

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033834**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.11.29**

(51) Int. Cl. *C07D 215/22* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201790286**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.07.31**

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАБОЗАНТИНИБА, МЕЧЕННОГО ФТОРОМ-18, И ЕГО АНАЛОГОВ**

---

(31) **62/031,471**

(56) WO-A1-2014145715  
WO-A2-2005030140  
EP-A1-2058302

(32) **2014.07.31**

(33) **US**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/US2015/043195**

(87) **WO 2016/019285 2016.02.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Сюй Вей, Доннелли Дэвид Дж., Чоу  
Патрик Л., Хенли Бенджамин Дж.  
(US)**

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

---

(57) Изобретение относится к способу получения кабозантиниба (циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид) и кабозантиниба, меченного <sup>18</sup>F.

**033834 B1**

**033834 B1**

### Заявление об установлении приоритета

В настоящей заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным № 62/031471, поданной 31 июля 2014 года. Полное содержание вышеуказанной заявки включено в настоящий документ посредством ссылки.

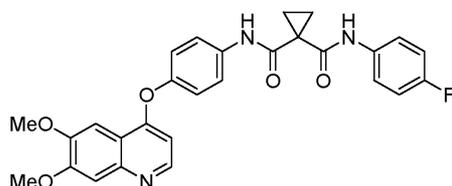
#### Область техники

Изобретение относится к способу получения кабозантиниба (циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид) и кабозантиниба, меченного  $^{18}\text{F}$ .

#### Уровень техники

Молекулярная визуализация обеспечивает неинвазивную оценку биологических и биохимических процессов в живых субъектах. Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может улучшать понимание действия потенциального лекарства во время доклинической и клинической разработки лекарства. Эта информация особенно важна при определении того, достигает ли потенциальное лекарство во ткани-мишени в неблагоприятных условиях, таких как опухоли головного мозга типа мультиформной глиобластомы (GBM).

Кабозантиниб (циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид, (1) представляет собой многоцелевой ингибитор киназ с ингибирующей активностью против рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2) ( $\text{IC}_{50}$  0,035 нМ), тирозинкиназы MET ( $\text{IC}_{50}$  1,3 нМ), рецепторной тирозинкиназы, кодируемой реаранжированным во время трансфекции (RET) протоонкогеном ( $\text{IC}_{50}$  4 нМ), и с-KIT (фактора стволовых клеток) ( $\text{IC}_{50}$  4,6 нМ)



1

В клеточных анализах кабозантиниб ингибирует фосфорилирование рецепторов VEGFR-2, RET и MET, а также с-KIT, со значениями  $\text{IC}_{50}$  1,9, 7,8, 5,0 и 42 нМ соответственно. Кабозантиниб ингибирует фосфорилирование MET и VEGFR-2 в моделях опухолей *in vivo* и демонстрирует мощную антиметастатическую, противоопухолевую и антиангиогенную активность в доклинических моделях. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и фактор роста гепатоцитов (HGF) представляют собой эффективные медиаторы ангиогенеза. Ангиогенез при образовании новых кровеносных сосудов является одним из основных требований для роста опухоли при прогрессировании рака. В недавних исследованиях сделано предположение, что активация VEGF посредством VEGFR-2 и рецепторной киназы HGF MET играет синергетическую роль в прогрессировании опухоли.

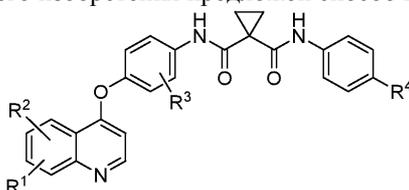
В 2012 году FDA одобрила кабозантиниб в виде L-малатной соли (COMETRIQ®, Exelixis, Inc.) для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим медуллярным раком щитовидной железы (MTC), и в настоящее время его апробируют на пациентах с мультиформной глиобластомой. Показано, что сверхэкспрессия MET и VEGFR-2 коррелирует с плохим прогнозом при GBM, одной из наиболее распространенных и агрессивных опухолей головного мозга.

Синтез кабозантиниба (1) описан ранее в публикации международной заявки на патент № WO 2005/030140, поданной 9 сентября 2004 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Сохраняется потребность в новых способах синтеза кабозантиниба и кабозантиниба с изотопной меткой, [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба, за минимальное количество стадий и в то же время с высоким выходом.

#### Сущность изобретения

Эти и другие потребности удовлетворены настоящим изобретением, которое относится к способу синтеза кабозантиниба посредством внедрения фторанилинового фрагмента в качестве последней стадии синтеза. В некоторых вариантах реализации 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоновую кислоту связывают с 4-фторанилином или [ $^{18}\text{F}$ ]-фторанилином.

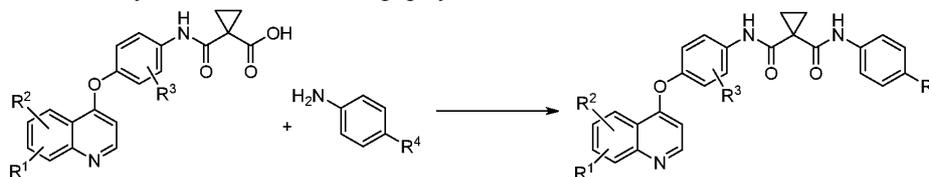
Так, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой алкокси или галогеналкокси;  $R^3$  представляет собой H, F, Cl, I или Br; и  $R^4$  представляет собой F,  $^{18}\text{F}$ , Cl, I или Br; включающий:

i) приведение в контакт соединения формулы 8 с соединением формулы 9 в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы I

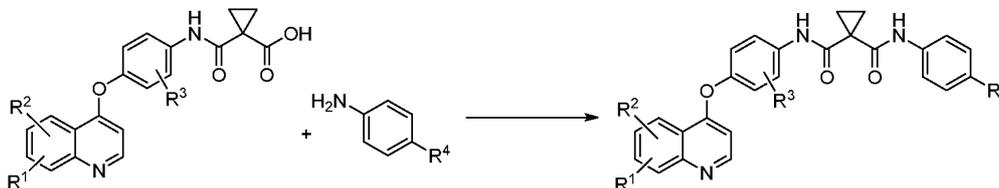


8 9 I .

В некоторых вариантах реализации конденсирующий реагент выбран из группы, состоящей из N, N'-дициклогексилкарбодимида (DCC), N, N'-диизопропилкарбодимида (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (EDCI), гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфата (реагент BOP), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфата (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (HBTU), O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TOTU) и (1-циано-2-этокси-2-оксоэтиленаминоокси)диметиламинорфолоинокарбения гексафторфосфата (COMU) или их комбинаций.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой алкокси или галогеналкокси;  $R^3$  представляет собой H, F, Cl, I или Br; и  $R^4$  представляет собой F,  $^{18}\text{F}$ , Cl, I или Br; включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 8 с соединением формулы 9 в присутствии конденсирующего реагента и нагревание реакционной смеси с помощью микроволнового излучения с получением соединения формулы I

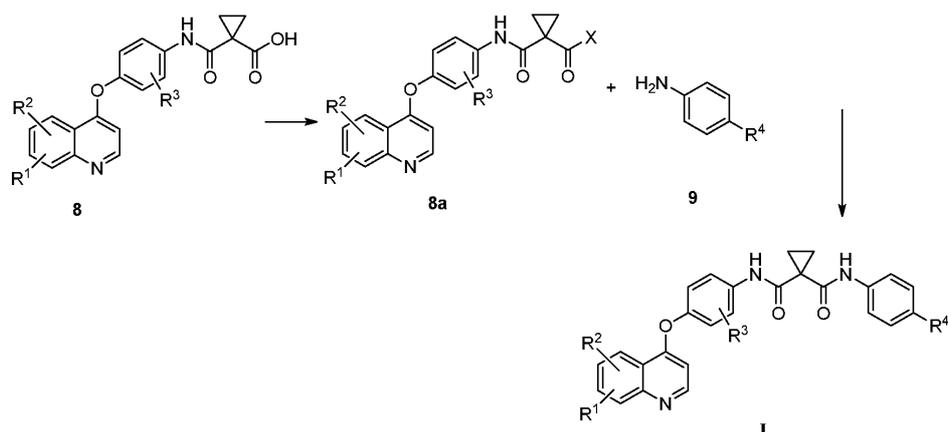


8 9 I .

В некоторых вариантах реализации нагревание реакционной смеси во время реакции конденсации с применением микроволнового излучения обеспечивает более короткое время реакции по сравнению с реакцией конденсации без микроволнового нагревания. В некоторых вариантах реализации микроволновое излучение может быть использовано в отношении реакции конденсации в количестве от около 10 Вт до около 20 Вт, что обеспечивает более высокий выход соединения формулы I по сравнению с выходом соединения формулы I без микроволнового нагревания.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ синтеза соединения формулы I, включающий:

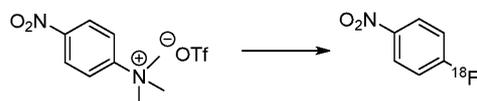
i) взаимодействие соединения формулы 8 с галогенирующим агентом с получением галогенангидридного соединения формулы 8а, с последующим взаимодействием галогенангидридного соединения формулы 8а с соединением формулы 9 в присутствии основания с получением соединения формулы I



В некоторых вариантах реализации основание может включать: карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин (ТЕА), диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин, N,N-диметиламино-4-пиридин (DMAP) и N-метилморфолин (NMO) или их комбинацию.

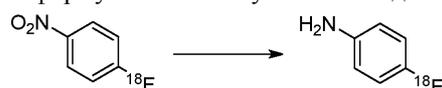
В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 9а, где R<sup>4</sup> представляет собой <sup>18</sup>F, включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 18 с фторирующим реагентом с получением соединения формулы 22а



18 22а ; и

ii) восстановление соединения формулы 22а с получением соединения формулы 9а



22а 9а .

В некоторых вариантах реализации фторирующий реагент представляет собой K[<sup>18</sup>F], связанный с криптандом. В некоторых вариантах реализации подходящие криптандовые соединения могут включать 1,10-диаза-4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабисцикло[8.8.8]гексакозан (Кryptofix® 2.2.2, или Кryptofix 2.2.2, или Кryptofix 222). В некоторых вариантах реализации иллюстративный фторирующий агент представляет собой Кryptofix 2.2.2/K<sup>18</sup>[F].

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрирована очистка 1,4-[<sup>18</sup>F]-фторнитробензола посредством твердофазной экстракции (SPE);

на фиг. 2 - радио-ВЭЖХ хроматограмма, иллюстрирующая совместное элюирование [<sup>18</sup>F]-кабозантиниб, введенного вместе с нерадиоактивным эталонным стандартом;

на фиг. 3 - изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) мышей, которым вводили инъекцию [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба;

на фиг. 4 - анализ радиометаболитов [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба в плазме мышей;

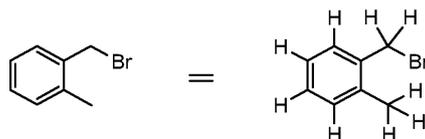
на фиг. 5 - анализ биораспределения [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба у мышей.

#### Подробное описание изобретения

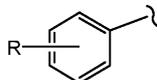
В данном контексте следует применять следующие определения, если не указано иное.

В данном описании следующие термины и выражения, в целом, имеют значения, представленные ниже, за исключением тех случаев, в которых в контексте, в котором они использованы, указано иное, или если они в явном виде означают что-либо иное.

При изображении или описании химических структур, если однозначно не указано иное, все атомы углерода считаются имеющими водородные заместители для соответствия валентности, равной четырем. Например, в структуре в левой части схематического изображения, представленного ниже, подразумевается девять атомов водорода. Эти девять атомов водорода изображены в правой структуре. Иногда определенный атом в структуре описан текстовой формулой, как имеющий замещение атомом водорода или атомами водорода (явно определенный водород), например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Специалистам в данной области понятно, что вышеупомянутые описательные приемы общеприняты в области химии для обеспечения краткости и простоты описания структур, которые в противном случае являются сложными.



Если группа "R" изображена в кольцевой системе как "плавающая", как, например, в формуле



то, если не указано иное, заместитель "R" может занимать любой атом кольцевой системы, подразумеваемая замещение изображенного, подразумеваемого или явно определенного водорода у одного из кольцевых атомов, при условии образования устойчивой структуры.

"Алкокси" или "алкоксил" относится к группе -О-алкил, например, содержащей от одного до восьми атомов углерода неразветвленной, разветвленной, циклической конфигурации, ненасыщенных цепей и их комбинаций, присоединенных к исходной структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.п. Малый алкокси относится к группам, содержащим от одного до шести атомов углерода.

"Алкил" включает линейные, разветвленные или циклические углеводородные структуры и их комбинации включительно. Например, "C<sub>8</sub> алкил" может относиться к н-октилу, изо-октилу, циклогексилэтилу и т.п. Малый алкил относится к алкильным группам, содержащим от одного до шести атомов углерода. Примеры малых алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил и т.п. Большой алкил относится к алкильным группам, содержащим более восьми атомов углерода. Иллюстративные алкильные группы представляют собой группы, содержащие C<sub>20</sub> или менее. Циклоалкил представляет собой подмножество алкила и включает циклические углеводородные группы, содержащие от трех до тринадцати атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, норборнил, адамантил и т.п. В настоящей заявке алкил относится к алканиловым, алкениловым и алкиниловым остаткам (и их комбинациям); включает циклогексилметил, винил, аллил, изопренил и т.п. Таким образом, если указан алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, считают включенными все геометрические изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; так, например, "бутил" или "C<sub>4</sub> алкил" включает н-бутильный, втор-бутильный, изобутильный, трет-бутильный, изобутенильный и бут-2-иновый радикалы; и, например, "пропил" или "C<sub>3</sub> алкил" включает н-пропил, пропенил и изопропил.

В данном контексте группа "галогена" или "гало" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, которая замещена одним или более атомами галогена.

Криптанды представляют собой семейство синтетических и полициклических полидентатных лигандов для множества катионов. Иллюстративный криптант может включать: 1,10-диаза-4,7,13,16,21,24-гексаоксабицикло[8.8.8]гексакозан, который представляет собой [2.2.2]криптант. Криптанты имеются в продаже под торговым названием Кryptofix®. Криптанты с атомом(-ами) азота демонстрируют высокую аффинность к катионам щелочных металлов.

Адсорбенты представляют собой материалы, которые адсорбируют различные химические вещества и/или газы. Примеры адсорбентов включают силикагель (химически инертный, нетоксичный, полярный и стабильный до 399°C), цеолиты, основной оксид алюминия, нейтральный оксид алюминия, колонку с октадецил (C18)-привитым диоксидом кремния, C8-привитым диоксидом кремния, циано-привитым диоксидом кремния и фенил-привитым диоксидом кремния.

Ионообменные смолы представляют собой ионообменники, которые обменивают ионы из раствора и комплекса. Они представляют собой либо катионообменники, которые обменивают положительно заряженные ионы (катионы), либо анионообменники, которые обменивают отрицательно заряженные ионы (анионы). Существуют также амфотерные обменники, которые могут обменивать одновременно и катионы, и анионы.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительная информация о подходящих фармацевтически приемлемых солях представлена в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985 год, которая включена в настоящий документ посредством ссылки, или S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и т.п.; а также с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цик-

лопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота, и т.п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований и которые не являются биологическими или иным образом нежелательными, образованным с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований" включают соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Иллюстративные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Примеры органических оснований представляют собой изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки).

"Метаболит" относится к продукту разложения или конечному продукту распада соединения или его соли, образующемуся при метаболизме или биотрансформации в организме животного или человека; например, биотрансформация до более полярной молекулы, как при окислении, восстановлении или гидролизе, или до конъюгата (описание биотрансформации описано в публикации Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8-е изд., Pergamon Press, Gilman et al. (ред.), 1990 год). В данном контексте метаболит соединения согласно настоящему изобретению или его соли может существовать в организме в биологически активной форме указанного соединения. В одном примере может быть использовано пролекарство, так что биологически активная форма, метаболит, высвобождается *in vivo*. В другом примере биологически активный метаболит обнаруживают случайно, то есть без разработки пролекарства *per se*. Специалистам в данной области понятен анализ активности метаболита соединения согласно настоящему изобретению в свете настоящего описания.

Химические структуры и номенклатура, раскрытые и описанные в настоящем документе, получены с помощью ChemDraw версии 11.0.1, CambridgeSoft (Perkin Elmer), Кембридж, штат Массачусетс.

#### Общепринятые сокращения и их определения

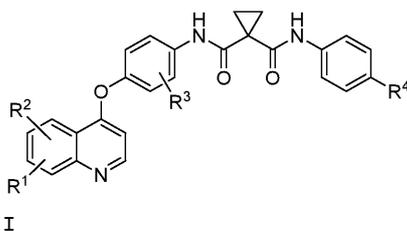
Следующие аббревиатуры и термины имеют в настоящем документе указанные значения

Сокращение	Определение
ВОР	Бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат
ш	широкий
Расч.	расчетный
Ки	Кюри
СОМУ	(1-Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламиноморфолинокарбен ия гексафторфосфат
°С	градусы Цельсия
д	дублет
дд	дублет дублетов
DI	деионизированный
дт	дублет триплетов
DBU	Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДХМ	Дихлорметан (или) метиленхлорид (или) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
DCC	N,N-Дициклогексилкарбодимид
DIC	Диизопропилкарбодимид
DIEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMAP	N,N-Диметиламино-4-пиридин
DMФА	Диметилформаид
DMCO	Диметилсульфоксид
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид
EtOAc	Этилацетат
г	грамм (-ы)
GBM	Мультиформная глиобластома
ГБк	гигабеккерель
ч. или час	час (-ы)
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HBTU	N,N,N',N'-Тетраметил-О-(1Н-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат
HGF	Фактор роста гепатоцитов
HOAt	1-Гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	Гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления
Kryptofix 2.2.2	1,10-Диаза-4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабцикло[8.8.8]гексакозан
ЖХМС	анализ жидкостной хроматомасс-спектрометрии
М	Молярный или молярность
м	Мультиплет
мКи	Милликюри
Me	метил
мг	миллиграмм (-ы)
МГц	мегагерц (частота)
мин.	минута (-ы)
мл	миллилитр (-ы)
ммоль	миллимоль (-и)
MRI	Магнитно-резонансная визуализация
МС	масс-спектральный анализ
МТС	медуллярный рак щитовидной железы
NaOH	Гидроксид натрия
NMO	N-метилморфолин
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
Ph	Фенил
PyBOP	Бензотриазол-1-ил-окситрипиридинофосфония гексафторфосфат
к	квартет
RT	комнатная температура
Rt	время удерживания
с	синглет
SPE	твёрдофазная экстракция
т	триплет
TEA	Триэтиламин
ТСХ	тонкослойная хроматография
TOTU	O-[Этоксикарбонил]цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат
ТГФ	Тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолет
мкл	микролитр (-ы)
мкМ	Микрополярный
VEGF	фактор роста сосудистого эпителия
VEGFR-2	рецептор-2 сосудистого эндотелиального фактора роста

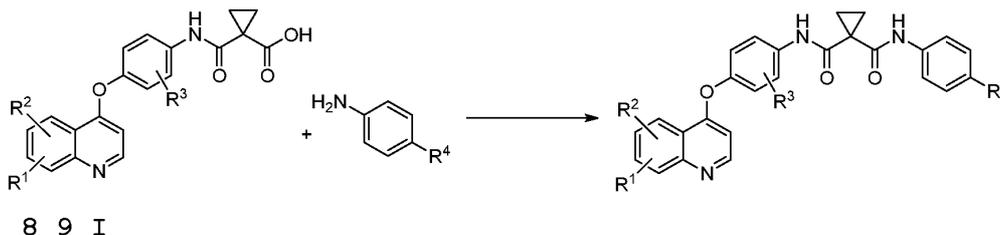
Методы синтеза.

В одном аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой алкокси или галогеналкокси;  $R^3$  представляет собой H, F, Cl, I или Br; и  $R^4$  представляет собой F,  $^{18}\text{F}$ , Cl, I или Br; включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 8 с соединением формулы 9 в присутствии конденсирующего реагента



с получением соединения формулы I.

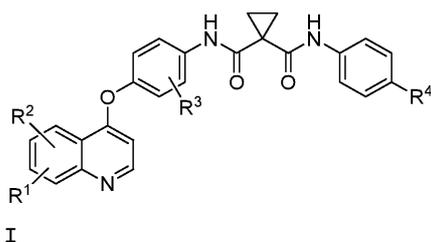
В некоторых вариантах реализации конденсирующий реагент может включать: N,N'-дициклогексилкарбодимид (DCC), N,N'-диизопропилкарбодимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDCI), гидроксibenзотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (реагент BOP), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(1Н-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TOTU) и (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат (COMU) или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации реакция конденсации, включающая соединение формулы 8 и соединение формулы 9, протекает в присутствии третичного аминного основания. В некоторых вариантах реализации третичное аминное основание может включать: диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA), N-метилимидазол, пиридин, 4-(диметиламино)пиридин (DMAP), 3,4-лутидин, 4-метоксипиридин, N-метилморфолин (NMO), 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO) и 1,8-диазациклоундец-7-ен (DBU) или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации реакция конденсации, включающая соединение формулы 8 и соединение формулы 9, протекает в присутствии апротонного растворителя. В некоторых примерах апротонный растворитель может включать: ацетонитрил, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 2-метоксиэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -трифтортолуол, циклогексан, метилциклогексан, тетрахлорид углерода, метиленхлорид, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и N-метил-2-пирролидон или их комбинацию.

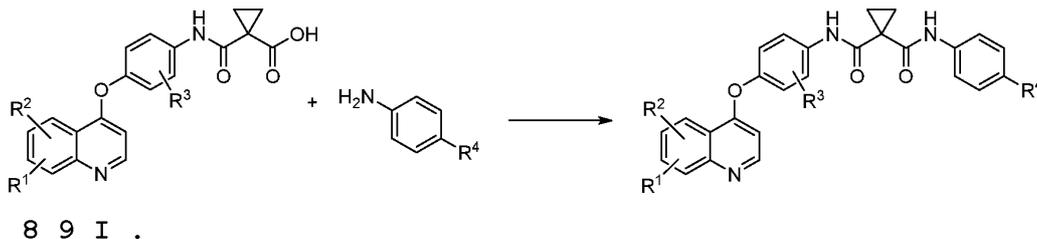
В некоторых вариантах реализации реакцию конденсации, включающую соединение формулы 8 и соединение формулы 9, проводят при температурах от около 20°C до около 100°C, например от около 25°C до около 100°C. В некоторых вариантах реализации реакцию конденсации проводят при температуре окружающей среды, т.е. от около 20°C до около 25°C. В некоторых вариантах реализации реакцию конденсации, включающую соединение формулы 8 и соединение формулы 9, проводят при повышенной температуре от около 80°C до около 90°C. В других вариантах реализации реакцию конденсации, включающую соединение формулы 8 и 9, проводят при температуре около 85°C. Время, необходимое для протекания иллюстративных реакций конденсации, включающих соединение формулы 8 и соединение формулы 9, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ синтеза соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой алкокси или галогеналкокси;  $R^3$  представляет собой H, F, Cl, I или Br; и  $R^4$  представляет собой F,  $^{18}\text{F}$ , Cl, I или Br; включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 8 с соединением формулы 9 в присутствии конденсирующего реагента и микроволновое облучение реакционной смеси с получением соединения формулы I



В некоторых вариантах реализации, при нагревании реакции конденсации микроволновым излучением время протекания реакции конденсации меньше, чем время при проведении реакции конденсации без микроволнового нагревания. В некоторых вариантах реализации реакцию конденсации проводят с использованием микроволнового излучения с уровнем мощности от около 10 Вт до около 50 Вт. В других вариантах реализации реакцию конденсации проводят с применением нагревания под действием микроволнового излучения, при этом мощность микроволнового излучения составляет от около 10 Вт до около 20 Вт. Время, необходимое для протекания иллюстративных реакций конденсации, включающих соединение формулы 8 и 9, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры.

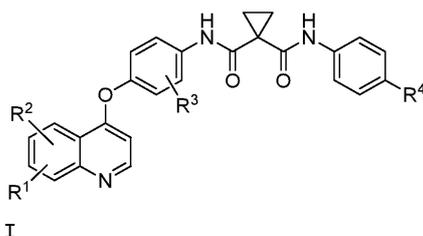
В некоторых вариантах реализации конденсирующий реагент может включать: N,N'-дициклогексилкарбодимид (DCC), N,N'-диизопропилкарбодимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDCI), гидроксibenзотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (реагент BOP), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат (TBTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TOTU) и (1-циано-2-этокси-2-оксоэтиленаминоокси)диметиламинорфолоинокарбения гексафторфосфат (COMU) или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации реакция конденсации соединения формулы 8 и соединения формулы 9 в присутствии микроволнового нагревания дополнительно включает добавление третичного аминного основания. В некоторых вариантах реализации третичное аминное основание может включать: диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA), N-метилимидазол, пиридин, 4-(диметиламино)пиридин (DMAP), 3,4-лутидин, 4-метоксипиридин, N-метилморфолин (NMO), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и 1,8-дизаацклоундец-7-ен (DBU) или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации реакция конденсации соединения формулы 8 и соединения формулы 9 в присутствии микроволнового нагревания дополнительно включает добавление апротонного растворителя. В некоторых примерах апротонный растворитель может включать: ацетонитрил, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 2-метоксиэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, циклогексан, метилциклогексан, тетрахлорид углерода, метиленхлорид, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и N-метил-2-пирролидон или их комбинацию.

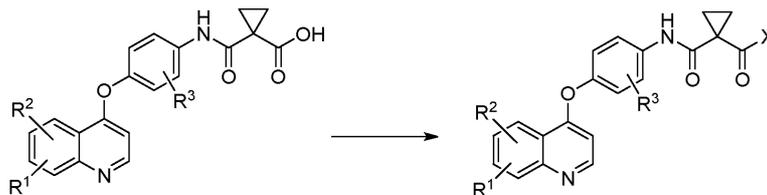
В некоторых вариантах реализации реакцию конденсации соединения формулы 8 и соединения формулы 9 нагревают до температуры от около 25°C до около 100°C или от около 80°C до около 90°C, или около 85°C, используя микроволновое излучение. Время, необходимое для протекания иллюстративных реакций конденсации, включающих соединение формулы 8 и соединение формулы 9, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы I



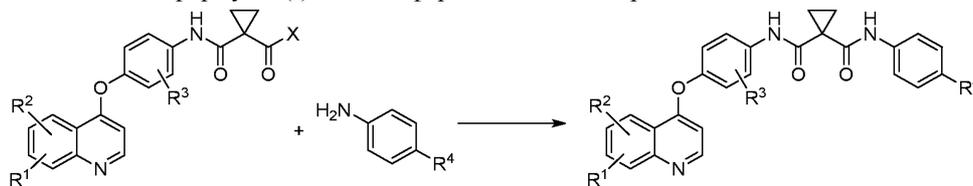
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой алкокси или галогеналкокси;  $R^3$  представляет собой H, F, Cl, I или Br; и  $R^4$  представляет собой F,  $^{18}\text{F}$ , Cl, I или Br; включающему:

i) взаимодействие соединения формулы 8 с хлорирующим или бромлирующим агентом с получением галогенангидрида кислоты 8a, где X представляет собой хлор или бром



8 8a ; и

ii) взаимодействие соединения формулы 8a с соединением формулы 9 в присутствии основания с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



8a 9 I.

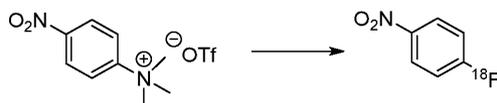
В некоторых вариантах реализации хлорирующий или бромлирующий агент может включать тионилхлорид, тионилбромид, оксалилхлорид, пентахлорид фосфора и трихлорид фосфора. В некоторых вариантах реализации хлорирующий агент представляет собой оксалилхлорид.

В некоторых вариантах реализации основание может включать карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин, 4-(диметиламино)пиридин (DMAP) и N-метилморфолин (NMO) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах реализации представленные выше реакции могут быть осуществлены при температурах от около  $20^\circ\text{C}$  до около  $40^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах реализации каждую реакцию осуществляют при температуре окружающей среды. Время, необходимое для протекания представленных выше иллюстративных реакций, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры.

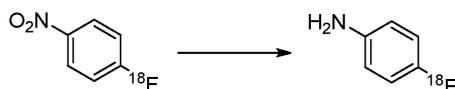
В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 9a, где  $R^4$  представляет собой  $^{18}\text{F}$ , включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 18 с фторирующим реагентом с получением соединения формулы 22a



18 22a ; и

ii) восстановление соединения формулы 22a с получением соединения формулы 9a



22a 9a.

В некоторых вариантах реализации фторирующий реагент представляет собой  $\text{K}[^{18}\text{F}]$ , связанный с криптаном. В некоторых примерах подходящий криптан представляет собой 1,10-диаза-4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-дизабицикло[8.8.8]гексакозан (Kryptofix® 2.2.2, или Kryptofix 2.2.2, или Kryptofix 222). В некоторых вариантах реализации фторирующий агент представляет собой Kryptofix

2.2.2/К<sup>18</sup> [F].

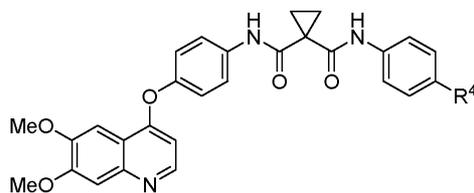
В некоторых вариантах реализации реакция фторирования протекает в присутствии полярного апротонного растворителя. В некоторых вариантах реализации полярный апротонный растворитель может включать: N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, ацетонитрил, N-метил-2-пирролидон, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы 9a очищают пропусканием через серию колонок, упакованных адсорбентами и/или ионообменными смолами. В некоторых вариантах реализации адсорбенты могут включать силикагель, нейтральный оксид алюминия, основной оксид алюминия, октадецил (C18)-привитый диоксид кремния, C8-привитый диоксид кремния, циано-привитый диоксид кремния, фенил-привитый диоксид кремния или их комбинации. В других иллюстративных вариантах реализации ионообменная смола может включать кислотные или катионообменные смолы, например катионообменные смолы, содержащие сульфатные анионы.

В некоторых вариантах реализации неочищенную реакционную смесь, содержащую соединение формулы 9a, дополнительно очищают пропусканием неочищенной реакционной смеси через три картриджа Sep-Pak, соединенных последовательно. На первой стадии неочищенную реакционную смесь пропускают через картридж Sep-Pak из основного оксида алюминия для удаления непрореагировавшего фторирующего реагента (например, K[<sup>18</sup>F]F). На второй стадии полученный элюат пропускают через сильный катионообменный (SCX) картридж Sep-Pak для удаления непрореагировавшей соли триметиланилина (18). На последней стадии обогащенный элюат, содержащий соединение формулы 9a, пропускают через картридж C-18 Sep-Pak для удаления реакционного растворителя (например, диметилсульфоксида). Картридж C-18 Sep-Pak затем промывают 0,1н. хлористоводородной кислотой для удаления остаточного криптана (например, Kryptofix®). В некоторых вариантах реализации окончательную очистку соединения формулы 9a осуществляют посредством элюирования соединения формулы 9a через картридж C-18 Sep-Pak метанолом.

В некоторых вариантах реализации восстановление нитрогруппы соединения формулы 22 осуществляют в присутствии металлического катализатора, кислоты и водорода. В некоторых вариантах реализации металлический катализатор получают из палладия, платины, родия или никеля. В других вариантах реализации металлический катализатор представляет собой палладиевую чернь. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой минеральную кислоту. Более конкретно, минеральная кислота представляет собой фосфорную кислоту. В некоторых вариантах реализации восстановление нитрогруппы соединения формулы 22 проводят при температурах от около 25°C до около 80°C. В некоторых вариантах реализации восстановление нитрогруппы соединения формулы 22 проводят при 60°C.

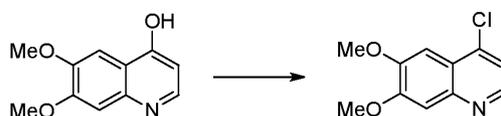
В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 1a или его фармацевтически приемлемой соли



1a

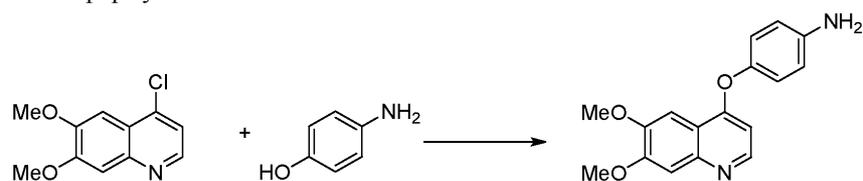
где R<sup>4</sup> представляет собой F или <sup>18</sup>F; включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 10 с хлорирующим агентом с получением соединения формулы 11



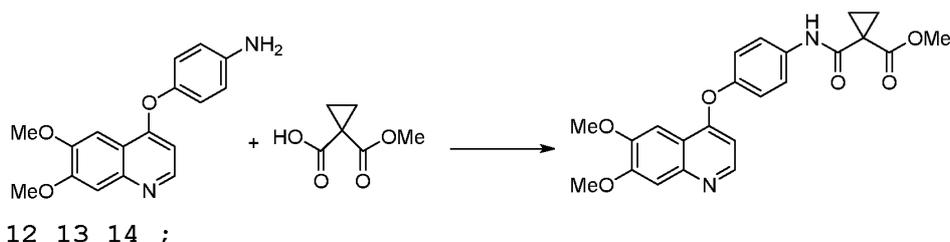
10 11 ;

ii) конденсацию соединения формулы 11 с соединением формулы 23 в присутствии основания с получением соединения формулы 12

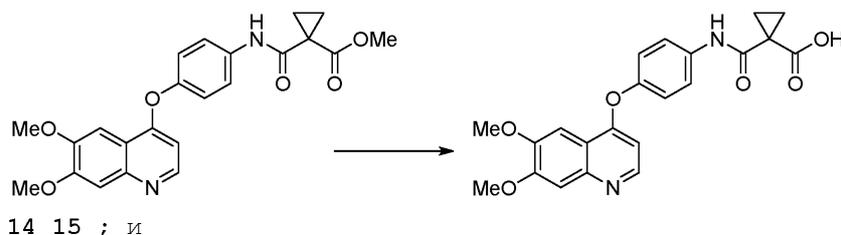


11 23 12 ;

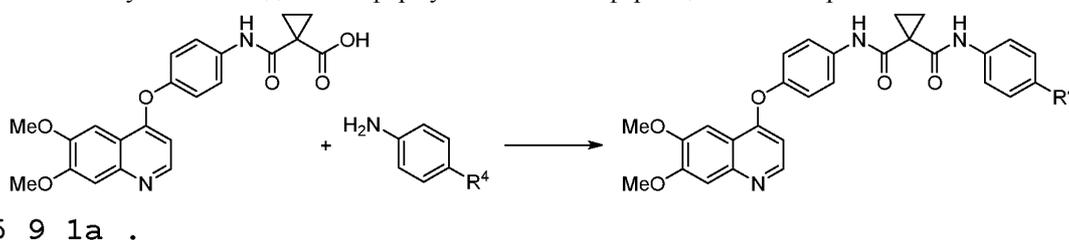
iii) конденсацию соединения формулы 12 с соединением формулы 13 в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 14



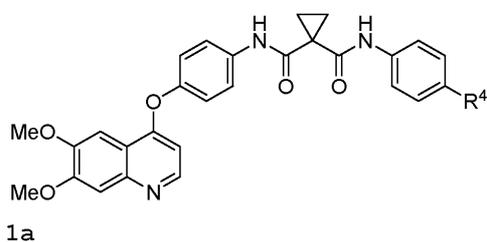
iv) омыление соединения формулы 14 в присутствии основания с получением соединения формулы 15



v) конденсацию соединения формулы 15 с соединением формулы 9 в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 1a или его фармацевтически приемлемой соли

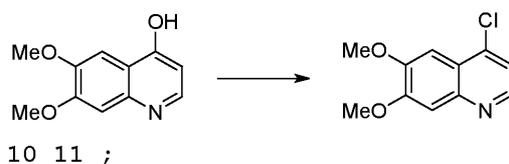


В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 1a или его фармацевтически приемлемой соли

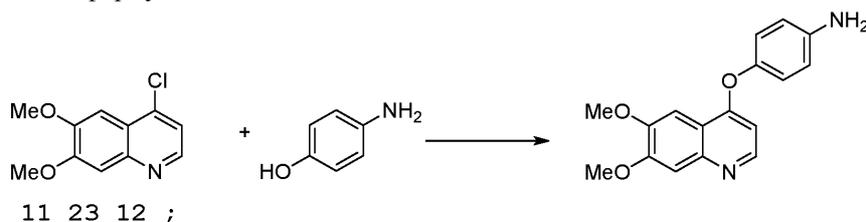


где  $R^4$  представляет собой F или  $^{18}F$ ; включающий:

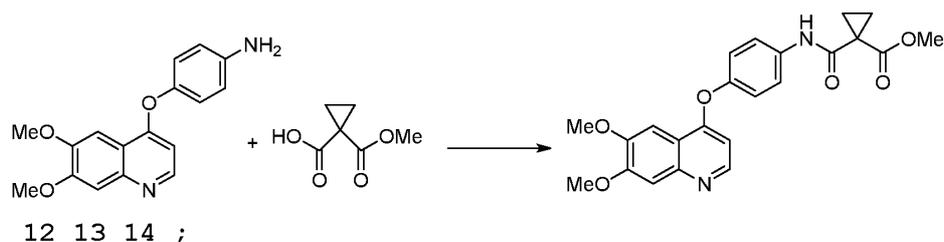
i) взаимодействие соединения формулы 10 с хлорирующим агентом с получением соединения формулы 11



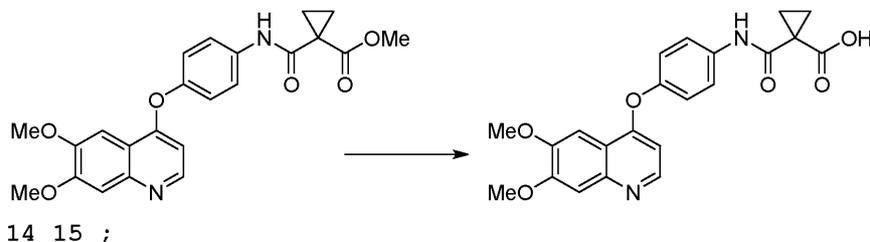
ii) конденсацию соединения формулы 11 с соединением формулы 23 в присутствии основания с получением соединения формулы 12



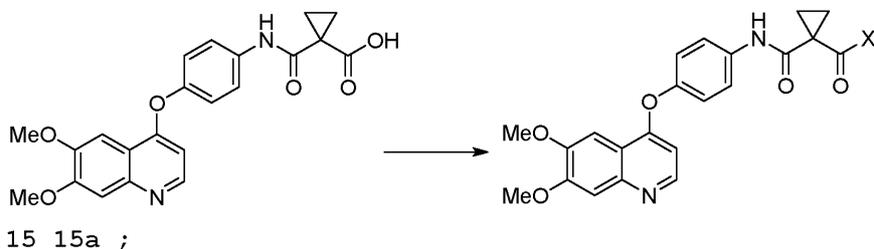
iii) конденсацию соединения формулы 12 с соединением формулы 13 в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 14



iv) омыление соединения формулы 14 в присутствии основания с получением соединения формулы 15

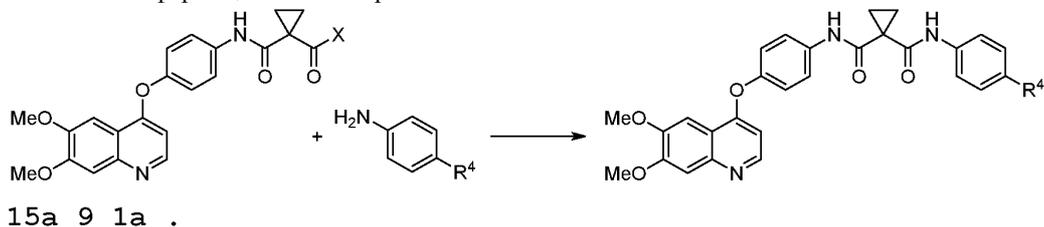


v) взаимодействие соединения формулы 15 с галогенирующим реагентом с получением соединения формулы 15a



где X представляет собой хлор или бром; и

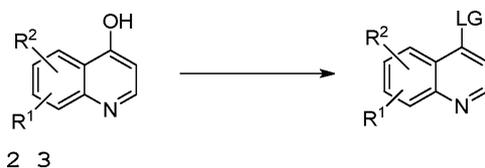
vi) взаимодействие соединения формулы 15a с соединением формулы 9 с получением соединения формулы 1a или его фармацевтически приемлемой соли



Иллюстративные схемы синтеза.

Иллюстративные методы синтеза для получения соединения формулы I, представленные и описанные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными, и они никоим образом не предназначены и не должны быть истолкованы как ограничение сферы действия настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники могут увидеть модификации описанных схем синтеза и вывести альтернативные способы на основании описанных примеров, представленных в настоящем документе; все такие модификации и альтернативные способы входят в сферу действия формулы изобретения.

Схема 1

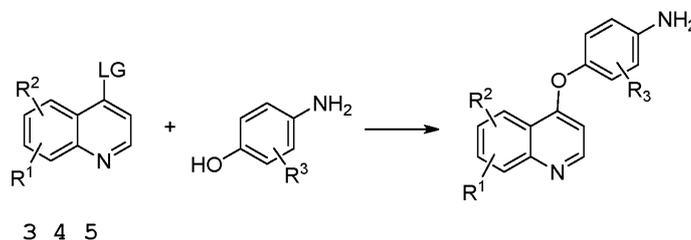


На иллюстративной схеме 1 соединение формулы 2, где  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как описано выше, может быть превращено в соединение формулы 3, где LG представляет собой уходящую группу. Неограничивающие примеры уходящих групп, которые могут быть использованы, включают группы галогенов (например, Cl, Br или F), которые могут быть добавлены с помощью галогенирующих агентов, таких как  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$  и т.п. Реакцию преимущественно проводят в подходящих условиях реакции. Неограничивающие примеры подходящих условий реакции на схеме 1 могут включать применение подходящих растворителей.

Неограничивающий пример подходящих растворителей, которые могут быть использованы во время галогенирования соединения формулы 2, включает полярный апротонный растворитель, такой как

CH<sub>3</sub>CN, ДМФА и т.п. или их смеси. В других вариантах реализации хлорирование может быть осуществлено с помощью POCl<sub>3</sub> в ацетонитриле, СОСl<sub>2</sub> в ДМФА или SOCl<sub>2</sub> в ДМФА. Добавление хлорирующего агента преимущественно осуществляют при температуре от около 60°C до около 90°C. В другом варианте реализации добавление хлорирующего агента может быть осуществлено при температуре от около 70°C до около 85°C. В другом варианте реализации добавление хлорирующего агента может быть осуществлено при температуре от около 74°C до около 80°C. Затем продукт может быть собран фильтрованием и очищен стандартными методами.

Схема 2



На иллюстративной схеме 2 соединение формулы 3, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как описано выше, приводят во взаимодействие с замещенным 4-аминофенолом 4, где R<sup>3</sup> является таким, как описано выше, с получением соединения формулы 5. Неограничивающий пример уходящей группы (LG) включает группу галогена, такую как Cl, Br или F. Различные соединения формулы 4 имеются в продаже, такие как 2-фтор-4-аминофенол и 4-аминофенол. Кроме того, специалисты в данной области техники могут сделать любое изменение соединения формулы 4, используя имеющиеся в продаже исходные материалы и известные методы для модификации указанных имеющихся в продаже исходных материалов, с получением различных соединений, входящих в сферу действия соединения формулы 4.

Реакцию по схеме 2 в данном варианте реализации преимущественно проводят в подходящих условиях реакции. Неограничивающие примеры подходящих условий реакции включают применение подходящих растворителей, таких как полярные растворители. Неограничивающие примеры полярных растворителей, которые могут быть использованы, включают тетрагидрофуран (ТГФ), диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФА), этилацетат, N-метилпирролидон (NMP), пропиленкарбонат и т.п. или их смеси. В другом варианте реализации полярный растворитель представляет собой диметилацетамид (DMA). В другом варианте реализации полярный растворитель представляет собой диметилсульфоксид (ДМСО). В другом варианте реализации полярный растворитель представляет собой диметилформамид (ДМФА). В другом варианте реализации полярный растворитель представляет собой этилацетат. В другом варианте реализации полярный растворитель представляет собой N-метилпирролидон (NMP). В другом варианте реализации полярный растворитель представляет собой пропиленкарбонат. В другом варианте реализации растворитель представляет собой смесь растворителей, такую как смесь, содержащая ТГФ и DMA.

Соединения-реагенты формул 3 и 4 могут быть добавлены вместе при температуре от около 10°C до около 30°C или, в альтернативном варианте, от около 15°C до около 28°C, или, в альтернативном варианте, от около 20°C до около 25°C. Затем смесь нагревают до температуры от около 80°C до около 125°C или, в альтернативном варианте, от около 95°C до около 110°C, или, в альтернативном варианте, от около 100°C до около 105°C, и выбранную температуру поддерживают до завершения реакции.

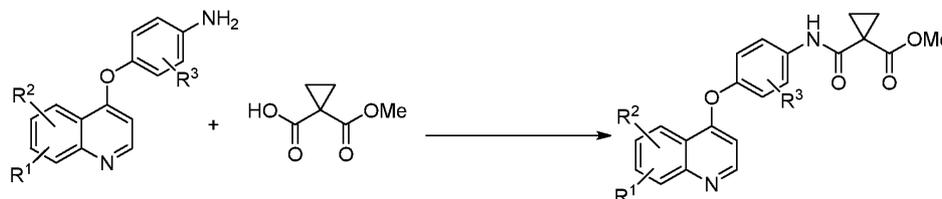
Другие неограничивающие примеры подходящих условий реакций на схеме 2 включают применение подходящего основания, такого как гидроксид металла или нуклеофильное основание. Примеры гидроксидов металлов включают гидроксид натрия или гидроксид калия. Неограничивающие примеры нуклеофильных оснований, которые могут быть использованы, включают диизопропиламид лития, тетраметилпиперидид лития и алкоксиды щелочных металлов, такие как трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, пентоксид натрия и т.п., или их смеси. Предпочтительно, основание представляет собой трет-бутоксид натрия или трет-пентоксид натрия. В одном из вариантов реализации основание представляет собой трет-пентоксид натрия. Как правило, трет-пентоксид натрия имеется в продаже в виде 35% масс. раствора основания в тетрагидрофуране или в виде 95 мас.% твердого реагента. Предпочтительно, трет-пентоксид натрия представляет собой 95 мас.% твердый реагент.

Как правило, используют приблизительно 1,1-3,0 молярных эквивалента основания относительно используемого количества молей соединения формулы 3. Более предпочтительно, используют приблизительно 1,3-2,5 молярных эквивалента основания относительно используемого количества молей соединения 3. Более предпочтительно, используют 1,5-2,2 молярных эквивалента основания относительно используемого количества молей соединения формулы 3. Более предпочтительно, используют 1,7-2,1 молярных эквивалента основания относительно используемого количества молей соединения формулы 3.

Как правило, используемое количество молярных эквивалентов аминофенола превышает используемое количество молярных эквивалентов основания. В одном из вариантов реализации используют 1,1-2 молярных эквивалента аминофенола относительно используемого количества молярных эквивалентов основания.

После практически полного завершения реакции реакционная смесь может быть охлаждена до температуры от около 10°C до около 25°C. Может быть подведена предварительно охлажденная вода с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру от около 5°C до около 35°C. В альтернативном варианте предварительно охлажденная вода может быть подведена с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру от около 10°C до около 25°C. В качестве неограничивающего примера, предварительно охлажденная вода может иметь температуру от около 0°C до около 10°C. В качестве другого неограничивающего примера, предварительно охлажденная вода может иметь температуру от около 2°C до около 7°C. Осадок может быть собран фильтрованием в стандартных условиях и очищен стандартными методами очистки.

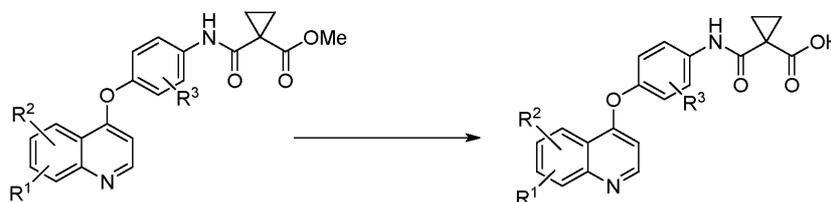
Схема 3



5 6 7

На иллюстративной схеме 3 аминное соединение формулы 5, где  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как описано выше, конденсируют с 1-(метоксикарбонил)циклопропанкарбоновой кислотой 6 в присутствии конденсирующего реагента с получением амидного соединения формулы 7. Примеры подходящих конденсирующих реагентов включают  $N,N'$ -дициклогексилкарбодиимид (DCC),  $N,N'$ -диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), гидроксibenзотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (реагент BOP), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)- $N,N,N',N'$ -тетраметилурония тетрафторборат (TBTU),  $N,N,N',N'$ -тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]- $N,N,N',N'$ -тетраметилурония тетрафторборат (TOTU), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламинорфоланокарбения гексафторфосфат (COMU) или их комбинации. Подходящие реакционные растворители включают, но не ограничиваются ими, апротонные растворители. Подходящие примеры апротонных растворителей, подходящих для реакции, представленной на схеме 3, могут включать ацетонитрил, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 2-метоксиэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, трет-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, бензол, толуол,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, циклогексан, метилциклогексан, тетрагидрид углерода, метиленхлорид (ДХМ),  $N,N$ -диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО),  $N$ -метил-2-пирролидон (NMP) или их комбинацию. Время, необходимое для протекания иллюстративных реакций конденсации, включающих соединение формулы 5 и 6, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры. Иллюстративное время реакции может составлять от около 2 ч до около 10 ч. В некоторых вариантах реализации время реакции составляет около 5 ч. Реакция может быть осуществлена при температуре от около 20°C до около 30°C.

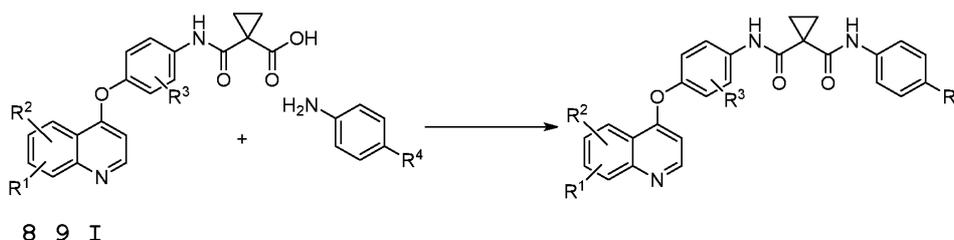
Схема 4



7 8

На иллюстративной схеме 4 сложноэфирное соединение формулы 7, где  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как описано выше, омыляют в присутствии гидроксида щелочного или щелочно-земельного металла с получением кислотного соединения формулы 8. Примеры щелочей или гидроксидов щелочных металлов могут включать гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид цезия и гидроксид калия. Подходящие растворители могут включать метанол, этанол, изопропанол, воду или их комбинацию. Время, необходимое для протекания иллюстративной реакции омыления, включающей соединение формулы 7, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры. Иллюстративное время реакции может составлять от около 5 ч до около 32 ч. В некоторых вариантах реализации время реакции составляет около 24 ч. Реакция может быть осуществлена при температуре от около 20°C до около 45°C.

Схема 5



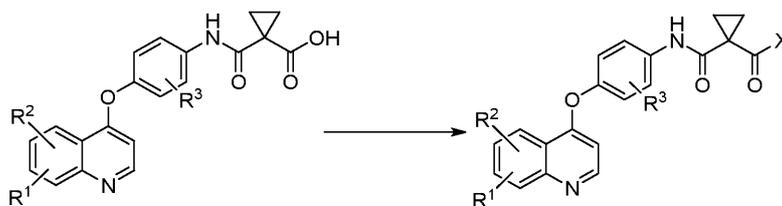
На иллюстративной схеме 5 конденсация кислотного соединения формулы 8, где  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как описано выше, с анилиновым соединением формулы 9, где  $R^4$  представляет собой F,  $^{18}\text{F}$ , I, Cl или Br, может быть проведена в присутствии конденсирующего агента с получением амидного соединения формулы I. Примеры подходящих конденсирующих реагентов включают: N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), гидроксibenзотриазол (HOBT), 1-гидроксibenзотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (реагент BOP), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат (TBTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урия гексафторфосфат (HBTU), O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат (TOTU), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилендиаминоокси)диметиламинорфолоинокарбения гексафторфосфат (COMU) или их комбинации.

Подходящие растворители для применения в реакции конденсации согласно схеме 5 могут включать, но не ограничиваются ими, апротонные растворители. Примеры апротонных растворителей включают: ацетонитрил, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 2-метоксиэтиловый эфир, 1,2-диметоксизтан, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, бензол, толуол,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, циклогексан, метилциклогексан, тетрагидрид углерода, метилхлорид (ДХМ), N,N-диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), N-метил-2-пирролидон (NMP) или их комбинацию.

Реакция конденсации, представленная на схеме 5, может быть ускорена нагреванием реагентов с применением микроволнового излучения мощностью от около 10 Вт до около 50 Вт. В некоторых вариантах реализации реакция конденсации согласно схеме 5 может быть осуществлена в присутствии основания, например диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (TEA), N-метилимидазола, пиридина, N,N-диметиламино-4-пиридина (DMAP), 3,4-лутидина, 4-метоксипиридин (NMO), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,8-дизазабициклоундец-7-ена (DBU) или их комбинации.

Реакция конденсации согласно схеме 5 может быть нагрета до требуемой температуры, составляющей от около 25°C до около 100°C. В некоторых вариантах реализации реакция конденсации согласно схеме 5 может быть нагрета до требуемой температуры с помощью микроволнового излучения. В некоторых вариантах реализации реакция конденсации, проводимая при нагревании до температуры, составляющей от около 25°C до около 100°C, с применением микроволнового излучения, обеспечивает более короткое время реакции по сравнению с реакцией конденсации без микроволнового нагревания. Время реакции, необходимое для протекания иллюстративной реакции конденсации, включающей соединение формулы 8 и соединение формулы 9, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры. В некоторых вариантах реализации реагенты реакции конденсации согласно схеме 5 могут быть нагреты с применением микроволнового излучения мощностью от около 10 Вт до около 20 Вт для достижения требуемой температуры от около 25°C до около 100°C, что обеспечивает более высокий выход требуемого продукта.

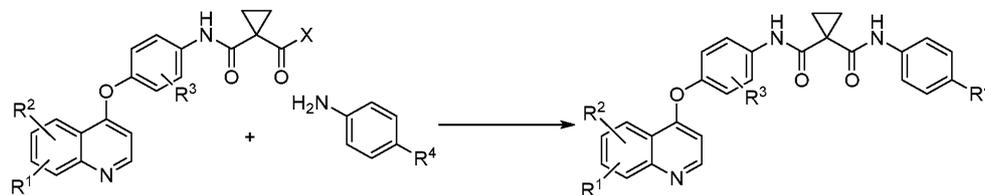
Схема 6



На иллюстративной схеме 6 кислотное соединение формулы 8, где  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как описано выше, приводят во взаимодействие с галогенирующим агентом с получением соответствующего галогенангидридного соединения 8a, где X представляет собой хлор или бром. Примеры подходящих галогенирующих агентов включают тионилхлорид, тионилбромид, оксалилхлорид, пентахлорид фосфора или трихлорид фосфора. Подходящие растворители для реакции включают диэтиловый эфир, диизопро-

пиловый эфир, 2-метоксиэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, трет-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, бензол, толуол,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, циклогексан, метилциклогексан или их комбинации. Время реакции, необходимое для протекания иллюстративной реакции галогенирования согласно схеме 6, включающей соединение формулы 8, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры. В некоторых вариантах реализации реакция согласно схеме 6 может быть проведена при требуемой температуре, составляющей от около 20°C до около 25°C.

Схема 7



8a 9 I

На иллюстративной схеме 7 соединение формулы 8a, где  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как описано выше, и X представляет собой хлор или бром, конденсируют с анилиновым соединением 9 в присутствии основания с получением соединения формулы I. Подходящие основания для применения в реакции согласно схеме 7 могут включать карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин, N,N-диметиламино-4-пиридин (DMAP) или N-метилморфолин (NMO). Подходящие растворители включают воду, этанол, изопропанол, диметилсульфоксид или их комбинации. Время реакции, необходимое для протекания иллюстративной реакции конденсации согласно схеме 7, включающей соединение формулы 8a и соединение формулы 9, может варьироваться в зависимости от химической природы реагентов, системы растворителей и выбранной температуры. В некоторых вариантах реализации реакция согласно схеме 7 может быть проведена при требуемой температуре, составляющей от около 20°C до около 25°C.

#### Примеры

Дополнительные варианты реализации более подробно описаны в следующих примерах, которые никоим образом не предназначены для ограничения сферы действия формулы изобретения.

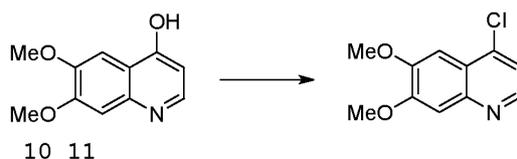
Материалы и общие способы.

[ $^{18}\text{F}$ ]-Фторид приобретали у компании P.E.T. Net® Pharmaceuticals. Inc. Все реагенты приобретали у компании Aldrich Chemical Company или Lancaster®, и они были марки ос.ч. или максимального качества, доступного в продаже. Аналитические, полупрепаративные ВЭЖХ колонки Zorbax C18, 25 мм (0,45 мкм), нейлоновые шприцевые фильтры (Pall, номер по каталогу 4438T), сильный катионнообменник Merck LiChrolut® (номер по каталогу 48219-242) и картриджи Merck LiChrolut® EN (номер по каталогу 48219-232, 200 мг) приобретали у компании VWR Inc. Картриджи с легким щелочным оксидом алюминия (Waters, номер по каталогу WAT 023555, 280 мг), C18-plus (Waters, номер по каталогу WAT 020515, 360 мг) и легким QMA (Waters, номер по каталогу WAT 023525, 130 мг) приобретали у компании Waters. Микропробирки (5 мл) приобретали у компании Kontes. Модель RI 520A микроволнового нагревателя приобретали у компании Resonance Instruments Inc. (Скоки, штат Иллинойс). Масс-спектры записывали на масс-спектрометре Finnigan TSQ или Finnigan LCQ. Протонные ЯМР спектры записывали на ЯМР-спектрометре Jeol EC+, 500 МГц.

Все указанные радиохимические выходы корректировали на радиоактивный распад для начала радиохимического синтеза. ВЭЖХ очистку и анализ проводили на ВЭЖХ системе Varian Prostar, состоящей из двух насосов, УФ детектора Varian и проточного детектора радиоактивности у-RAM компании Lab Logic.

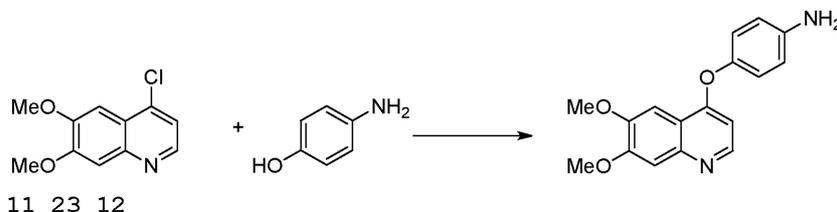
Радиохимическую чистоту определяли с помощью аналитической ВЭЖХ. Система А, в данной системе аналитические образцы загружали в колонку C18 Zorbax SB (4,6×250 мм) с подвижной фазой из 50% MeCN и 50% 25 mM раствора двухосновного фосфата калия (pH 9,0) со скоростью потока 1 мл/мин. УФ детектор устанавливали на 254 нм. Система В, в данной системе аналитические образцы загружали в колонку C-8(2) Luna (4,6×150 мм) с градиентной программой, используя подвижную фазу, состав которой изменяли с 5% MeCN и 95% 0,1% ТФК со скоростью потока 1 мл/мин в момент времени 0 мин до 95% MeCN и 5% 0,1% ТФК со скоростью потока 1 мл/мин в момент времени 30. УФ детектор устанавливали на 254 нм. РадиоТСХ проводили на приборе Bioscan AR2000, используя Uniplate - ТСХ пластины из силикагеля GHLF размером 10×20 см и толщиной 250 мкм и 8% метанол в дихлорметане в качестве растворителя.

Пример 1. Синтез 4-хлор-6,7-диметоксихинолона (11) из 6,7-диметоксихинолин-4-ола (10)



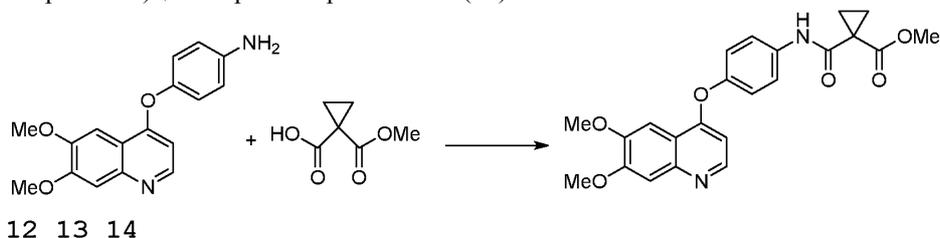
В реактор последовательно загружали 6,7-диметоксихинолин-4-ол (47,0 кг) и ацетонитрил (318,8 кг). Полученную смесь нагревали до около 60°C и добавляли оксихлорид фосфора (POCl<sub>3</sub>, 130,6 кг). После добавления POCl<sub>3</sub> температуру реакционной смеси повышали до около 77°C. Реакцию считали завершенной (около 13 ч), когда оставалось менее 3% исходного материала (встроенный анализ высокоэффективной жидкостной хроматографией [ВЭЖХ]). Реакционную смесь охлаждали до около 2-7°C, а затем гасили, выливая в охлажденный раствор дихлорметана (ДХМ, 482,8 кг), 26% NH<sub>4</sub>OH (251,3 кг) и воды (900 л). Полученную смесь нагревали до около 20-25°C и разделяли фазы. Органическую фазу фильтровали через слой AW NuFlo Super-cel NF (целит; 5,4 кг), а осадок на фильтре промывали ДХМ (118,9 кг). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (282,9 кг) и смешивали с водой (120 л). Фазы разделяли, а органическую фазу концентрировали вакуумной дистилляцией с удалением растворителя (остаточный объем около 95 л). В реактор, содержащий органическую фазу, загружали ДХМ (686,5 кг) и концентрировали вакуумной дистилляцией с удалением растворителя (остаточный объем около 90 л). Затем загружали метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ, 226,0 кг) и доводили смесь до температуры от -20 до -25°C, и выдерживали в течение 2,5 ч с получением твердого осадка, который затем фильтровали и промывали н-гептаном (92,0 кг) и высушивали на фильтре при около 25°C в атмосфере азота с получением указанного в заголовке соединения. (35,6 кг).

Пример 2. Синтез 4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)анилина (12)



4-Аминофенол (24,4 кг), растворенный в N,N-диметилацетамиде (ДМА, 184,3 кг), загружали в реактор, содержащий 4-хлор-6,7-диметоксихинолин (35,3 кг), трет-бутоксид натрия (21,4 кг) и ДМА (167,2 кг), при температуре 20-25°C. Затем смесь нагревали до 100-105°C в течение около 13 ч. Когда было решено, что реакция завершена, по результатам определения с использованием встроенного ВЭЖХ анализа (осталось <2% исходного материала), содержимое реактора охлаждали до 15-20°C и загружали воду (предварительно охлажденную, 2-7°C, 587 л) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру 15-30°C. Образовавшийся твердый осадок фильтровали, промывали смесью воды (47 л) и ДМА (89,1 кг) и, наконец, водой (214 л). Затем осадок на фильтре высушивали на фильтре при около 25°C с получением неочищенного 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (59,4 кг влажного, 41,6 кг сухого, рассчитано на основании потерь при высушивании). Неочищенный 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин кипятили с обратным холодильником (около 75°C) в смеси тетрагидрофурана (ТГФ, 211,4 кг) и ДМА (108,8 кг) в течение около 1 ч, а затем охлаждали до 0-5°C и оставляли созревать в течение около 1 ч, после чего твердое вещество отфильтровывали, промывали ТГФ (147,6 кг) и высушивали на фильтре под вакуумом при около 25°C с получением 4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)анилина (34,0 кг).

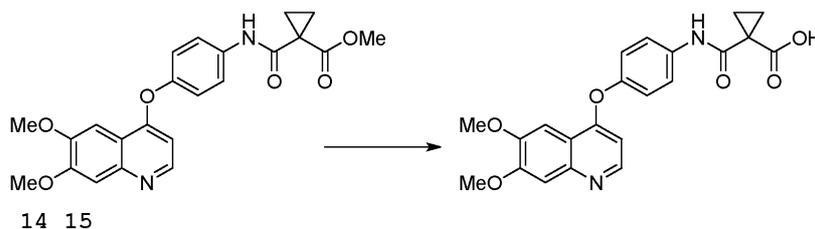
Пример 3. Синтез метил-1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоксилата (14)



1-(Метоксикарбонил)циклопропанкарбоновую кислоту (13, 0,2 г, 1,2 ммоль), 1,3-диизопропилкарбодиимид (0,2 мл, 1,2 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазола моногидрат (0,2 г, 1,2 ммоль) добавляли в круглодонную колбу объемом 25 мл и растворяли в ДМФА (3,2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды на 10 мин. К реакционной смеси добавляли 4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)анилин (12, 0,3 г, 1,0 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды на 4,5 ч. По истечении указанного времени добавляли 100 мл деионизированной воды и экстрагировали реакционную смесь, используя 3×50 мл этилацетата. Органический

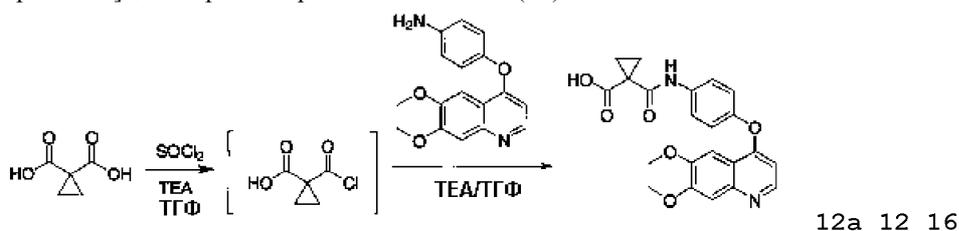
слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтовато-белого твердого вещества. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагелевой колонке, используя этилацетат в качестве подвижной фазы. Метил-1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоксилат (14, 0,4 г, 0,9 ммоль, выход 89%) получали в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  10,95 (с, 1H); 8,45 (д, 1H,  $J=5,5$  Гц); 7,67 (д, 2H,  $J=6,6$  Гц); 7,54 (с, 1H); 7,41 (с, 1H); 7,15 (д, 2H,  $J=6,6$  Гц); 6,43 (д, 1H,  $J=5,5$  Гц); 4,04 (с, 6H); 3,75 (с, 3H); 1,85-1,82 (м, 2H), 1,71-1,69 (м, 2H); ЖХМС ( $m/z$ )  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$  (M+H). Расч.: 423,16; Найдено: 423,1;  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц)  $\delta$  174,4, 166,9, 160,9, 152,9, 150,4, 149,5, 148,8, 146,8, 135,6, 121,9, 121,6, 116,1, 107,8, 103,3, 99,5, 56,1, 52,5, 26,5, 20,9.

Пример 4. Синтез 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (15)



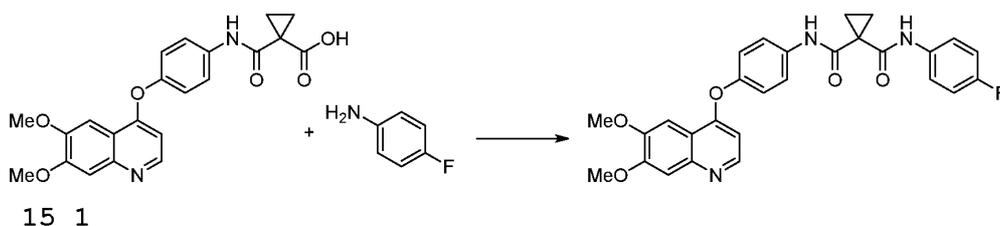
Метил-1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоксилат (14, 0,3 мг, 0,6 ммоль) растворяли в метаноле (5,0 мл) и нагревали при 35-45°C, затем к реакционной смеси добавляли гидроксид натрия (1,0н., 1,0 мл, 1,0 ммоль) и оставляли перемешиваться при 35-45°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь упаривали с получением 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (15, 0,2 г, 0,5 ммоль, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в деионизированной воде (5,0 мл) и доводили pH раствора до 3 с помощью концентрированной серной кислоты (0,5 мл, 1,0 ммоль) с получением белого осадка. Осадок отфильтровывали, промывали 3 порциями деионизированной воды (5,0 мл), а затем лиофилизировали в течение 24 ч и, наконец, высушивали в вакуумной печи при 70°C в течение 24 ч с получением 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (15, 0,2 мг, 0,5 ммоль, выход 88%). МСВР ( $m/z$ )  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$  (M+H) Расч. 409,13992; Найдено 409,14007;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 500 МГц)  $\delta$  8,64 (д, 1H,  $J=6,6$  Гц); 7,83 (с, 1H); 7,81 (д, 2H,  $J=8,8$  Гц); 7,44 (с, 1H); 7,33 (д, 2H,  $J=8,8$  Гц); 6,91 (д, 1H,  $J=6,6$  Гц); 4,13 (с, 3H); 4,08 (с, 3H); 1,83-1,68 (м, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 125 МГц)  $\delta$  168,3, 163,7, 158,5, 154,3, 153,5, 150,1, 143,4, 138,8, 135,9, 123,6, 122,7, 117,5, 108,2, 101,6, 100,2, 57,4, 57,1, 20,9, 20,2.

Пример 5. Получение 1-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенилкарбамоил]циклопропанкарбоновой кислоты (15)



Получение 1-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенилкарбамоил]циклопропанкарбоновой кислоты 15. К циклопропилдикарбоновой кислоте 12а (449 мг, 3,45 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) добавляли ТЕА (485 мкл, 3,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 40 мин, затем добавляли тионилхлорид (250 мкл, 3,44 ммоль). Реакцию контролировали с помощью ЖХМС на образование монохлорангидрида 12 (гасили образец с помощью MeOH и определяли соответствующий монометиловый эфир). Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин 16 (1,02 г, 3,44 ммоль) в виде твердого вещества, затем дополнительное количество ТГФ (1,5 мл). Продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную густую суспензию разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали 1н. NaOH. Двухфазную суспензию фильтровали и подкисляли водную фазу концентрированной HCl до pH 6 и отфильтровывали. Оба твердых вещества объединяли и промывали EtOAc, затем высушивали под вакуумом. Требуемый продукт, 1-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенилкарбамоил]циклопропанкарбоновую кислоту, 15 получали (962 мг, выход 68,7%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOH}$ ): 7,97 (д, 1H), 7,18 (д, 2H), 6,76 (м, 4H), 6,08 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 1,15 (д, 4H).

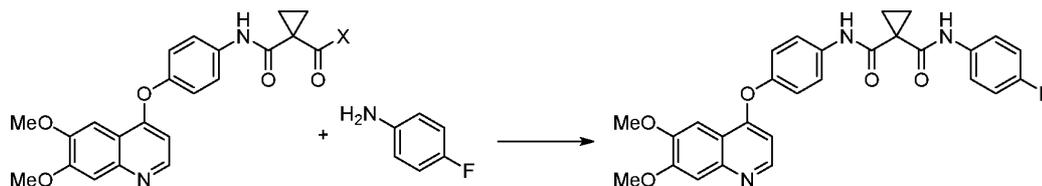
Пример 6. Синтез кабозантиниба (1)



Способ А. Кабозантиниб (1) получали посредством реакции с применением микроволнового излучения, используя 4-фторанилин, НАТУ, DIPEA и 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбовую кислоту (15) с практическим выходом 80%. Применение в микроволновом устройстве микропробирки с пробкой, мощности микроволн более 50 Вт приводит к бурному кипению указанных растворов; поэтому рассматривали мощность 10-50 Ватт. Было установлено, что при использовании более низкой мощности 10-20 Вт температура реакционной смеси 85°C была достигнута за 20 мин.

Способ В. К раствору 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбовой кислоты (15, 123 мг, 0,30 ммоль), 4-фторанилина (40 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (234 мг, 1,81 ммоль) и ДМФА (3 мл) добавляли (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP, 470 мг, 0,90 ммоль) при перемешивании при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 0,2н. NaOH и насыщенным соевым раствором, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>. После удаления EtOAc и колоночной хроматографии получали требуемый продукт 1 (133 мг, выход 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 10,20 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,16 (м, 2), 6,42 (д, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,47 (с, 4H) м.д. ЖХ/МС: Расч. для [M+H]<sup>+</sup> 502,2, найдено 502,2. Аналитическая ВЭЖХ (градиент за 10 мин.): чистота 97,5%, 6,62 мин.

Пример 7. Синтез кабозантиниба (1)



**15 (X=OH) 1**

**15a (X=Cl)**

К смеси карбоновой кислоты (15, 123 мг, 0,30 ммоль), ТГФ (1,0 мл) и ДМФА (5 мкл) по каплям добавляли оксалилхлорид (38 мг; 0,30 ммоль) при комнатной температуре. Через 15 мин в другую колбу, содержащую перемешанную суспензию 4-фторанилина (37 мг, 0,33 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и воде (0,5 мл), добавляли суспензию хлорангидрида кислоты (15a) приблизительно за 2 мин. Через 45 мин нижний водный слой удаляли. Верхний органический слой концентрировали in vacuo и очищали колоночной хроматографией с получением требуемого продукта 1 (108 мг, выход 72%). ЖХ/МС: Расч. для [M+H]<sup>+</sup> 502,2, найдено 502,2. Аналитическая ВЭЖХ (градиент за 10 мин): чистота 99%, 6,62 мин.

Пример 8. Синтез 4-нитро-N,N,N-триметиланилина трифторметансульфоната (18)



**17 18**

N,N-диметил-4-нитроанилин (17, 0,7 г, 4,0 ммоль) и бензол (10 мл) добавляли в продуктую азотом колбу, оснащенную мешалкой. К перемешиваемому раствору добавляли метилтрифторметансульфонат (0,7 мл, 6,1 ммоль) при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 24 ч. По окончании реакции N,N,N-триметил-4-нитробензоламения трифторметансульфонат (18, 1,0 г, 3,0 ммоль, выход 75%) выпадал из раствора в осадок в виде оранжевого твердого вещества. Продукт отфильтровывали, промывали эфиром (3×20 мл) и помещали в сушильную трубу под высоким вакуумом при 100°C на 1 ч. ЖХМС C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) расч. 181,10; найдено 181,1; <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO, 500 МГц) δ 8,45 (д, 2H, J=9,4 Гц); 8,26 (д, 2H, J=9,3 Гц); 3,66 (с, 12H); <sup>13</sup>C ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO, 125 МГц) δ 151,0, 147,6, 124,9, 122,5, 56,24.

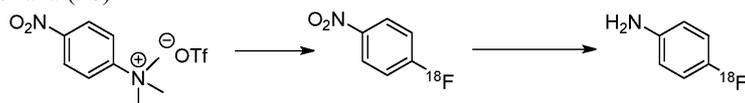
Радиохимический синтез.

Пример 9. Синтез комплекса К.2.2.2/К[<sup>18</sup>F]F (19).

Водный раствор [<sup>18</sup>F]-фторида (1,0 мл, 18,5 ГБк/500 мКи) приобретали у компании P.E.T. Net®

Pharmaceuticals в городе Вест Пойнт, штат Пенсильвания, и привозили на место. Среднее время доставки по окончании бомбардировки составляло 80 мин, и после доставки продукт переносили в устройство синтеза с дистанционным управлением и помещали на картридж Sep-Pak с легким QMA [картридж Sep-Pak с легким QMA предварительно кондиционировали, последовательно промывая 5 мл 0,5М раствора бикарбоната калия, 5 мл деионизированной воды и 5 мл MeCN перед использованием]. По окончании указанного переноса водный  $[^{18}\text{F}]$ -фторид выделяли из QMA Sep-Pak последовательным добавлением карбоната калия (15 мг/мл; 0,1 мл), затем смеси карбоната калия (30 мг/мл, 0,1 мл), 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабикло[8.8.8]гексакозана (КRYPTOFIX® 2.2.2, 15 мг, 0,04 ммоль) и 1,2 мл MeCN. Растворитель выпаривали под умеренным потоком азота при 90°C и вакуумом. Азеотропное высушивание повторяли два раза, используя 1 мл порции ацетонитрила, с получением безводного комплекса KRYPTOFIX 2.2.2/ $[^{18}\text{F}]$ F.

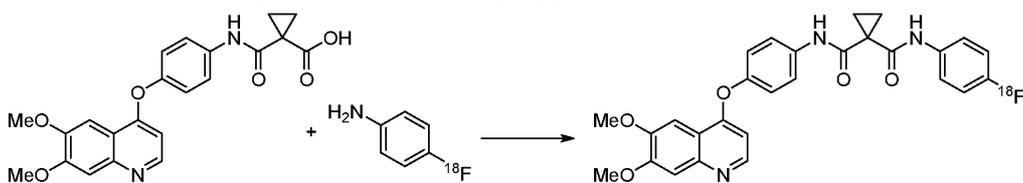
Пример 10. Радиосинтез  $[^{18}\text{F}]$ -фторанилина (9a) с применением 4-нитро-N,N,N-триметиланилиния трифторметансульфоната (18)



18 22a 9a

4-Нитро-N,N,N-триметиланилиния трифторметансульфонат (18) (5,0 мг, 0,02 ммоль) растворяли в 0,3 мл ДМСО и добавляли высушенную соль KRYPTOFIX 2.2.2/ $[^{18}\text{F}]$ -F (19). Полученный раствор нагревали при 120°C в течение 3 мин. После нагревания содержимое реакционной пробирки разбавляли 10 мл деионизированной воды. Полученный раствор пропускали через три картриджа Sep-Pak, соединенных последовательно. На первой стадии неочищенную реакционную смесь пропускали через картридж с легким основным оксидом алюминия, затем через SCX картридж Merck LiChrolut® для удаления непрореагировавшего  $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}$ . На второй стадии реакционную смесь пропускали через SCX картридж Sep-Pak для удаления непрореагировавшей соли триметиланилиния (18). На последней стадии соединение пропускали через картридж C-18 Sep-Pak (Waters, номер по каталогу WAT 020515, 360 мг), который предварительно кондиционировали с помощью 10 мл этанола и 10 мл деионизированной воды для удаления реакционного растворителя (например, диметилсульфоксида).  $[^{18}\text{F}]$ -1,4-Фторнитробензол (22a) удерживали на картридже C-18 Plus Sep-Pak. Остаточный KRYPTOFIX 2.2.2 вымывали из картриджа C-18 Plus Sep-Pak добавлением 10 мл 0,1н. HCl.  $[^{18}\text{F}]$ -1,4-Фторнитробензол элюировали из картриджа Sep-Pak добавлением 2 мл безводного метанола. Схематическая диаграмма, демонстрирующая различные стадии очистки  $[^{18}\text{F}]$ -1,4-фторнитробензола, проиллюстрирована на фиг. 1. Элюированный метанольный раствор, содержащий  $[^{18}\text{F}]$ -1,4-фторнитробензол, переносили в закрытую микропробирку объемом 5 мл, которая содержала палладиевую чернь (11,0 мг, 0,1 ммоль), фосфорную кислоту (0,10 г, 1,3 ммоль) и коническую мешалку. Затем полученный раствор нагревали при 60°C в течение 15 мин, а затем реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной размером 25 мм с отверстиями 0,45 мкм для удаления палладиевой черни. Оставшийся раствор разбавляли 25 мл 1н. раствора NaOH и переносили на картридж Merck EN Sep-Pak (указанный картридж Sep-Pak предварительно активировали с помощью 5 мл EtOH, затем 10 мл 1н. NaOH). На картридж EN Sep-Pak добавляли 2 мл ДХМ для элюирования  $[^{18}\text{F}]$ -4-фторанилина (9a) в микропробирку объемом 5 для микроволновой установки. Объем ДХМ уменьшали под умеренным потоком азота и нагревали при 40°C до остаточного объема раствора около 0,2 мл. К полученной реакционной смеси добавляли 0,5 мл ДМФА и дважды проводили азеотропную сушку смеси с порциями ДХМ по 1 мл с получением безводного  $[^{18}\text{F}]$ -фторанилина (9a) в ДМФА. Попытки уменьшения объема (9a) до менее 0,2 мл привели к существенному испарению продукта и в дальнейшем не были использованы.

Пример 11. Радиосинтез  $[^{18}\text{F}]$ -кабозантина, циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид (4- $[^{18}\text{F}]$ -фторфенил)амид (1b)



15 9a 1b

Смесь 1-(4-(6,7-диметоксихинолин-3-илокси)фенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (10 мг, 0,024 ммоль, 15), 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфата (V) (19 мг, 0,05 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (20 мкл, 0,1 ммоль) растворяли в 0,3 мл ДМФА и добавляли в микропробирку объемом 5 мл, содержащую  $[^{18}\text{F}]$ -4-фторанилин (9a). Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом устройстве при 85°C при мощности 10-20 Вт в течение 20 мин. После указанного времени нагревания в микропробирку добавляли 5,0 мл 25 мМ раствора двух-

основного фосфата калия, 1,5 мл ацетонитрила и загружали полученный раствор на колонку Zorbax SB-C18, 9,4×250 мм, 5 мкм, используя изократическую подвижную фазу из 45% ацетонитрила и 65% 25 мМ раствора двухосновного фосфата калия (рН 9,0). УФ детектор устанавливали на 254 нм. [<sup>18</sup>F]-Кабозантиниб выделяли на отметке 30 мин, используя указанные условия. Затем образец разбавляли 25 мл 25 мМ раствора двухосновного фосфата калия и загружали весь образец на короткий картридж Waters Sep-Pak C18 Plus, 360 мг сорбента на один картридж, размер частиц 55-105 мкм (номер по каталогу WAT 020515), который предварительно активировали с помощью 5 мл этанола, затем 10 мл деионизированной воды. После загрузки всего раствора на картридж C18 Sep-Pak готовый продукт выделяли с помощью 0,5 мл этанола с получением 902,8 МБк/24,4 мКи [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба, циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амида (4-[<sup>18</sup>F]-фторфенил) амида, 1b. Подтверждали, что указанный пик представляет собой [<sup>18</sup>F]-кабозантиниб 1b, посредством совместного ввода эталонного стандарта на аналитическую ВЭЖХ колонку, и радиохимическая чистота составляла >99% (фиг. 2). В системе А [<sup>18</sup>F]-кабозантиниб 1b элюировался вместе с нерадиоактивным стандартом 1 и имел R<sub>t</sub> 10,2-10,5 мин, а в системе В [<sup>18</sup>F]-кабозантиниб 1b элюировался вместе с нерадиоактивным стандартом 1 и имел R<sub>t</sub> 14,5-14,8 мин. Удельную активность измеряли с помощью ВЭЖХ колонки Zorbax SB-C18, используя изократическую подвижную фазу из 50% ацетонитрила и 50% 25 мМ раствора двухосновного фосфата калия в дистиллированной воде. УФ контролировали при 254 нм, и скорость потока составляла 1 мл/мин, создавая обратное давление 1100 фунт/кв.дюйм. Указанным способом измеряли удельную активность относительно 6-точечной калибровочной кривой, и она составляла 42,2 +/- 10 ГБк/мкмоль (1,14 +/- 0,2 Ки/мкмоль).

Пример 12. Радиосинтез [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба: изменение микроволновых условий реакции.

Реакцию конденсации, описанную в примере 11, проводили при различном микроволновом нагревании с различной мощностью и в различных растворителях. Результаты представлены в табл. 1. Наблюдали значительную степень разложения прекурсора при проведении реакций с мощностью более 20 Вт. Наблюдали увеличение выделенного количества [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба 1b при использовании ДМФА в качестве реакционного растворителя, и уменьшение - при использовании ДМСО, ТГФ или смеси ДМФА/ДМСО. После ВЭЖХ очистки выделяли [<sup>18</sup>F]-кабозантиниб 1b (903 МБк +/- 120 МБк; 24,4 мКи +/- 3,2 мКи, n=10) с радиохимическим выходом (13%, с поправкой на радиоактивный распад) с высокой радиохимической чистотой (>99%). Удельная активность составляла 42,2 ГБк/мкмоль +/- 7,5 ГБк/мкмоль (1,14 Ки/мкмоль +/- 0,2 Ки/мкмоль). Время удерживания указанного радиоактивного продукта подтверждали совместным вводом с нерадиоактивным стандартом кабозантиниба, как проиллюстрировано на фиг. 2, используя две отдельные аналитические ВЭЖХ системы (системы А и В).

Таблица 1. Исследование [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба с применением микроволнового нагревания

№ эксперимента	Мощность микроволнового излучения	Время	Растворитель	Радиохимический выход [ <sup>18</sup> F]-кабозантиниба (1А) (с поправкой на радиоактивный распад)
1	10 Вт	20 мин.	ДМФА:ДМСО	1,1%
2	20 Вт	20 мин.	ДМФА:ДМСО	1,3%
3	20 Вт	20 мин.	ДМФА	13,8%
4	20 Вт	20 мин.	ДМСО	0,0%
5	50 Вт*	10 мин.	ДМФА:ДМСО	0,7%
6	10 Вт	20 мин.	ТГФ	0,0%

\*При 50 Вт наблюдали разложение предшественника.

Пример 13. Анализ радиометаболитов в плазме.

7,4-6,4 МБк (0,2-0,17 мКи) [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба вводили инъекцией бестимусным мышам BALB/C (Harlan) и выдерживали животных под анестезией с 1-2% изофлурана во время инъекции, поглощения метки и взятия образца крови. Аликвоты образцов крови объемом 100 мкл собирали в покрытые литий-гепарином пробирки из контралатеральной хвостовой вены или из ретроорбитального сплетения через 15 и 60 мин после инъекции [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба. Образцы центрифугировали в течение 10 мин при 10000 об/мин для отделения плазмы при 4°C, промывали равными количествами метанола. 10 мкл метанольного экстракта плазмы наносили вместе с нерадиоактивным эталонным соединением на ТСХ пластины и по их ширине (силикагель GHLF; размер 2,5×10 см; 250 мкм), высушивали потоком теплого воздуха и проявляли в ТСХ камере. ТСХ раствор, использованный в данном исследовании, представлял собой 8% метанола в дихлорметане, который обеспечивал R<sub>f</sub> около 0,55. По завершении проявления пластину ТСХ помещали на радио-ТСХ сканер (Bioscan AR2000), в котором сканировали ТСХ пластину в течение 15 мин. Рассчитывали площади пиков с получением метаболического профиля [<sup>18</sup>F]-кабозантиниба.

Пример 14. ПЭТ визуализация на мышах.

Эксперименты визуализации на грызунах проводили на специальном сканере для мелких животных microPET® F120™ (Siemens Preclinical Solutions, Ноксвилл, штат Теннесси). Исследования статической и

динамической ПЭТ визуализации проводили на бестимусных мышах BALB/C (Harlan) и стереотактически имплантированных опухолевых клетках U87. Мышам вводили около 6,4-7,4 МБк (0,17-0,2 мКи) [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба через хвостовую вену. Во время инъекции метки и в период визуализации мышей анестезировали (2% изофлурана в  $\text{O}_2$  со скоростью потока 1 мл/мин). После инъекции каждую мышь укладывали в сканер microPET. Получали 10-минутную трансмиссионную сканограмму, используя точечный источник  $^{57}\text{Co}$  перед 2-часовым динамическим сканированием или перед 45-минутным статическим сканированием, начиная примерно через 15 мин после инъекции. Визуально контролировали дыхание мышей и использовали грелку для поддержания температуры тела в течение всей процедуры. Данные ПЭТ преобразовывали с помощью алгоритма OSEM 2D в матрицу изображений  $128 \times 128 \times 95$  (с получением окончательных размеров вокселя  $0,79 \times 0,79 \times 0,8$  мм). В отношении всех данных ПЭТ применяли "мертвое" время, поправку на радиоактивный распад, поправку на затухание и нормализацию. Данные анализировали, вычерчивая вручную стандартизированные объемы, представляющие собой интерес, используя пакет программного обеспечения Siemens ASIPro VM версии 6.6.

Пример 15. In vivo ПЭТ визуализация [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба (1b).

Динамическое ПЭТ сканирование проводили на 3 мышах с ортотопически имплантированными опухолевыми клетками U87 через 19 дней после стереотактической имплантации клеток и на 2 животных, не имеющих опухоли, в течение 2-часового периода. Как проиллюстрировано на фиг. 3, суммарные ПЭТ изображения контрольных мышей без опухоли после инъекции 0,62 МБк (0,17 мКи) [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба демонстрируют слабое поглощение или отсутствие поглощения [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба (среднее стандартизованное значение накопления (SUV) 0,19) в головном мозге контрольных животных. Значительное увеличение поглощения [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба наблюдали на ПЭТ изображении мышей с ортотопически имплантированными U87 (среднее SUV 0,50 ( $n=3$ )), что дает высокое соотношение опухоль: головной мозг 2,4-2,6, измеренное у указанных животных. МРТ подтверждает положение указанных опухолей. У всех 3 животных с ортотопически имплантированными опухолевыми клетками U87 с помощью указанной метки можно наблюдать визуализацию опухоли. Полученные результаты позволяют предположить, что указанная метка не переходит через гематоэнцефалический барьер у мышей, не имеющих опухоли, и имеет значительное поглощение у мышей с ортотопически имплантированными клетками U87. На кривых зависимости активности от времени можно наблюдать постепенное накопление метки в области опухоли в течение 2-часового периода, с максимальным поглощением опухолью через 60 минут после инъекции.

На фиг. 3 проиллюстрированы изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) мышей, которым вводили инъекцию [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба. Кадр А демонстрирует ПЭТ изображение контрольных мышей, т.е. без опухоли. Кадр В демонстрирует ПЭТ изображение мышей со стереотактически имплантированными опухолевыми клетками U87. Изображения представляют собой суммарные кадры через 15-45 после инъекции 6,3 МБк (0,17 мКи) [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба. Отношение опухоль:головной мозг, которое представляет собой отношение количества [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба в опухоли относительно количества [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба в безопухолевых областях головного мозга, составляющее 2,6-2,8, измеряли для стереотактически имплантированных опухолевых клеток U87. Кадр С демонстрирует МРТ изображение той же мыши со стереотактически имплантированной опухолью U87, которая представлена на кадре С. Кадр D демонстрирует ПЭТ изображение того же животного, с того же ракурса, что и МРТ (кадр С) для подтверждения положения опухоли и поглощения ПЭТ метки в области опухоли.

Пример 16. Стереотактические внутричерепные хирургические операции.

Все процедуры на животных были проведены в соответствии с утвержденным регламентом и протоколами. Бестимусных мышей BALB/C (Harlan) анестезировали (2% изофлурана и  $\text{O}_2$  при скорости потока 1 л/мин) и вносили в стереотактический атлас перед операцией. Делали срединный краниальный разрез и определяли положение брегмы. От брегмы использовали координаты 2 мм в латеральном направлении  $\times 2$  мм в заднем направлении и с помощью стоматологической бормашины делали небольшое отверстие. Используя шприц Гамильтона (30 г), вставленный на глубину 3 мм, вводили инъекцию  $2,5 \times 10^5$  клеток U87 (ATCC) в 10 мкл RPMI за 3 мин. Использовали костный воск (Ethicon) для закрывания трепанационного отверстия, затем ветеринарный тканевый клей (3M) для закрывания разреза. Мышей выводили с анестезии, наблюдали на наличие признаков боли или недомогания и, при необходимости, обеспечивали соответствующую ветеринарную помощь. Через 7 дней мышей начинали обследовать по протоколам визуализации для контроля прогрессирования заболевания.

Пример 17. Биораспределение.

Группам бестимусных мышей BALB/C подкожно имплантировали опухолевые клетки U87 ( $N=6$ ), анестезировали и вводили [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниб (4-10 МБк) в 100 мкл 10% раствора этанола в солевом растворе. После быстрого успокоения изофлураном (2%) животных усыпляли обезглавливанием через 15 и 60 мин после инъекции метки. Собирали образцы крови и вырезали и взвешивали части печени, почек, сердца, легких, мышц, желудка, толстого кишечника, тонкого кишечника, мочевого пузыря, селезенки, головного мозга и бедренной кости. Радиоактивность каждого образца измеряли с помощью гамма-счетчика (автоматический гамма-счетчик 1480 Wizard<sup>TM</sup> 3, PerkinElmer). Концентрации радиоактивности

с поправкой на радиоактивный распад рассчитывали как процент от инъецированной дозы на грамм ткани (%ID/g).

Данные биораспределения и *in vivo* метаболизм [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба.

Пример 18. *In vivo* метаболизм [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба (1b).

Результаты стабильности *in vivo* [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба обобщены на фиг. 4. [ $^{18}\text{F}$ ]-Кабозантиниб экстрагировали из образцов плазмы, взятых у мышей, без существенной разницы метаболизма указанной метки у мышей с опухолью или мышей дикого типа. 10 мкл метанольного экстракта плазмы мышей наносили вместе с нерадиоактивным эталонным соединением на ТСХ пластины по их ширине, которые высушивали потоком теплого воздуха и проявляли в ТСХ камере. ТСХ раствор, использованный в данном исследовании, представлял собой 8% метанола в дихлорметане, который обеспечивал  $R_f \sim 0,55$ . По завершении проявления пластину ТСХ помещали на радио-ТСХ сканер (Bioscan AR2000), в котором сканировали ТСХ пластину в течение 15 мин. Рассчитывали площади пиков с получением метаболического профиля [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба. Содержание экстрагированной радиоактивности анализировали на ТСХ, и было показано, что более 80% указанной метки осталось интактной по истечении периода данного исследования. В данном анализе наблюдали только один радиометаболит, и он был более полярным, чем исходное соединение, позволяя предположить, что [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниб является стабильным *in vivo*. Биораспределение [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба у мышей исследовали с помощью анализа радиоактивности тканей мышей после усыпления, собранных по завершении исследований визуализации через 15 и 60 мин после инъекции (n=6).

На фиг. 5 проиллюстрирован анализ биораспределения [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба у мышей. Столбчатая диаграмма демонстрирует биораспределение (% ID/g) [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба у мышей (n=6) через 15 мин после инъекции (синие) и 60 мин после инъекции (красные). Через 15 мин после инъекции наивысшее поглощение метки обнаружено в печени ( $14,4 \pm 3,1\%$ ID/g), затем в почках ( $14,2 \pm 3,0\%$ ID/g), сердце ( $12,9 \pm 3,2\%$ ID/g), мочевом пузыре ( $7,1 \pm 6,5\%$ ID/g), тонком кишечнике ( $7,0 \pm 2,4\%$ ID/g), легких ( $6,5 \pm 1,1\%$ ID/g), желудке ( $5,2 \pm 1,7\%$ ID/g), селезенке ( $4,7 \pm 1,2\%$ ID/g), толстом кишечнике ( $4,7 \pm 2,1\%$ ID/g), бедренной кости ( $2,9 \pm 1,0\%$ ID/g), мышцах ( $4,4 \pm 1,1\%$ ID/g), крови ( $1,8 \pm 0,2\%$ ID/g) и головном мозге ( $0,9 \pm 0,2\%$ ID/g). Через 60 мин после инъекции наивысшее поглощение метки обнаружено в печени ( $14,0 \pm 1,9\%$ ID/g), затем в почках ( $11,7 \pm 1,5\%$ ID/g), тонком кишечнике ( $10,7 \pm 1,1\%$ ID/g), сердце ( $9,5 \pm 1,5\%$ ID/g), желудке ( $8,4 \pm 1,5\%$ ID/g), легких ( $4,9 \pm 0,8\%$ ID/g), мочевом пузыре ( $4,3 \pm 1,2\%$ ID/g), толстом кишечнике ( $4,6 \pm 0,9\%$ ID/g), мышцах ( $4,2 \pm 0,3\%$ ID/g), селезенке ( $3,6 \pm 0,6\%$ ID/g), крови ( $2,2 \pm 0,3\%$ ID/g), бедренной кости ( $1,8 \pm 0,8\%$ ID/g) и головном мозге ( $0,9 \pm 0,1\%$ ID/g). Полученные результаты позволяют предположить, что в бедренной кости наблюдали минимальное количество радиоактивности, и нахождение фтора в кости не является существенной проблемой, связанной с данным соединением, и, следовательно, позволяют предположить хорошую стабильность радиометки. Кроме того, полученные результаты демонстрируют, что указанное соединение не переходит через гематоэнцефалический барьер.

Пример 19. МРТ.

Все анализы МРТ проводили на горизонтальной МРТ системе Bruker Biospec 7.0T/20 см (Bruker BioSpin, Эттинген, Германия), и для радиочастотной передачи/приема использовали 25-мм квадратную катушку Bruker. Мышей анестезировали 2% изофлураном в 100%  $\text{O}_2$  для подготовки катетера хвостовой вены. Контрастный агент гадопентетат димеглюмина (Gd-DTPA, магневист, Bayer) разбавляли из 0,5M раствора дистиллированной водой до 0,0625M для инъекции в хвостовую вену в количестве 1 мл/кг массы тела. После инъекции магневиста мышей под анестезией (поддерживаемой с помощью 1-2% изофлурана в 100%  $\text{O}_2$ ) сразу помещали в специально изготовленный фиксатор для удерживания животных, содержащий носовой конус и прижимную планку для МРТ визуализации. Во время визуализации контролировали дыхание. Предварительные снимки получали с помощью RARE Triplot головы для локализации ортотопической опухоли. Последующие аксиальные изображения получали с использованием следующих параметров для охвата идентифицированной опухоли: TR/TE=1000/30 мс, ПЗР=1,8 см<sup>2</sup>, матрица 128<sup>2</sup>, для 6 последовательных срезов с толщиной срезов 1 мм. Мышей держали в том же фиксаторе для удерживания животных и осторожно перемещали в ПЭТ сканер для ПЭТ визуализации [ $^{18}\text{F}$ ]-кабозантиниба 1b. Аксиальные МРТ изображения после введения Gd использовали для совместной регистрации с ПЭТ изображениями.

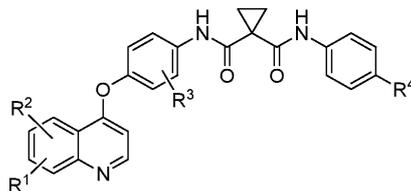
Другие варианты реализации изобретения.

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в таком же объеме, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были специально и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. Если значение терминов в любом из патентов или публикаций, включенных посредством ссылки, противоречит значению терминов, использованному в настоящем описании, следует руководствоваться значением терминов, представленным в настоящем описании. Кроме того, в изложенном выше тексте раскрыты и описаны лишь иллюстративные варианты реализации изобретения. Специалисты в данной области техники из представленного описания и сопроводительных графических материалов и формулы изобретения могут легко определить, что могут быть сделаны различные изменения, модификации и варианты без отклонения от об-

шей идеи и сферы действия изобретения, определенной в следующей формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Способ получения соединения формулы I

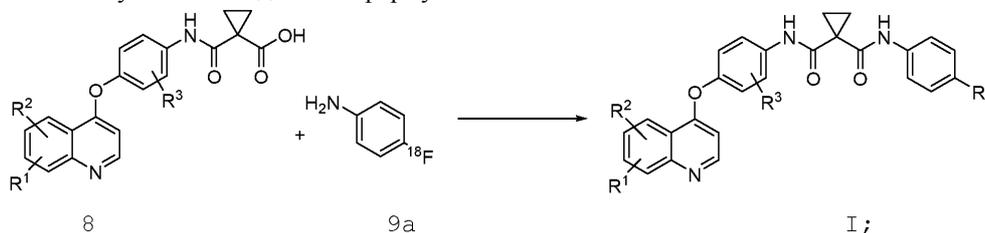


I

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой  $C_{1-8}$ алкокси или галоген  $C_{1-8}$ алкокси;  $R^3$  представляет собой H, F, Cl, I или Br; и  $R^4$  представляет собой  $^{18}F$ ;

включающий:

i) взаимодействие соединения формулы 8 с соединением формулы 9a в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы I



где конденсирующий реагент выбран из группы, состоящей из

N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC),  
N,N'-диизопропилкарбодиимида (DIC),  
1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI),  
гидроксibenзотриазола (HOBT),  
1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt),  
бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфата (реагента BOP),  
бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP),  
O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU),  
N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (HBTU),  
O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TOTU) и  
(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламинорфолнокарбения гексафторфосфата (COMU) или их комбинации,

где реакцию смесь нагревают от около 10 Вт до около 50 Вт с помощью микроволнового излучения.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что конденсирующий реагент представляет собой бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что реакционная смесь дополнительно содержит третичное аминное основание, выбранное из группы, включающей диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA), N-метилимидазол, пиридин, 4-(диметиламино)пиридин (DMAP), 3,4-лутидин, 4-метоксипиридин, N-метилморфолин (NMO), 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO) и 1,8-диазабисциклоундец-7-ен (DBU) или их комбинацию.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что третичное аминное основание представляет собой пред- ставляет собой диизопропилэтиламин (DIPEA).

5. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что реакционная смесь дополнительно содержит апротонный полярный растворитель, выбранный из группы, включающей ацетонитрил, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 2-метоксиэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, циклогексан, метилциклогексан, тетрахлорид углерода, метилхлорид, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и N-метил-2-пирролидон или их комбинацию.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что апротонный растворитель представляет собой N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид.

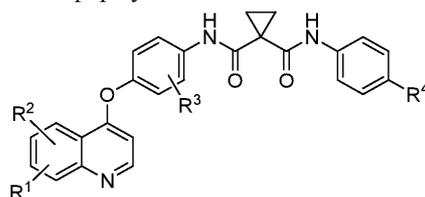
7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что реакционную смесь нагревают от около 10 Вт до около 20 Вт с помощью микроволнового излучения.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что реакционную смесь нагревают до температуры от около

20°C до около 100°C.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что реакционную смесь нагревают до около 85°C.

10. Способ получения соединения формулы I

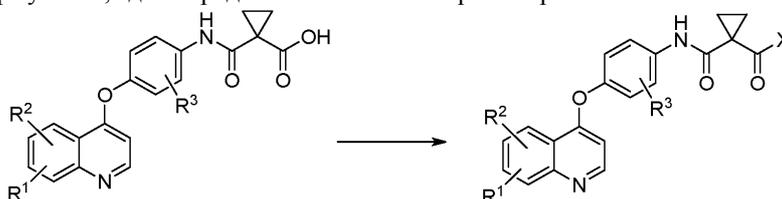


I

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>1-8</sub>алкокси или галогенC<sub>1-8</sub>алкокси; R<sup>3</sup> представляет собой H, F, Cl, Br или I; и R<sup>4</sup> представляет собой <sup>18</sup>F;

включающий:

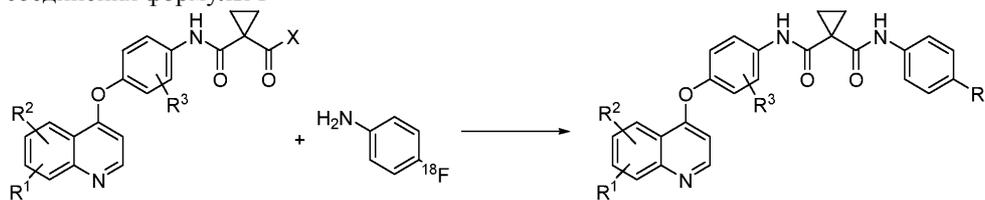
i) взаимодействие соединения формулы 8 с хлорирующим или бромлирующим агентом с получением соединения формулы 8a, где X представляет собой хлор или бром



8

8a ; и

ii) конденсацию соединения формулы 8a с соединением формулы 9a в присутствии основания с получением соединения формулы I



8a

9a

I.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что хлорирующий или бромлирующий агент включает тионилхлорид, тионилбромид, оксалилхлорид, пентахлорид фосфора или трихлорид фосфора.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что хлорирующий агент представляет собой оксалилхлорид.

13. Способ по п.10 или 11, отличающийся тем, что реакционная смесь на стадии (ii) дополнительно содержит основание, выбранное из группы, включающей карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин, N,N-диметиламино-4-пиридин (DMAP) и N-метилморфолин (NMO) или их комбинацию.

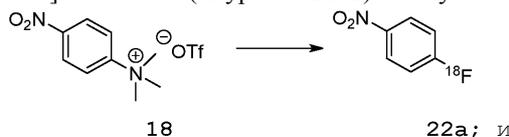
14. Способ по п.13, отличающийся тем, что основание представляет собой карбонат калия.

15. Способ по пп.10-14, отличающийся тем, что каждую реакционную смесь поддерживают при температуре от около 20°C до около 40°C.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что реакционную смесь поддерживают при температуре от около 20°C до около 25°C.

17. Способ по п.1 или 10, отличающийся тем, что синтез соединения формулы 9a включает:

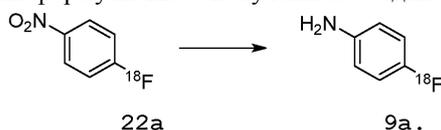
i) взаимодействие соединения формулы 18 с фторирующим реагентом, где фторирующий реагент представляет собой криптант/K[<sup>18</sup>F] и где криптант представляет собой 1,10-диаза-4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабикло[8.8.8]гексаоксан (Криптофиз 2.2.2) с получением соединения формулы 22a



18

22a; и

ii) восстановление соединения формулы 22a с получением соединения формулы 9a



22a

9a.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что реакционная смесь содержит полярный апротонный растворитель, выбранный из группы, включающей N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, ацетонитрил или их комбинацию.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что полярный апротонный растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что соединения формулы 9а очищают пропусканием через одну или более колонок, каждая из указанных колонок упакована адсорбентом и/или ионообменной смолой, где адсорбент включает силикагель, нейтральный оксид алюминия, основной оксид алюминия, колонку с октадецил (C18)-привитым диоксидом кремния, C8-привитым диоксидом кремния, цианопривитым диоксидом кремния или фенил-привитым диоксидом кремния и где ионообменная смола включает кислотную ионообменную смолу или катионообменную смолу.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что катионная ионообменная смола содержит сульфатные анионы.

22. Способ по п.17, отличающийся тем, что на стадии восстановления (ii) используют металлический катализатор, кислоту и водород.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что металлический катализатор получают из палладия, платины, родия или никеля.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что металлический катализатор представляет собой палладиевую чернь.

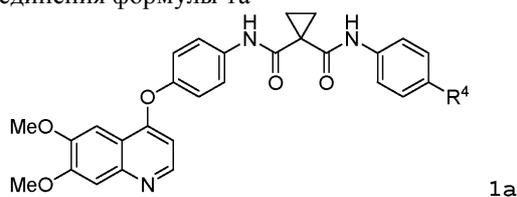
25. Способ по п.22, отличающийся тем, что кислота представляет собой минеральную кислоту.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что минеральная кислота представляет собой фосфорную кислоту.

27. Способ по любому из пп.17-26, отличающийся тем, что реакционную смесь на стадии (i) нагревают до температуры от около 25 до 120°C.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что реакционную смесь на стадии (i) нагревают до температуры 60°C.

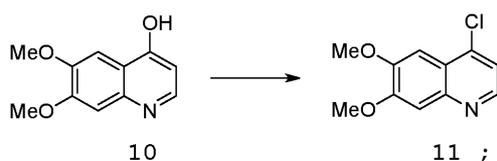
29. Способ получения соединения формулы 1а



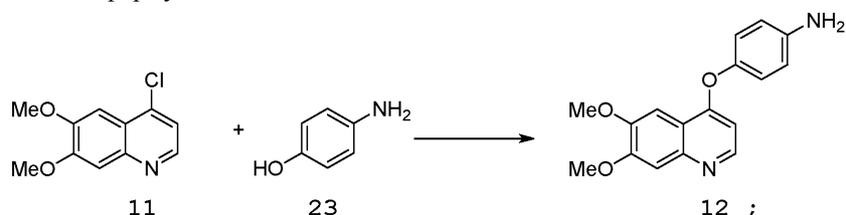
или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>4</sup> представляет собой <sup>18</sup>F;

способ включает стадии, в которых:

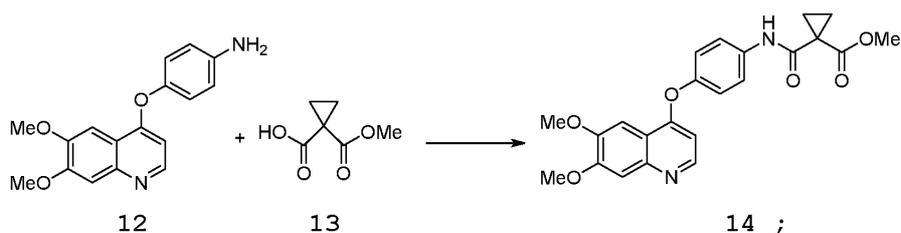
i) приводят в контакт соединение формулы 10 с хлорирующим агентом с получением соединения формулы 11



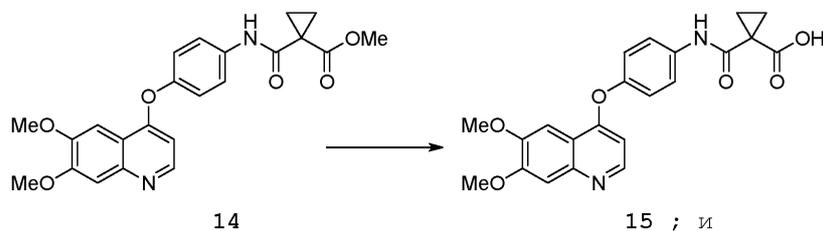
ii) конденсируют соединение формулы 11 с соединением формулы 23 в присутствии основания с получением соединения формулы 12



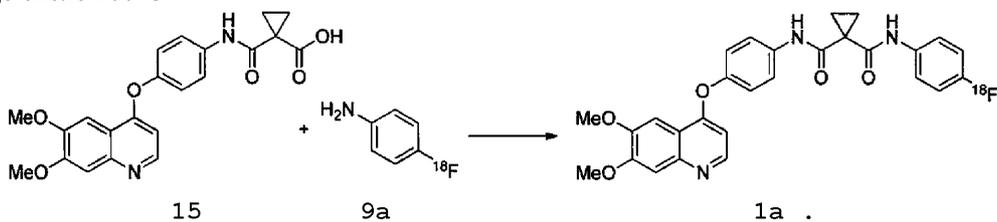
iii) конденсируют соединение формулы 12 с соединением формулы 13 в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 14



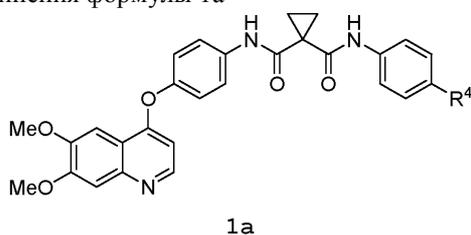
iv) омыляют соединение формулы 14 в присутствии основания с получением соединения формулы 15



v) конденсируют соединение формулы 15 с соединением формулы 9a в N,N-диметилформамиде присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 1a, где реакционную смесь нагревают от около 10 Вт до около 50 Вт с помощью микроволнового излучения до температуры от около 20°C до около 100°C



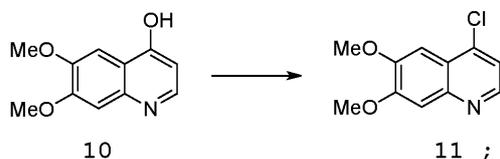
30. Способ получения соединения формулы 1a



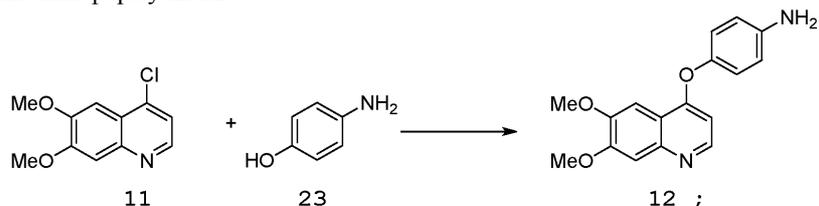
или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>4</sup> представляет собой <sup>18</sup>F;

способ включает стадии, в которых:

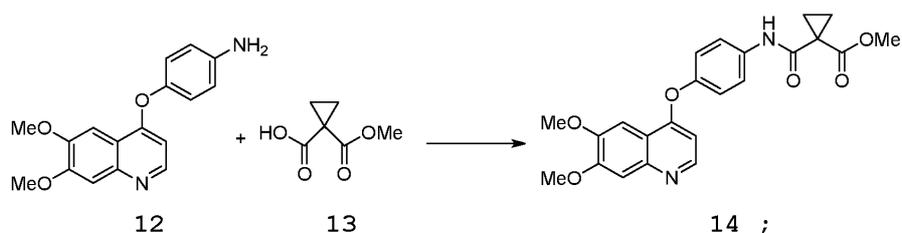
i) приводят в контакт соединение формулы 10 с хлорирующим агентом с получением соединения формулы 11



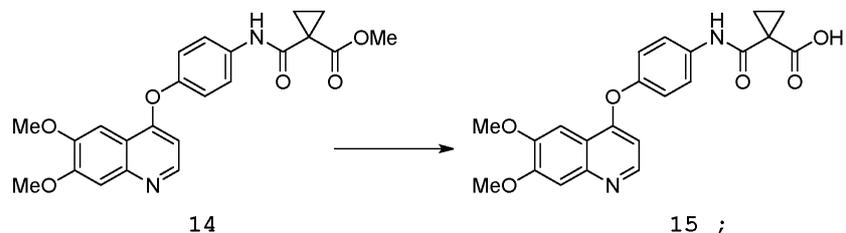
ii) конденсируют соединение формулы 11 с соединением формулы 23 в присутствии основания с получением соединения формулы 12



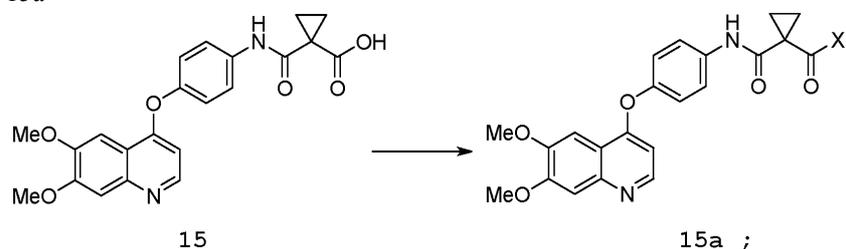
iii) конденсируют соединение формулы 12 с соединением формулы 13 в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 14



iv) омыляют соединение формулы 14 в присутствии основания с получением соединения формулы 15

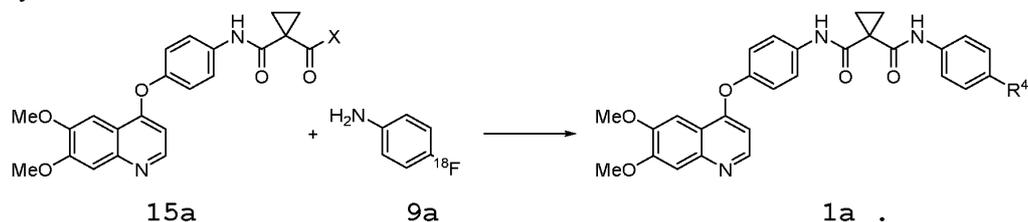


v) приводят в контакт соединение формулы 15 с галогенирующим реагентом с получением соединения формулы 15a



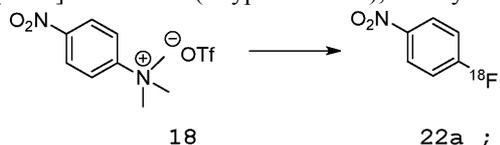
где X представляет собой хлор или бром; и

vi) приводят в контакт соединение формулы 15a с соединением формулы 9a с получением соединения формулы 1a

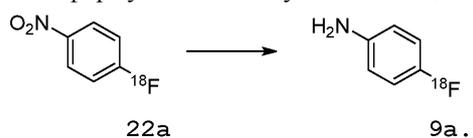


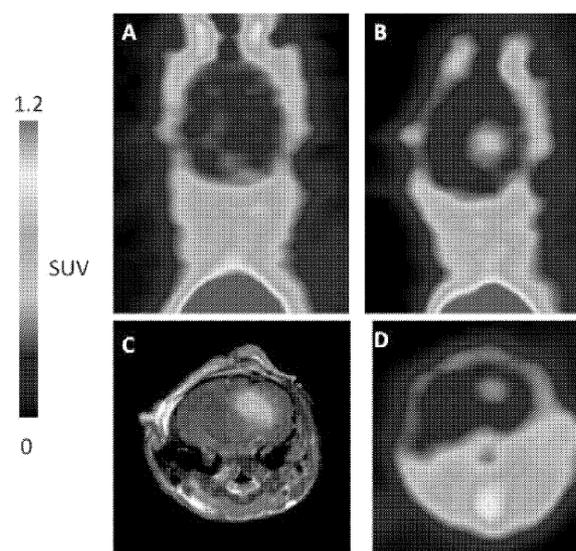
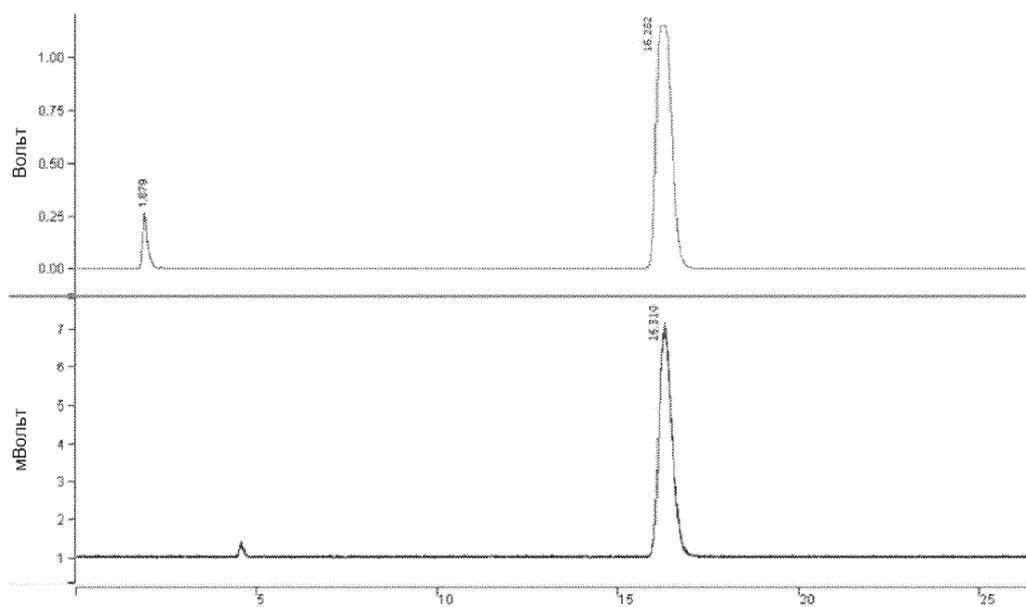
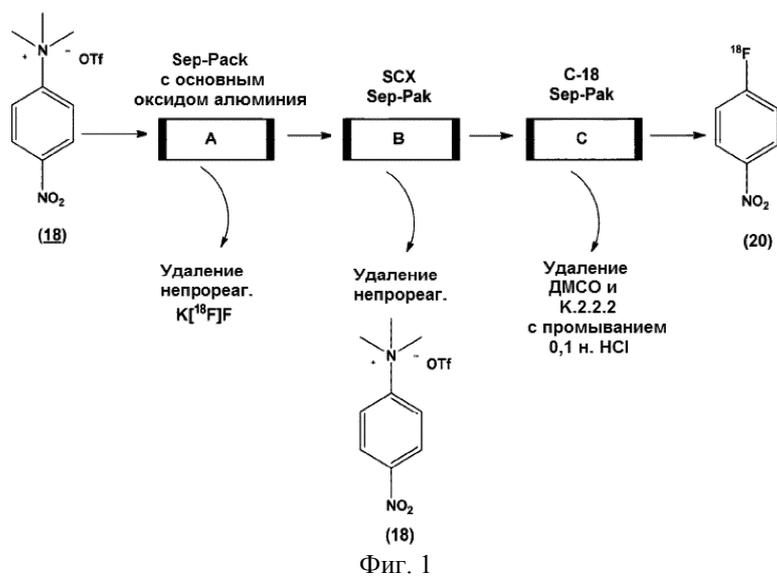
31. Способ по любому из пп.29 и 30, отличающийся тем, что получение соединения формулы 9a, включает стадии в которых:

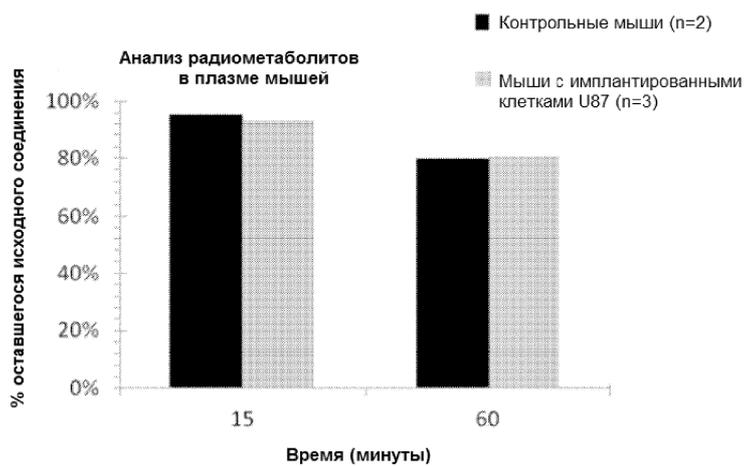
i) приводят в контакт соединение формулы 18 с фторирующим реагентом, где фторирующий реагент представляет собой криптант/ $K[^{18}F]$  и где криптант представляет собой 1,10-диаза-4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан (Криптоfix 2.2.2), с получением соединения формулы 22a; и



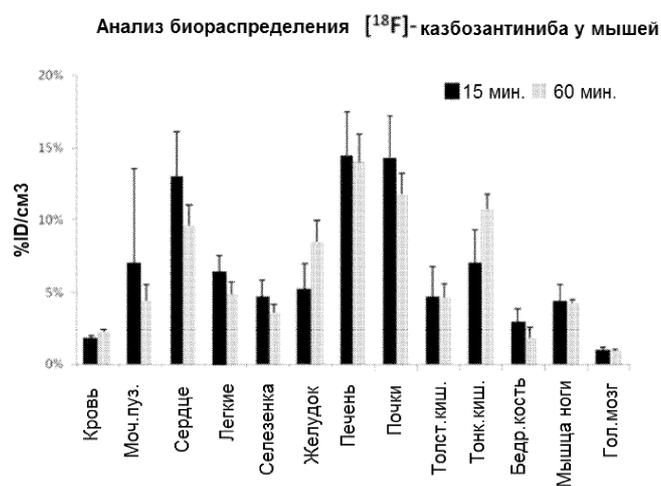
ii) восстанавливают соединение формулы 22a с получением соединения формулы 9a







Фиг. 4



Фиг. 5

