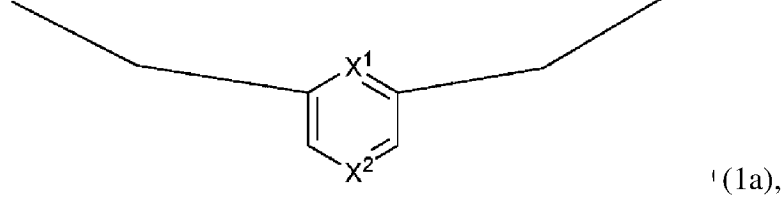
Результаты показаны на **Фигурах 46-53**.

Раскрытие каждой и любых ссылок, приведенных в настоящем документе, включено в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее пептид, выбранный из группы, состоящей из циклического пептида формулы (1a)

Y-Хаа1-Хаа2-Хаа3-Хаа4-Хаа5-Хаа6-Хаа7-Хаа8-Хаа9-Хаа10-Хаа11-Хаа12



где, в формуле (1a), пептидная последовательность изображена слева-направо в направлении от N-конца к C-концу, и

Y

(i) представляет собой N-концевую группу модификации A выбранную из группы, состоящей из R^{0a} -SO₂-, R^{0a} -CO-, R^{0a} -NH-CO-, где R^{0a} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила,

или

(ii) содержит эффектор E1, такой как хелатор, где эффектор E1 ковалентно связан с Хаа1, если Хаа1 присутствует, или с Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует, или с Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют,

или

(iii) представляет собой Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и эффектор E1, такой как хелатор, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает эффектор E1 с Хаа1, если Хаа1 присутствует, или с Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует, или с Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют;

Хаа1 либо присутствует, либо отсутствует, и если присутствует, представляет собой остаток алифатической или полярной L-аминокислоты;

Хаа2 либо присутствует, либо отсутствует, где

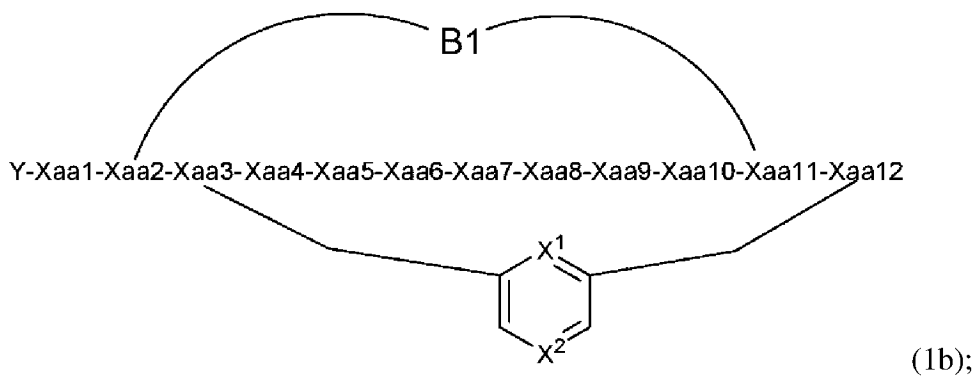
если Хаа2 отсутствует, Хаа1 также отсутствует и,

если Хаа2 присутствует,

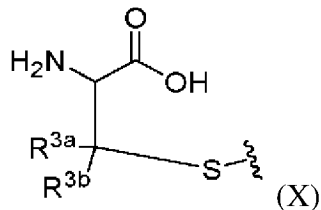
(i) Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, которая необязательно N-метилирована на α-атоме азота,

или,

(ii) Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α-C атому, функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α-C атому, функциональную группу FG2, где образуется бициклический пептид формулы (1b):



Xaa3 представляет собой остаток α -аминокислоты формулы (X)



где

R^{3a} и R^{3b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 ; и

Xaa3 предпочтительно представляет собой остаток L- α -аминокислоты, такой как Cys;

Xaa4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, которая необязательно N-метилирована на α -атоме азота;

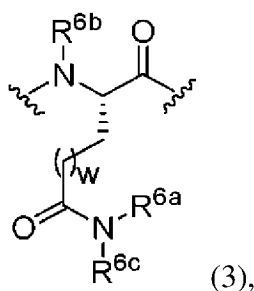
Xaa5 представляет собой остаток аминокислоты, который необязательно связан с Z3, где Xaa5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из N-(C_1 - C_6)алкилглицина, Gly, D- α -аминокислоты и α,α -диалкиламинокислоты,

где если Xaa5 содержит Z3,

(i) Z3 представляет собой эффектор E3, такой как хелатор, и Xaa5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты выбранный из группы, состоящей из 4-аминобутил-глицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap], и эффектор E3 присоединен к атому N, отличному от α -атома азота любого из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap, или

(ii) Z3 содержит эффектор E3, такой как хелатор и линкерный фрагмент L3, Xaa5 предпочтительно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap, и линкерный фрагмент L3 присоединен к атому N, отличному от α -атома азота любого из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap;

Xaa6 (i) представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из полярной L- α -аминокислоты, ароматической L- α -аминокислоты, алифатической L- α -аминокислоты, S-алкилированного цистеина, окисленной формы S-алкилированного цистеина и остатка аминокислоты по формуле (3):



где

R^{6a} выбран из группы, состоящей из H фрагмента, содержащего $-(C_5-C_{10})$ арил, (C_1-C_8) алкил и (C_1-C_5) алкил- (C_5-C_{10}) арил,

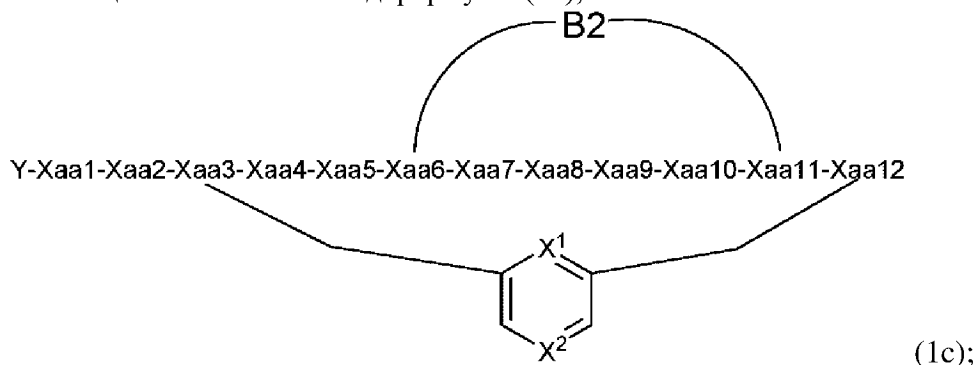
R^{6b} выбран из группы, состоящей из H или метила,

R^{6c} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, и

w равен 0 или 1,

или

(ii) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4, где образуется бициклический пептид формулы (1c),



Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из ароматической аминокислоты, такой как гетероароматическая L- α -аминокислота и замещенная ароматическая аминокислота, такая как замещенная гетероароматическая L- α -аминокислота;

Хаа8 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из L- α -аминокислоты и циклической α,α -диалкиламинокислоты;

Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты;

Хаа10 представляет собой остаток гетероароматической L- α -аминокислоты;

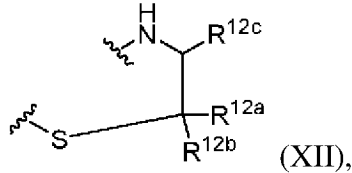
Хаа11 (i) представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты, где L- α -аминокислота необязательно связана с Z4, где Z4 содержит эффектор E4, такой как хелатор, и линкерный фрагмент L4, или

(ii) представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к

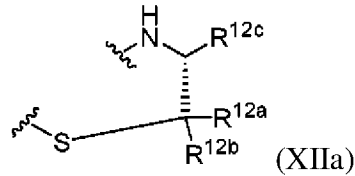
аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG2 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Xaa2, или

(iii) представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG4 образующую ковалентную связь В2 с функциональной группой FG3 Xaa6;

Xaa12 представляет собой остаток аминотиола формулы (XII):



предпочтительно, формулы (XIIa):



где

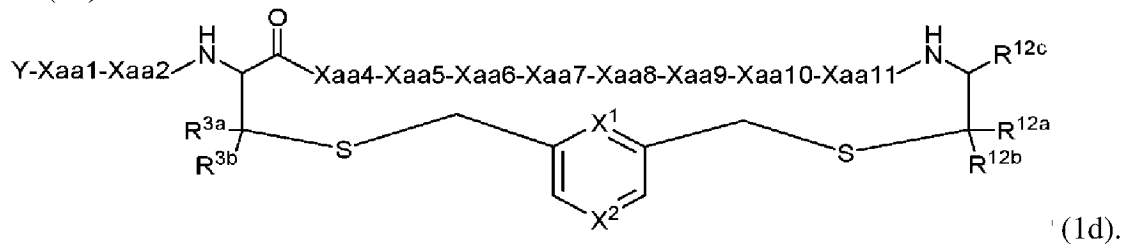
NH в каждой из формул (XII) и (XIIa) связан с Xaa11;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и CH_3 ; и

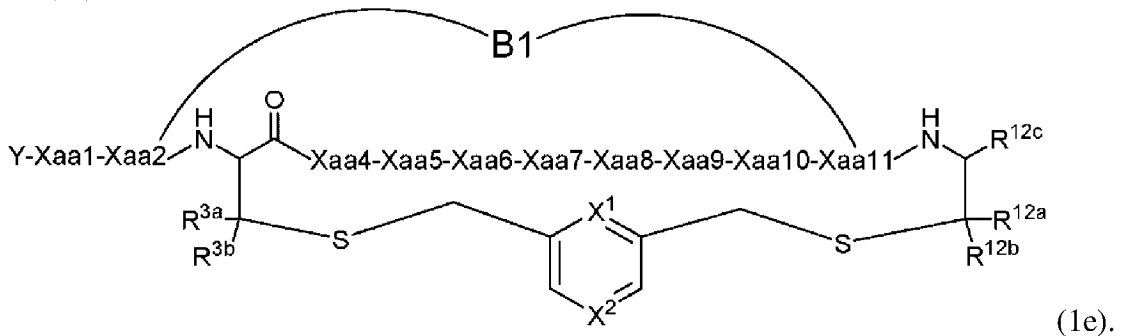
R^{12c} выбран из группы, состоящей из $-CO-OH$, $CO-NH_2$, $-CO-Z_6$ и $-CH_2-Z_6$, где Z_6 содержит линкерный фрагмент L6 и эффектор E6, такой как хелатор; и

X^1 и X^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C-H и N, и оба предпочтительно являются C-H.

2. Соединение по п. 1, где пептид представляет собой циклической пептид формулы (1d):

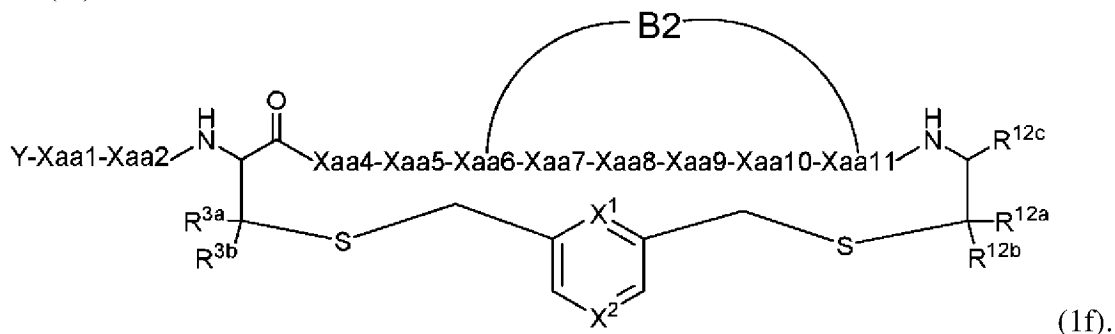


3. Соединение по п. 1, где пептид представляет собой бициклический пептид формулы (1e):



4. Соединение по п. 1, где пептид представляет собой бициклический пептид

формулы (1f):



5. Соединение по любому из пп. 1-4, где Y представляет собой N-концевую группу модификации A выбранную из группы, состоящей из R^{0a} -S02-, R^{0a} -CO-, R^{0a} -NH-CO-, где R^{0a} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила.

6. Соединение по п. 5, где A выбран из группы, состоящей из 3-метилбутаноила [Iva], Ацетила [Ac], гексаноила [Hex], бензоила [Bz], фенилацетила [Pha] и пропионила [Prp].

7. Соединение по любому из пп. 1-4, где Y содержит эффектор E1, такой как хелатор, где эффектор E1 ковалентно связан с Xaa1, если Xaa1 присутствует, или с Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует, или с Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют.

8. Соединение по п. 7, где эффектор E1 выбран из группы, состоящей из:

(α) фрагмента, полученного из хромофора, где хромофор предпочтительно выбран из (α1) фосорофора и (α2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и

(β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и

(γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно из цитотоксического лекарственного средства.

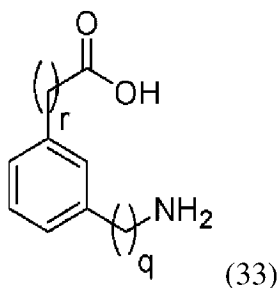
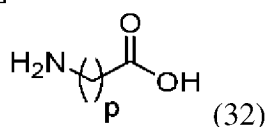
9. Соединение по любому из пп. 1-4, где Y представляет собой Z1, где Z1 содержит линкерный фрагмент L1 и хелатор, где линкерный фрагмент L1 ковалентно связывает хелатор с Xaa1, если Xaa1 присутствует, или с Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует, или с Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют.

10. Соединение по п. 9, где линкерный фрагмент L1 обеспечивает (a) карбоксигруппу, образующую амидную связь с α-аминогруппой, обеспечиваемой Xaa1, если Xaa1 присутствует, или с α-аминогруппой, обеспечиваемой Xaa2, если Xaa1 отсутствует и Xaa2 присутствует, или с α-аминогруппой, обеспечиваемой Xaa3, если оба Xaa1 и Xaa2 отсутствуют и (b) аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором; и где предпочтительно линкерный фрагмент L1 представляет собой группу, содержащую от 1 до 12 аминокислот, которые необязательно являются отщепляемыми, и/или эффектор, такой как определен в п. 8.

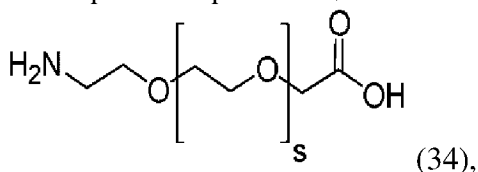
11. Соединение по любому из пп. 9-10, где линкерный фрагмент L1 выбран из группы, состоящей из X11 и X11-X12, где X11 и X12 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, где если линкерный фрагмент L1 представляет собой X11,

карбоксигруппа обеспечена X11, и если линкерный фрагмент L1 представляет собой X11-X12, карбоксигруппа обеспечена X12, где карбоксигруппа L1 образует амидную связь с α -аминогруппой, обеспечиваемой Хаа1, если Хаа1 присутствует, или с α -аминогруппой, обеспечиваемой Хаа2, если Хаа1 отсутствует и Хаа2 присутствует, или с α -аминогруппой, обеспечиваемой Хаа3, если оба Хаа1 и Хаа2 отсутствуют и X11 обеспечивает аминогруппу, которая образует ковалентную связь с эффектором.

12. Соединение по п. 11, где X11 и X12 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] и аминокислоты любой из следующих формул (32)-(34):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

r равно 0, 1, 2, 3 или 4,

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

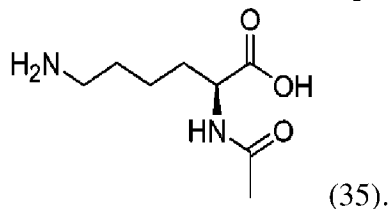
и аминокислоты формул (32) и (33) необязательно замещены.

13. Соединение по п. 12, где аминокислота формул (32) и (33) замещена $\text{R}^{\text{X11}}-\text{CO}-\text{NH}-$ на α -атоме углерода, который ковалентно связан с COOH -группой в формуле (32) и (33), где R^{X11} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_{10})алкила, (C_5-C_{10})арила и (C_1-C_5)алкил-(C_5-C_{10})арила.

14. Соединение по п. 13, где R^{X11} представляет собой метил.

15. Соединение по любому из пп. 11-14, где X11 и X12 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-

диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] β-Аланина [Val], γ-Аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометилбензойной кислоты [Mamb], 4-аминометилбензойной кислоты [Pamb] и ε-аминокислоты формулы (35):

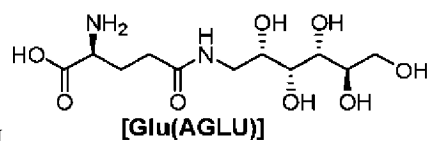


16. Соединение по любому из пп. 1-15, где Хаа1 выбран из группы, состоящей из Val, Ile, (2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутановой кислоты [Tle], Ser и Thr.

17. Соединение по любому из пп. 1-15, где Хаа1 отсутствует.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из ароматической аминокислоты, полярной аминокислоты и заряженной аминокислоты.

19. Соединение по п. 18, где Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, (S)-N-метилтирозина [Nmy], Phe, Gln, Arg, (S)-



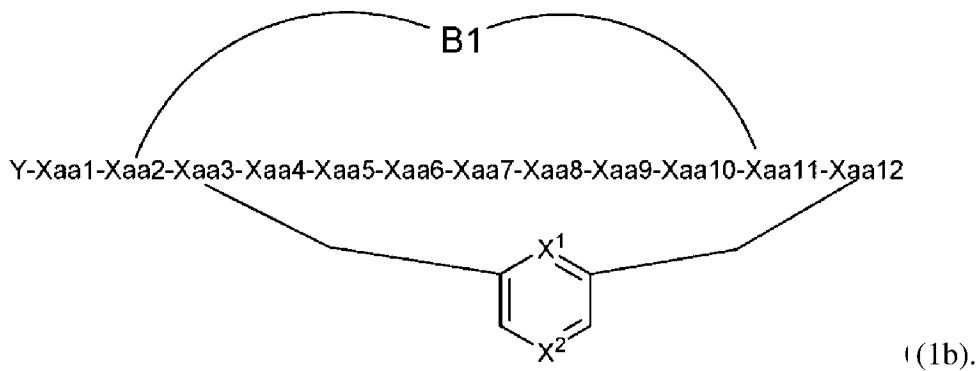
диметилорнитина [Dmo], Ser, Thr, Asp, Glu и

20. Соединение по п. 19, где Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Tyr, (S)-N-метилтирозина [Nmy], Gln, Arg, (S)-диметилорнитина [Dmo] и Ser.

21. Соединение по любому из пп. 19 и 20, где Хаа2 представляет собой остаток Gln.

22. Соединение по п. 21, где Хаа1 отсутствует.

23. Соединение по любому из пп. 1-17, где Хаа2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α-С атому, функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α-С атому, функциональную группу FG2, так, что образуется бициклический пептид формулы (1b):



24. Соединение по п. 23, где ковалентная связь В1 выбрана из группы, состоящей из амидной связи, дисульфидной связи, тиоэфирной связи, тиомочевинной связи, триазольной связи, карбаматной связи, аминной связи, сульфонамидной связи, сложноэфирной связи, тиоэфирной связи, эфирной связи, мочевиной связи и углеводородной связи.

25. Соединение по п. 24, где ковалентная связь В1 выбрана из группы, состоящей из амидной связи или дисульфидной связи.

26. Соединение по любому из пп. 23-25, где функциональная группа FG1 Xaa2, образующая ковалентную связь В1 с функциональной группой FG2 Xaa11, выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина.

27. Соединение по любому из пп. 23-26, где Xaa2 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (S)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (S)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (S)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (S)-гомоцистеина [Hcy], (R)-Пеницилламина [Pen], Asp и Glu.

28. Соединение по п. 27, где Xaa2 представляет собой остаток Glu.

29. Соединение по любому из пп. 23-28, где функциональная группа FG2 Xaa11, образующая ковалентную связь В1 с функциональной группой FG1 Xaa2, выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина.

30. Соединение по любому из пп. 23-29, где Xaa11 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (S)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (S)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (S)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (S)-гомоцистеина [Hcy], (R)-Пеницилламина [Pen], Asp и Glu.

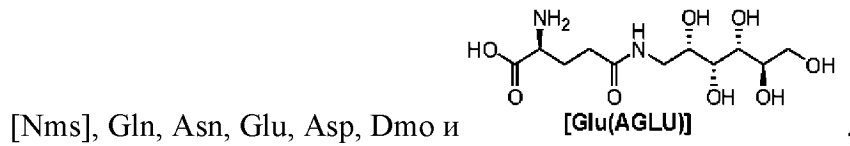
31. Соединение по п. 30, где Xaa11 представляет собой остаток (S)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap].

32. Соединение по п. 31, где Xaa1 отсутствует и Xaa2 представляет собой Glu.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, где Xaa4 представляет собой остаток L-α-

аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из алифатической аминокислоты, полярной аминокислоты и заряженной аминокислоты.

34. Соединение по п. 33, где Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, (S)-гомосерина [Hse], (S)-N-метилсерина



35. Соединение по любому из пп. 33-34, где Хаа4 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Glu, Gln и (S)-гомосерина [Hse].

36. Соединение по п. 35, где Хаа4 представляет собой остаток Glu.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, где Z3 отсутствует из Хаа5.

38. Соединение по п. 37, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, N-метилглицина [Nmg], D-ala, D-pro, (R)-пиперидин-2-карбоновой кислоты [D-pip], (R)-азетидин-2-карбоновой кислоты [D-aze], (R)-N-метилаланина [Nma] и 2-аминоизомасляной кислоты [Aib].

39. Соединение по п. 38, где Хаа5 представляет собой остаток D-pro.

40. Соединение по любому из пп. 1-36, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, связанной с Z3, где Z3 содержит эффектор E3, такой как хелатор и линкерный фрагмент L3.

41. Соединение по п. 40, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из N-(C₁-C₄)алкилглицина, не ароматической D- α -аминокислоты, не ароматической N-Метил-D- α -аминокислоты, циклической D- α -аминокислоты и α,α -диалкиламинокислоты, который содержит по меньшей мере одну функциональную группу, образующую ковалентную связь с линкерным фрагментом L3

42. Соединение по любому из пп. 40-41, где Z3 представляет собой эффектор E3.

43. Соединение по п. 42, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap], и эффектор E3 ковалентно присоединен к атому N, отличному от α -атома азота любой из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap.

44. Соединение по п. 43, где связь, связывающая эффектор E3 с атомом N, отличным от α -атома азота, представляет собой амидную связь.

45. Соединение по любому из пп. 40-41, где Z3 содержит эффектор E3 и линкерный фрагмент L3.

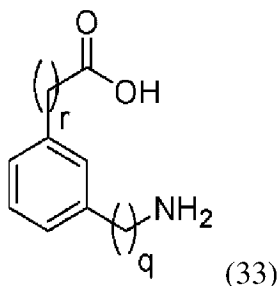
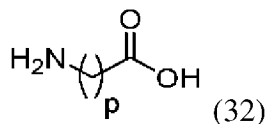
46. Соединение по п. 45, где Хаа5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (R)-орнитина [D-orn], (R)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (R)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и хелатор ковалентно присоединен к атому N, отличному от α -атома азота любой

из Nlys, D-lys, D-orn, D-dab и D-dap.

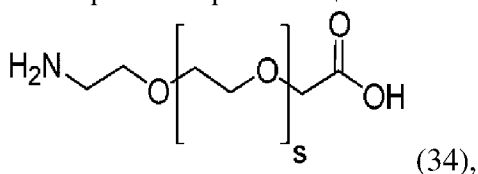
47. Соединение по любому из пп. 45-46, где линкерный фрагмент L3 обеспечивает (а) карбоксигруппу, образующую амидную связь с атомом N, отличным от α -атома азота любой из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (*R*)-орнитина [D-orn], (*R*)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (*R*)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap] и (б) аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором E3.

48. Соединение по любому из пп. 45-47, где линкерный фрагмент L3 выбран из группы, состоящей из X31 и X31-X32, где X31 и X32 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, где если линкерный фрагмент L3 представляет собой X31, карбоксигруппа обеспечена X31, и если линкерный фрагмент L3 представляет собой X31-X32, карбоксигруппа обеспечена X32, где карбоксигруппа L3 образует амидную связь с атомом N, отличным от α -атома азота любой из 4-аминобутилглицина [Nlys], D-lys, (*R*)-орнитина [D-orn], (*R*)-2,4-диаминомасляной кислоты [D-dab] и (*R*)-2,3-диаминопропионовой кислоты [D-dap], и X3 обеспечивает аминогруппу, которая образует ковалентную связь с эффектором E3.

49. Соединение по п. 48, где X31 и X32 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексан карбоновой кислоты [4Amc] и аминокислоты любой из формул (32)-(34):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

r равно 0, 1, 2, 3 или 4,

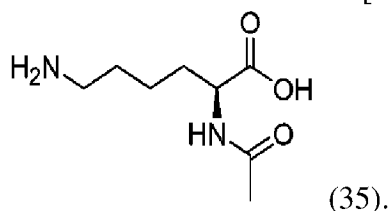
s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

и аминокислоты формул (32) и (33) необязательно замещены.

50. Соединение по п. 49, где аминокислота формул (32) и (33) замещены R^{X11} -CO-NH- на α -атоме углерода, который ковалентно связан с COOH-группой в формуле (32) и (33), где R^{X11} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила.

51. Соединение по п. 50, где R^{X11} представляет собой метил.

52. Соединение по любому из пп. 48-51, где X31 и X32 каждый и отдельно представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] β -Аланина [Val], γ -Аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометил-бензойной кислоты [Mamb], 4-аминометил-бензойной кислоты [Pamb] и ϵ -аминокислоты формулы (35):



53. Соединение по любому из пп. 40-52, где эффектор E3 выбран из группы, состоящей из:

(α) фрагмента, полученного из хромофора, где хромофор предпочтительно выбран из (α 1) фосфорфора и (α 2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и

(β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и

(γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно из цитотоксического лекарственного средства.

54. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток полярной N-метиловойанной L- α -аминокислоты.

55. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток нейтральной α -аминокислоты.

56. Соединение по п. 55, где нейтральная α -аминокислота представляет собой Ala.

57. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток S-алкилированного цистеина.

58. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток сульфоксида или сульфона S-алкилированного цистеина.

59. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток аминокислоты формулы (3) и R^{6a} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₅-C₁₀)арила, (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арила и (C₃-C₇)циклоалкил-(C₅-C₁₀)арила.

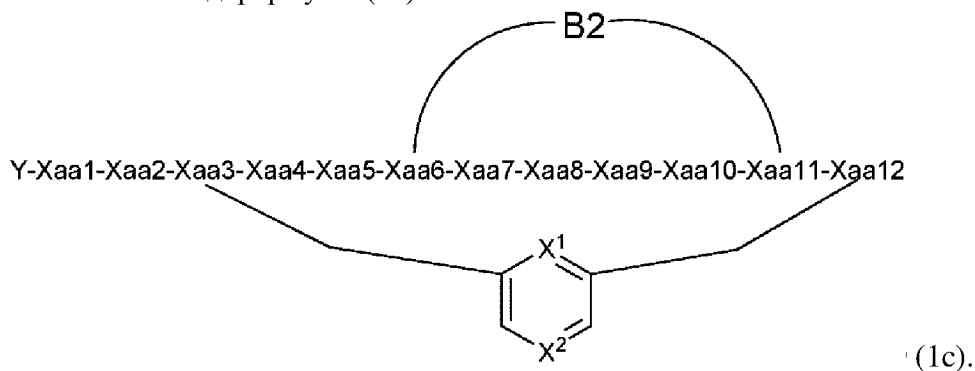
60. Соединение по п. 59, где R^{6c} представляет собой (C₁-C₄)алкил.

61. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток

аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Ala, Asp, Asn, (*S*)-гомосерина [Hse], Gln, Glu, Lys, (*S*)-орнитина [Orn], (*S*)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], *N*-Метил-Asp, (*S*)-бензилцистеина [C(Bzl)], (*S*)-2-амино-3-(хинолин-2-илметилсульфанил)-пропионовой кислоты [C(2Quyl)], (*S*)-бензил-цистеин-сульфона [Eem], (*S*)-4-бензилокси-L-фенилаланина [Tyr(Bzl)] и (*S*)-2-амино-4-[(нафталин-1-илметил)-карбамоил]-масляной кислоты [E(NHMe2Nph)].

62. Соединение по п. 61, где Хааб представляет собой остаток Asp.

63. Соединение по любому из пп. 1-53, где Хааб представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, где Хаа11 представляет собой остаток α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -C атому, функциональную группу FG4, где образуется бициклический пептид формулы (1с)



64. Соединение по п. 63, где ковалентная связь B2 выбрана из группы, состоящей из амидной связи, дисульфидной связи, тиоэфирной связи, тиомочевинной связи, триазольной связи, карбаматной связи, аминной связи, сульфонамидной связи, сложноэфирной связи, тиоэфирной связи, эфирной связи, мочевиной связи и углеводородной связи.

65. Соединение по п. 64, где ковалентная связь B2 выбрана из группы, состоящей из амидной связи или дисульфидной связи.

66. Соединение по любому из пп. 63-65, где функциональная группа FG3 Хааб, образующая ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина.

67. Соединение по любому из пп. 63-66, где Хааб представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (*S*)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (*S*)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (*S*)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (*S*)-гомоцистеина [Hcy], (*R*)-пеницилламина [Pen], Asp и Glu.

68. Соединение по любому из пп. 63-67, где функциональная группа FG4 Хаа11,

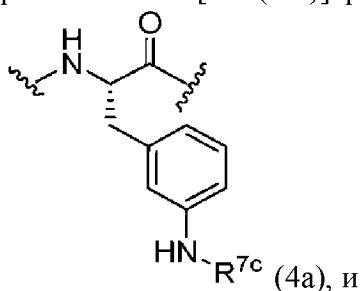
образующая ковалентную связь В2 с функциональной группой FG3 Хаа6, выбрана из группы, состоящей из NH₂, NH-, COOH, активированной карбоновой кислоты, хлора, брома, йода, SH, OH, SOOH, активированной сульфоновой кислоты, сложного эфира сульфоновой кислоты, акцепторов Майкла, изоцианата, изотиоцианата, азиды, алкена и алкина.

69. Соединение по любому из пп. 63-68, где Хаа11 представляет собой остаток L-α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из (S)-2,3-диаминопропионовой кислоты [Dap], (S)-2,4-диаминомасляной кислоты [Dab], (S)-орнитина [Orn], Lys, Cys, (S)-гомоцистеина [Hcy], (R)-пеницилламина [Pen]Asp, D-asp, D-glu и Glu.

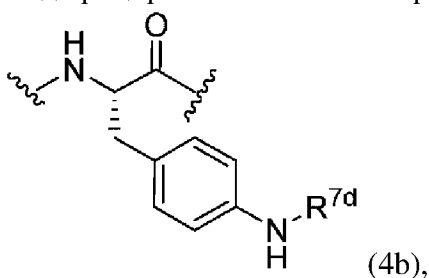
70. Соединение по любому из пп. 1-69, где Хаа7 представляет собой остаток ароматической аминокислоты который может быть замещен на ароматической кольцевой системе по меньшей мере одним заместителем.

71. Соединение по п. 70, где ароматическая аминокислота выбрана из группы, состоящей из (S)-3-бензотиенилаланина [Bta], Trp и Phe.

72. Соединение по любому из пп. 1-70, где Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из замещенного (S)-3-бензотиенилаланина [Bta], замещенного Trp, замещенного Phe, модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a):



модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b):



где

замещенный Bta и замещенный Trp каждый и отдельно замещен на ароматическом кольце заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, метила и OH,

где в замещенном Bta и замещенном Trp, один или два из ароматических атомов углерода могут быть замещены атомом N,

замещенный Phe замещен на ароматическом кольце одним, двумя или тремя заместителями, где каждый и любой из заместителей отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила, OH, NH₂, O-R^{7a}, где

R^{7a} представляет собой (C₁-C₆)алкил и

где, в формуле (4a),

R^{7c} представляет собой -CO-R^{7e},

где

R^{7e} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₅)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₅-C₁₀)гетероциклила, где

(C₁-C₅)алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂,

один атом углерода (C₁-C₅)алкила необязательно замещен атомом или фрагментом, каждый из которых выбран из группы, состоящей из эфирного кислорода и фрагмента сульфона (SO₂),

(C₅-C₁₀)арил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂ и

(C₅-C₁₀)гетероциклил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7f}, NH-SO-NH₂, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂,

где

R^{7f} представляет собой (C₁-C₄)алкил,

где, в формуле (4b),

R^{7d} представляет собой -CO-R^{7g},

где

R^{7g} представляет собой (C₂-C₅)алкил, (C₅-C₁₀)арил и (C₅-C₁₀)гетероциклил,

где

(C₁-C₅)алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7h}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂,

один атом углерода (C₂-C₅)алкила необязательно замещен атомом или фрагментом, каждый из которых выбран из группы, состоящей из эфирного кислорода и фрагмента сульфона (SO₂),

(C₅-C₁₀)арил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7h}, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂ и

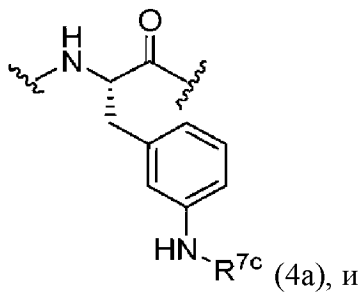
(C₅-C₁₀)гетероциклил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, SO₂NH₂, SO₂NH-R^{7h}, NH-SO-NH₂, CO(NHOH), COOH, CONH₂ и NH₂, и

где

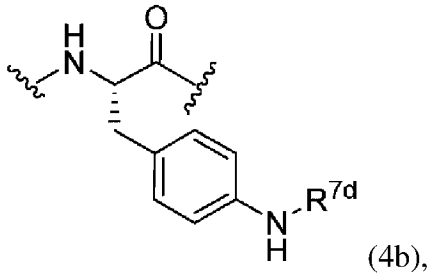
R^{7h} представляет собой (C₁-C₄)алкил.

73. Соединение по п. 72, где Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, где аминокислота выбрана из группы, состоящей из:

модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a):



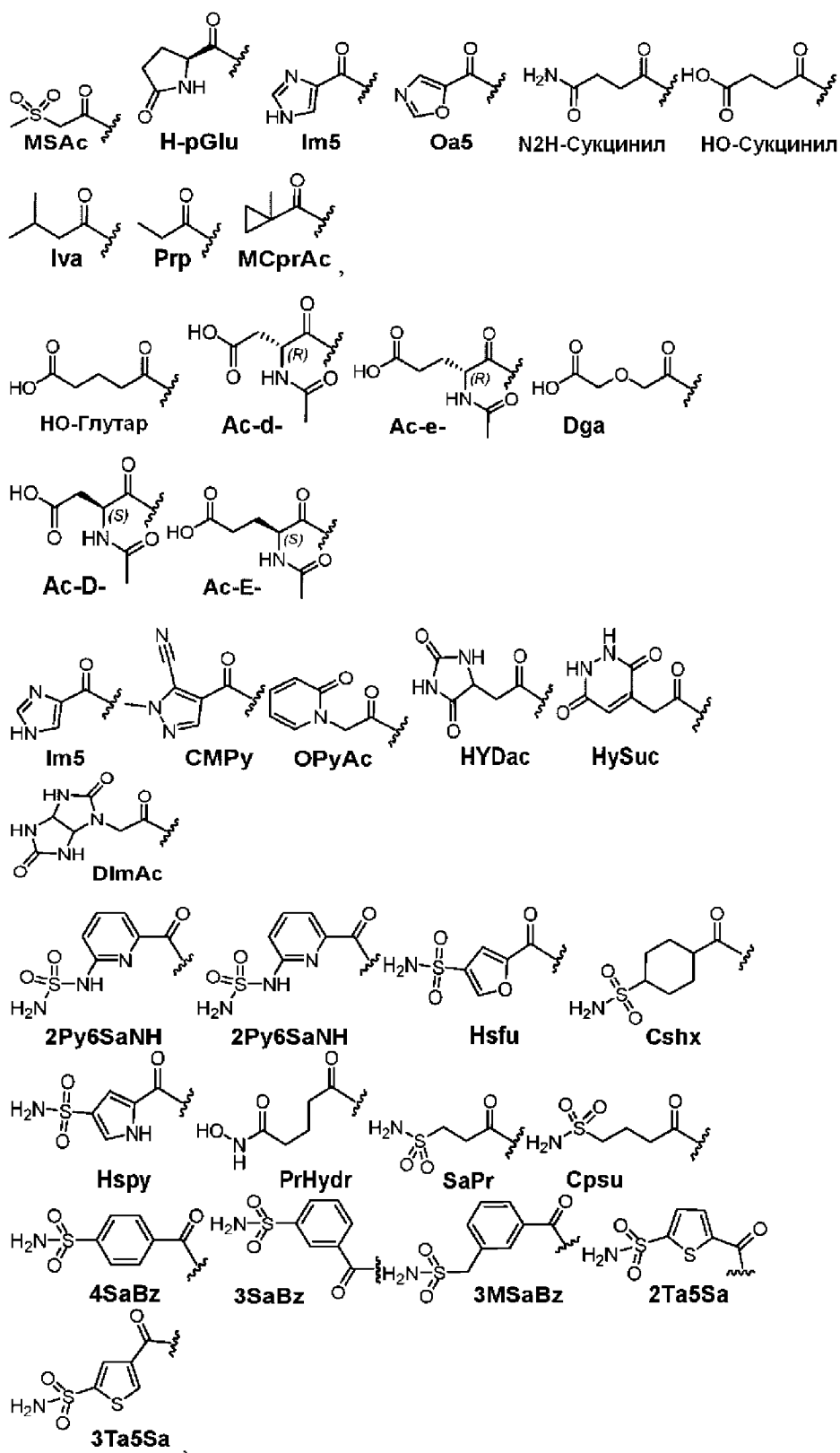
модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b):



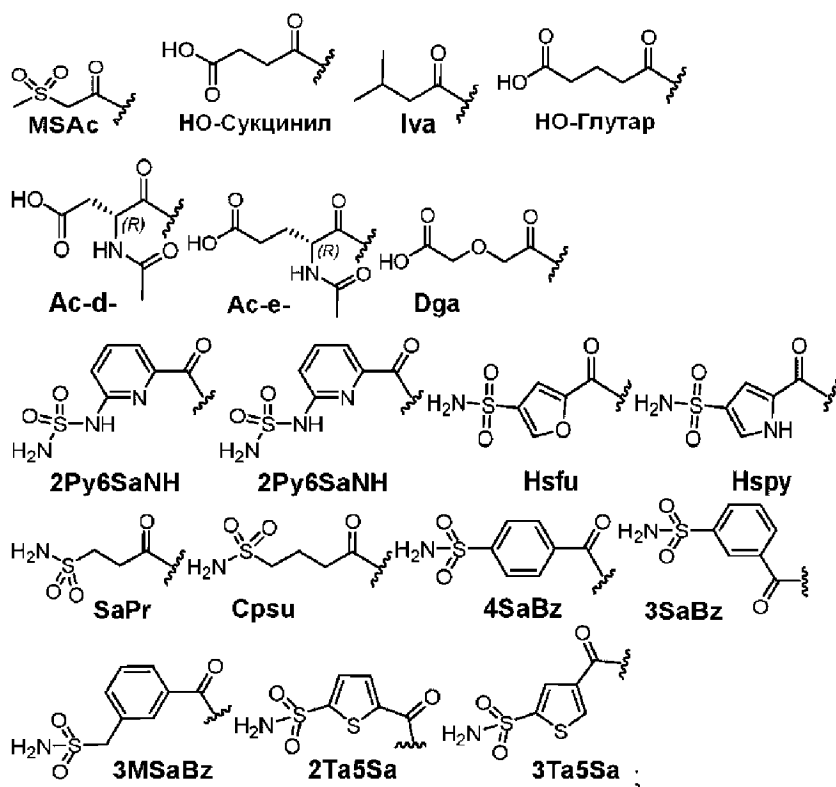
замещенного Trp, замещенного (*S*)-3-бензотиенилаланина [Bta], (*S*)-3-(1-нафтил)аланина [1Ni], (*S*)-4-бензилокси-L-фенилаланина [Tyr(Bzl)], Tyr, замещенного Phe и (*S*)-бензилцистеина [Cys(Bzl)], предпочтительно, Хаа7 представляет собой остаток модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a) или модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b).

74. Соединение по п. 73, где Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из: D/L-1-метилтриптофана [1MW], D/L-7-метилтриптофана [7MW], 5-хлор-триптофана [5Clw], DL-5-метил-триптофана [Egc], замещенного [Bta], (*S*)-4-бензилокси-L-фенилаланина [Tyr(Bzl)], (*S*)-3-(1-нафтил)аланина [1Ni], (2*S*)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты [Mtf], (2*S*)-2-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты [Ptf], (*S*)-3,4-дихлорфенилаланина [Eaa], 4-(*трет*-бутил)-фенилаланина [Eap], (2*S*)-2-амино-3-(4-йодфенил)пропановой кислоты [Pif], (*S*)-бифенилаланина [Bip], (*S*)-3,3-дифенилаланина [Dip], (*S*)-бензилцистеина [Cys(Bzl)], модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a) и модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b),

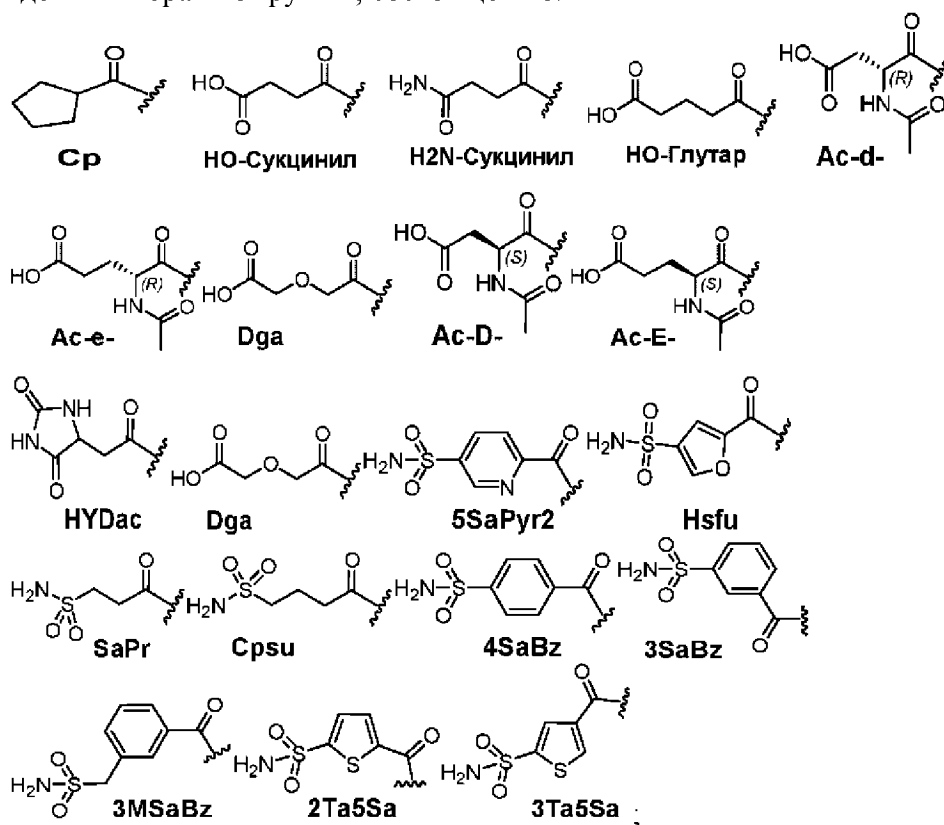
где R^{7c} выбран из группы, состоящей из:



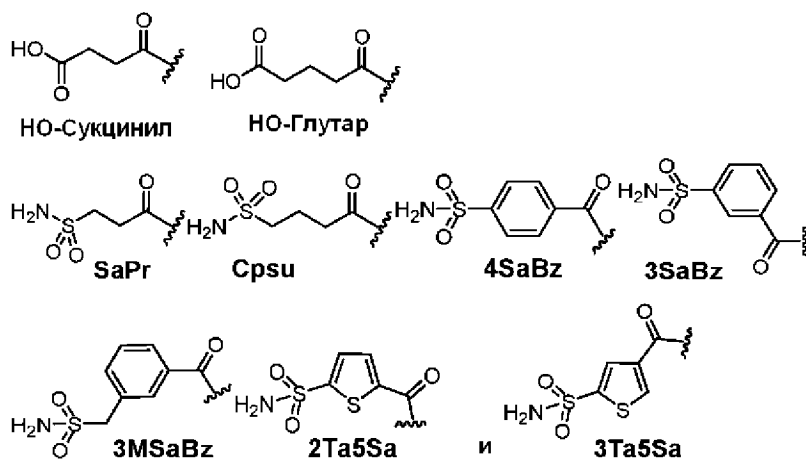
предпочтительно, R^{7c} выбран из группы, состоящей из:



где R^{7d} выбран из группы, состоящей из:

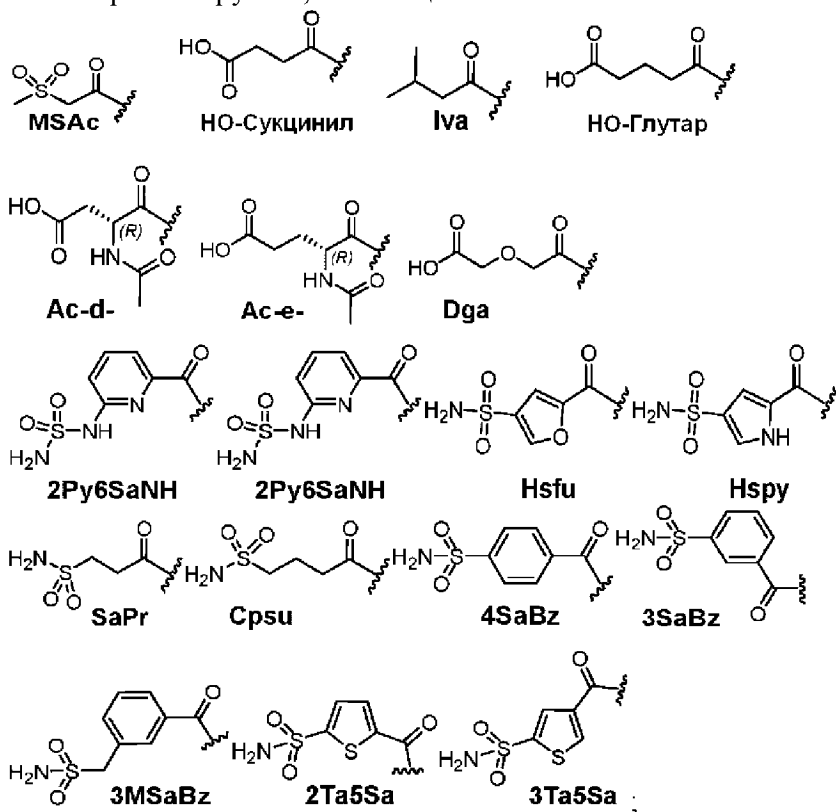


предпочтительно, R^{7d} выбран из группы, состоящей из:

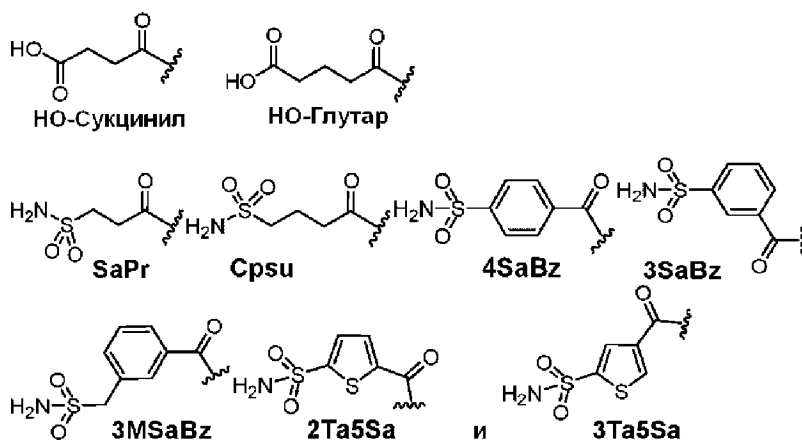


75. Соединение по любому из пп. 72-74, где Хаа7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a) и модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b), где

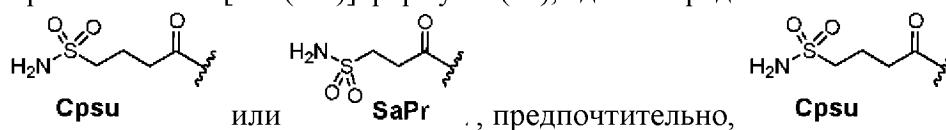
R^{7c} выбран из группы, состоящей из:



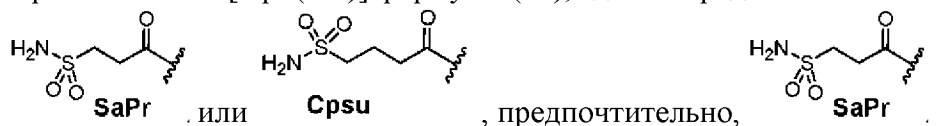
и где R^{7d} выбран из группы, состоящей из:



76. Соединение по п. 75, где Хаа7 представляет собой остаток модифицированного 3-аминофенилаланина [Af3(R^{7c})] формулы (4a), где R^{7c} представляет собой

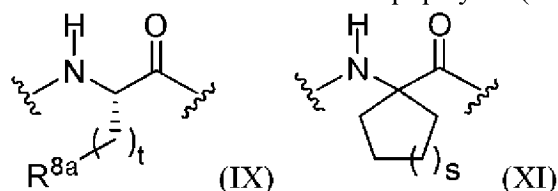


77. Соединение по п. 75, где Хаа7 представляет собой остаток модифицированного 4-аминофенилаланина [Aph(R^{7d})] формулы (4b), где R^{7d} представляет собой



78. Соединение по любому из пп. 76 и 77, где Хаа1 отсутствует.

79. Соединение по любому из пп. 1-78, где Хаа8 представляет собой остаток алифатической L-α-аминокислоты формулы (IX) или аминокислоты формулы (XI):



где

R^{8a} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₇)циклоалкила и H,

t=0, 1, 2, 3 или 4

s=0, 1, 2 или 3

где

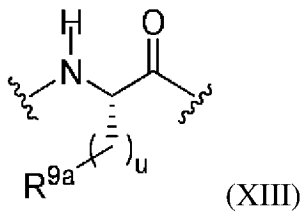
в аминокислоте формулы (XI), одно арильное кольцо необязательно аннелировано со связью кольца, которая не включает атом α-С и

в карбоциклической части аминокислоты формулы (XI), CH₂ группа, которая отделена по меньшей мере одним атомом углерода от α-атома углерода, необязательно замещена атомом O или группой NH.

80. Соединение по п. 79, где Хаа8 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Leu, Nle, Npg, Cha, Aic, Thp, Eca и Egz.

81. Соединение по п. 80, где Хаа8 представляет собой остаток Leu.

82. Соединение по любому из пп. 1-81, где Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты формулы (XIII):



где

R^{9a} выбран из группы, состоящей из H, OH, COOH, CONH₂, N(R^{9b})₂, CONH-R^{9c}, X⁹ и -NH-CO-X⁹,

где

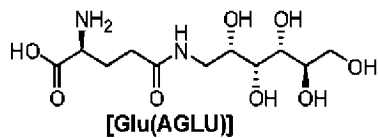
X⁹ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₅-C₁₀)арила и (C₃-C₁₀)гетероарила и X⁹ замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из метила, CONH₂, галогена, NH₂ и OH;

u=1, 2, 3 или 4, где необязательно один или два водорода группы β -CH₂ и/или группы γ -CH₂ каждый и отдельно замещен метилом и/или один из водородов группы β -CH₂ необязательно замещен OH,

R^{9b} каждый и независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила и H,

R^{9c} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила и (C₁-C₈)циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами OH при условии, что каждый атом углерода не связан или связан с одним атомом O или N.

83. Соединение по п. 82, где Хаа9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ala, His, Thr, (S)-диметилорнитина [Dmo] и



84. Соединение по п. 82, где Хаа9 представляет собой остаток Thr.

85. Соединение по любому из пп. 1-84, где Хаа10 выбран из группы, состоящей из Trp, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, галогена или OH, и аза-аналога Trp, необязательно замещенного метилом, галогеном или OH.

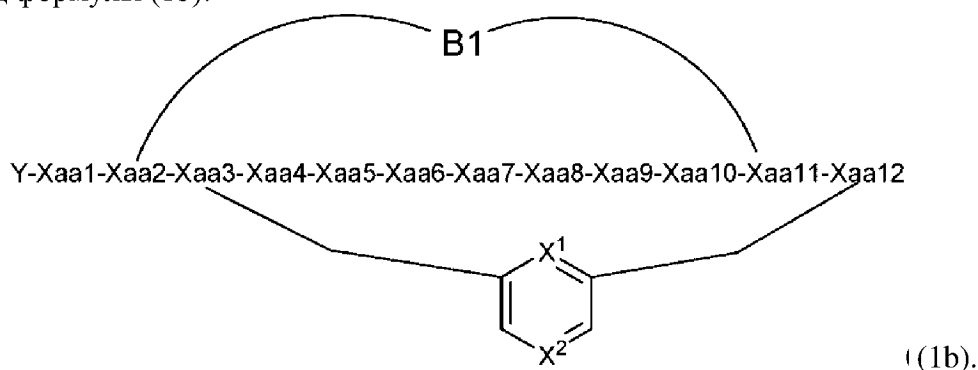
86. Соединение по п. 85, где Хаа10 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Trp и (S)-7-аза-триптофана [7Nw].

87. Соединение по любому из пп. 1-86, где Хаа11 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты и Z4 отсутствует.

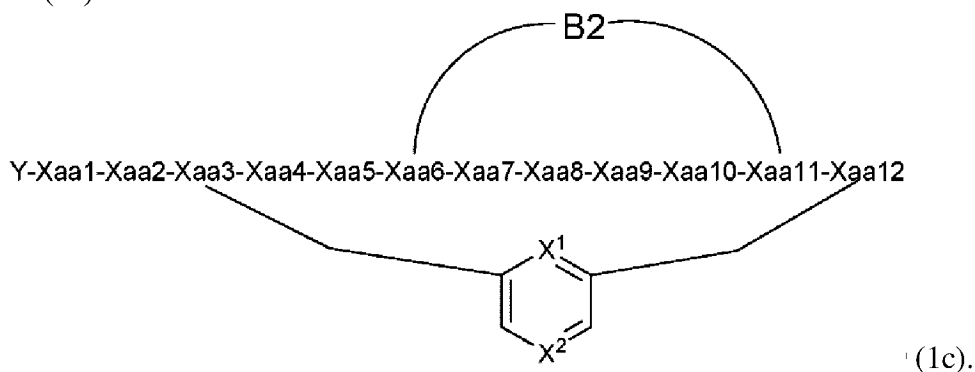
88. Соединение по п. 87, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты и L- α -аминокислота представляет собой Ser.

89. Соединение по любому из пп. 87-88, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -

аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG2, и Хаа2 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG1 образующую ковалентную связь B1 с функциональной группой FG2 Хаа11, так, что образуется бициклический пептид формулы (1b):

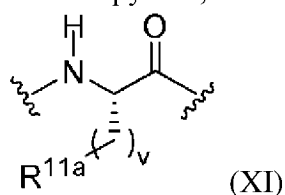


90. Соединение по любому из пп. 87-88, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG4, и Хааб представляет собой остаток L- α -аминокислоты, содержащий, в дополнение к аминогруппе и карбоксигруппе, присоединенной к α -С атому, функциональную группу FG3 образующую ковалентную связь B2 с функциональной группой FG4 Хаа11, где образуется бициклический пептид формулы (1c):



91. Соединение по любому из пп. 1-86, где Хаа11 представляет собой остаток аминокислоты который выбран из группы, состоящей из Gly и L- α -аминокислоты, где L- α -аминокислота связана с Z4, где Z4 содержит эффектор E4 и линкерный фрагмент L4.

92. Соединение по п. 91, где Хаа11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Glu, Gln и L- α -аминокислоты формулы (XI):



где

$v=1, 2, 3$ или 4 ,

R^{11a} выбран из группы, состоящей из H, OH, COOH, CONH₂, NH-(C=NH)-NH₂, N(R^{11b})₂, CONH-R^{11c}, -CO(Z4), X¹³ и -NH-CO-X¹³, NH-CO(Z4), O-CO(Z4), Z4 и NH-CS-Z4, где

X¹³ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₅-C₆)арила и (C₃-C₅)гетероарила и X¹³ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из метила, CONH₂, галогена, NH₂ и OH,

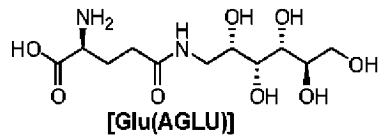
R^{11b} каждый и независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила и H, и

R^{11c} выбран из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила и (C₁-C₈)циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами OH, при условии, что каждый атом углерода не связан или связан с одним атомом O или N,

необязательно, один или два водорода группы β-CH₂ и/или группы γ-CH₂ в формуле (XI) каждый и отдельно замещен метилом, и

один из водородов группы β-CH₂ в формуле (XI) необязательно замещен OH.

93. Соединение по п. 92, где Xaa11 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Ala, Ser, Gly, Arg, Lys, (S)-диметилорнитина [Dmo] и



94. Соединение по п. 93, где Xaa11 представляет собой остаток Ser.

95. Соединение по любому из пп. 91-94, где линкерный фрагмент L4 ковалентно связывает хелатор с L-α-аминокислотой Xaa11.

96. Соединение по п. 95, где L-α-аминокислота Xaa11 включает функциональную группу FG5, отличную от карбоксильной группы, и аминогруппу, присоединенную к атому α-C Xaa11, и линкерный фрагмент L4 ковалентно связывает эффектор E4 с функциональной группой FG5 L-α-аминокислоты Xaa11.

97. Соединение по п. 96, где Xaa11 представляет собой остаток L-α-аминокислоты формулы (XI) и функциональная группа FG5 обеспечена R^{11a}.

98. Соединение по любому из пп. 95-97, где линкерный фрагмент L4 обеспечивает (a) первую аминогруппу, образующую ковалентную связь с функциональной группой FG5 L-α-аминокислоты Xaa11 и (b) вторую аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором E4.

99. Соединение по любому из пп. 91-98, где линкерный фрагмент L4 представляет собой либо X41, либо остаток, выбранный из группы, состоящей из X41-X42 и X42-X41, где

X41 представляет собой остаток диамина обеспечивающий первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

X42 представляет собой остаток аминокислоты, обеспечивающий аминогруппу и карбоксигруппу,

X41-X42 представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую

аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой первую аминогруппу X41,

вторая аминогруппа представляет собой аминогруппу X42, и

вторая аминогруппа X41 образует амидную связь с карбоксигруппой X42, и

X42-X41 представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой аминогруппу X42,

вторая аминогруппа представляет собой вторую аминогруппу X41, и

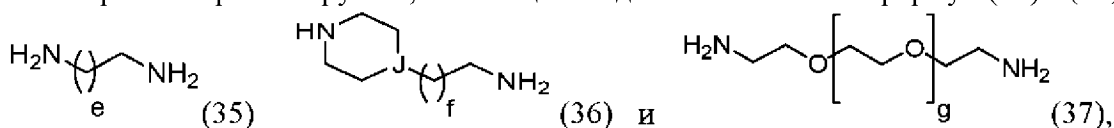
карбоксигруппа X42 образует амидную связь с первой аминогруппой X41.

100. Соединение по п. 99, где X41 представляет собой остаток линейного или циклического диамина.

101. Соединение по любому из пп. 91-100, где Xaa11 представляет собой остаток L- α -аминокислоты формулы (XI) и R^{11a} выбран из группы, состоящей из -CO(Z4), -NH-CO(Z4), -O-CO(Z4), -Z4 и -NH-CS-Z4.

102. Соединение по п. 101, где R^{11a} представляет собой -CO(Z4) и L4 ковалентно присоединен к атому углерода карбонила, содержащегося в R^{11a} посредством амидной связи.

103. Соединение по любому из пп. 99-102, где X41 представляет собой остаток диамина который выбран из группы, состоящей из диамина любой из формул (35) - (37)



где

e равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

f равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

g равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

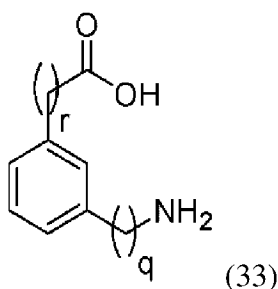
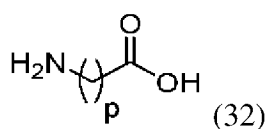
диамин любой из формул (35) и (36) необязательно замещен -CONH₂, и

J выбран из группы, состоящей из CH и N.

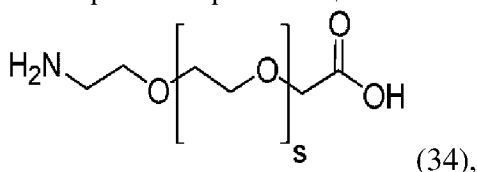
104. Соединение по п. 103, где, в диамине любой из формул (35) и (36), атом углерода, который замещен атомом азота, дополнительно замещен -CONH₂.

105. Соединение по любому из пп. 99-103, где X41 представляет собой остаток диамина, выбранный из группы, состоящей из 1,3-диаминопропана [Arg], 1,5-диаминопентана [Ape], диаминобутана и этилендиамина.

106. Соединение по любому из пп. 99-105, где X42 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc] и аминокислоты любой из формул (32), (33) и (34):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

r равно 0, 1, 2, 3 или 4,

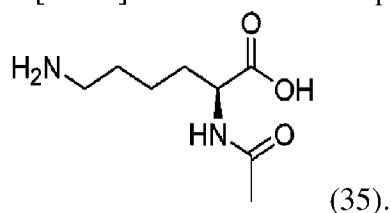
s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

и аминокислоты формул (32) и (33) необязательно замещены.

107. Соединение по п. 106, где аминокислота формул (32) и (33) замещена $\text{R}^{\text{X11}}-\text{CO}-\text{NH}-$ на α -атоме углерода, который ковалентно связан с группой COOH в каждой из формул (32) и (33), где R^{X11} выбран из группы, состоящей из $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкила, $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ арила и (C_1-C_5) алкил- $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ арила.

108. Соединение по п. 107, где R^{X11} представляет собой метил.

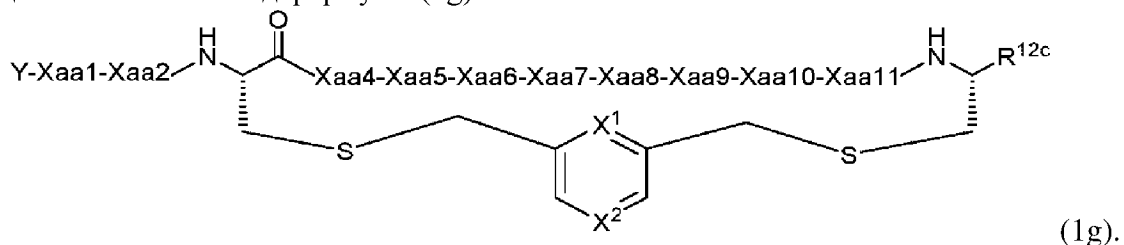
109. Соединение по любому из пп. 99-108, где X42 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [02Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексан карбоновой кислоты [4Amc], β -аланина [Bal], γ -аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометил-бензойной кислоты [Mamb], 4-аминометил-бензойной кислоты [Pamb] и аминокислоты формулы (35):



110. Соединение по любому из пп. 91-109, где эффектор E4 выбран из группы, состоящей из:

(α) фрагмента, полученного из хромофора, где хромофор предпочтительно выбран из (α 1) фосфорфора и (α 2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и
 (β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и
 (γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно из цитотоксического лекарственного средства.

111. Соединение по любому из пп. 1-110, где циклический пептид представляет собой циклической пептид формулы (1g):



112. Соединение по любому из пп. 1-111, где R^{12c} выбран из группы, состоящей из $-COOH$ и $-CONH_2$.

113. Соединение по любому из пп. 1 t-o 111, где R^{12c} выбран из группы, состоящей из $-CO-Z_6$ и $-CH_2-Z_6$ и Z_6 содержит эффектор E_6 и линкерный фрагмент L_6 .

114. Соединение по п. 113, где линкерный фрагмент L_6 ковалентно связывает эффектор E_6 с атомом углерода R^{12c} .

115. Соединение по любому из пп. 113-114, где R^{12c} представляет собой $-CO-Z_6$ и линкерный фрагмент L_6 обеспечивает (a) первую аминогруппу, образующую ковалентную связь с атомом углерода карбонила R^{12c} и (b) вторую аминогруппу, образующую ковалентную связь с эффектором.

116. Соединение по любому из пп. 113-115, где линкерный фрагмент L_6 представляет собой либо X_{61} , либо остаток, выбранный из группы, состоящей из $X_{61}-X_{62}$ и $X_{62}-X_{61}$, где

X_{61} представляет собой остаток диамина обеспечивающий первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

X_{62} представляет собой остаток аминокислоты, обеспечивающий аминогруппу и карбоксигруппу,

$X_{61}-X_{62}$ представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

где первая аминогруппа представляет собой первую аминогруппу X_{61} ,

вторая аминогруппа представляет собой аминогруппу X_{62} , и

вторая аминогруппа X_{61} образует амидную связь с карбоксигруппой X_{62} , и

$X_{62}-X_{61}$ представляет собой остаток диамина, где диамин обеспечивает первую аминогруппу и вторую аминогруппу,

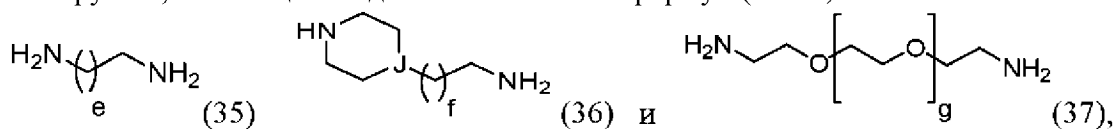
где первая аминогруппа представляет собой аминогруппу X_{62} ,

вторая аминогруппа представляет собой вторую аминогруппу X_{61} и

карбоксигруппа X_{62} образует амидную связь с первой аминогруппой X_{61} .

117. Соединение по п. 116, где X_{61} представляет собой остаток диамина который

выбран из группы, состоящей из диамина любой из формул (35-37):



где

e равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

f равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

g равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

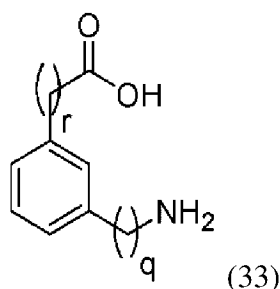
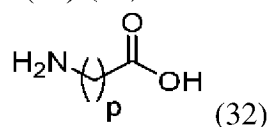
диамин любой из формул (35) и (36) необязательно замещен-CONH₂ и где J выбран из группы, состоящей из CH и N.

118. Соединение по п. 117, где, в диамине любой из формул (35) и (36), атом углерода, который замещен атомом азота, дополнительно замещен -CONH₂.

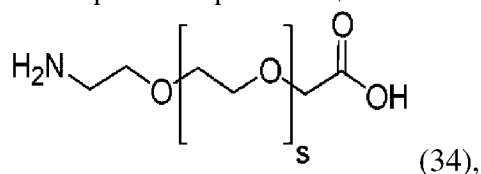
119. Соединение по любому из пп. 116-118, где X61 представляет собой остаток диамина, выбранный из группы, состоящей из 1,3-диаминопропана [Arg], 1,5-диаминопентана [Ape], диаминобутана, этилендиамина, диамина формулы (39) и а диамин формулы (40):



120. Соединение по любому из пп. 116-119, где X62 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc]и аминокислоты любой из формул (32)-(33):



и их орто- и пара-замещенных изомеров, и



где

p равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

r равно 0, 1, 2, 3 или 4,

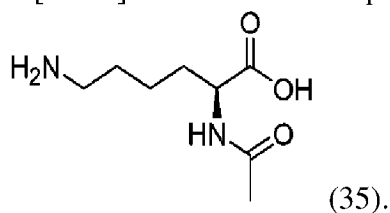
s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12,

аминокислота формулы (32) и формулы (33) каждая необязательно замещена.

121. Соединение по п. 120, где аминокислота формулы (32) и формулы (33) каждая замещена R^{X11} -CO-NH- на α -атоме углерода, который ковалентно связан с группой COOH в формуле (32) и (33), где R^{X11} представляет собой (C₁-C₁₀)алкил, (C₅-C₁₀)арил и (C₁-C₅)алкил-(C₅-C₁₀)арил.

122. Соединение по п. 121, где R^{X11} представляет собой метил

123. Соединение по любому из пп. 120-122, где X62 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 2-(4-(амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты [APac], 4-Карбоксиметилпиперазина [PPac], 4-*транс*-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты [4Amc], β -аланина [Val], γ -аминомасляной кислоты [Gab], 5-аминопентановой кислоты [Ava], 6-аминогексановой кислоты [Ahx], 3-аминометил-бензойной кислоты [Mamb], 4-аминометил-бензойной кислоты [Pamb] и аминокислоты формулы (35):



124. Соединение по любому из пп. 120-123, где X62 представляет собой остаток аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 1,13-диамино-4,7,10-триоксатридекан-сукцинамовой кислоты [Ttds], 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты [O2Oc], 3-аминометил-бензойной кислоты [Mamb], 4-аминометил-бензойной кислоты [Pamb].

125. Соединение по любому из пп. 113-124, где эффектор E6 выбран из группы, состоящей из:

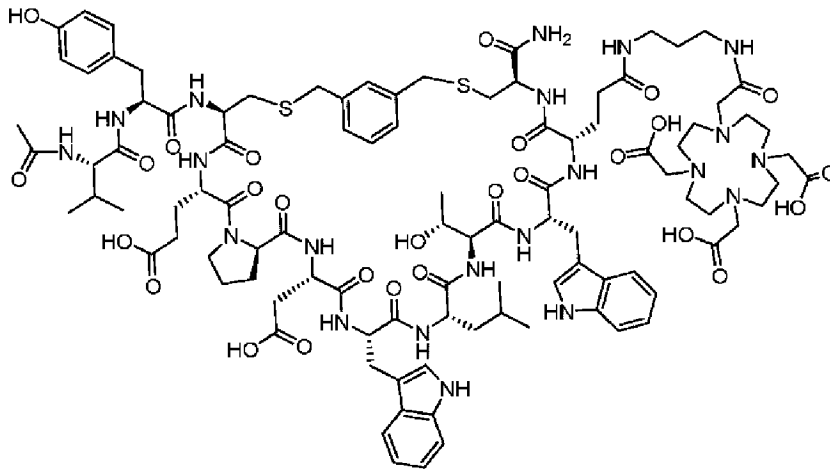
(α) фрагмента, полученного из хромофора, где хромофор предпочтительно выбран из (α 1) фосфорфора и (α 2) фторофора, такого как флуоресцеин или родамин; и

(β) хелатора, необязательно содержащего хелатированный нуклид; и

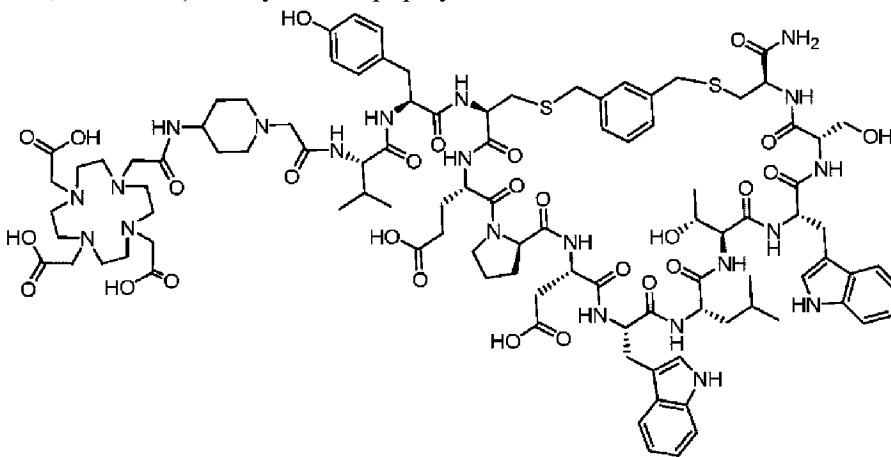
(γ) фрагмента, полученного из лекарственного средства, предпочтительно из цитотоксического лекарственного средства.

126. Соединение по любому из пп. 1-125, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

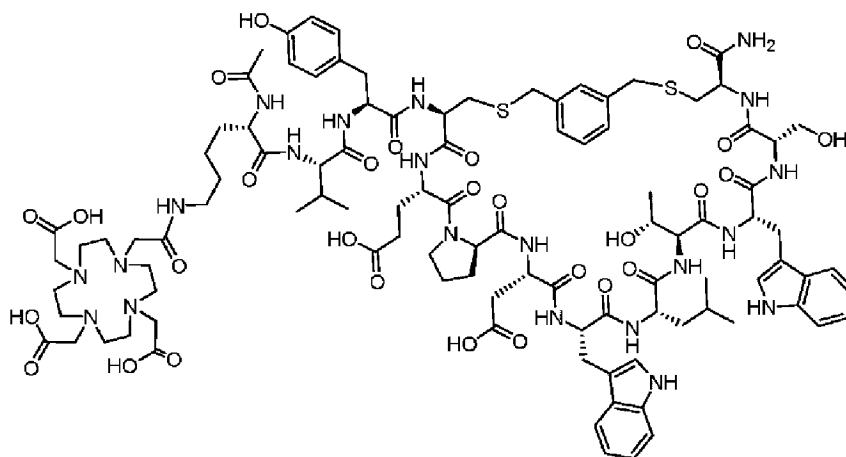
соединения Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-
DOTA)-Cys]-NH₂ (3BP-3478) следующей формулы:



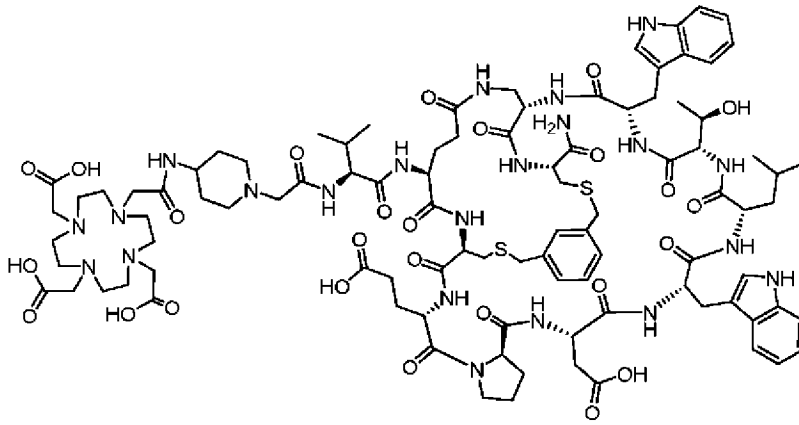
соединения DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-3583) следующей формулы:



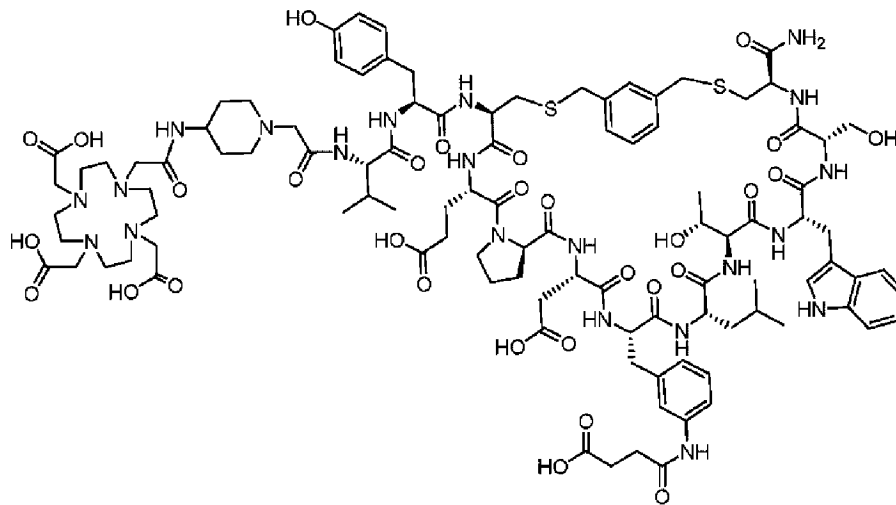
соединения Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-3840) следующей формулы:



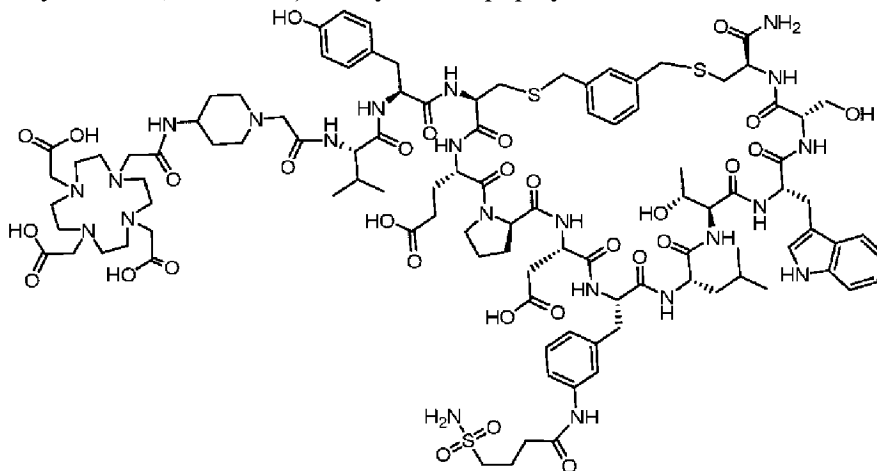
соединения DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH₂ (3BP-4175) следующей формулы:



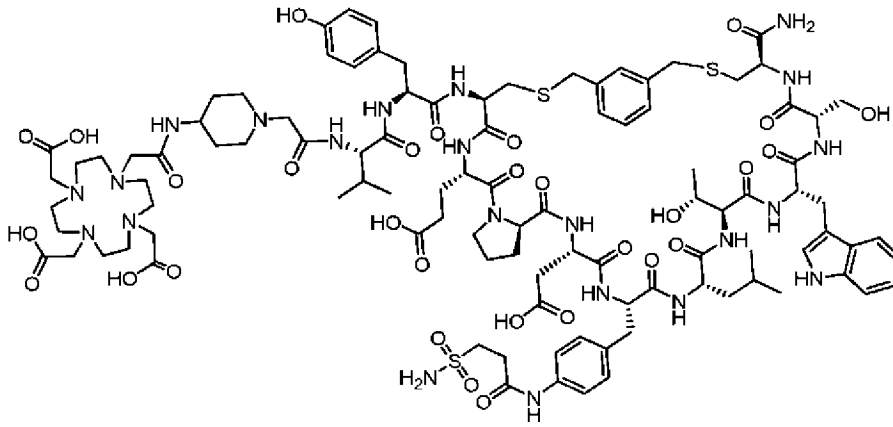
соединения DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Сукцинил)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4237) следующей формулы:



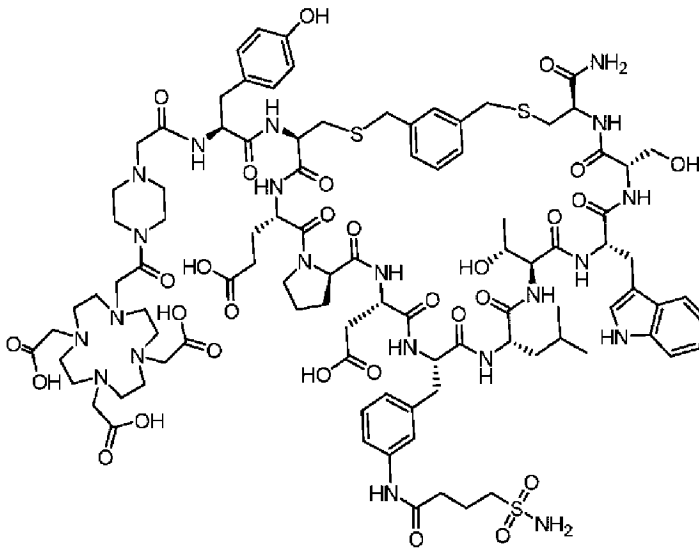
соединения DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4369) следующей формулы:



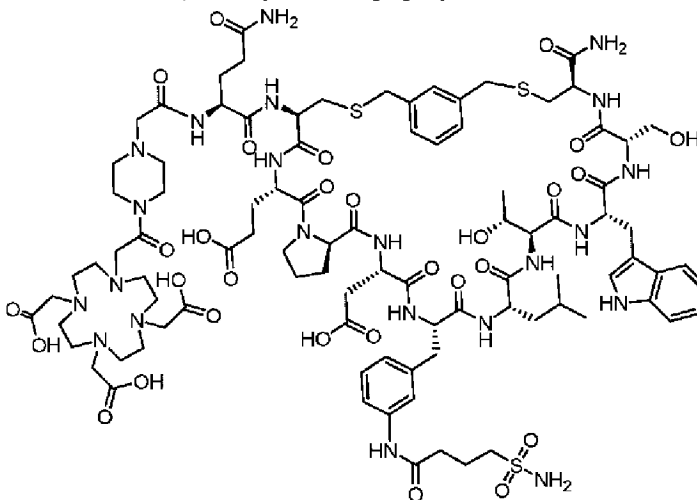
соединения DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4400) следующей формулы:



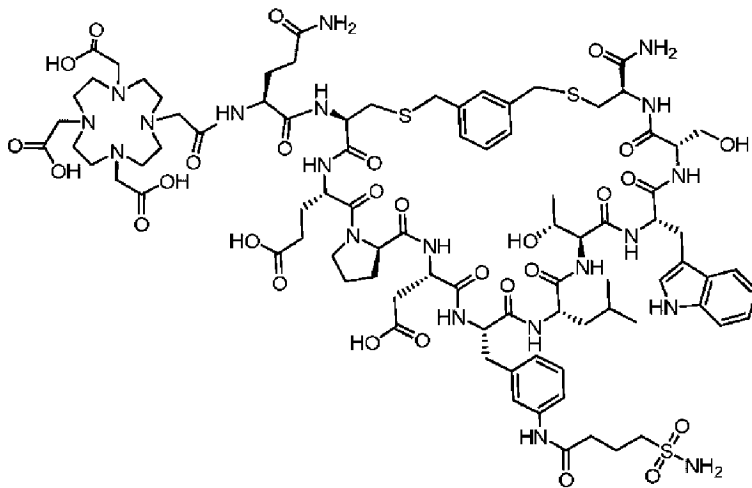
соединения DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4448) следующей формулы:



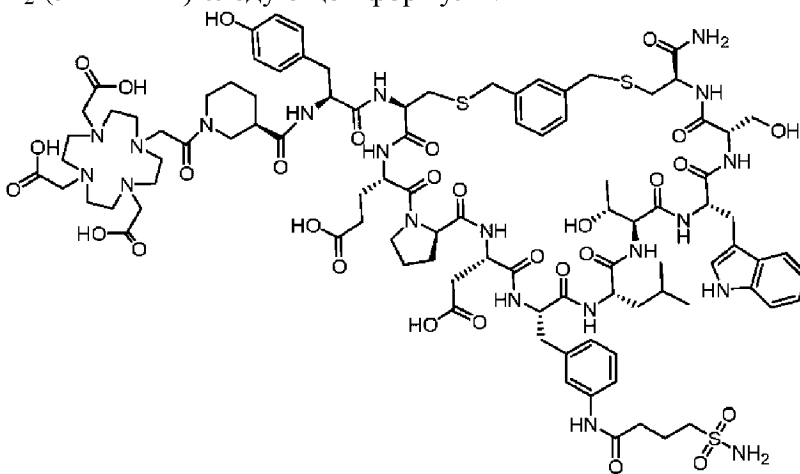
соединения DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452) следующей формулы:



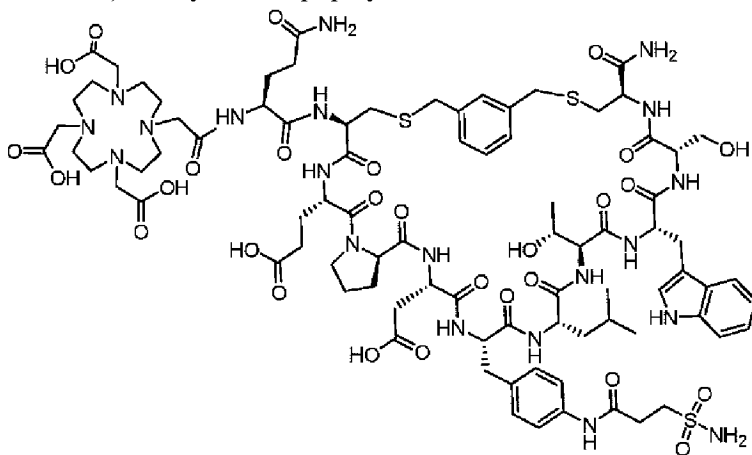
соединения DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4453) следующей формулы:



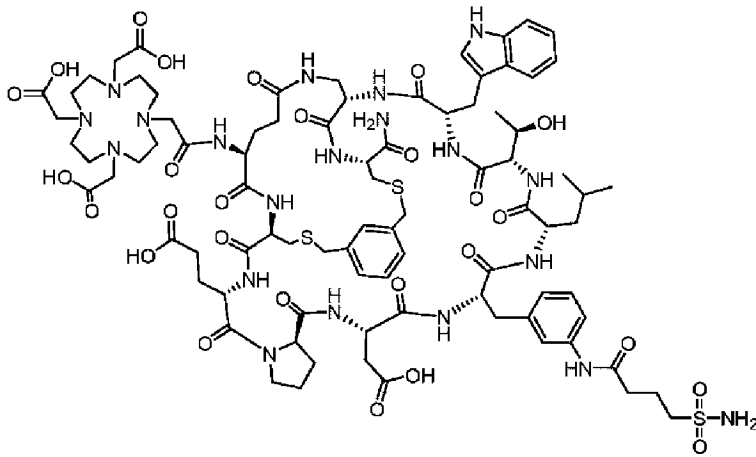
соединения DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4455) следующей формулы:



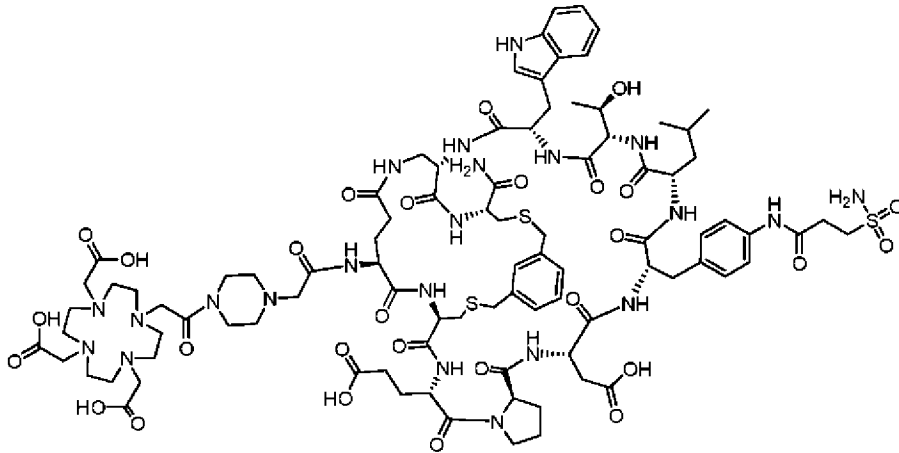
соединения DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501) следующей формулы:



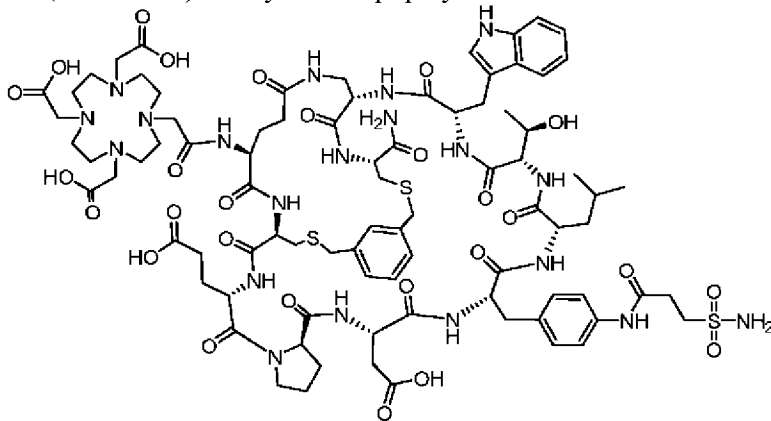
соединения DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH₂ (3BP-4503) следующей формулы:



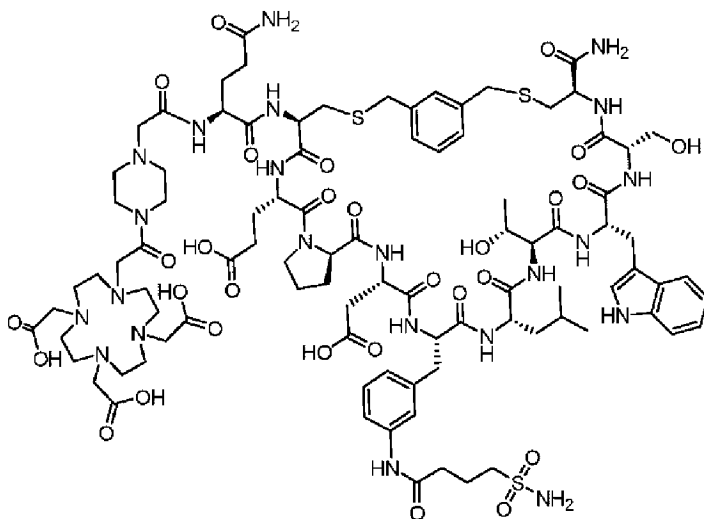
соединения DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4504) следующей формулы:



соединения DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4505) следующей формулы:



127. Соединение по п. 126, где соединение выбран из группы, состоящей из: соединения DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452) следующей формулы:



129. Соединение по любому из пп. 126-128, где DOTA замещена хелатором, выбранным из группы, состоящей из DOTAGA, DOTAM, DOTP, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, HBED, TETA, CB-TE2A, DTPA, CHX-A''-DTPA, DFO, Макропа, HOPO, TRAP, THP, DATA, NOPO, NOTP, PCTA, саркофагина, FSC, NETA, NE3TA, H4октара, пикапа, HYNIC, N_xS_{4-x} (N₄, N₂S₂, N₃S), ^{99m}Tc(CO)₃-хелаторов и их аналогов, предпочтительно, из группы, состоящей из DOTAGA, DOTAM, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, NOPO, HBED, DTPA, CHX-A''-DTPA, CB-TE2A, Макропа, PCTA, N₄ и их аналогов, и более предпочтительно, из группы, состоящей из DOTAGA, NODAGA и макропа и их аналогов.

130. Соединение по любому из пп. 1-125, где каждый эффектор E1, E3, E4 и E6, если присутствует, независимо представляет собой хелатор, необязательно содержащий хелатированный нуклид, где хелатор предпочтительно выбран из группы, содержащей DOTA, DOTAGA, DOTAM, DOTP, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, HBED, TETA, CB-TE2A, DTPA, CHX-A''-DTPA, DFO, Макропа, HOPO, TRAP, THP, DATA, NOPO, NOTP, PCTA, саркофагина, FSC, NETA, NE3TA, H4октара, пикапа, HYNIC, N_xS_{4-x} (N₄, N₂S₂, N₃S), ^{99m}Tc(CO)₃-хелаторов и их аналогов.

131. Соединение по п. 130, где хелатор выбран из группы, включающей DOTA, DOTAGA, DOTAM, NOTA, NODAGA, NODA-MPAA, NOPO, HBED, DTPA, CHX-A''-DTPA, CB-TE2A, Макропа, PCTA, N₄ и их аналоги.

132. Соединение по любому из пп. 130-131, где хелатор выбран из группы, включающей DOTA, DOTAGA, NODAGA и макропа и их аналоги.

133. Соединение по любому из пп. 126-132, где хелатор содержит хелатный нуклид.

134. Соединение по п. 133, где хелатный нуклид представляет собой диагностически активный нуклид.

135. Соединение по п. 134, где диагностически активный нуклид представляет собой диагностически активный радионуклид.

136. Соединение по любому из пп. 134-135, где нуклид выбран из группы, включающей ⁴³Sc, ⁴⁴Sc, ⁵¹Mn, ⁵²Mn, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸⁶Y, ⁸⁹Zr, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹⁵²Tb,

^{155}Tb , ^{177}Lu , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I и ^{125}I .

137. Соединение по любому из пп. 134-136, где нуклид выбран из группы, включающей ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{111}In , ^{152}Tb , ^{155}Tb и ^{203}Pb .

138. Соединение по любому из пп. 134-137, где нуклид выбран из группы, включающей ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{111}In и ^{203}Pb .

139. Соединение по п. 133, где хелатный нуклид представляет собой терапевтически активный нуклид.

140. Соединение по п. 139, где терапевтически активный нуклид представляет собой терапевтически активный радионуклид.

141. Соединение по любому из пп. 139-140, где нуклид выбран из группы, включающей ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{111}In , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{226}Th , ^{227}Th , ^{131}I и ^{211}At .

142. Соединение по любому из пп. 139-141, где нуклид выбран из группы, включающей ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac и ^{227}Th .

143. Соединение по любому из пп. 139-142, где нуклид выбран из группы, включающей ^{90}Y , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{225}Ac и ^{227}Th .

144. Соединение по любому из пп. 126-128, где хелатор содержит хелатный диагностически активный нуклид, выбранный из ^{111}In и ^{68}Ga .

145. Соединение по любому из пп. 126-128, где хелатор содержит хелатный терапевтически активный нуклид, выбранный из ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{212}Pb и ^{225}Ac .

146. Соединение по любому из пп. 1-125, где каждый эффектор E1, E3, E4 и E6, если присутствует, представляет собой фрагмент, полученный из лекарственного средства и где хелатор не присутствует.

147. Соединение по любому из пп. 1-125, где каждый эффектор E1, E3, E4 и E6, если присутствует, представляет собой фрагмент, полученный из хромофора, предпочтительно, из фторофора, и где хелатор не присутствует.

148. Соединение по любому из пп. 1-138 и 144 для применения в способе диагностики заболевания.

149. Соединение по любому из пп. 1-133, 139-143 и 145 для применения в способе лечения заболевания.

150. Соединение по любому из пп. 1-138 и 144 для применения в способе идентификации субъекта, где субъект вероятно будет отвечать или вероятно не будет отвечать на лечение заболевания, где способ идентификации субъекта включает проведение способа диагностики заболевания с применением соединения по любому из пп. 1-138 и 144.

151. Соединение по любому из пп. 1-138 и 144 для применения в способе выбора субъекта из группы субъектов, где субъект, вероятно, будет реагировать или, вероятно, не будет реагировать на лечение заболевания, причем способ выбора субъекта из группы субъектов включает проведение способа диагностики заболевания с использованием соединения по любому из пп. 1-138 и 144.

152. Соединение по любому из пп. 1-138 и 144 для применения в способе стратификации группы субъектов на субъектов, которые с вероятностью будут отвечать на лечение заболевания, и на субъектов, которые вероятно не будут отвечать на лечение заболевания, где способ стратификации группы субъектов включает проведение способа диагностики заболевания с использованием соединения по любому из пп. 1-136.

153. Соединение для применения по любому из пп. 148-152, где заболевание представляет собой рак.

154. Соединение для применения по п.153, где рак представляет собой солидный рак или солидную опухоль.

155. Соединение для применения по любому из пп. 153-154, где рак представляет собой гипоксический рак.

156. Соединение для применения по любому из пп. 153-155, где рак представляет собой рак, экспрессирующий карбоангидразу IX.

157. Соединение для применения по любому из пп. 153-156, где рак выбран из группы, состоящей из светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректальной карциномы (CRC), аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC), глиобластомы (GBM), мезотелиомы, холангиокарциномы (CCA), карциномы яичников, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), рака головного мозга, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака легких, рака почки, рака молочной железы, рака головы и шеи, уротелиального рака и рака мочевого пузыря .

158. Соединение для применения по п.157, где рак выбран из группы, состоящей из плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (пл. NSCLC), трижды отрицательного рака молочной железы (TNBC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректальной карциномы (CRC) и аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC).

159. Соединение для применения по любому из пп. 153-158, где рак содержит CAIX, экспрессирующие опухолеассоциированные фибробласты (CAF).

160. Соединение для применения по любому из пп. 148-152, где заболевание представляет собой рак, связанный с изменением гена фон Гиппеля-Линдау.

161. Соединение для применения по п.160, где рак выбран из группы, состоящей из светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), почечно-клеточной карциномы (RCC), рака легких, колоректальной карциномы (CRC) и рака мочевого пузыря.

162. Соединение для применения по п.160 или 161, где рак представляет собой светлоклеточную почечно-клеточную карциному (ccRCC).

163. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-147 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

164. Композиция по п.163, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

165. Набор, содержащий соединение по любому из пп.1-147 и один или несколько необязательных эксципиентов и необязательно одно или несколько устройств.

166. Набор по п.165, в котором устройство(а) выбрано(ы) из группы, включающей устройство для маркировки, устройство очистки, устройство для манипуляций, устройство радиационной защиты, аналитическое устройство или устройство для введения.

1/52

Карбоангидраза 9 (CAIX), homo sapiens, UniProtKB - Q16790 (CAH9_HUMAN):

MAPLCPSPWLPPLLI PAPAPGLTVQLLLSLLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLGGGSSGEDDPL
GEEDLPSEEDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEAPG
DPQEPQNNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWPRVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPL
ELLGFQLPPLPELRLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VEGHRFPAEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIA
EEGSETQVPGLDISALLPSDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGVIWTVFNQTVMLSAKQLHTLS
DTLWGPGDSRLQLNFRATQPLNGRVIEASFPAGVDSSPRAAEPVQLNSCLAAGDILALVF
GLLFAVTSVAFLVQMRRQHRRGTKGGVSYRPAEVAETGA

(SEQ ID NO: 4)

Карбоангидраза 4 (CAIV), homo sapiens, UniProtKB - P22748 (CAH4_HUMAN):

MRMLLALLALSAAARPSASAESHWCYEVQAESSNYPCLVPVKWGGNCQKDRQSPINIVTTK
AKVDKKLGRFFFSGYDKKQTWTVQNNNGHSVMMLENKASISGGGLPAPYQAKQLHLHWS
LPYKGEHSLDGEHFAMEMHIVHEKEKGTSRNVKEAQDPEDEIAVLAFVVEAGTQVNEGF
QPLVEALSNI PKPEMSTTMAESSLLDLLPKEEKLRHYFRYLGSLTTPCDEKVVWTVFRE
PIQLHREQILAFSQKLYYDKEQTVSMKDNVRPLQQLGQRTVIKSGAPGRPLPWALPALLG
PMLACLLAGFLR

(SEQ ID NO: 5)

ФИГ. 1

Карбоангидраза 12 (CA XII), homo sapiens, UniProtKB - 043570 (CAH12_HUMAN):

MPRRSLHAAAVLLLVLKEQPSSPAPVNGSKWTFYFGPDGENSWSKKYPSCGGLLQSPIDL
HSDILQYDASLTPLEFQGYNLSANKQFLLTNNGHSVKLNLPDMHIQGLQSRYSATQLHL
HWGNPNDPHGSEHTVSGQHFAAELHIVHYNSDLYPDASTASNKSEGLAVLAVLIEMGSFN
PSYDKIFSHLQHVKYKGQEA FVPGFNIEELLPERTAEYYRYRGS LTPPCNPTVLWTVFR
NPVQISQEQLLALETALYCTHMDDPSPREMINNFRQVQKFDERLVYTSFSQVQVCTAAGL
SLGIILSLALAGILGICIVVVVSIWLFRRKSIKKGDNKGVIYKPATKMETEAHA

(SEQ ID NO: 6)

Карбоангидраза 14 (CA XIV), homo sapiens, UniProtKB - Q9ULX7 (CAH14_HUMAN):

MLFSALLLEVIWILAADGGQHWTYEGPHGQDHWPASYPECGNNAQSPIDIQTDSVTFDPD
LPALQPHGYDQPGTEPLDLHNNGHTVQLSLPSTLYLGGLPRKYVAAQLHLHWGQKGSPPG
SEHQINSEATFAELHIVHYDSDSYDSLSEAAERPQGLAVLGILIEVGETKNIAYEHILSH
LHEVRHKDQKTSVPPFNRELLPKQLGQYFRYNGSLTTPPCYQSVLWTVFYRRSQISMEQ
LEKLQGTLFSTEEEPSKLLVQNYRALQPLNQRMVFASFIQAGSSYTTGEMLSLGVGILVG
CLCLLLAVYFIARKIRKKRLENRKS VVFTSAQATTEA

(SEQ ID NO: 7)

ФИГ. 1 (продолжение)

Карбоангидраза собаки 9 (CAIX Dog), *Canis familiaris*. UniProtKB - E2RAI4 RAI4_CANLF):

MAPLCPSPWLPPLIPAPSLGPGVQLLLILPLLVPVHPQSLSRIOGTPGLGGDSSGEDDQL
DEENLPSEEDPHGEEDPPGEEDPPGEEDPPGEEDPPSGMKTEPGKEDSLKLEDLPTVEAPR
DTPGSQNNNAHRHNKGDDHSHWRYGGDPPWPQVSPACAGRFQSPVDIRPQLAALSPALPPL
ELLGFEPLPELRLRNNGHTVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VDGHRFP AEIHVVHISTAFKVEEALGRPGGLAVLAAFLQEGPEENSAYEQLLSHLEEIT
EEDSETWVPGLDVSALLPSDL SRYFRYEGSLTTPPCAQGV IWTVFNQTVRLSAKQLHTLS
GSLWGPDDSR LQLNFRATQPLNGRI IEASFPAQVESSPRS FEPVHLNSCLGAGDILAVVF
GLLFAVTSIAFIVQMRKQGRRLRNGTKGNVSYHPAEVTETVA

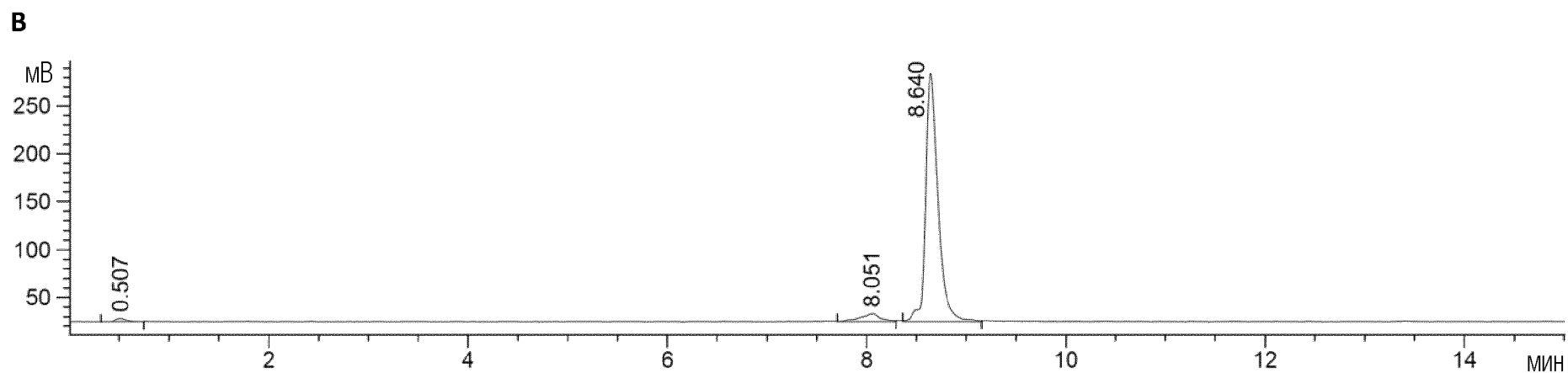
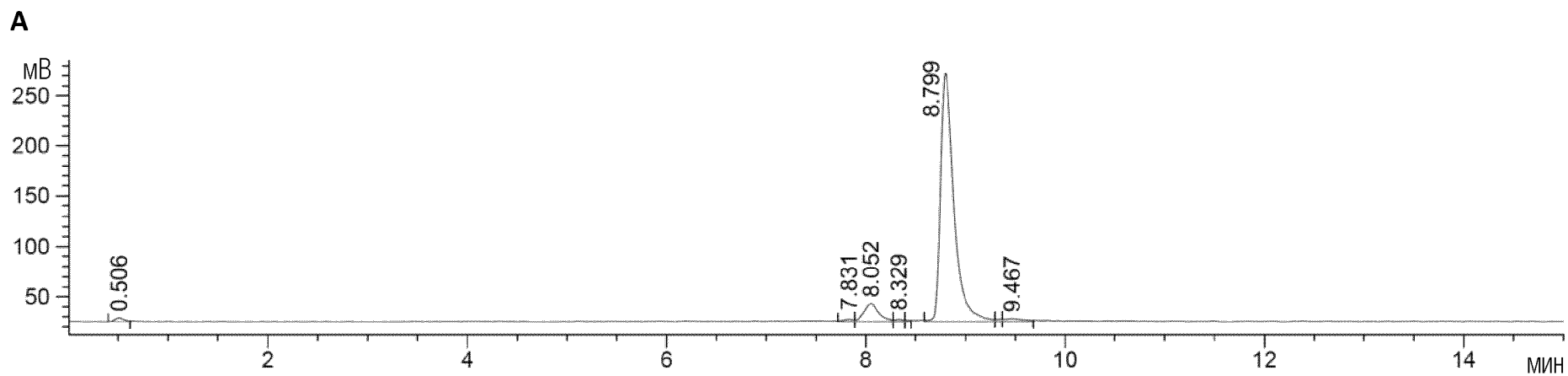
(SEQ ID NO: 8)

Карбоангидраза мыши 9 (CAIX Mouse). *Mus musculus*, UniProtKB - Q8VHB5 (CAH9_MOUSE):

MASLGPSWAPLSTPAPTAQLLLFLLLQVSAQPQGLSGMQGEP SLGDSSSGEDELGVDVL
PSEEDAPEEADPPDGEDPPEVNSEDRMEESLGLEDLSTPEAPEHSQGSHGDEKGGGHSW
SYGGTLLWPQVSPACAGRFQSPVDIRLERTAF CRTLOPLELLGYELQPLPELSLSNNGHT
VQLTLPPGLKMALGPGQEYRALQLHLHWGTS DHPGSEHTVNGHRFP AEIHVVHLS TAFSE
LHEALGRPGGLAVLAAFLQESPEENSAYEQLLSHLEE ISEEGSKIEI PGLDVSALLPSDL
SRYRYRYEGSLTTPPCSQGVIWTVFN ETVKLSAKQLHTLSVSLWGPRDSRLQLNFRATQPL
NGRTIEASFPA AEDSSPEPVHVNSCFTAGDILALVFGLLFAVTSIAFLLQLRRQHRHRSG
TKDRVSYS PAEMTETGA

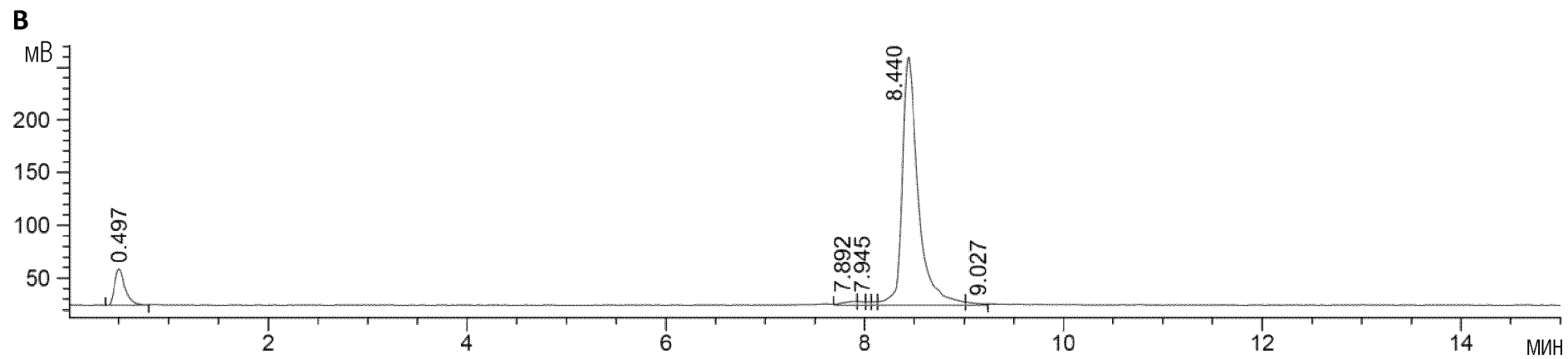
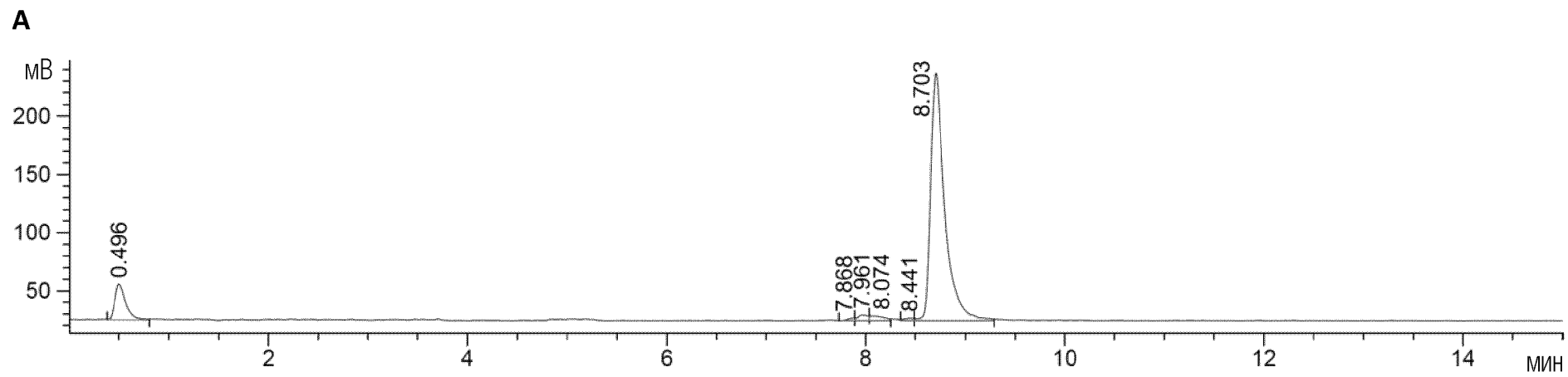
(SEQ ID NO: 9)

ФИГ. 1 (продолжение)



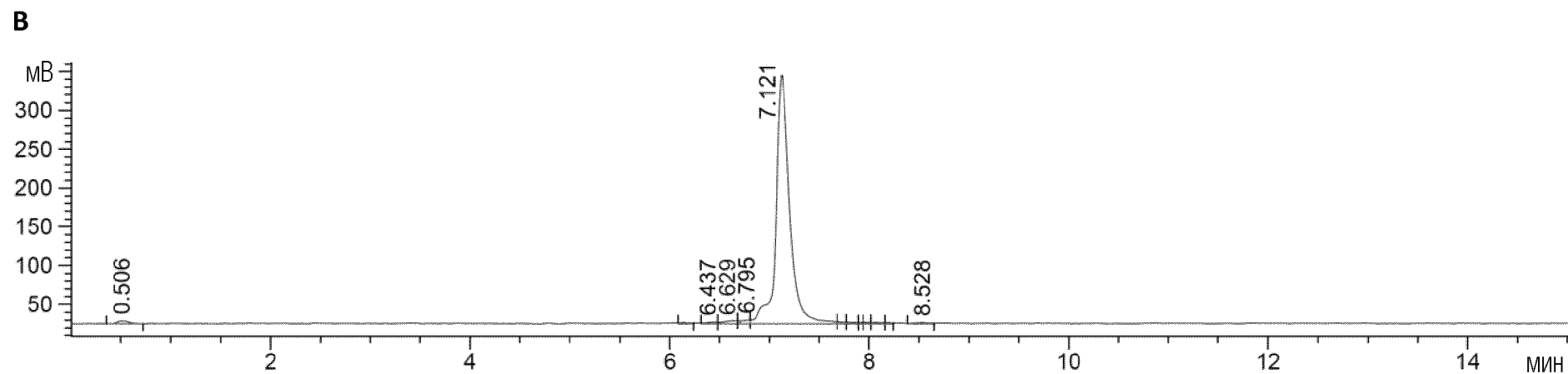
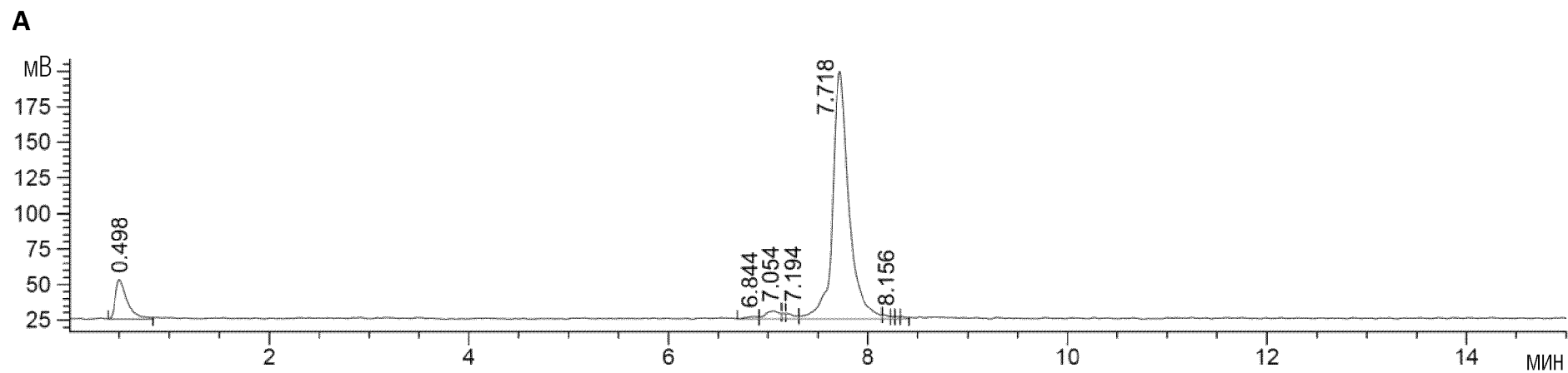
4/52

ФИГ. 2



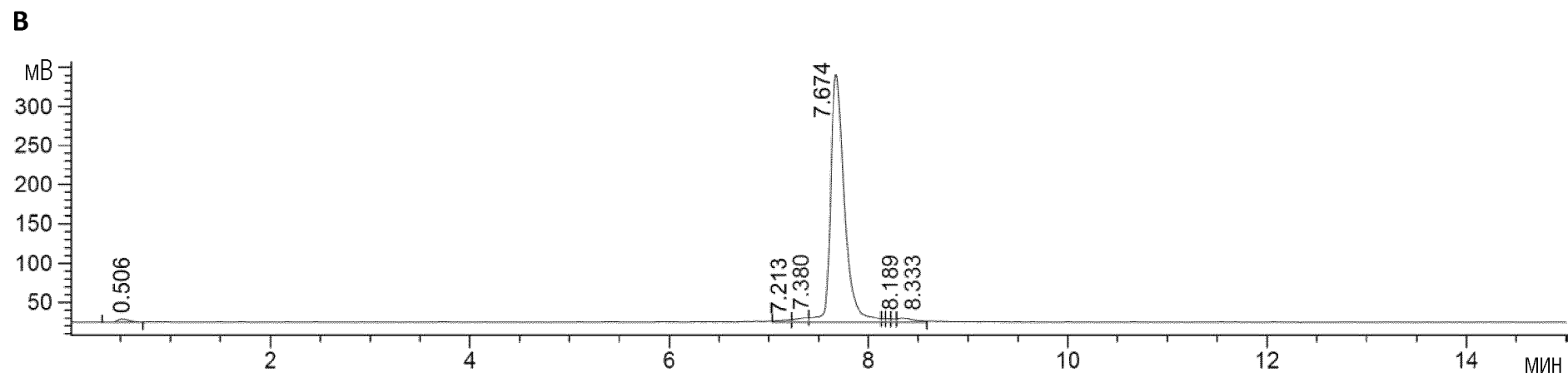
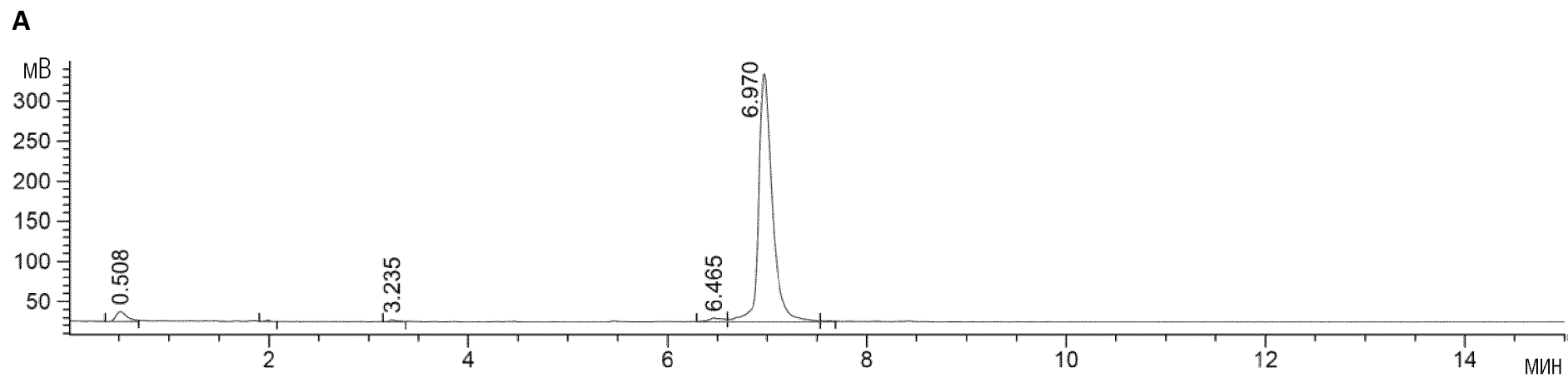
5/52

ФИГ. 3



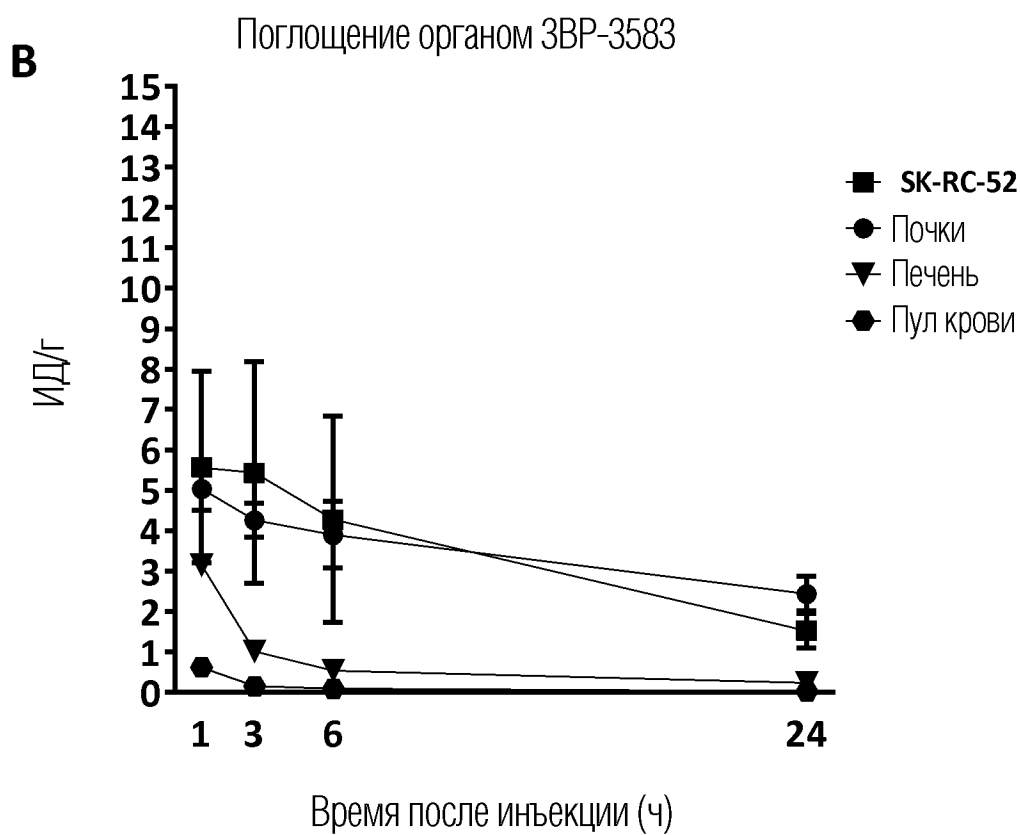
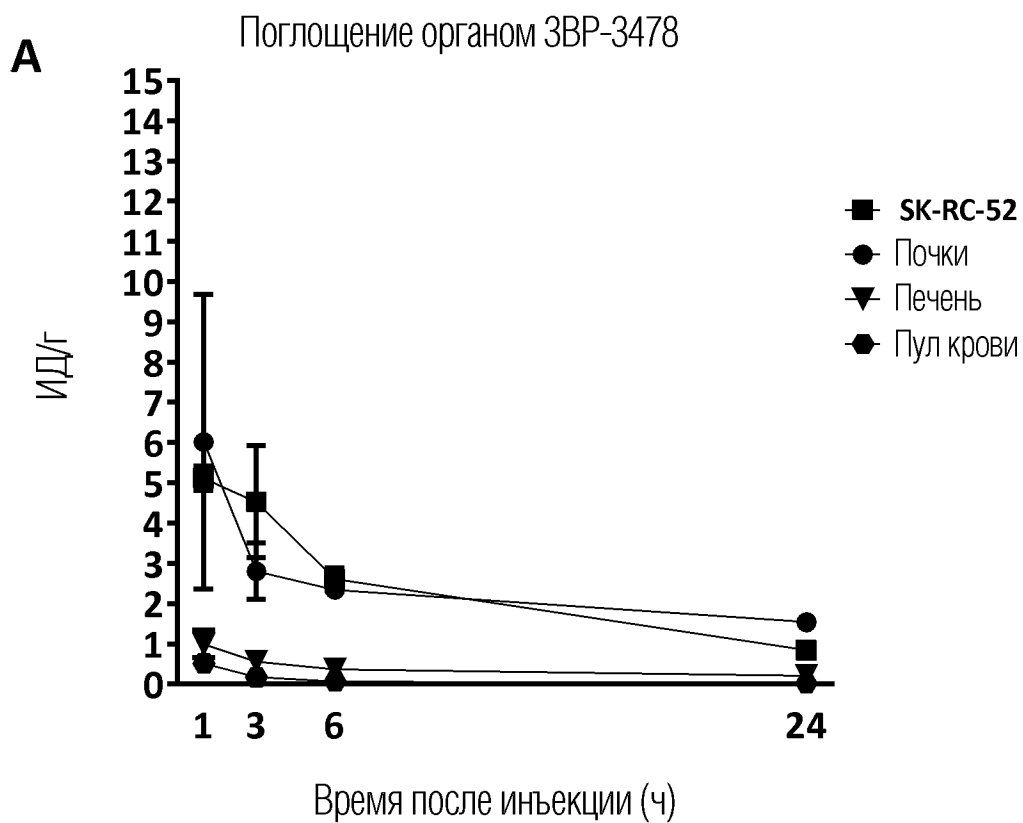
6/52

ФИГ. 4



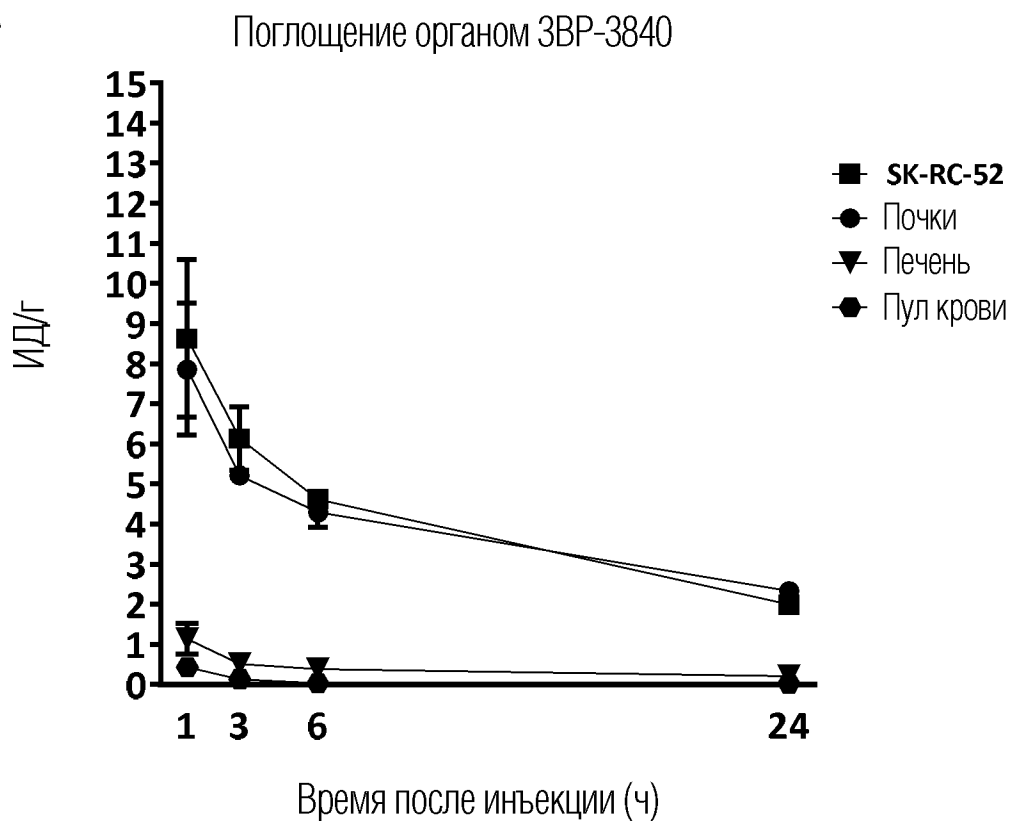
7/52

ФИГ. 5

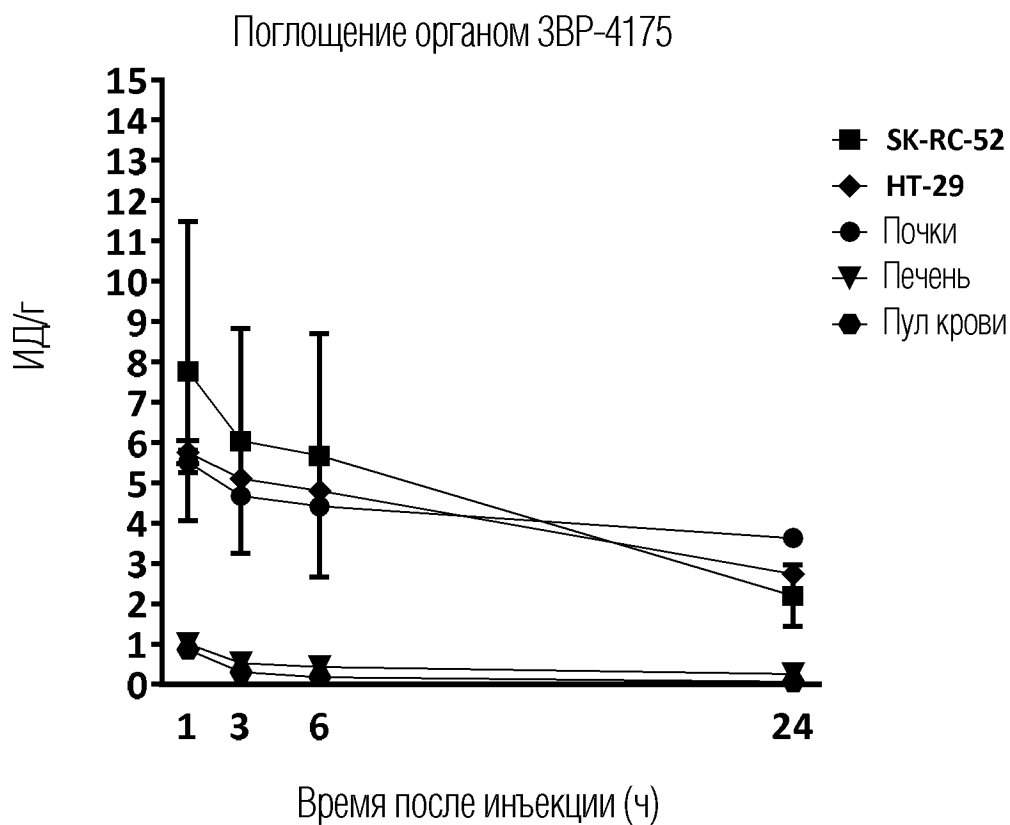


ФИГ. 6

A



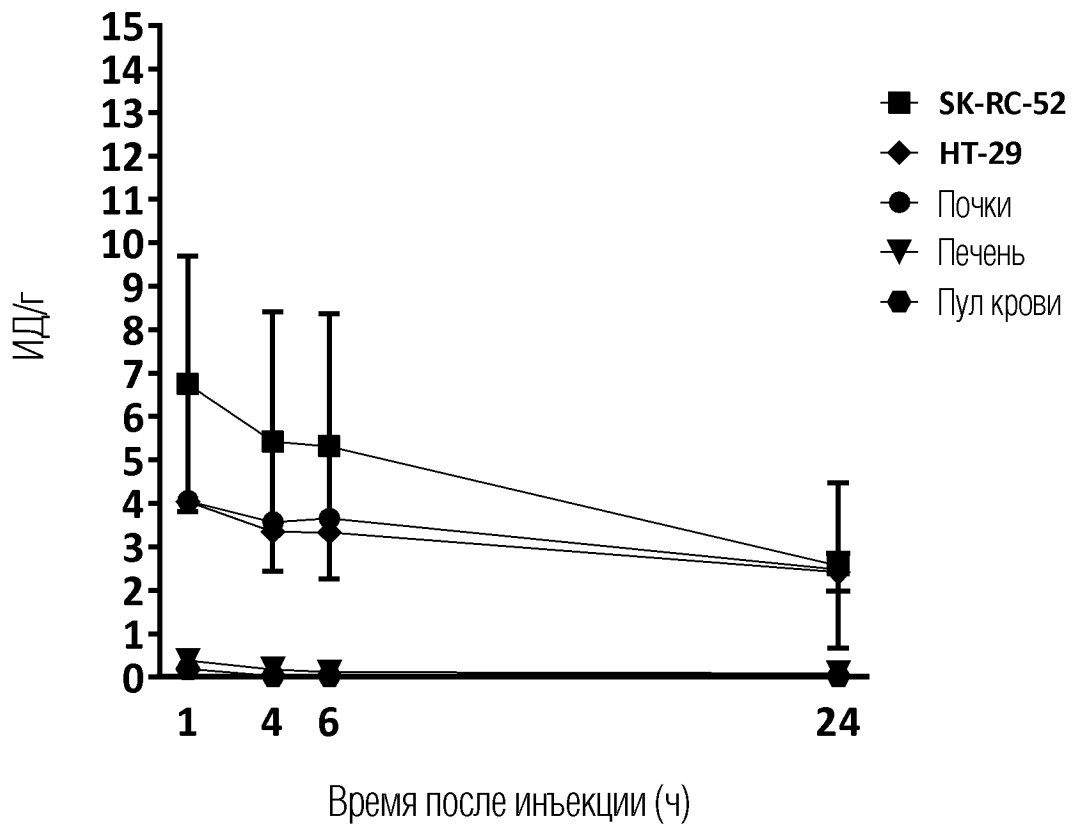
B



ФИГ. 7

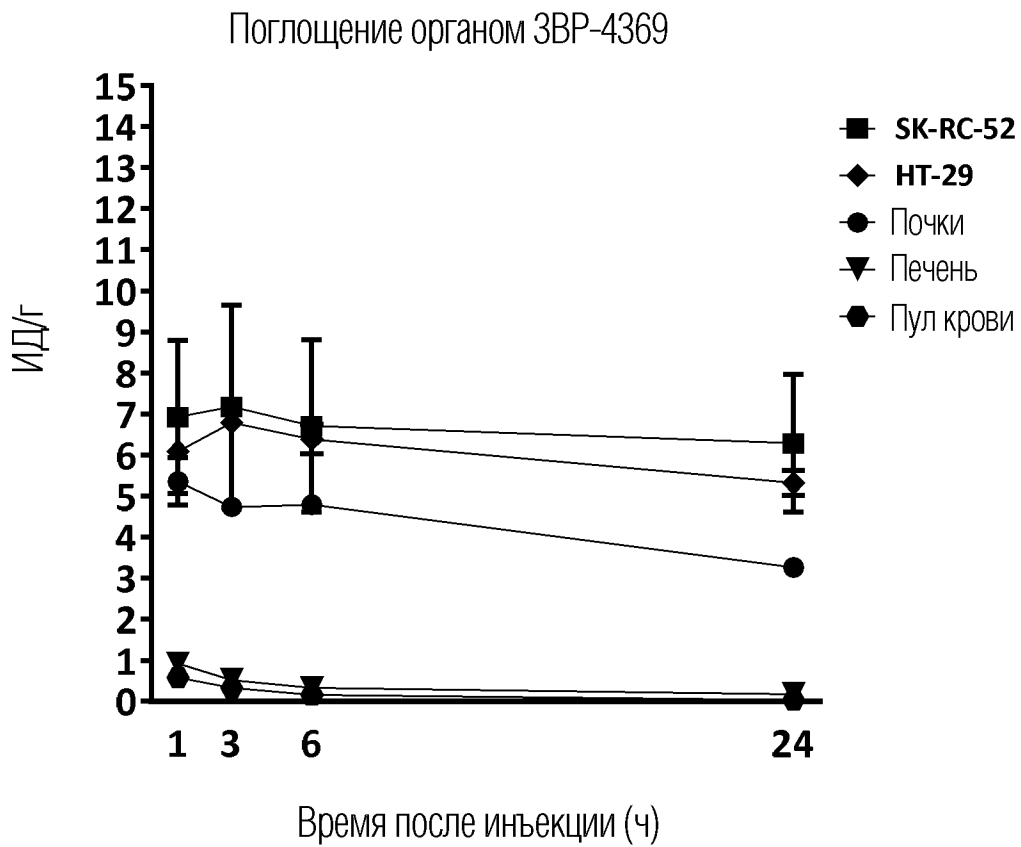
10/52

Поглощение органом ЗВР-4237

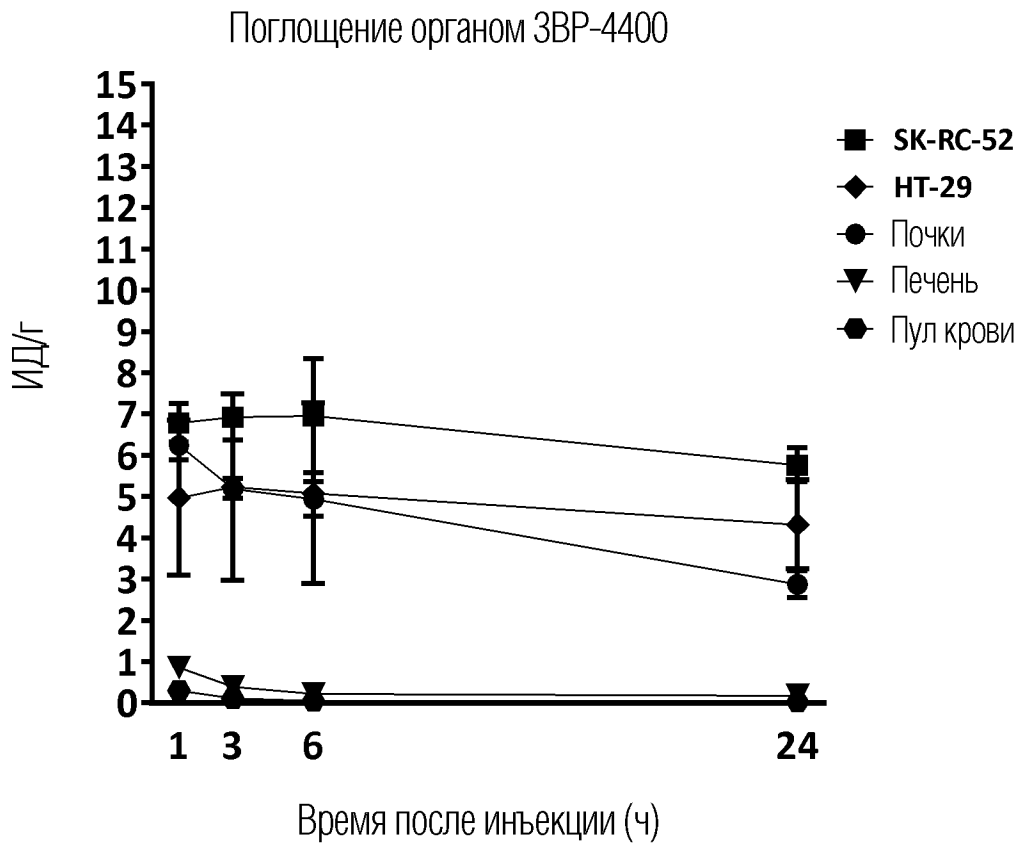


ФИГ. 8

A

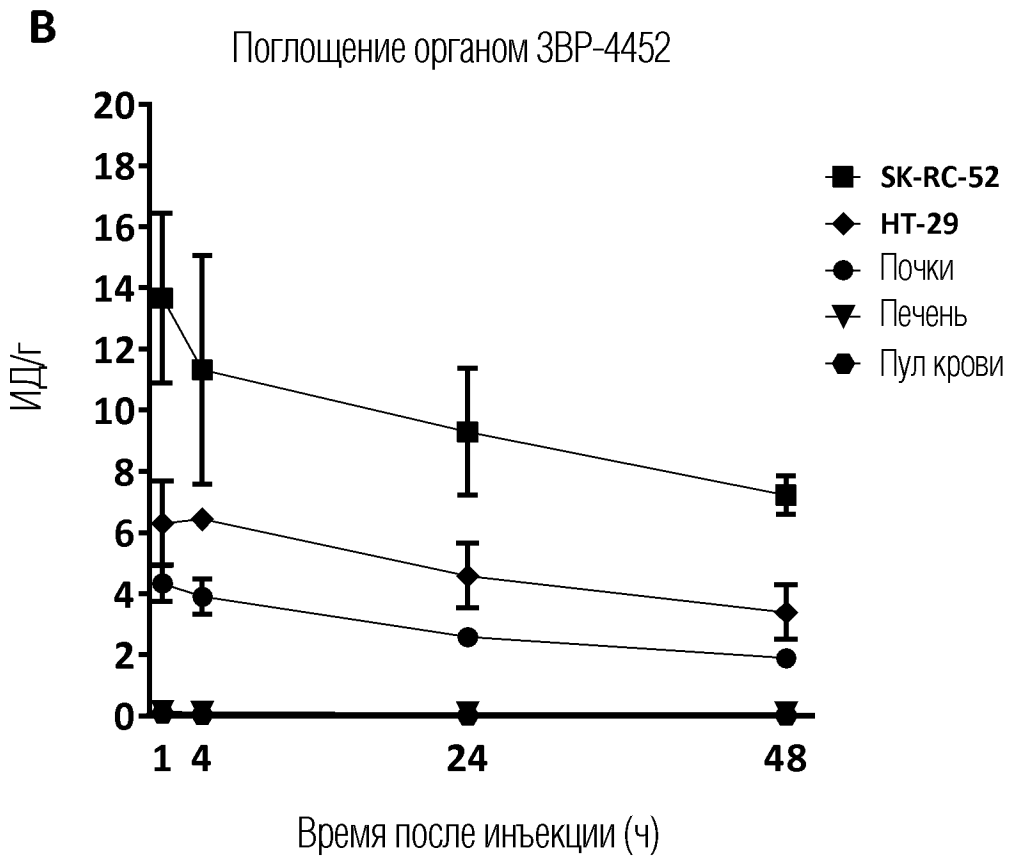
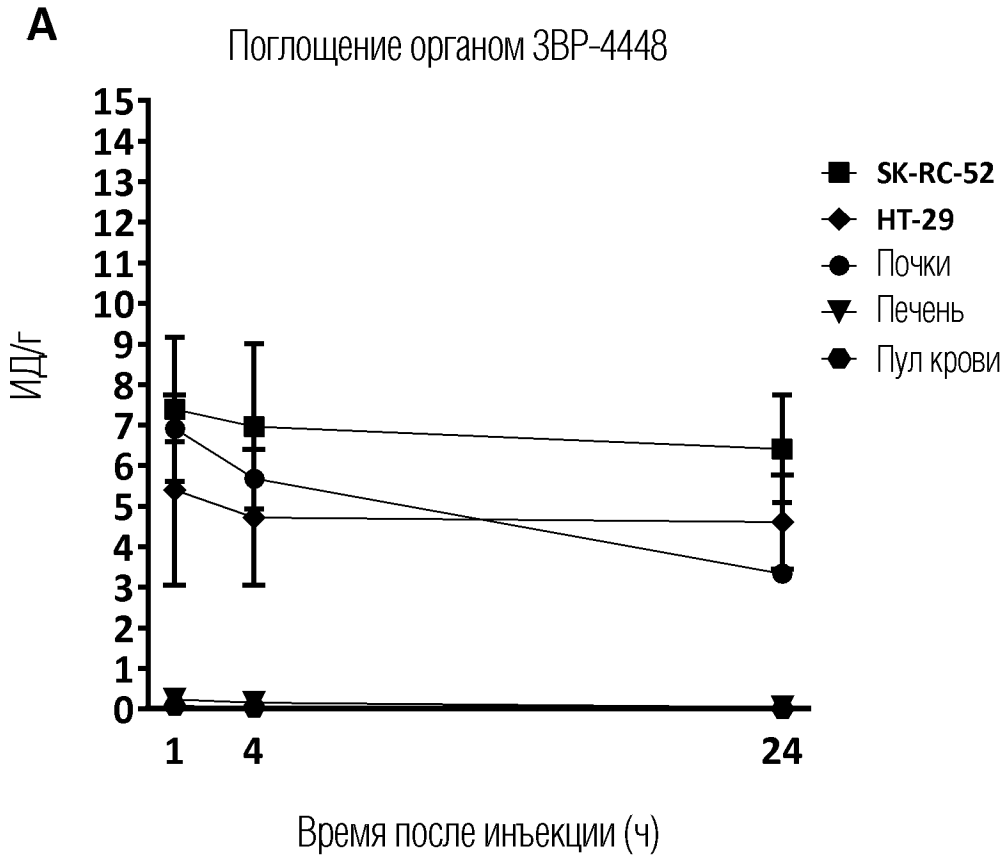


B



ФИГ. 9

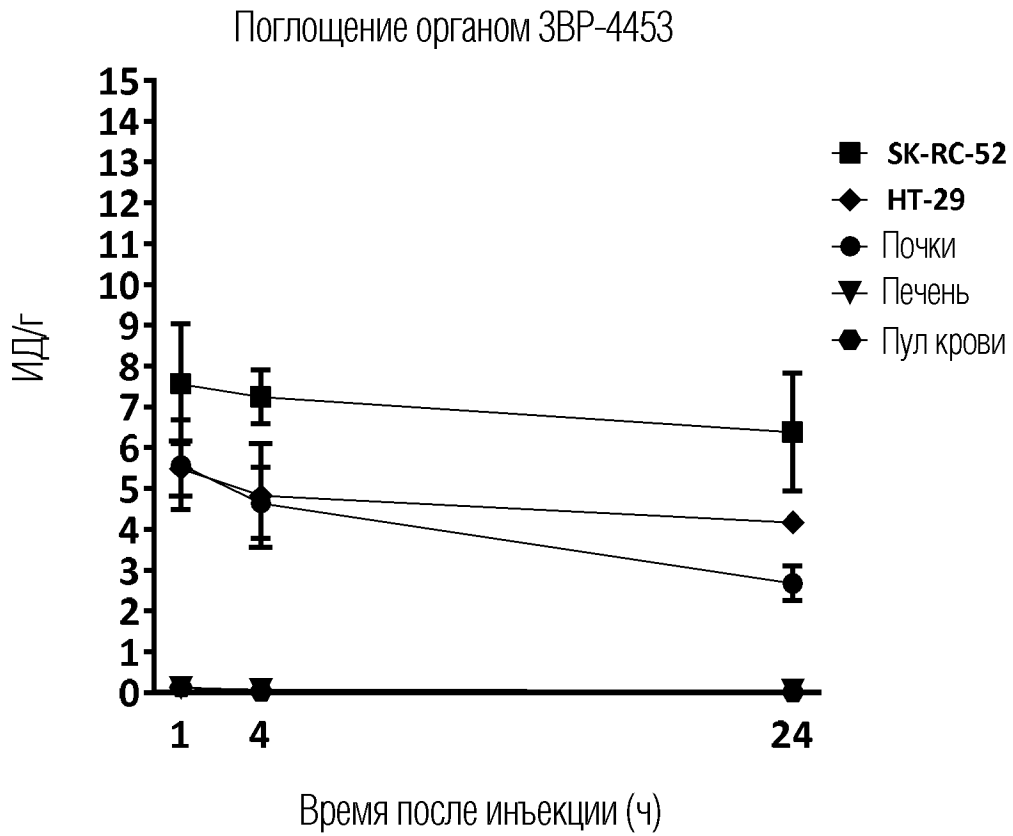
12/52



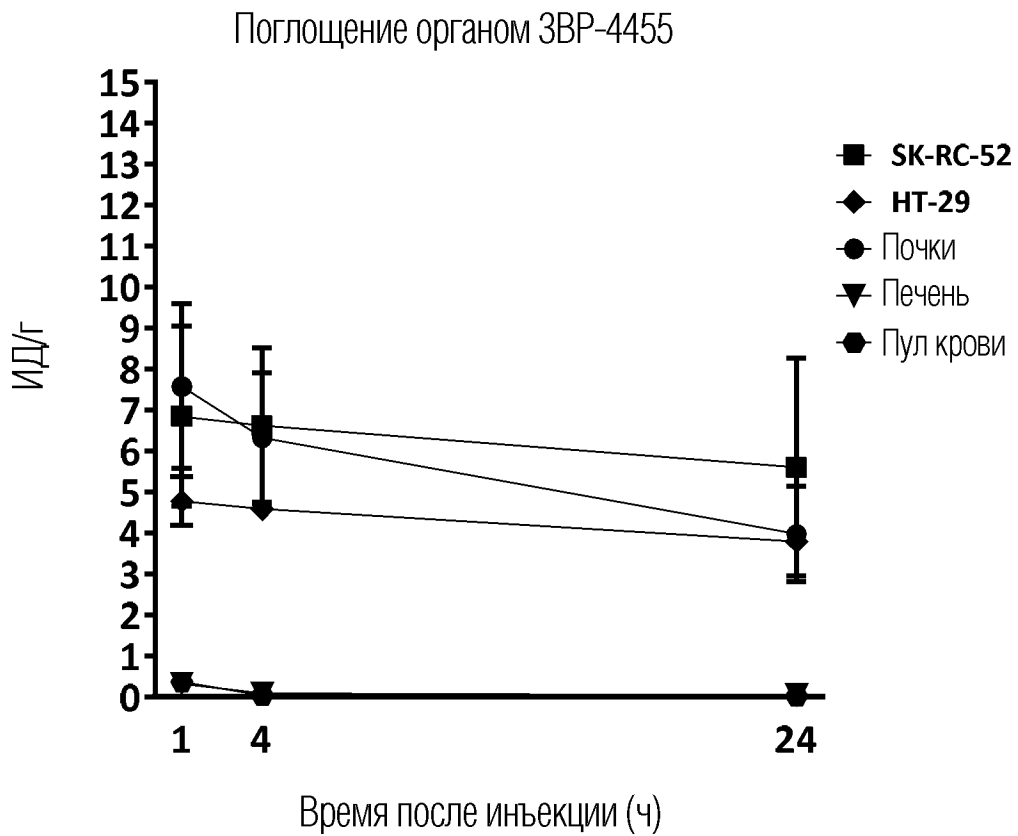
ФИГ. 10

13/52

A



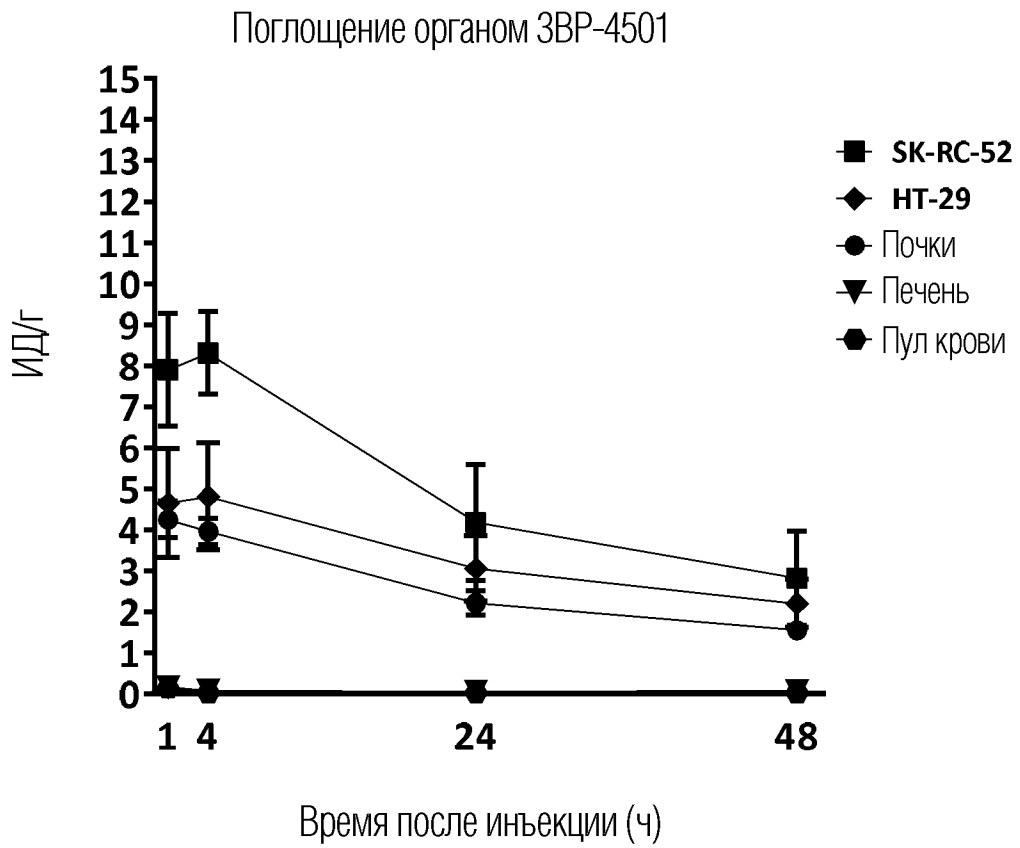
B



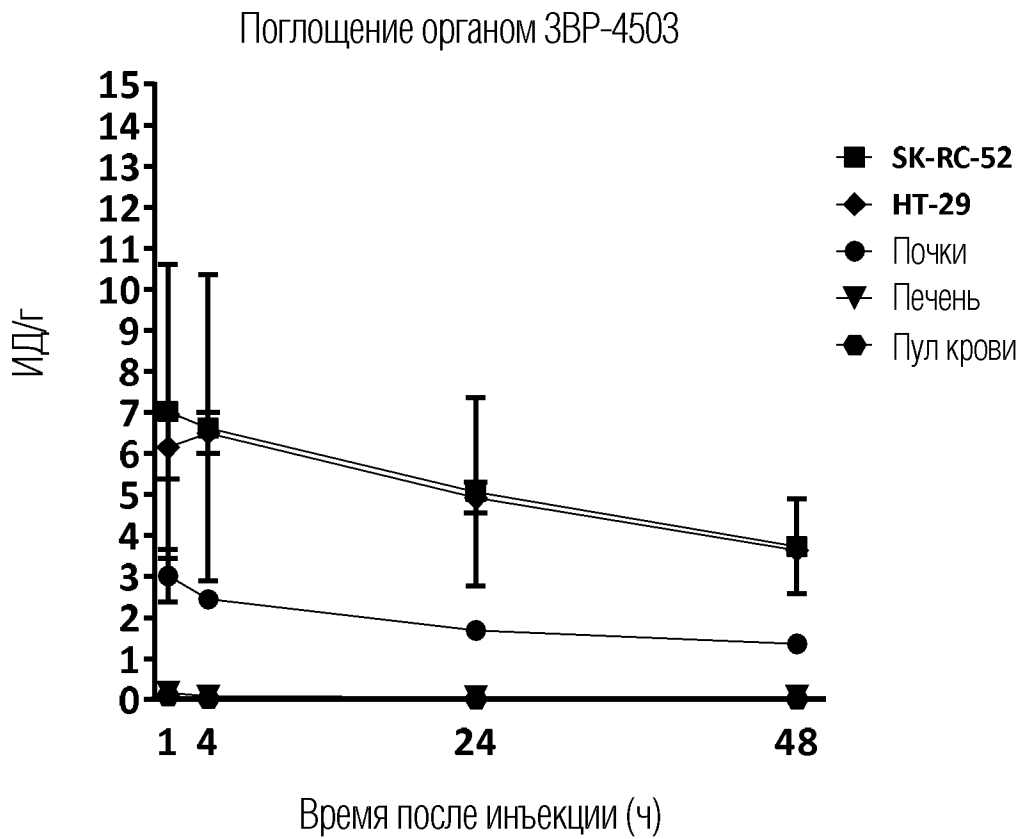
ФИГ. 11

14/52

A



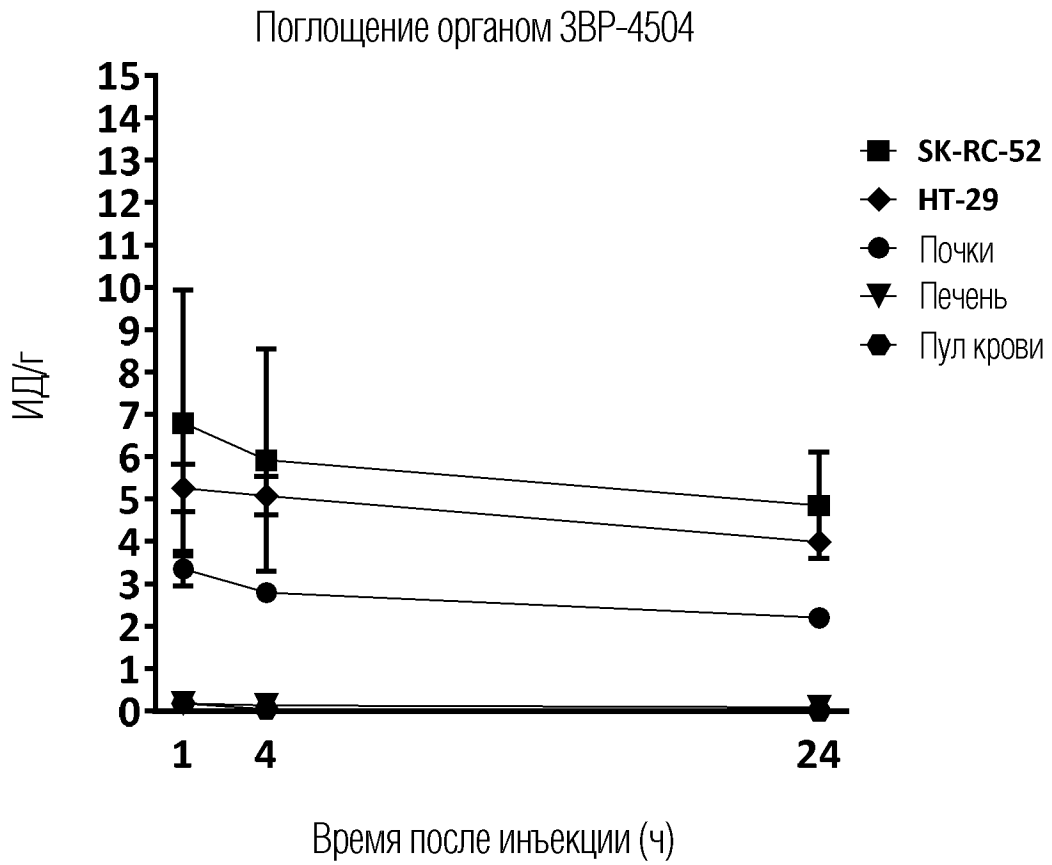
B



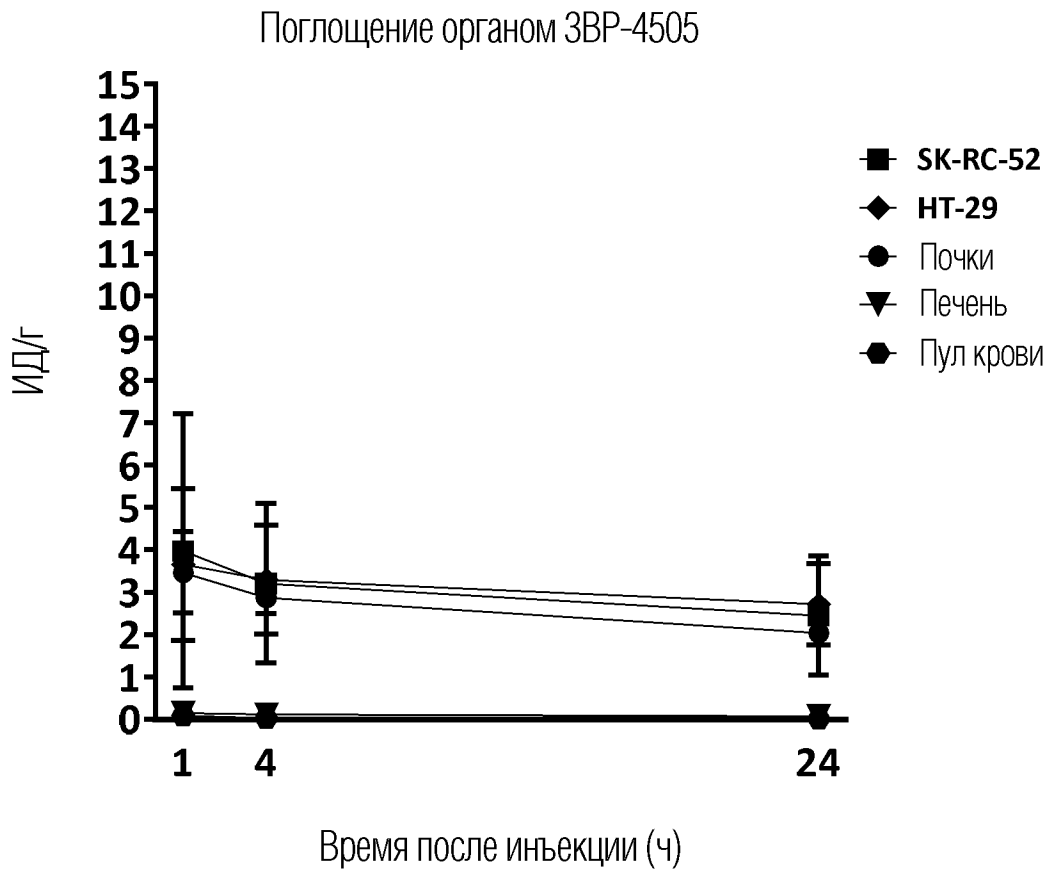
ФИГ. 12

15/52

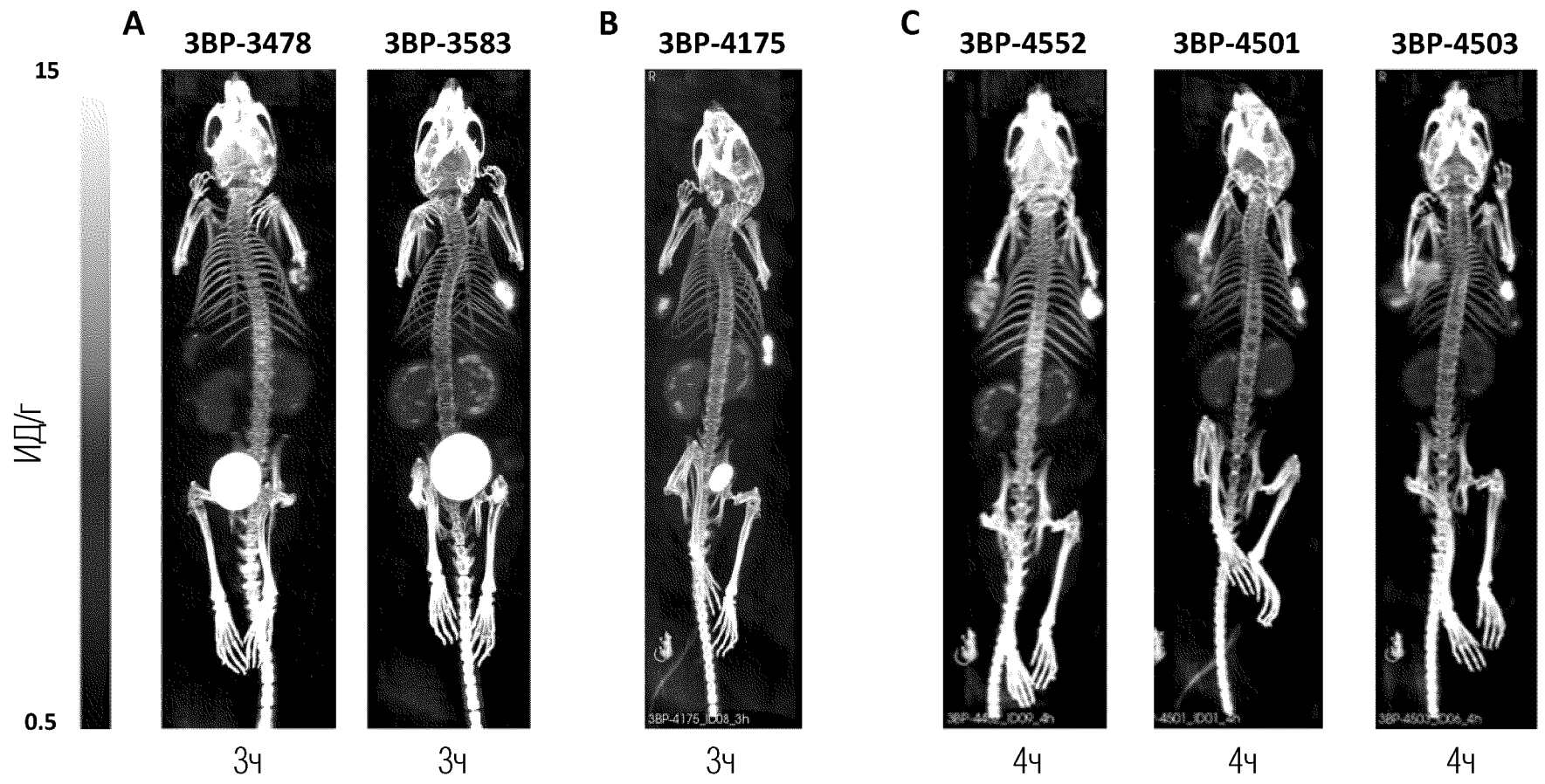
A



B



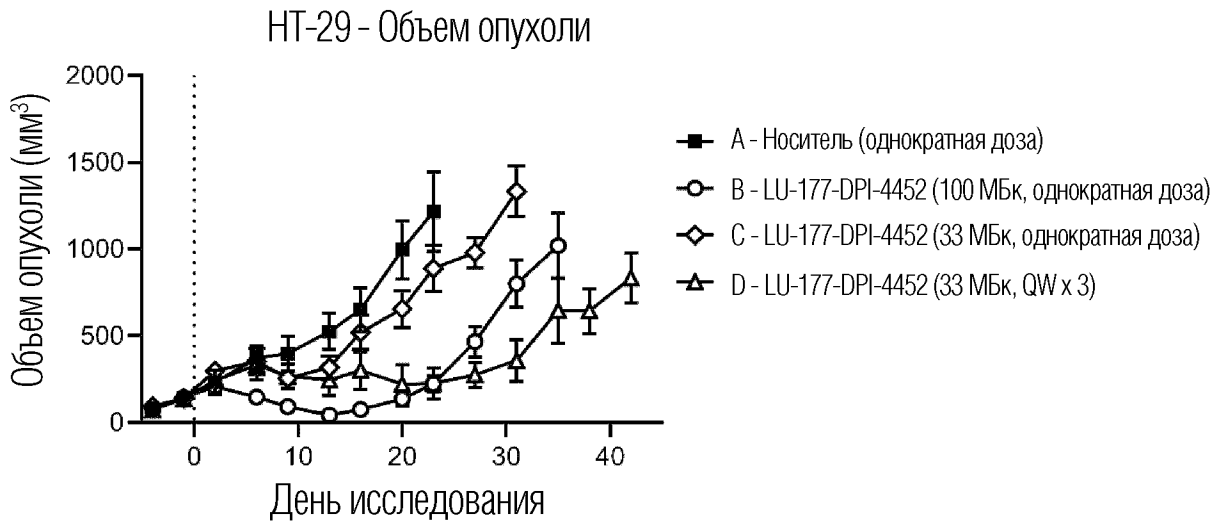
ФИГ. 13



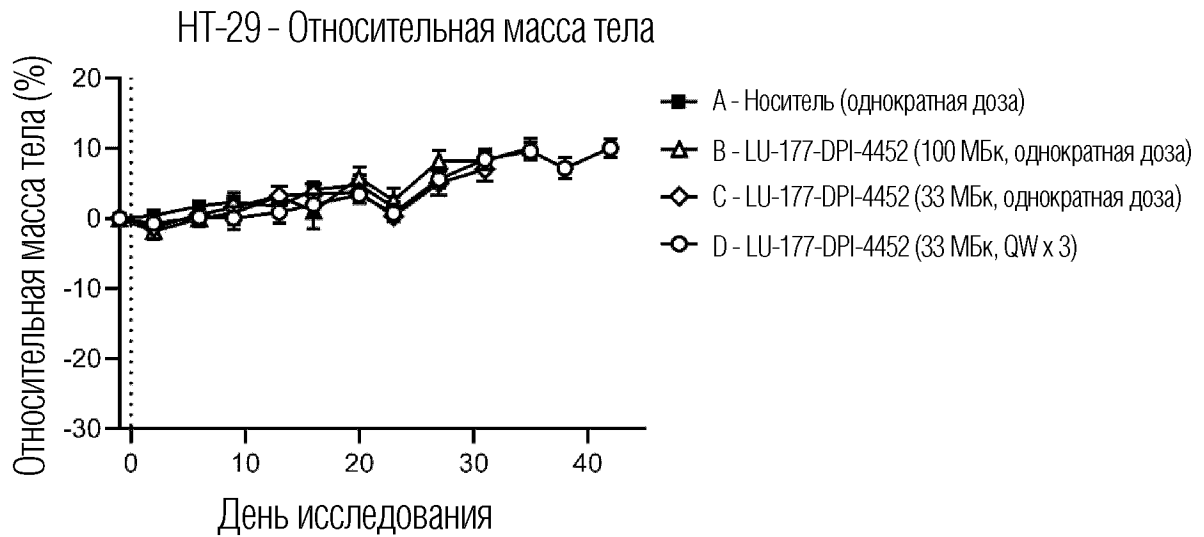
ФИГ. 14

17/52

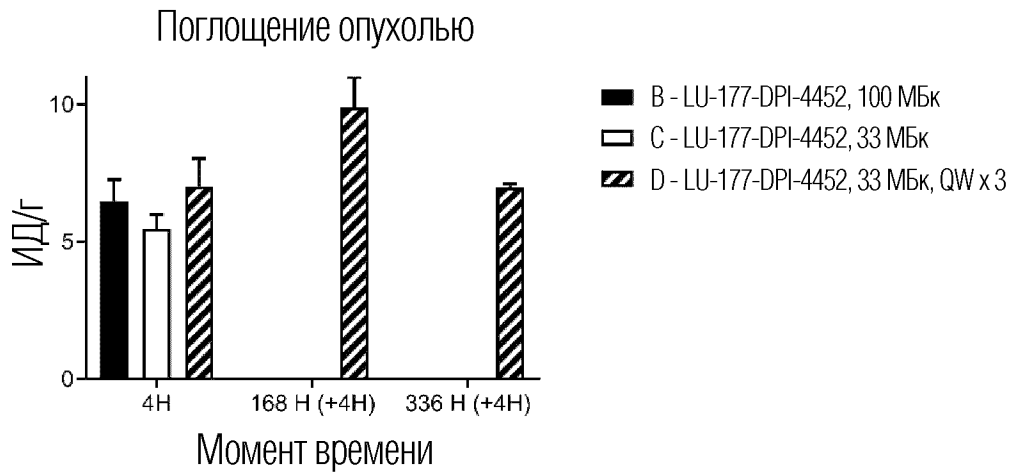
A



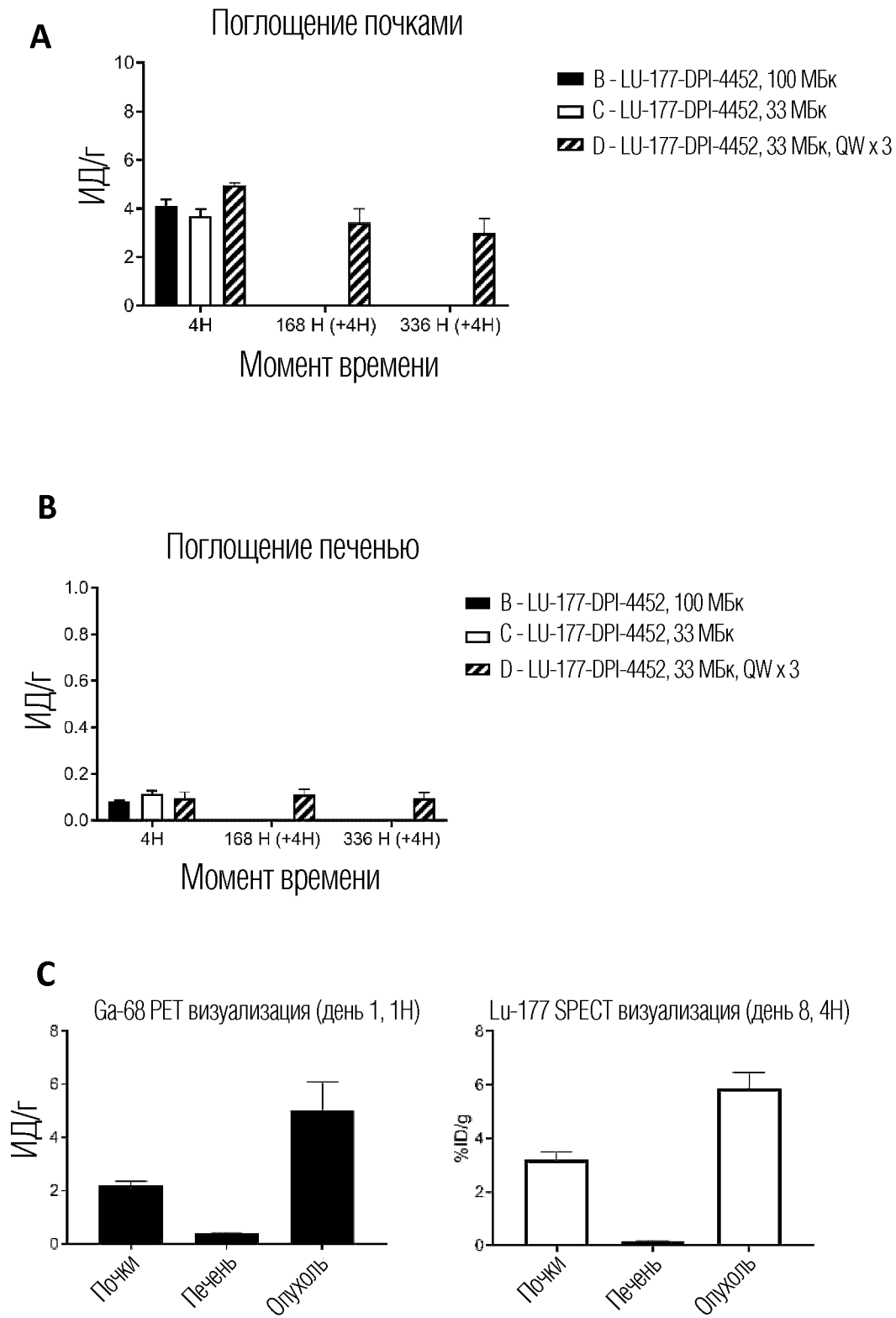
B



C

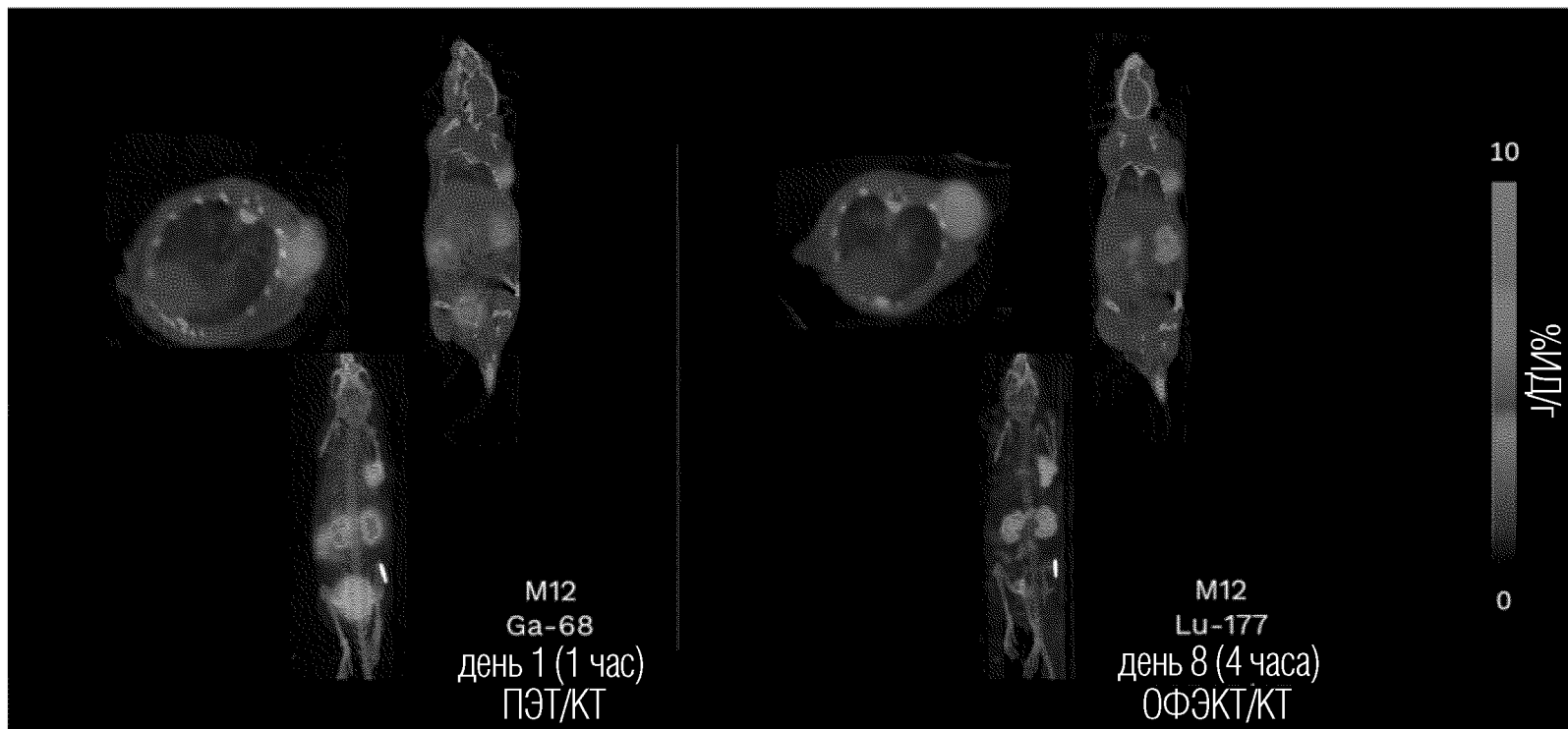


ФИГ. 15



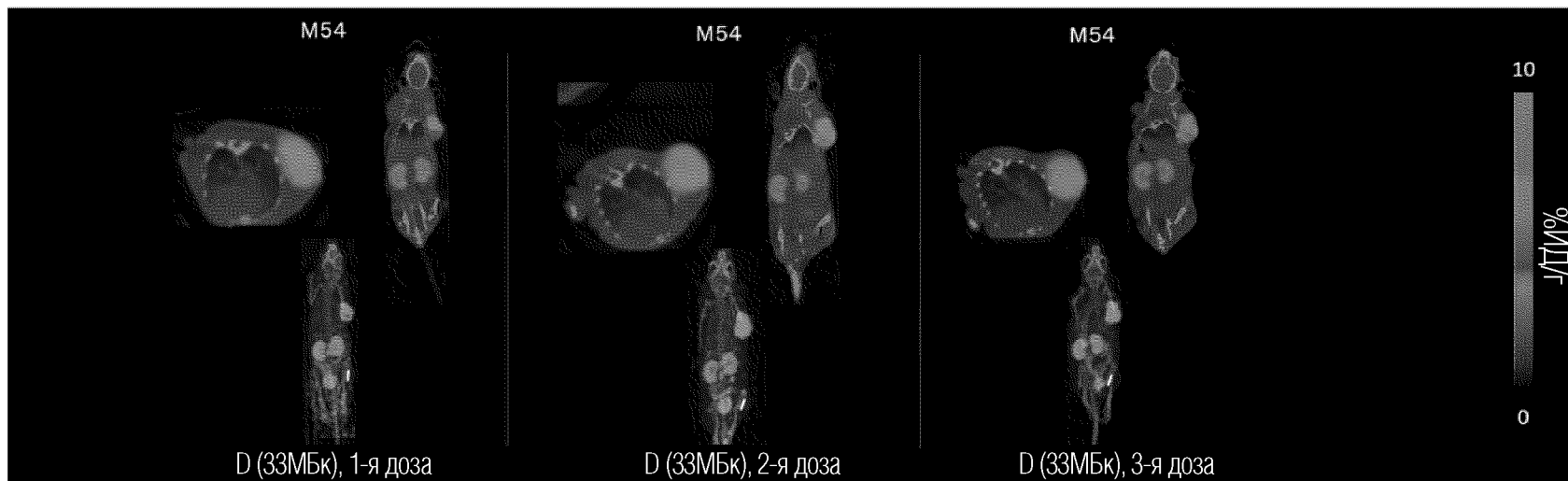
ФИГ. 16

A



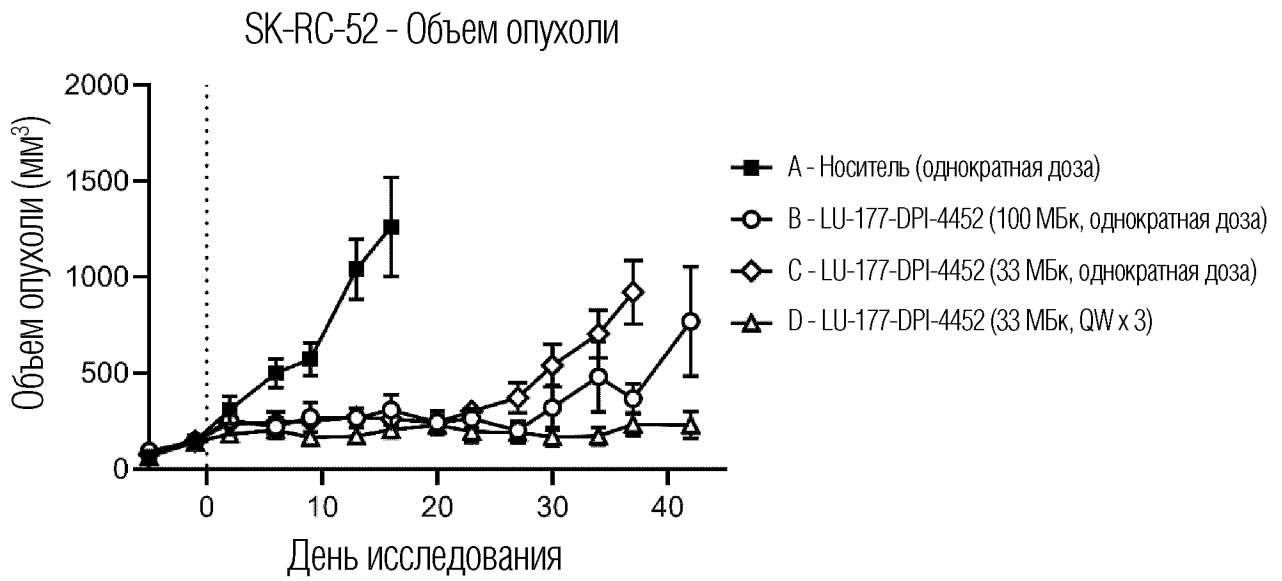
ФИГ. 17А

B

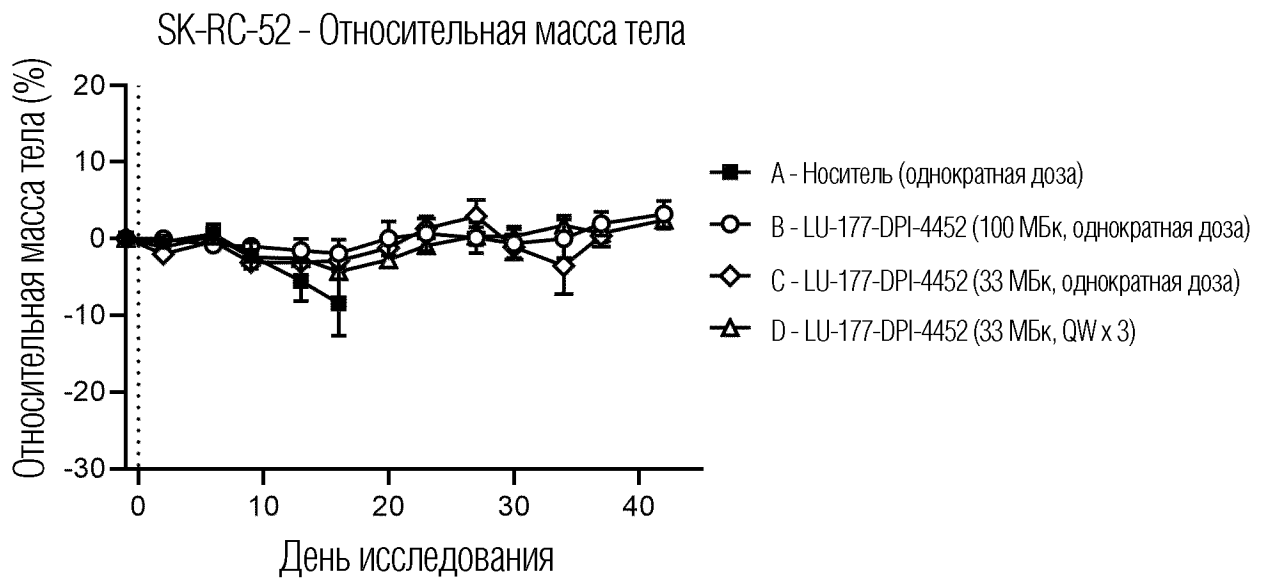


ФИГ. 17В

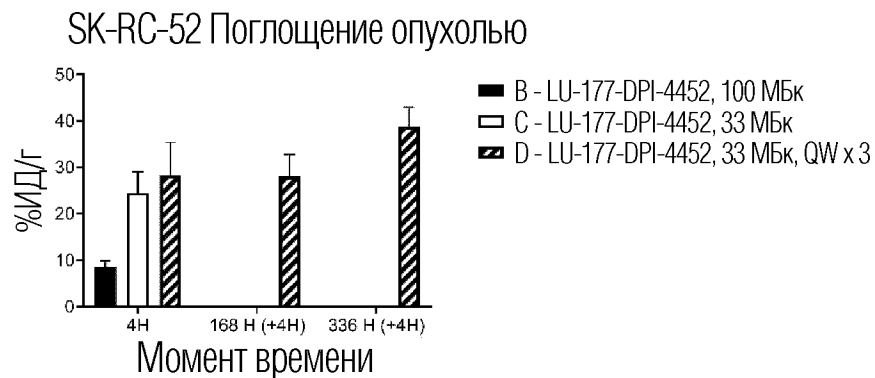
A



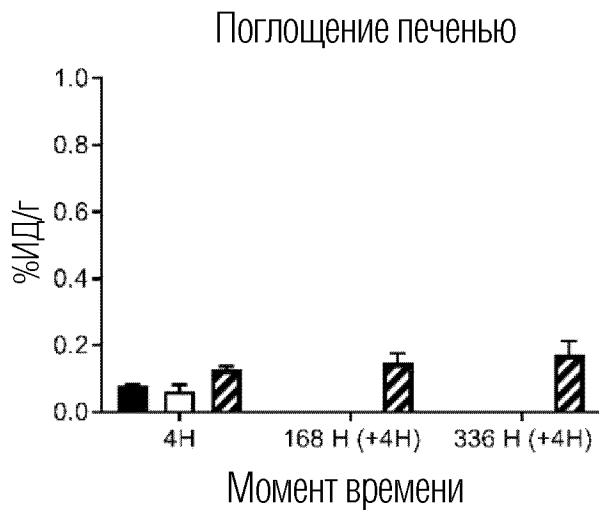
B



C



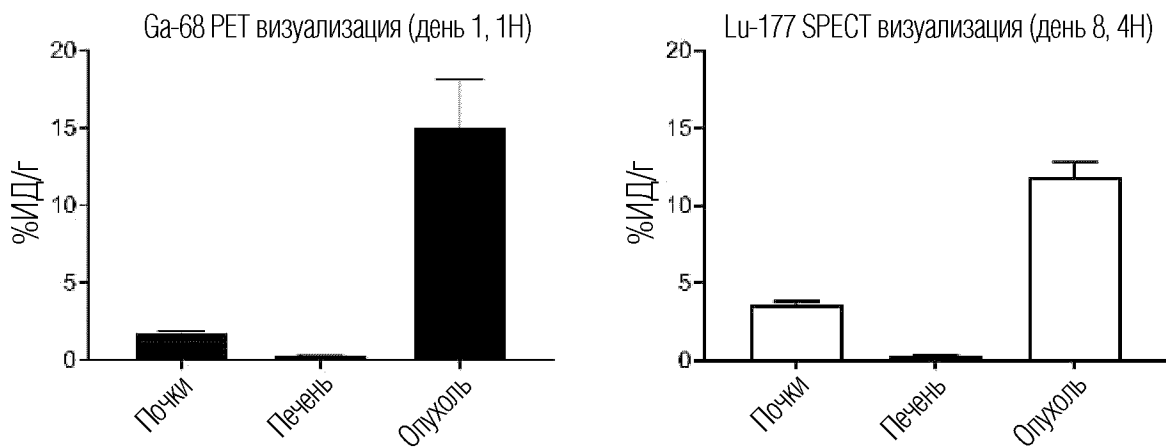
ФИГ. 18

A

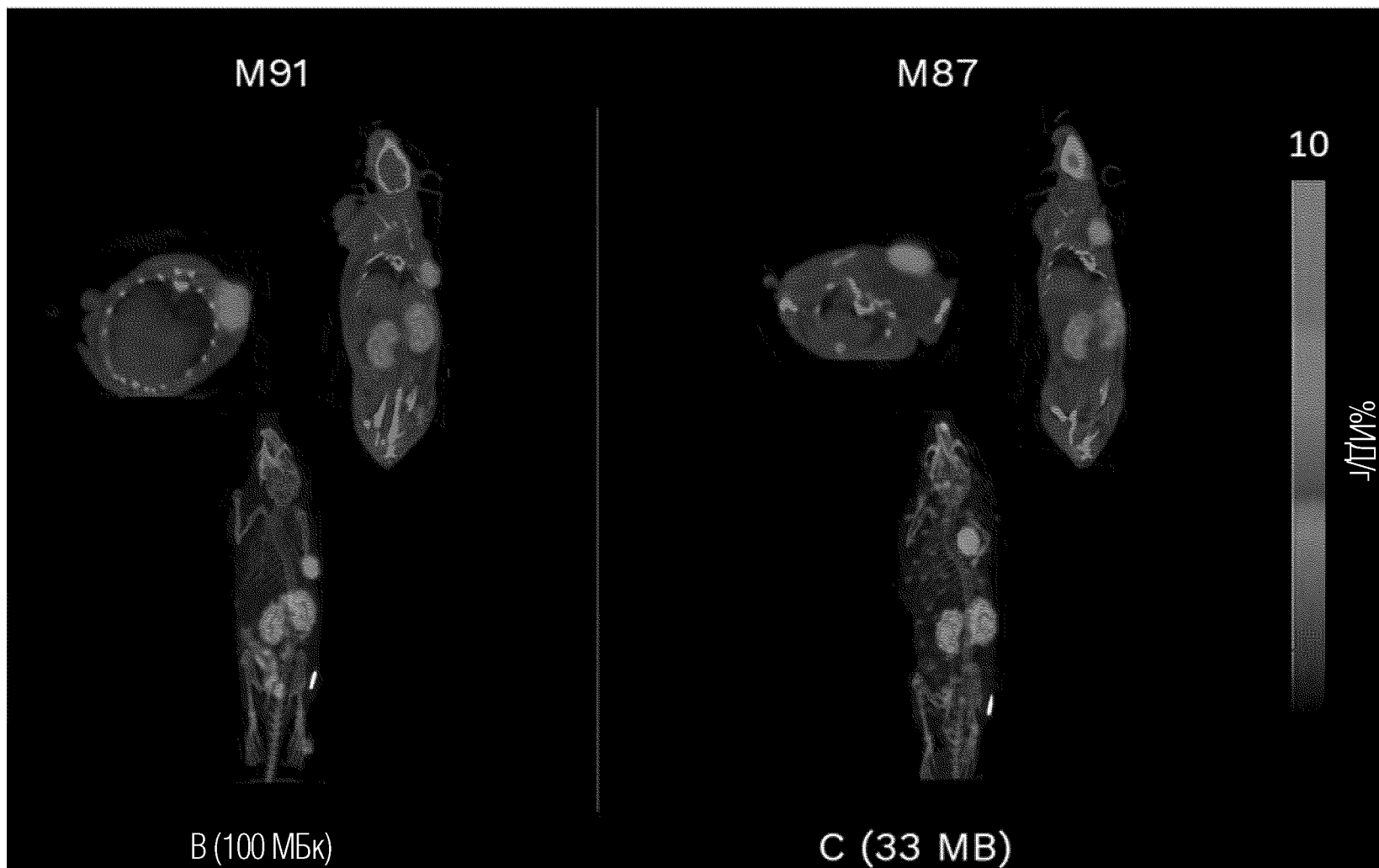
B - LU-177-DPI-4452, 100 МБк
 C - LU-177-DPI-4452, 33 МБк
 D - LU-177-DPI-4452, 33 МБк, QW x 3

B

B - LU-177-DPI-4452, 100 МБк
 C - LU-177-DPI-4452, 33 МБк
 D - LU-177-DPI-4452, 33 МБк, QW x 3

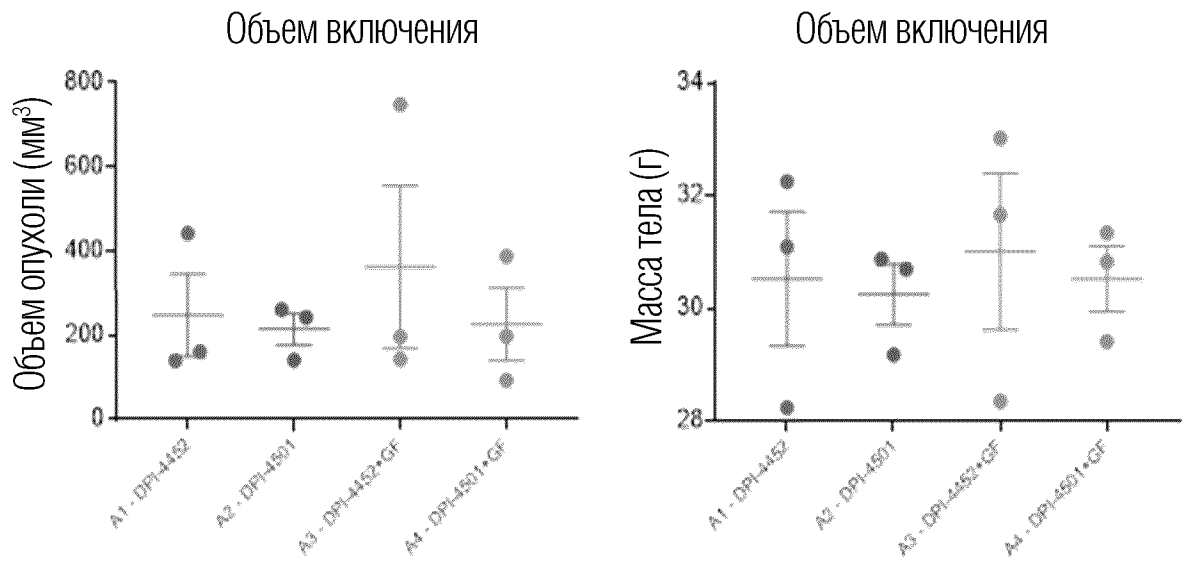
C

ФИГ. 19

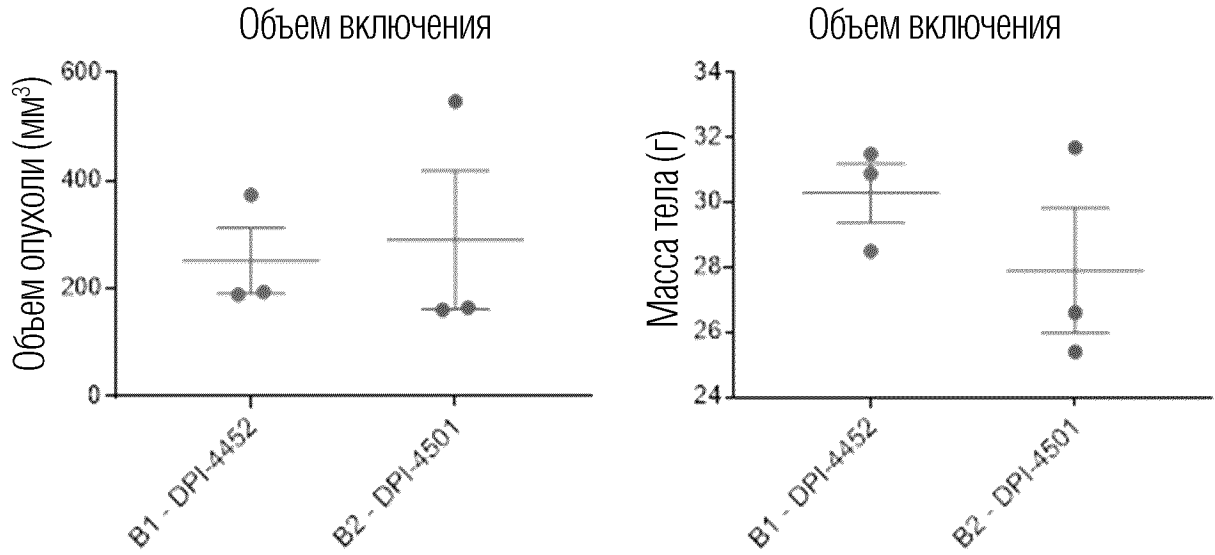


23/52

ФИГ. 20

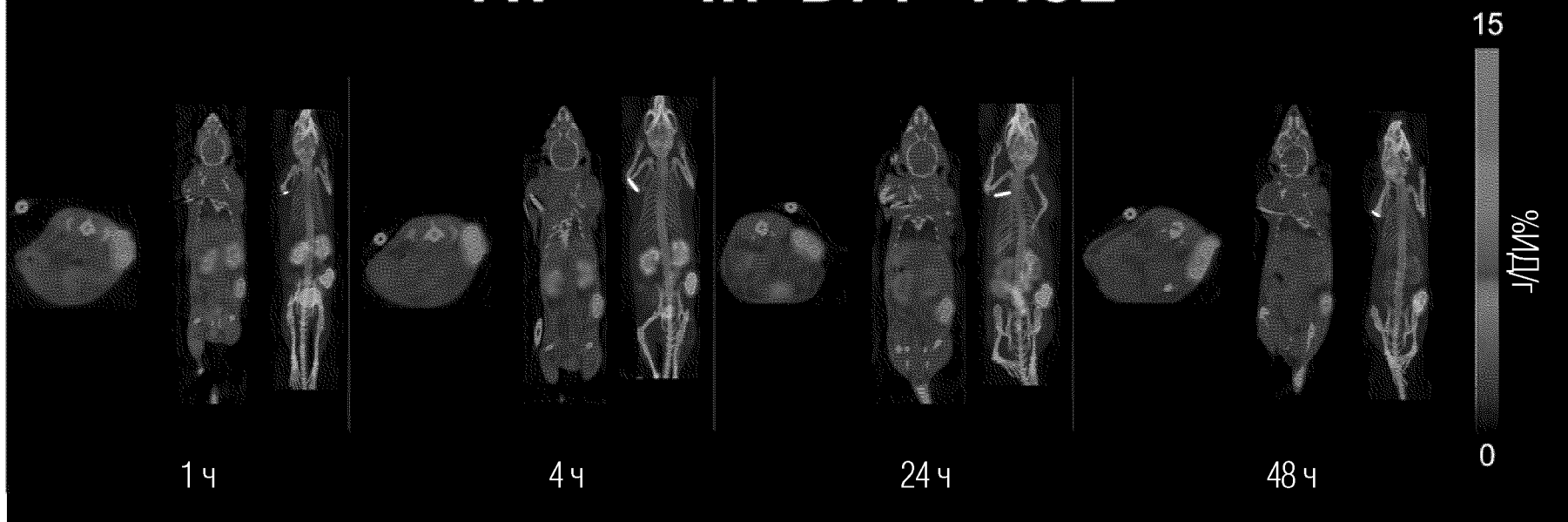


ФИГ. 21



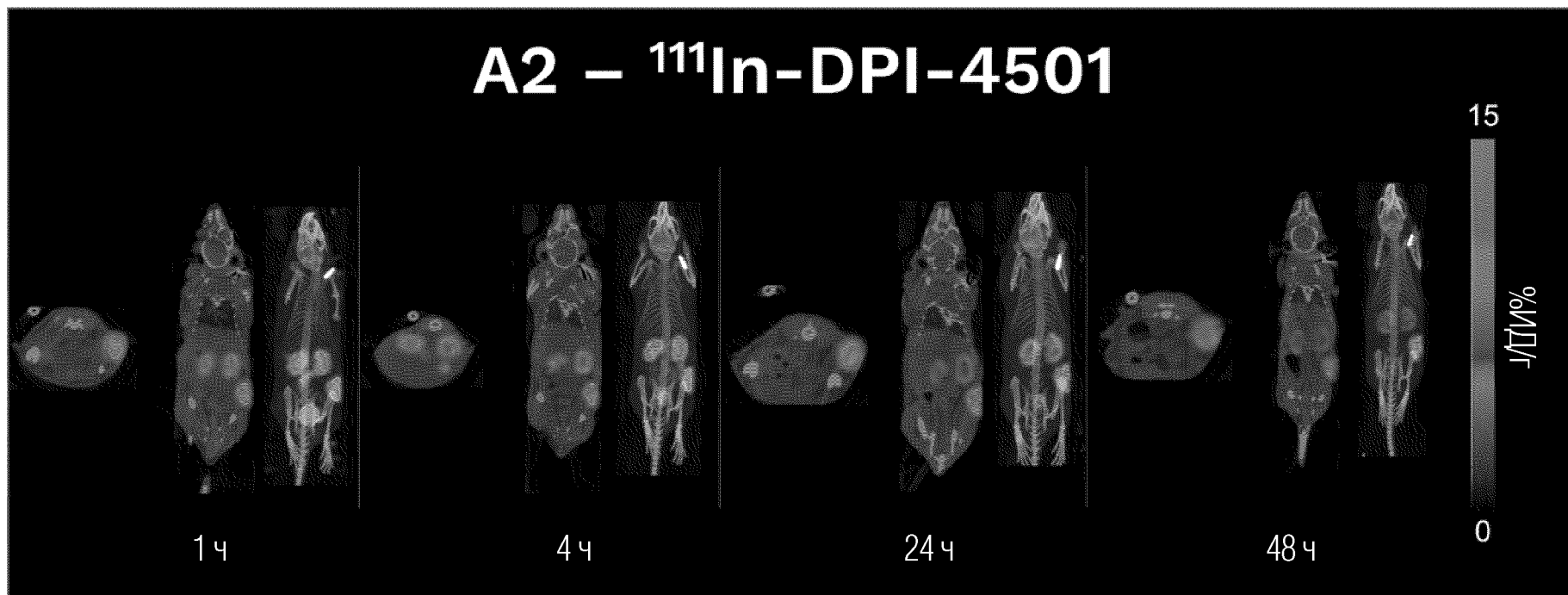
ФИГ. 22

A1 – ^{111}In -DPI-4452

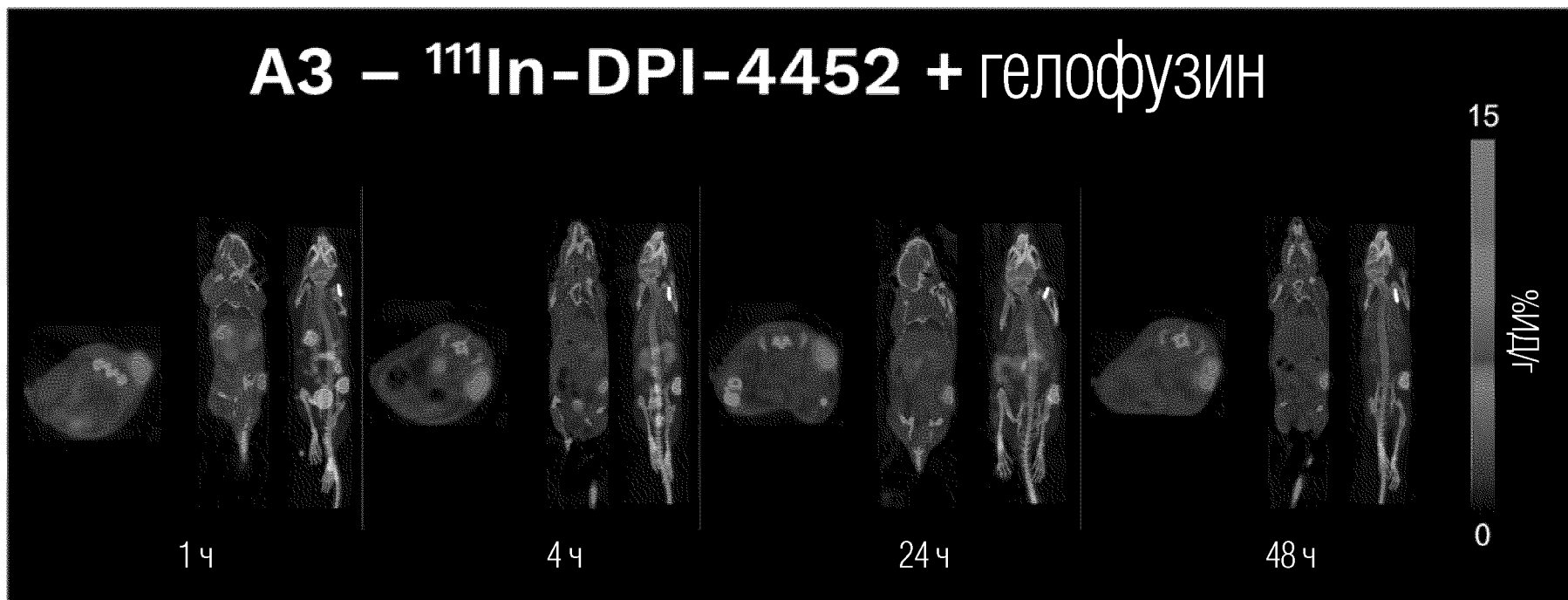


25/52

ФИГ. 23

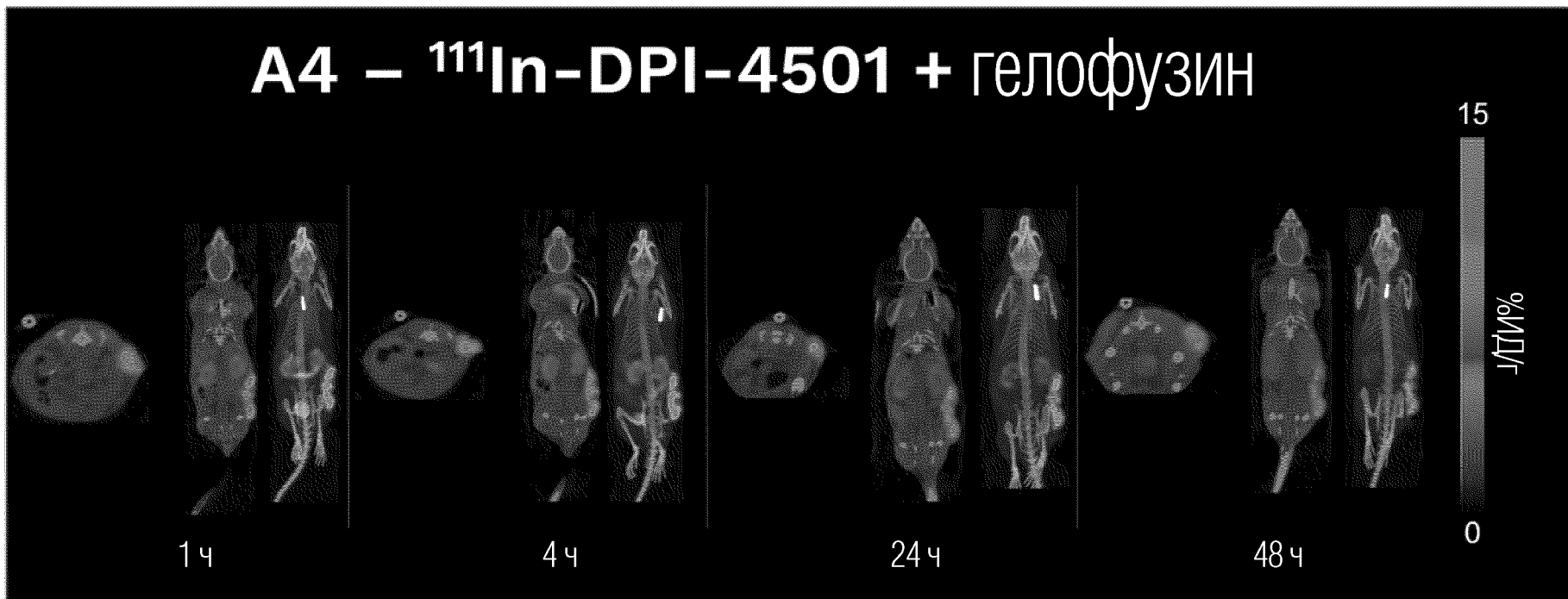


ФИГ. 24



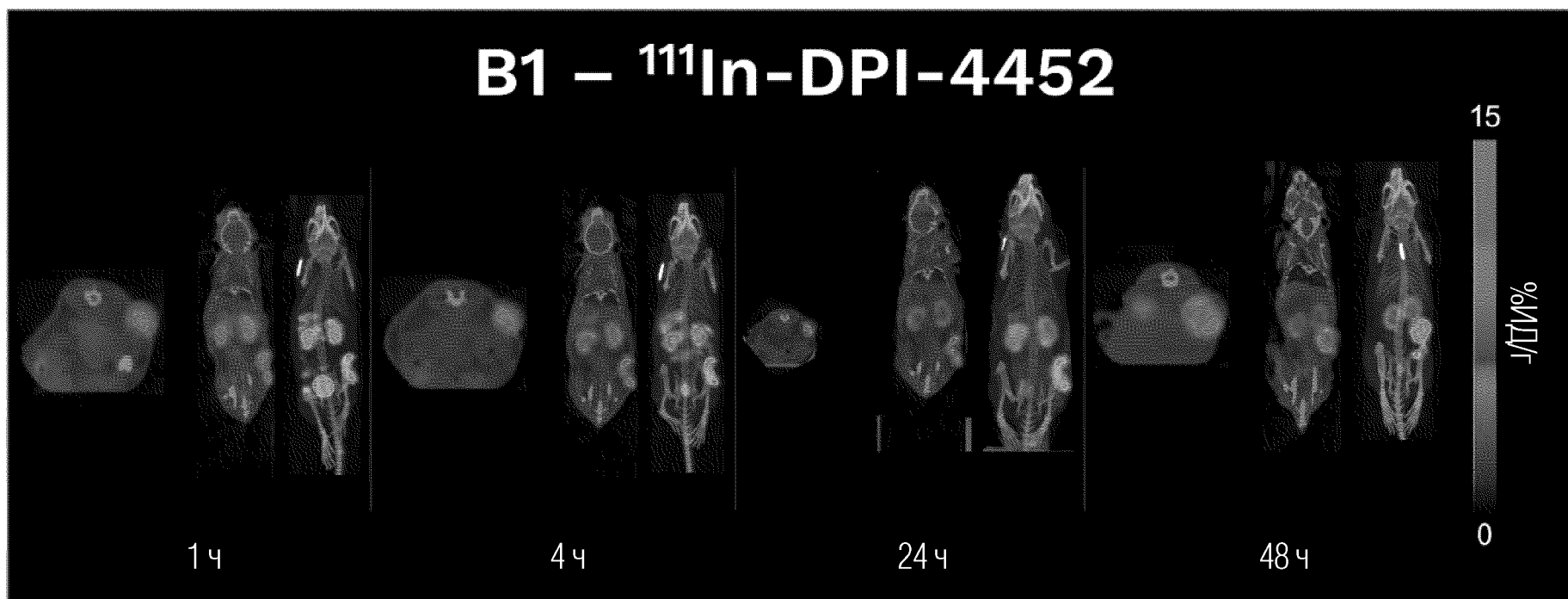
ФИГ. 25

A4 – ^{111}In -DPI-4501 + гелофузин

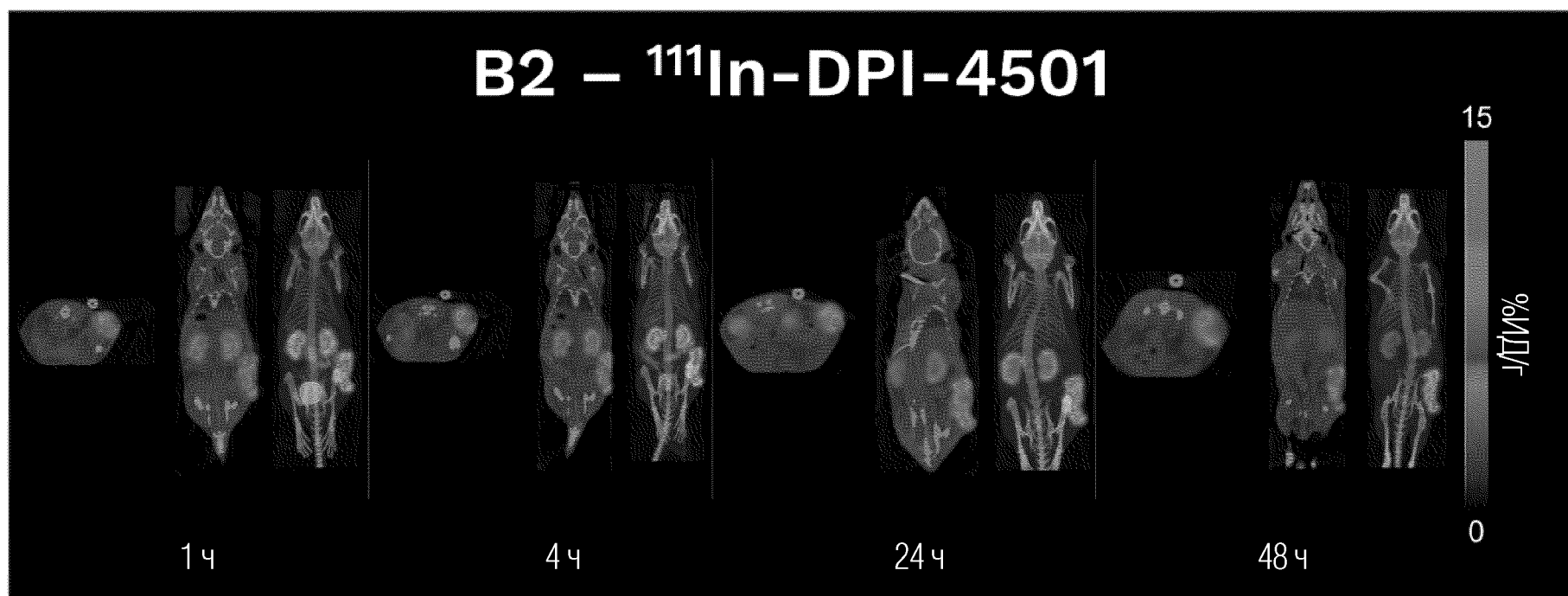


28/52

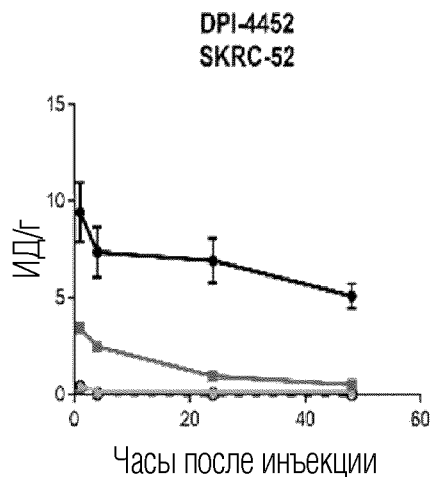
ФИГ. 26



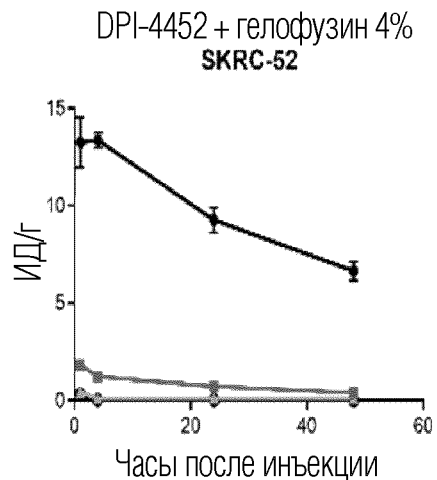
ФИГ. 27



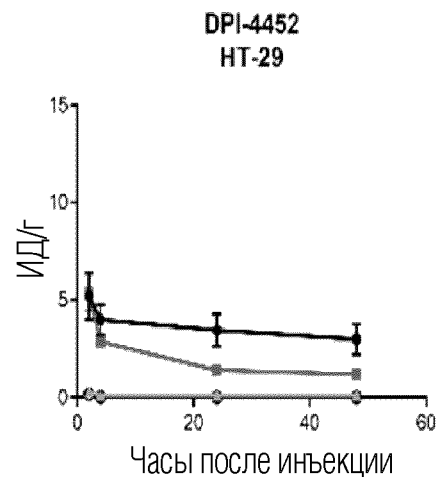
ФИГ. 28



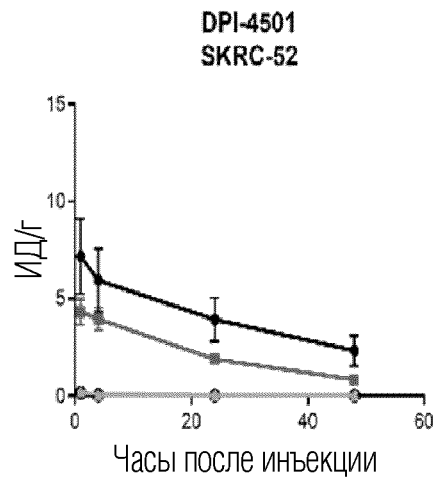
- Опухоль
- Почки
- ▲ Печень
- Кровь



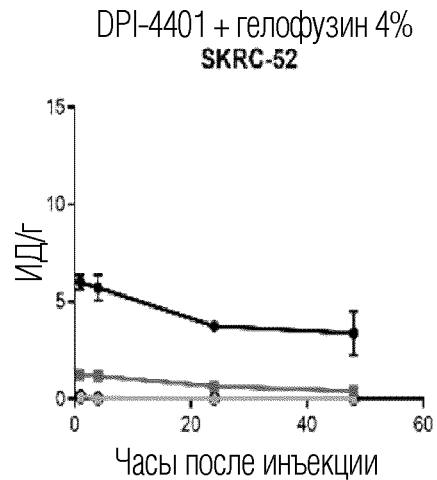
- Опухоль
- Почки
- ▲ Печень
- Кровь



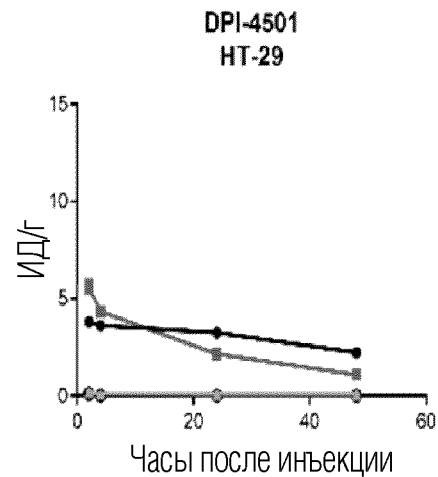
- Опухоль
- Почки
- ▲ Печень
- Кровь



- Опухоль
- Почки
- ▲ Печень
- Кровь

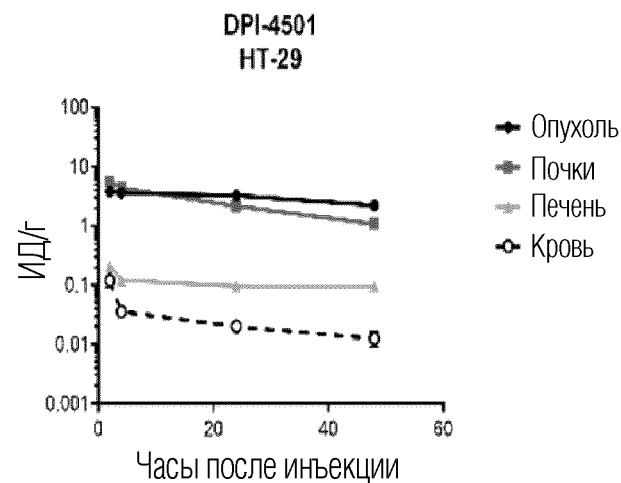
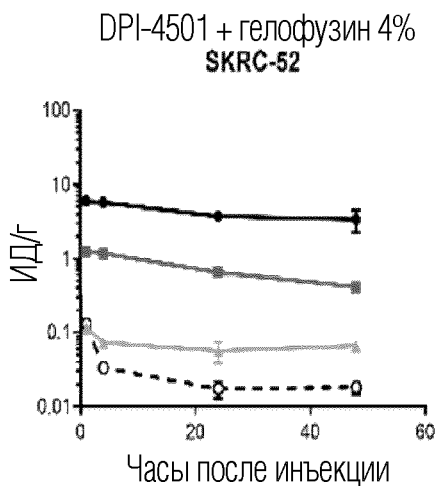
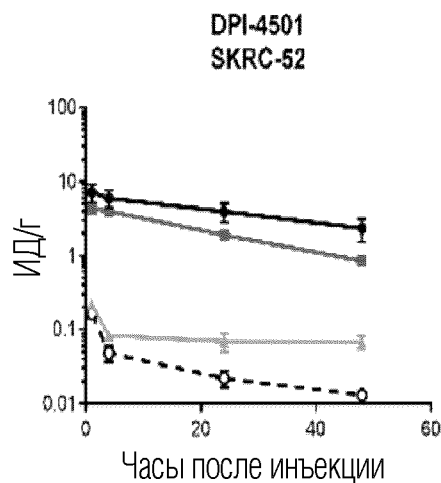
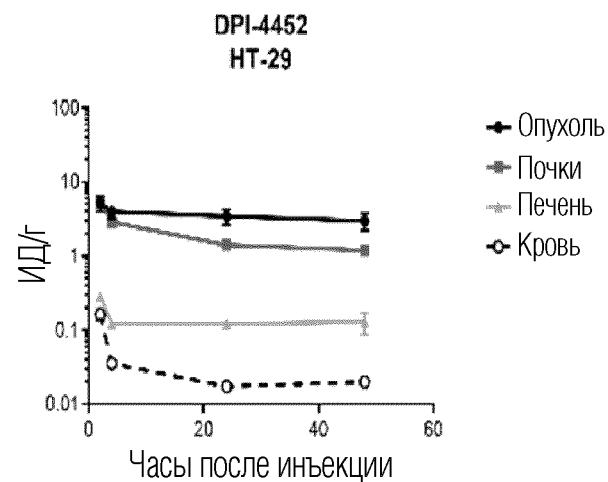
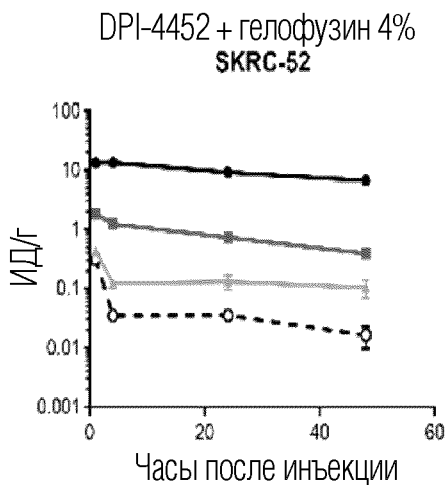
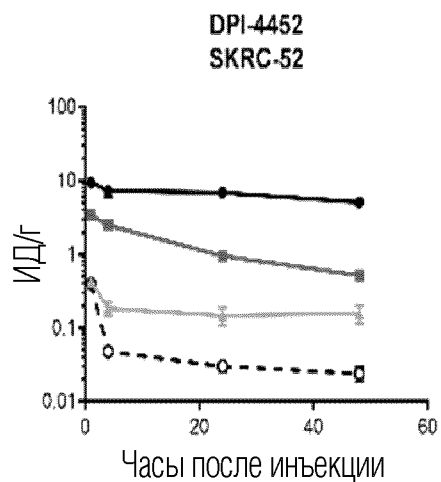


- Опухоль
- Почки
- ▲ Печень
- Кровь

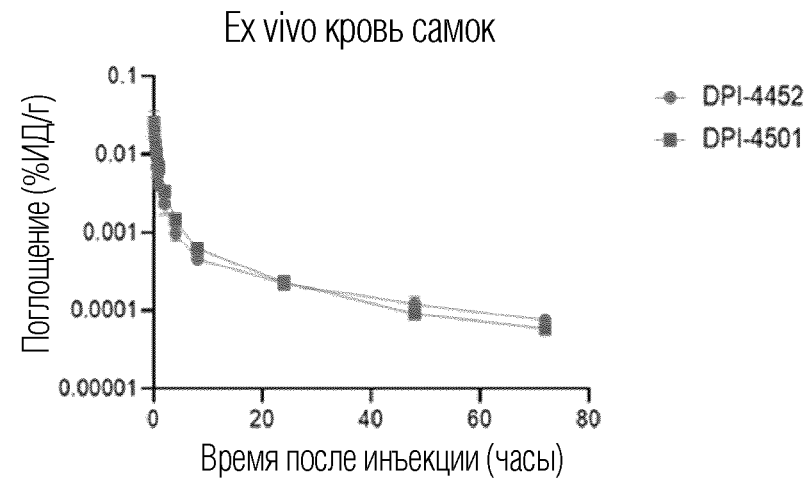
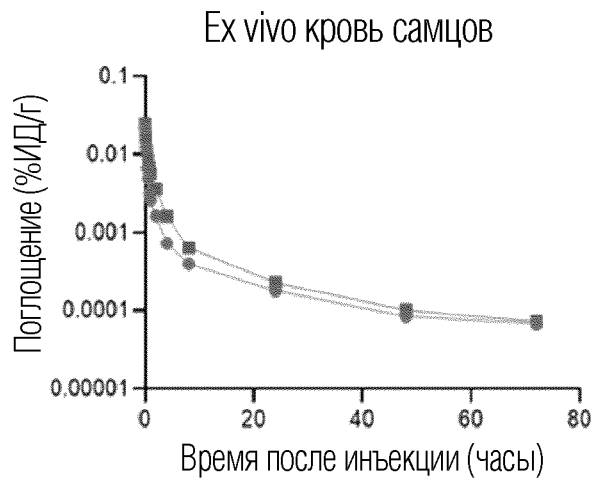


- Опухоль
- Почки
- ▲ Печень
- Кровь

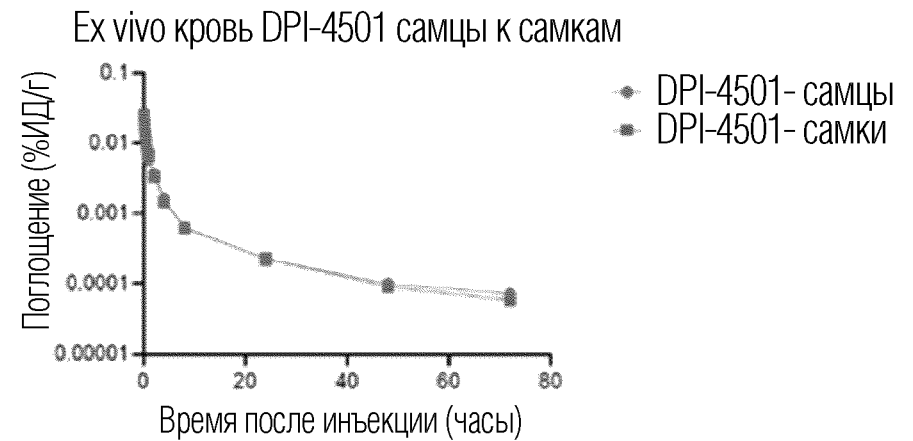
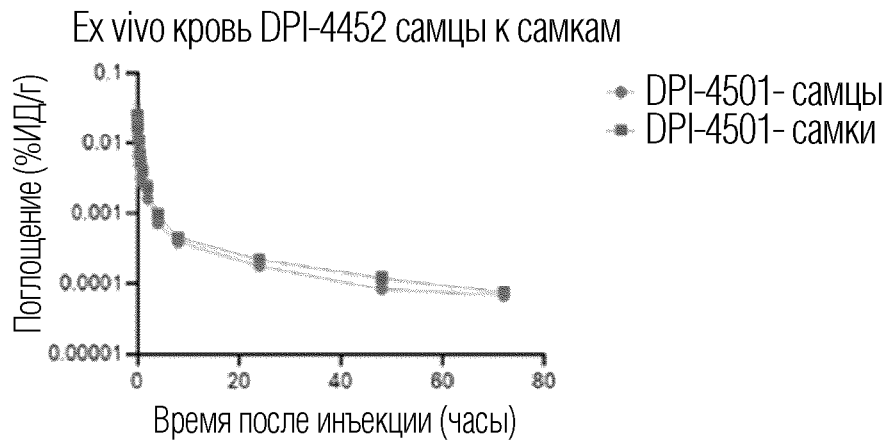
ФИГ. 29



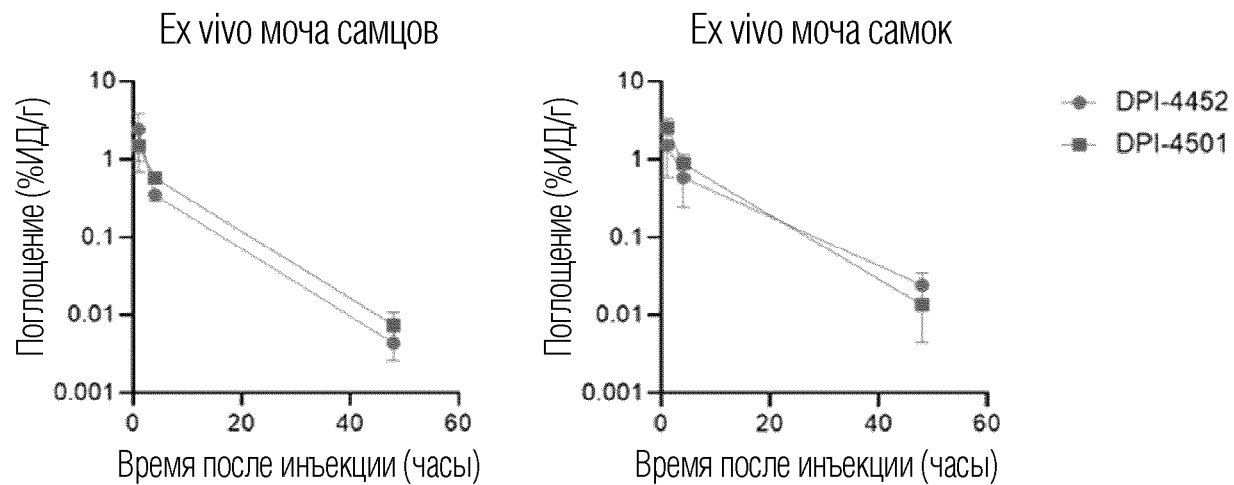
ФИГ. 30



ФИГ. 31

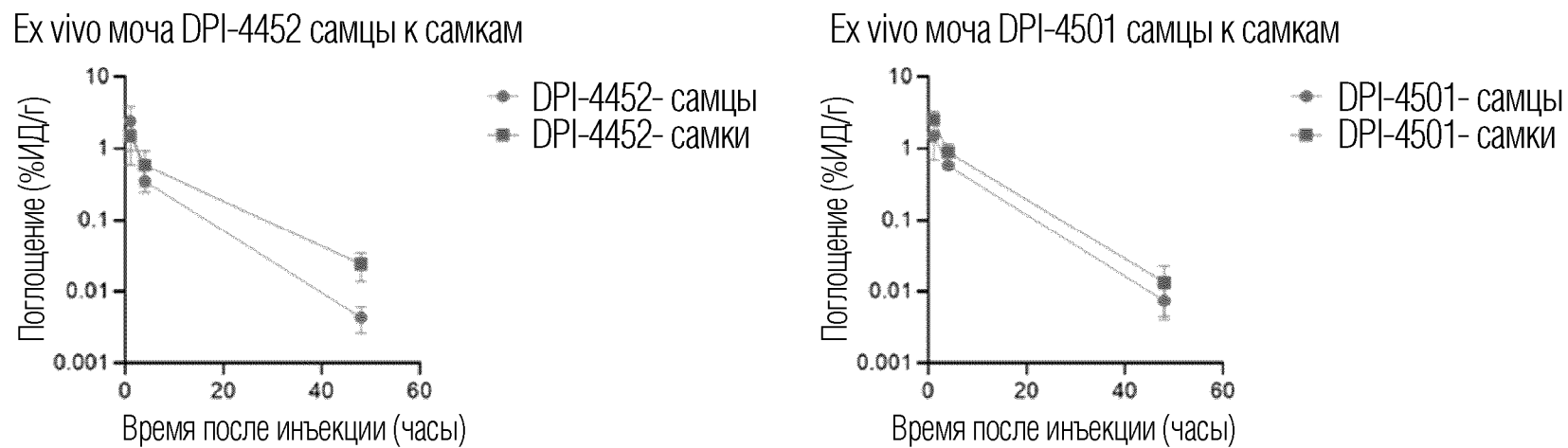


ФИГ. 32

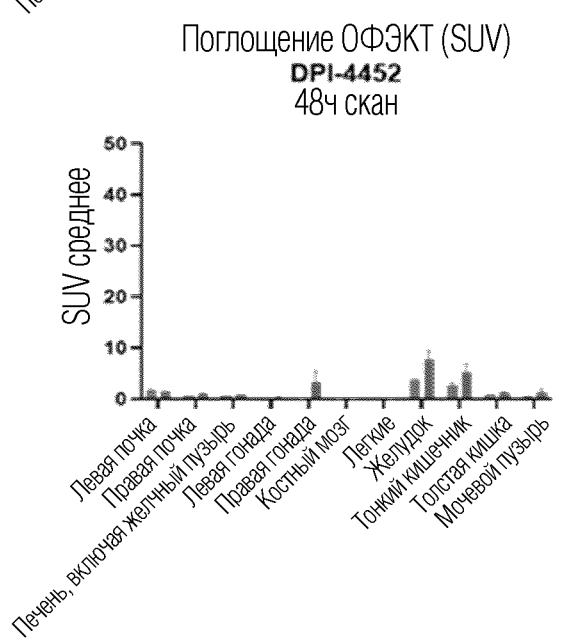
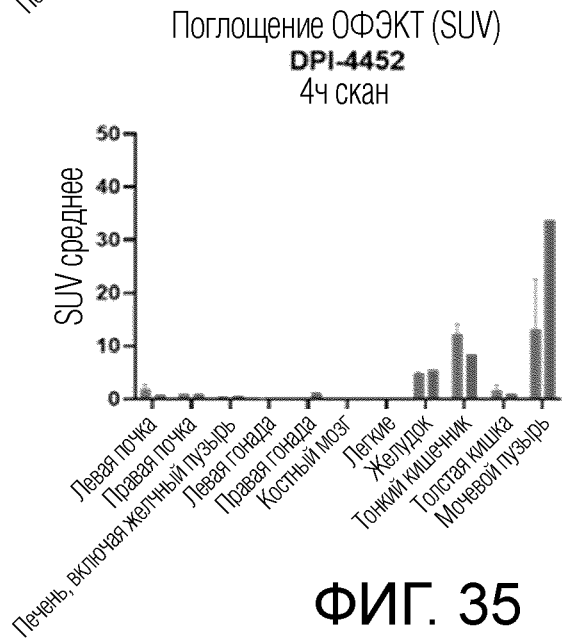
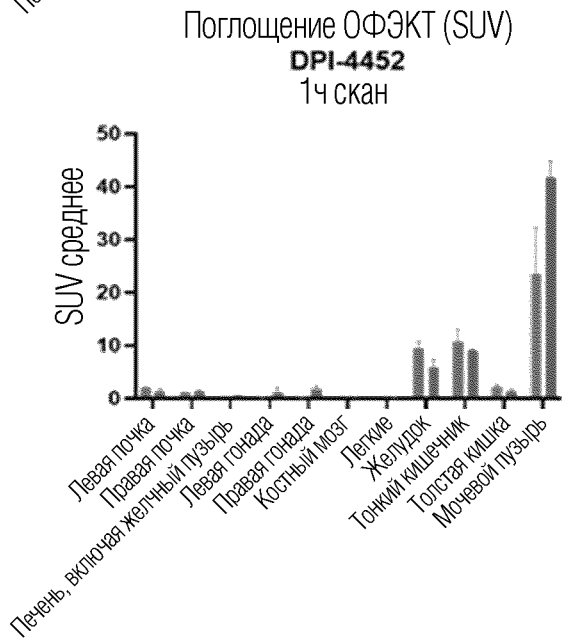
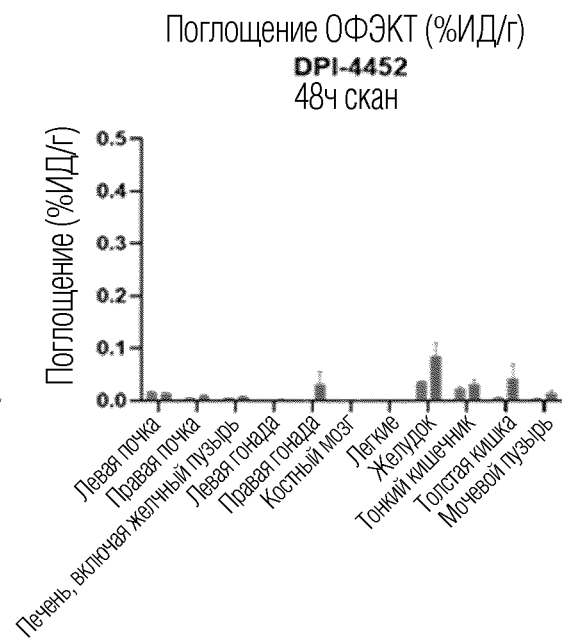
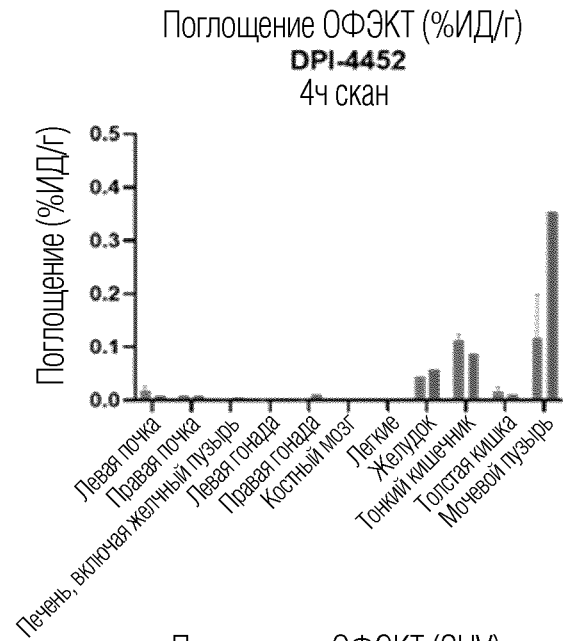
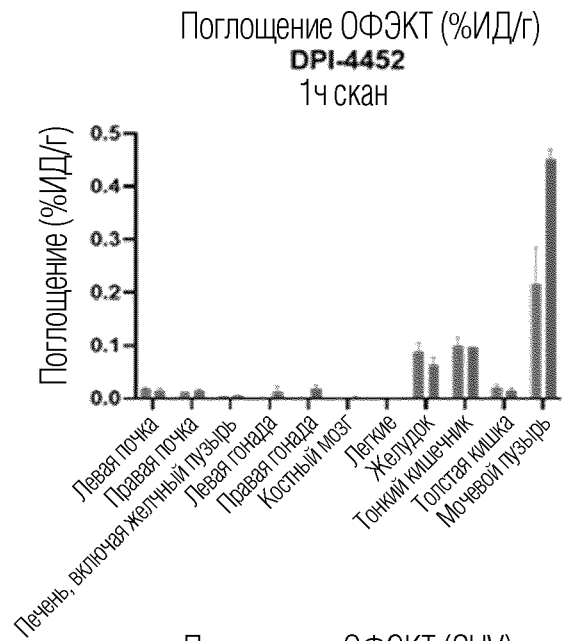


ФИГ. 33

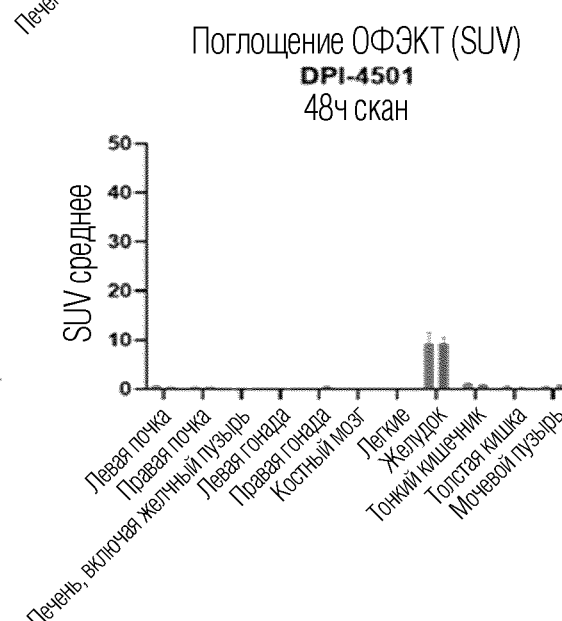
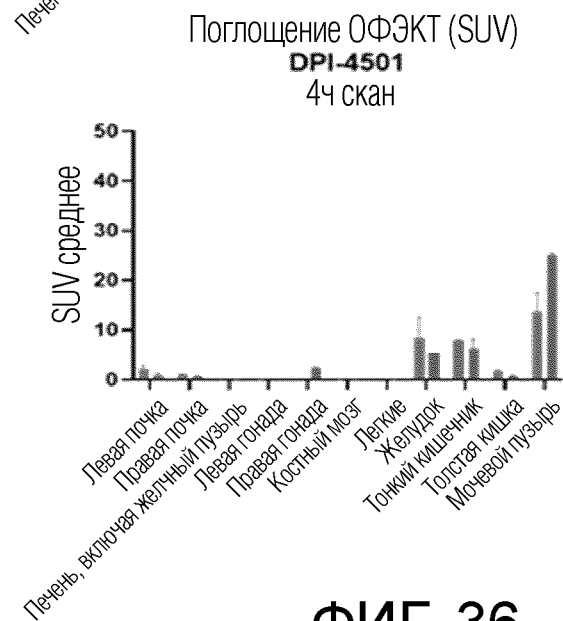
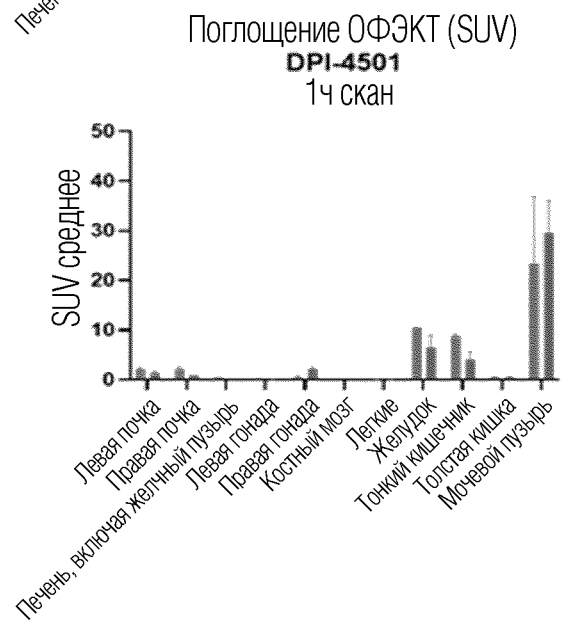
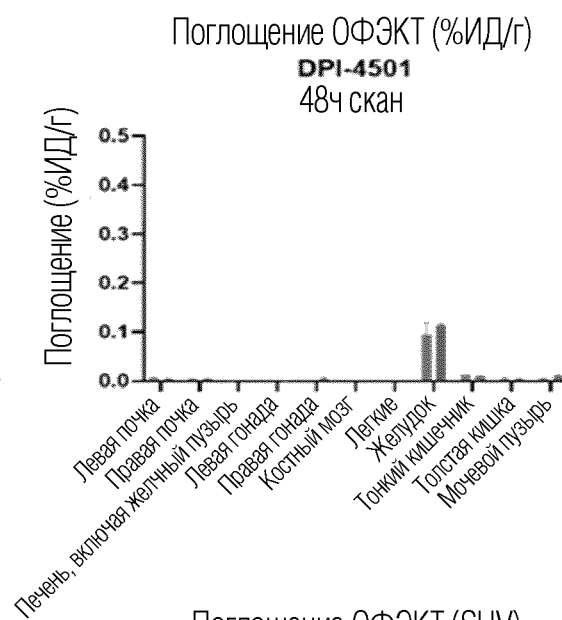
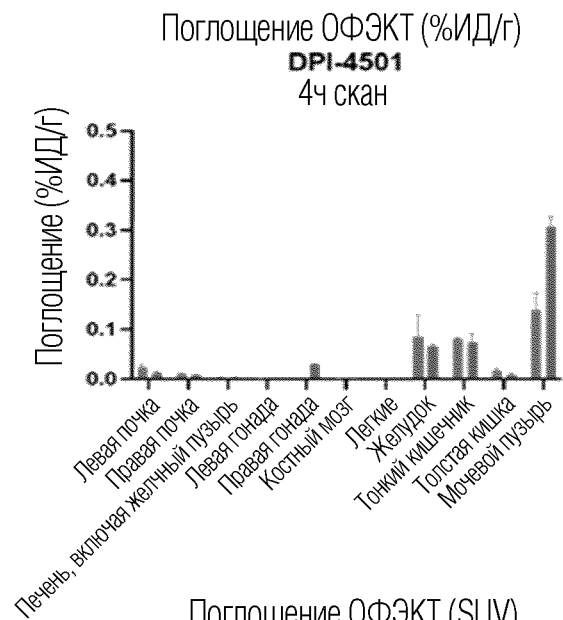
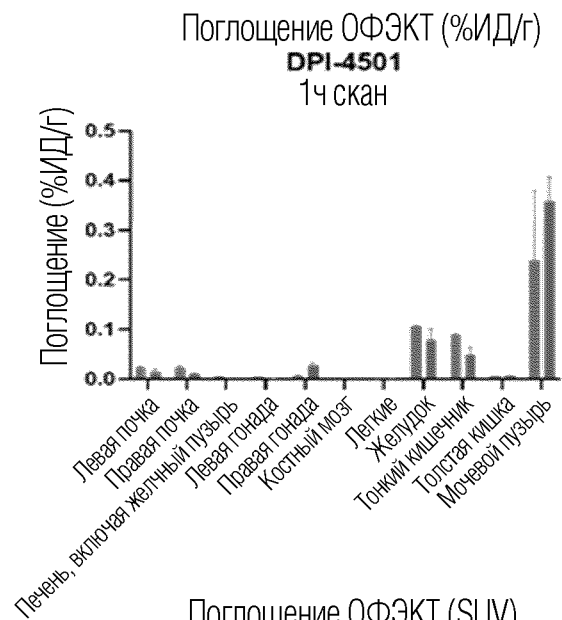
34/52



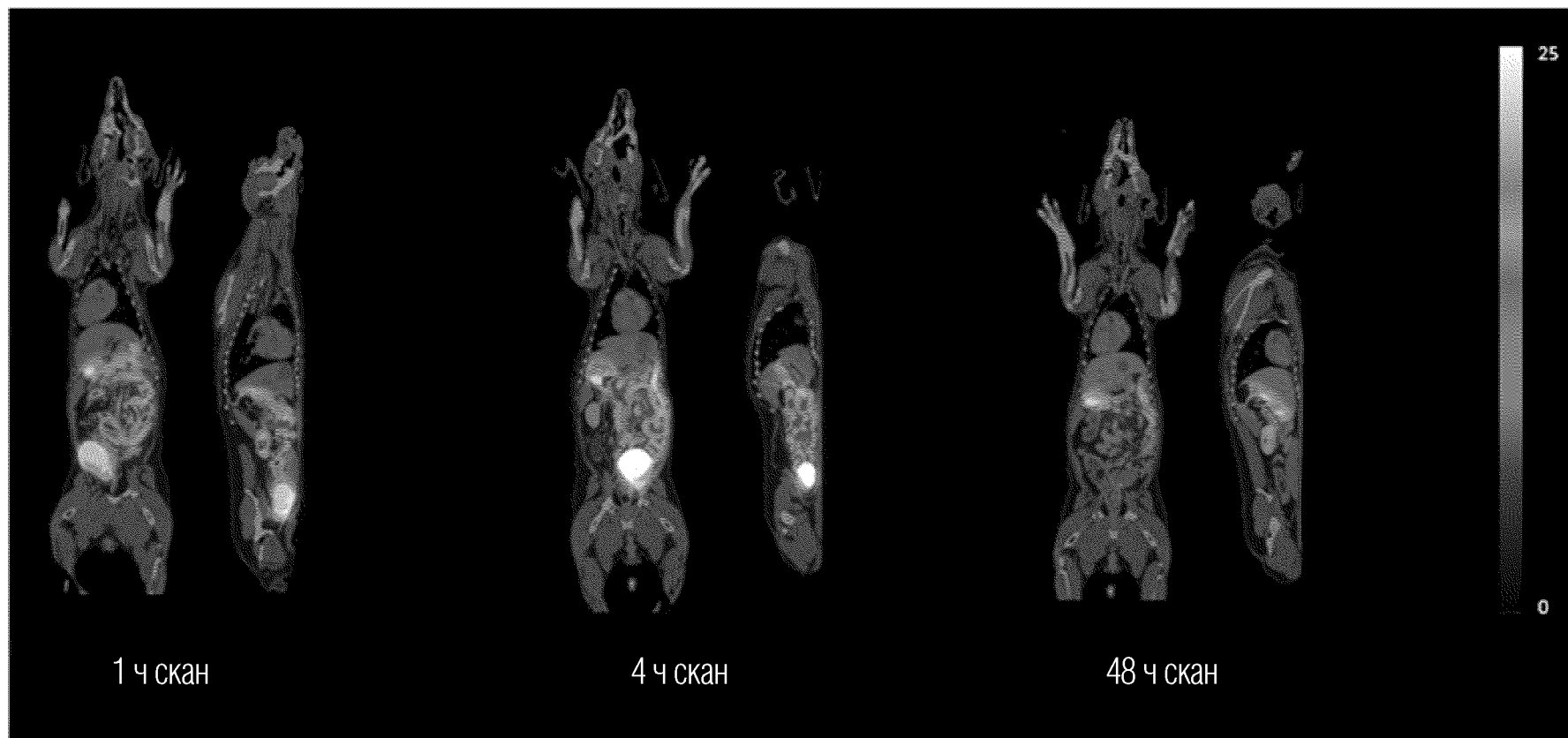
ФИГ. 34



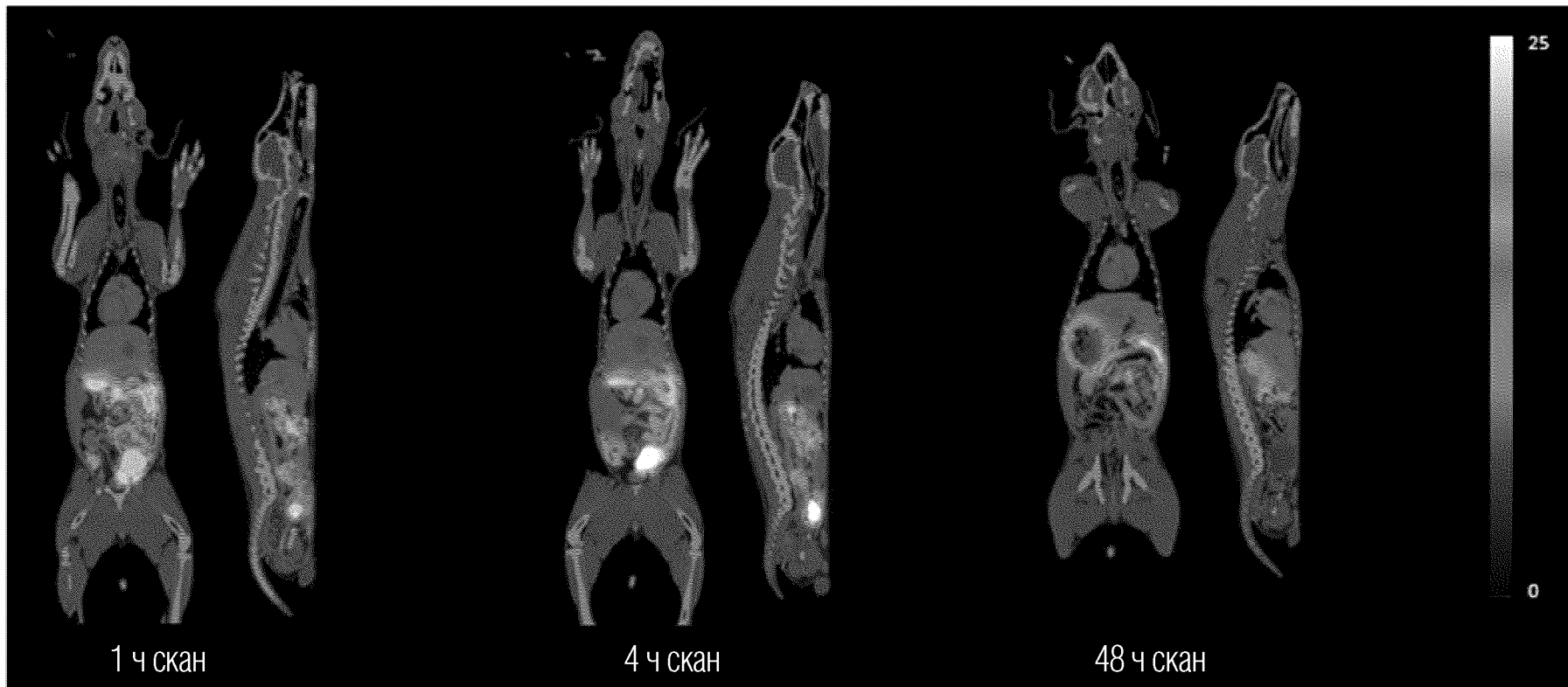
ФИГ. 35



ФИГ. 36

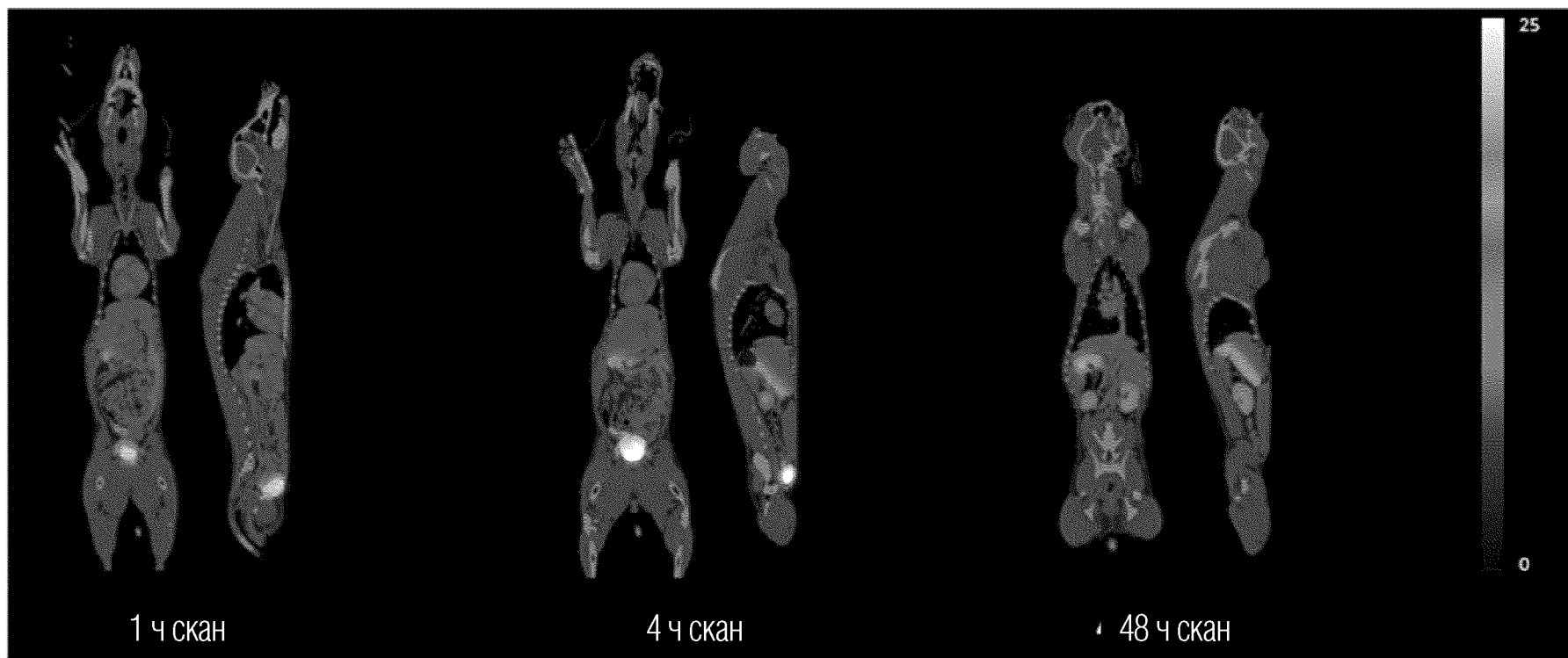


ФИГ. 37



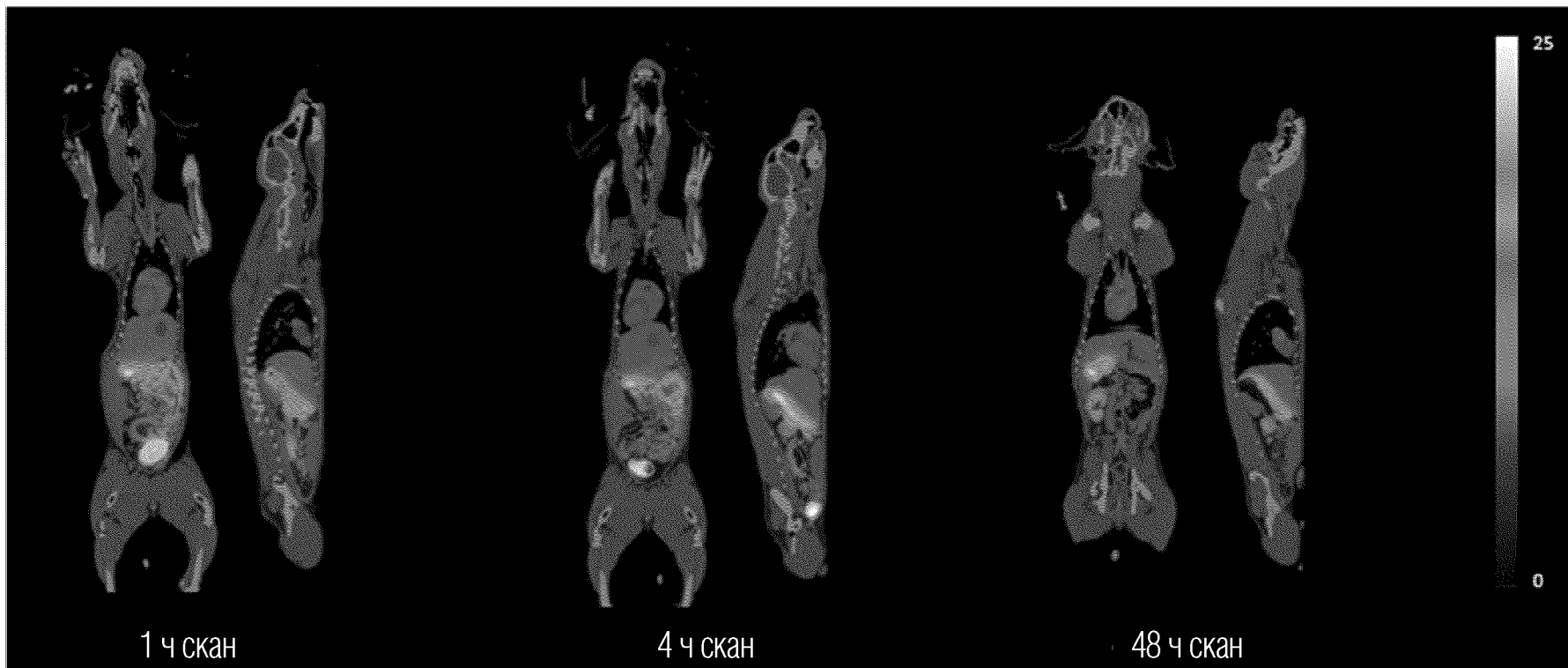
38/52

ФИГ. 38



39/52

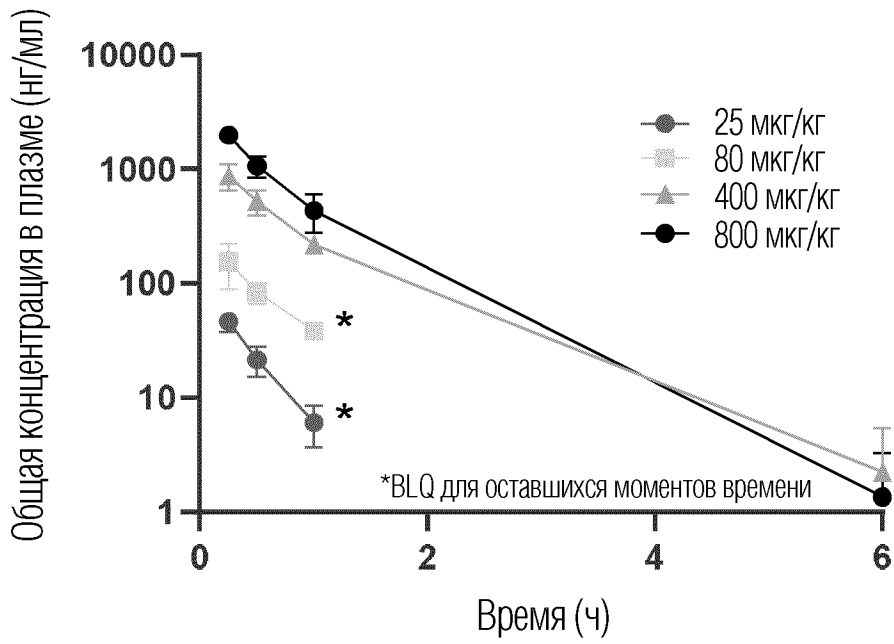
ФИГ. 39



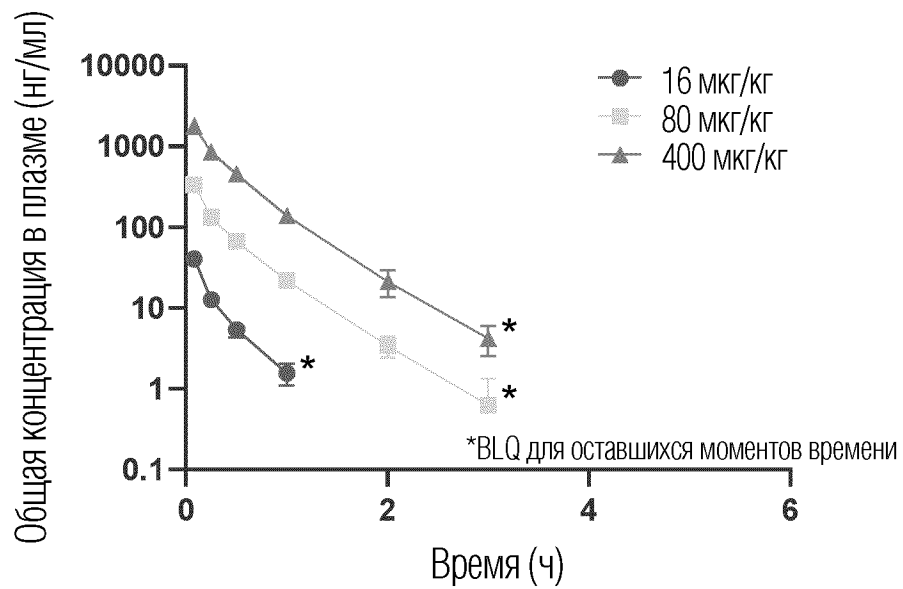
40/52

ФИГ. 40

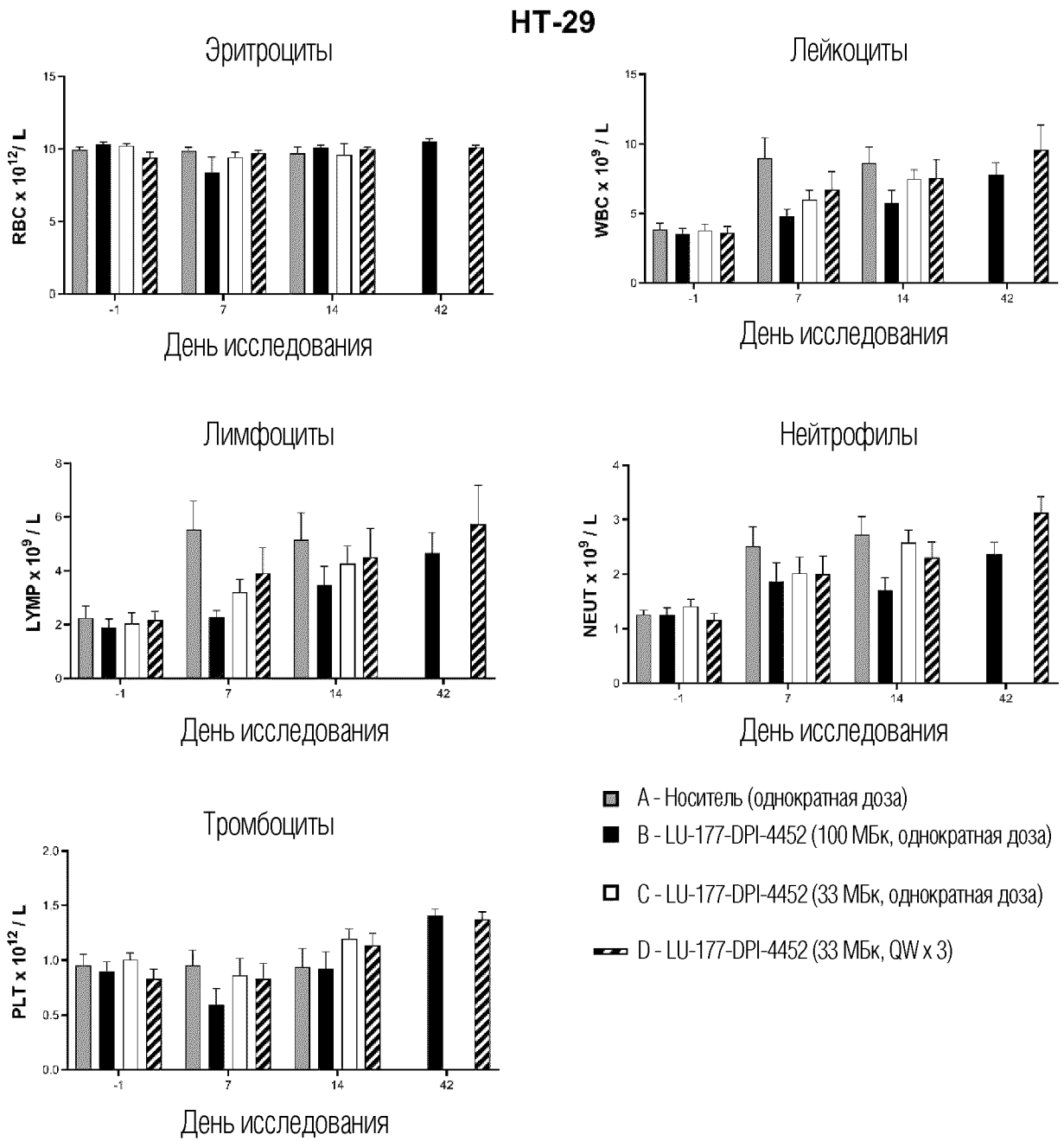
41/52



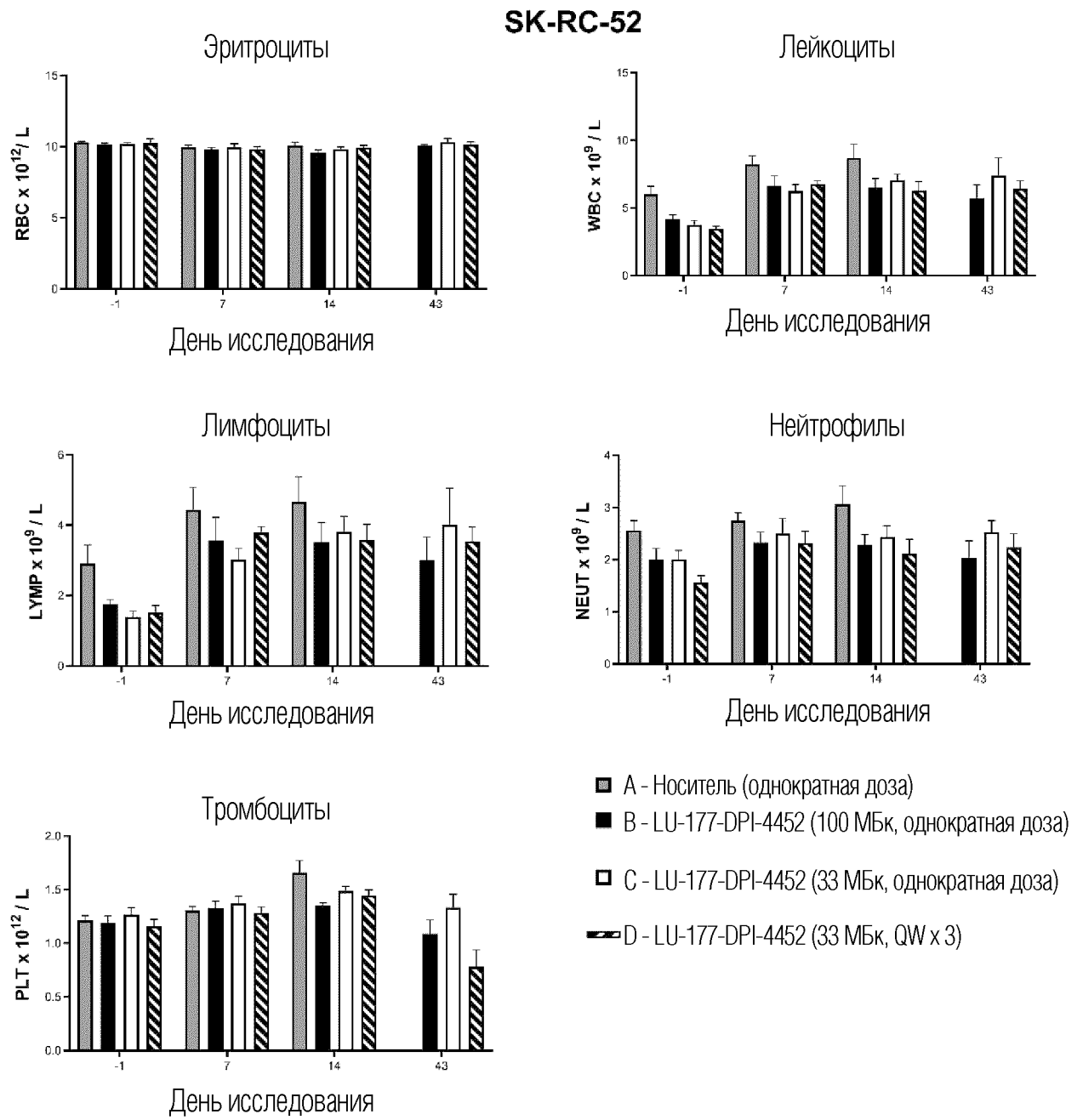
ФИГ. 41



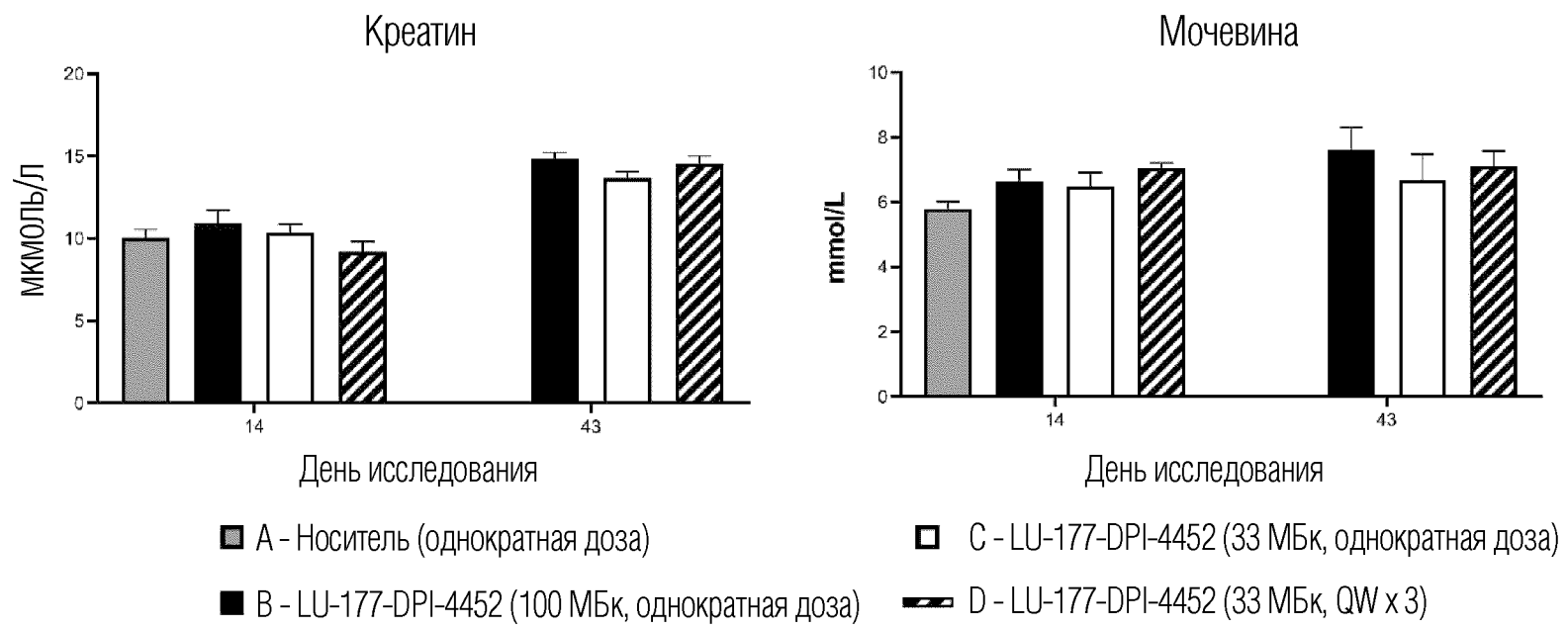
ФИГ. 42



ФИГ. 43



ФИГ. 44

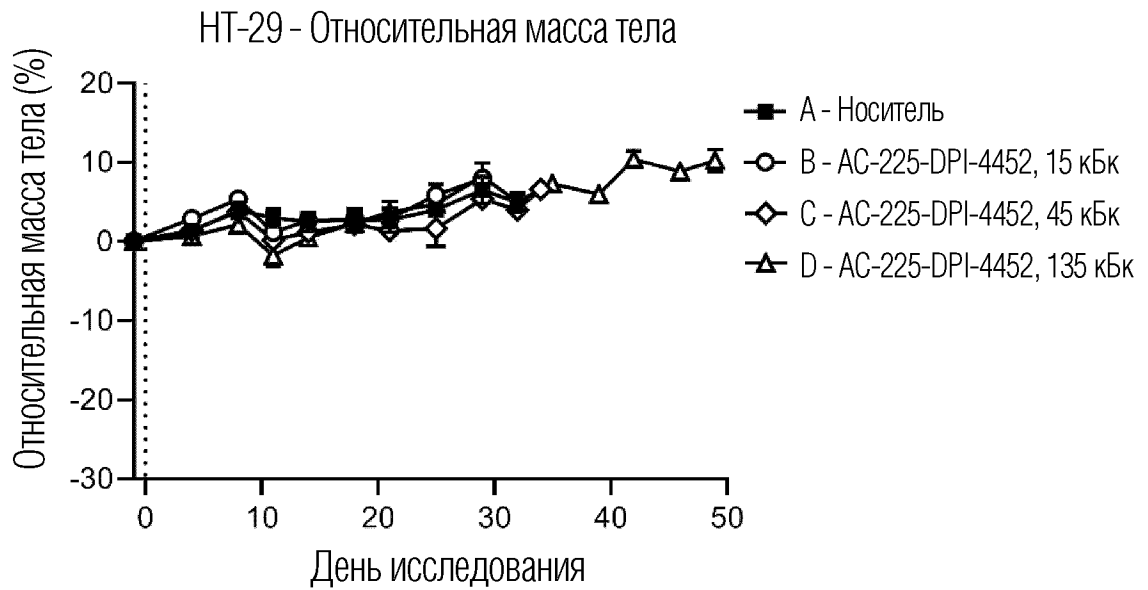


ФИГ. 45

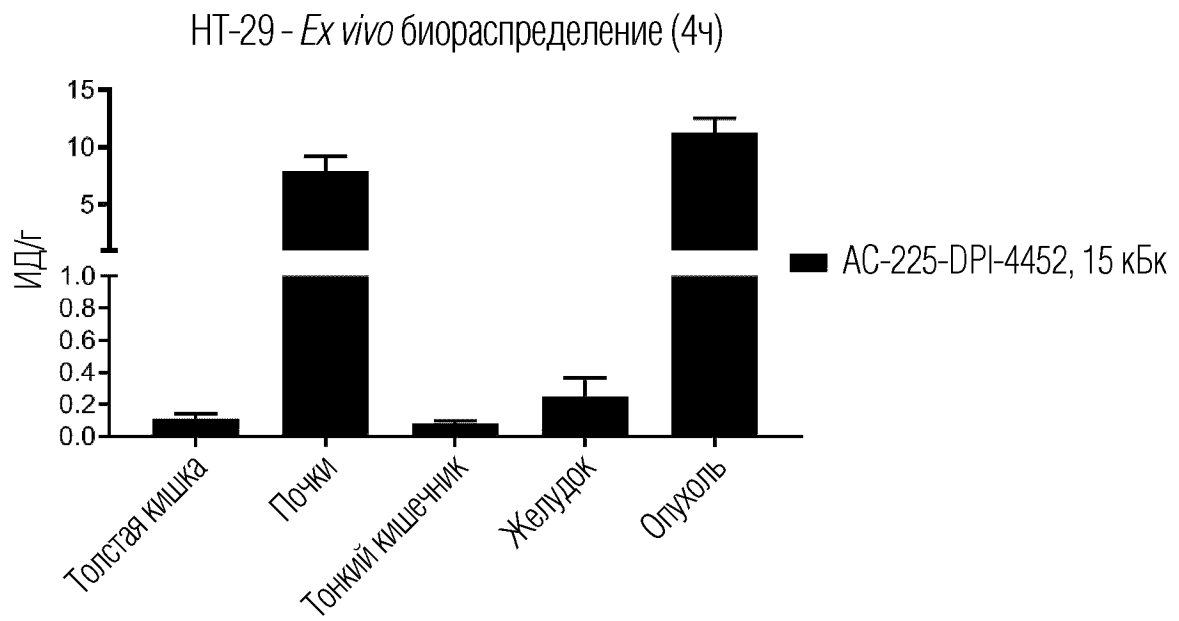
A



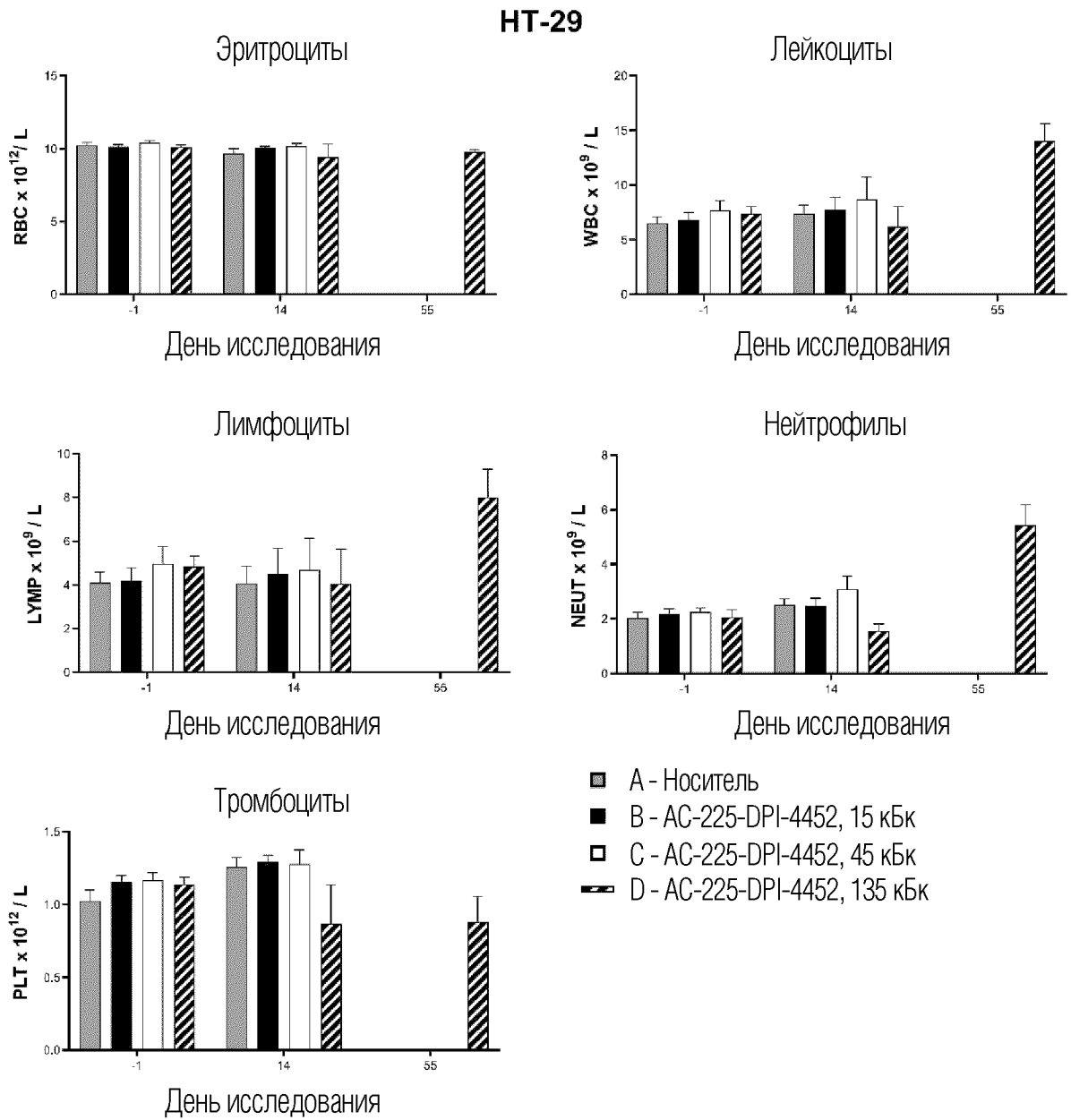
B



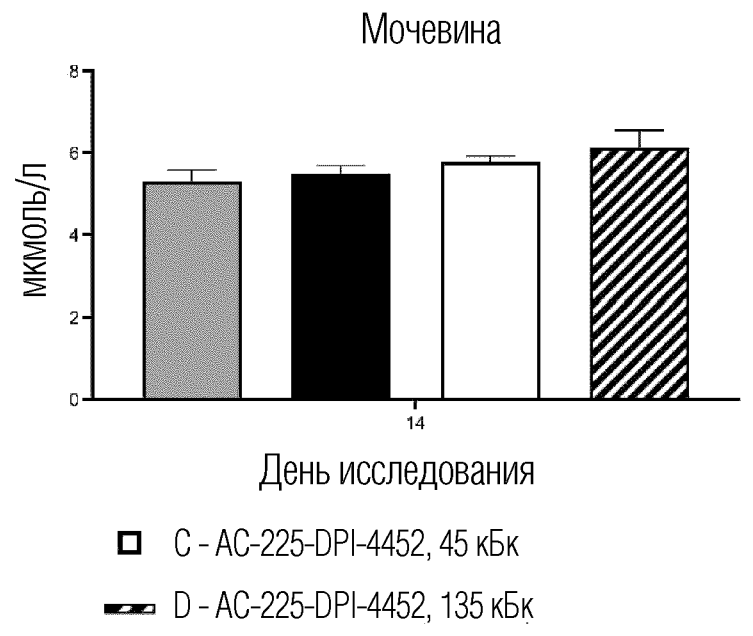
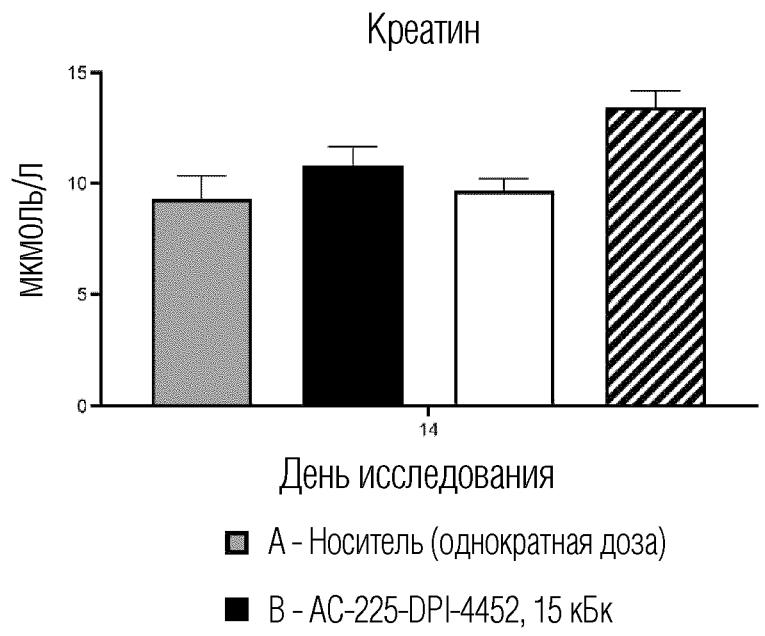
ФИГ. 46



ФИГ. 47



ФИГ. 48



■ A - Носитель (однократная доза)
 ■ B - AC-225-DPI-4452, 15 кБк

□ C - AC-225-DPI-4452, 45 кБк
 ▨ D - AC-225-DPI-4452, 135 кБк

ФИГ. 49

A

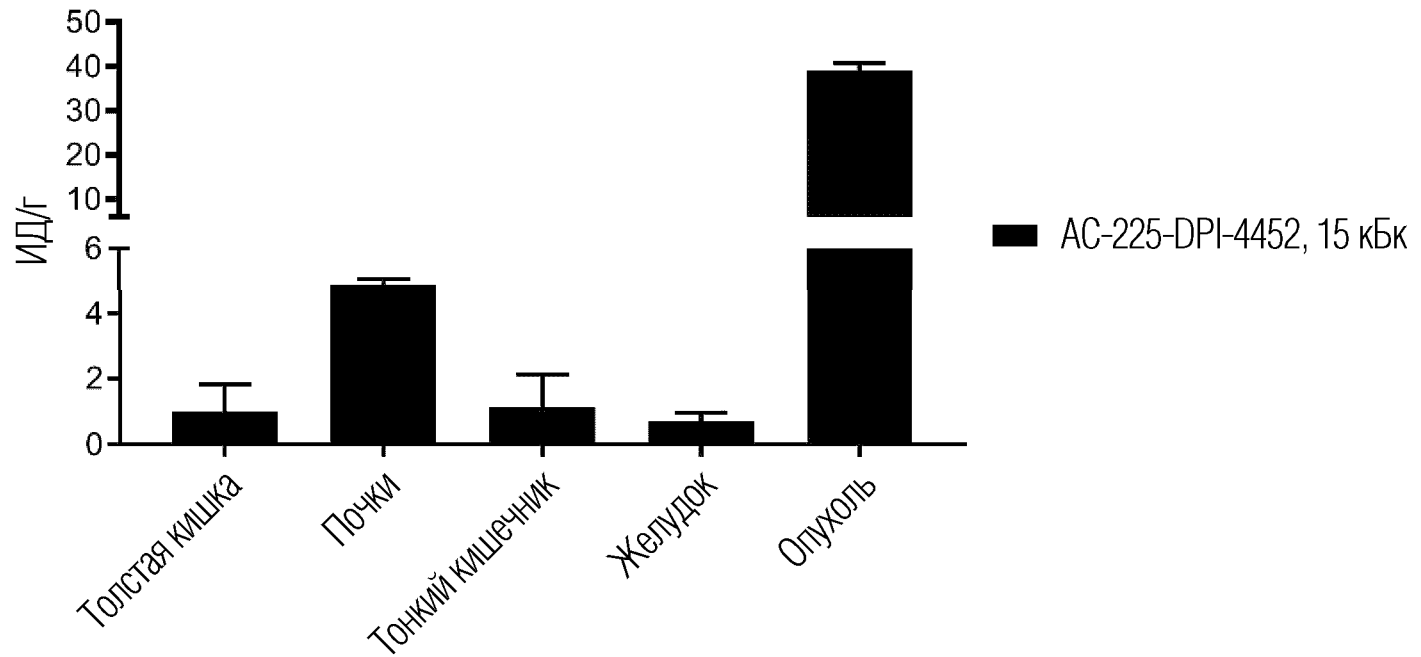


B

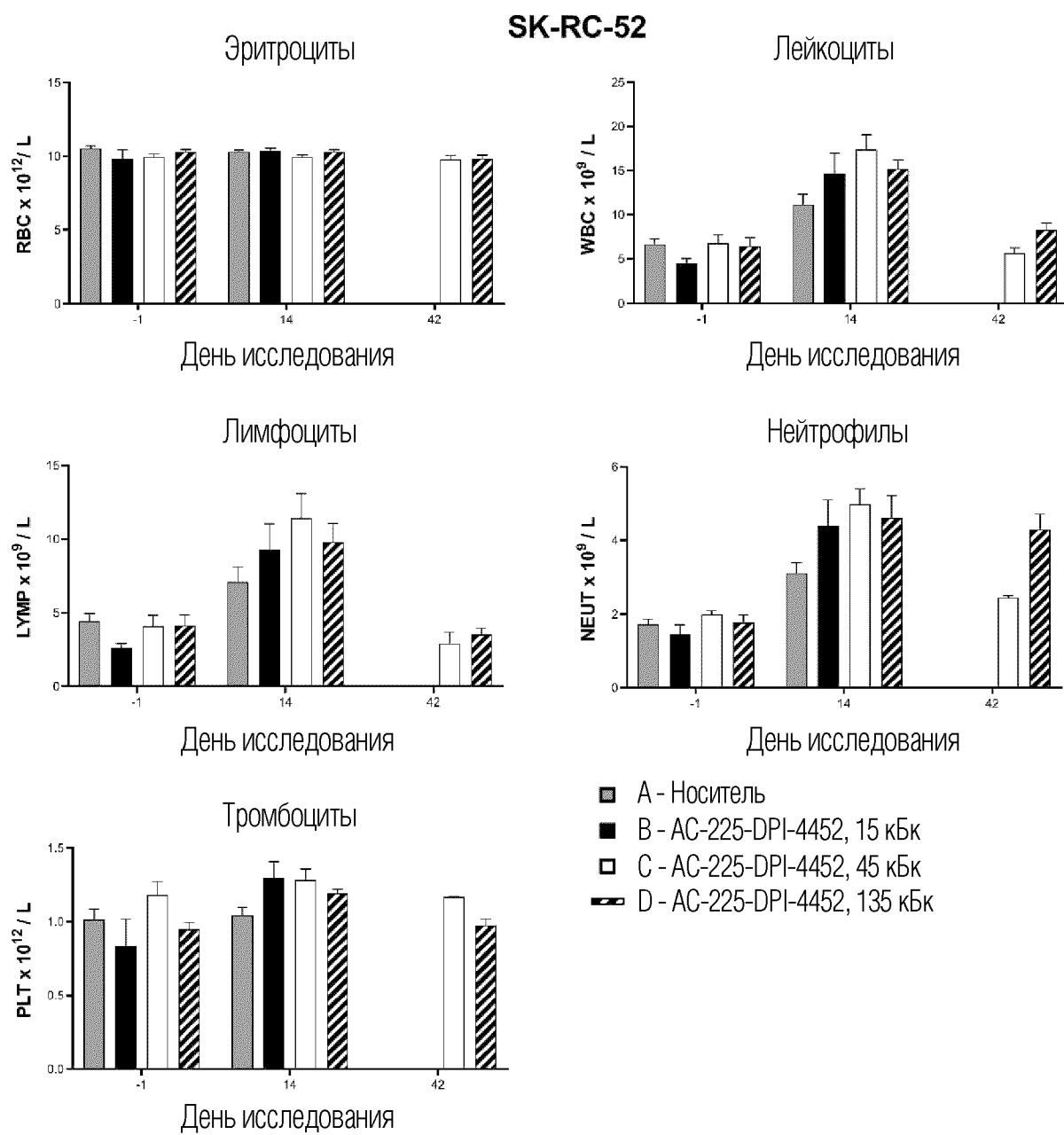


ФИГ. 50

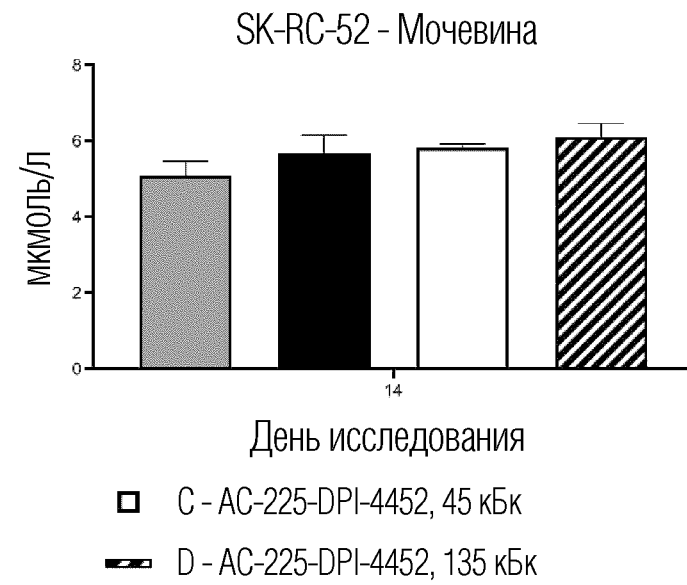
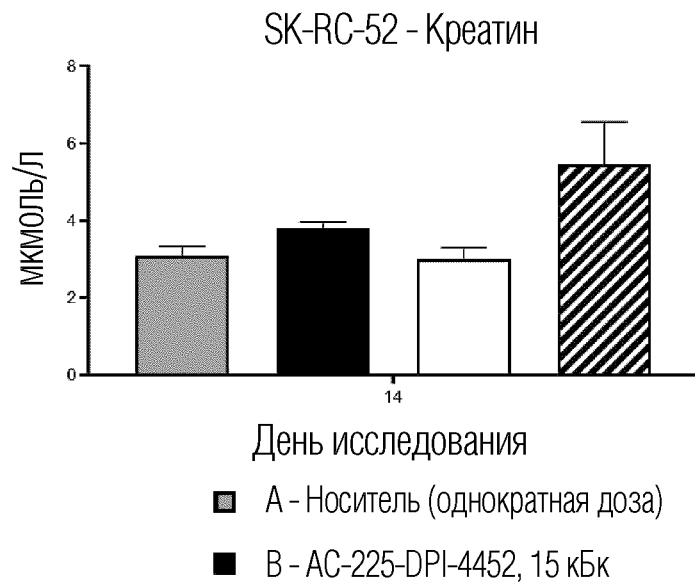
SK-RC-52 - *Ex vivo* биораспределение (4ч)



ФИГ. 51



ФИГ. 52



ФИГ. 53