

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090071 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.04.16

(51) Int. Cl. C07D 249/04 (2006.01)  
A61K 51/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.06.18

(54) <sup>18</sup>F-МЕЧЕНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 10-2017-0077570; 10-2018-0069590

(32) 2017.06.19; 2018.06.18

(33) KR

(86) PCT/KR2018/006869

(87) WO 2018/236115 2018.12.27

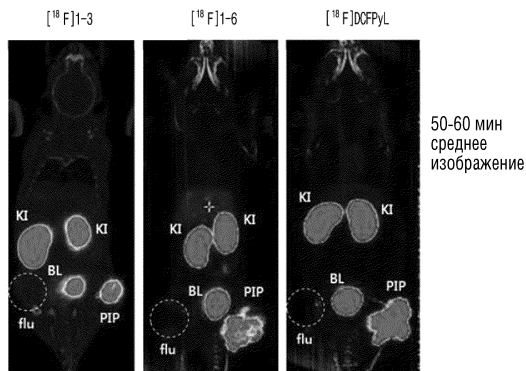
(71) Заявитель:  
ФБЮЧЕРКЕМ КО., ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:

Чи Дае Йоон, Ли Биоунг Се, Чу Со  
Йоунг, Ким Мин Хван, Дзунг Воон  
Дзунг, Дзеонг Хиеон Дзин, Ли Кио  
Чул, Ли Йонг Дзин, Парк Дзи Ае, Ким  
Ми Хиун, Йоо Ран Дзи, Лим Санг Моо  
(KR)

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

(57) Настоящее изобретение относится к <sup>18</sup>F-меченому соединению и его применению. Соединение избирательно связывается с простат-специфическим мембранным антигеном (PSMA) и позволяет в короткие сроки получать четкие изображения рака предстательной железы при использовании в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).



A1

202090071

202090071

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–560342EA/026

### **18F–МЕЧЕНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

Уровень техники изобретения

1. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к  $^{18}\text{F}$ –меченому соединению для диагностики рака предстательной железы и его применению.

2. Описание предшествующего уровня техники

Рак предстательной железы является ведущей причиной смертности среди мужчин от рака в США, пятой в Корее и второй в мире. Рак предстательной железы обычно развивается у мужчин старше 50 лет, но число пациентов быстро увеличивается с возрастом. Обычно он прогрессирует медленно, но когда он развивается в злокачественный метастаз, его чрезвычайно трудно лечить. Метастазирование обычно начинается с лимфатических узлов, костей таза, позвонков и мочевого пузыря вокруг рака предстательной железы и постепенно распространяется по всему организму.

Тест на простат–специфический антиген (тест PSA) и пальцевое ректальное исследование в настоящее время используются главным образом для диагностики рака предстательной железы, также используются трансректальное ультразвуковое исследование, КТ, МРТ и сканирование всего тела (WBBS). Также проводятся биопсии для диагностики рака предстательной железы. Однако в большинстве случаев точность диагностики низкая, а ранняя диагностика заболевания затруднена. Кроме того, трудно определить метастазирование и трудно отличить его от доброкачественных заболеваний, таких как гиперплазия предстательной железы и простатит.

ПЭТ (позитронно–эмиссионная томография) представляет собой метод визуализации человека с использованием молекулярных зондов, нацеленных на специфический для заболевания метаболизм или белок. Этот метод имеет преимущества в ранней диагностике, оценке лечения и подтверждении метастазирования/рецидива путем наблюдения биохимических изменений на ранней стадии заболевания с использованием радиоизотопа с коротким периодом полувыведения.

$^{18}\text{F}$  ФДГ является типичным радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ, используемым для диагностики рака, поскольку он может наблюдать усиленный метаболизм глюкозы в раковых клетках. Один из примеров такой методики раскрыт в патентной ссылке 1 ниже. Однако, в случае рака предстательной железы, поглощение  $^{18}\text{F}$  ФДГ не является высоким, так что его трудно использовать для диагностики рака предстательной железы. Кроме того, такие соединения, как  $^{18}\text{F}$  фторхолин,  $^{11}\text{C}$  ацетат и  $^{18}\text{F}$  FACBC были использованы для диагностики рака предстательной железы. Однако при их использовании точность диагностики не высока, а метастазы рака предстательной железы небольшого размера наблюдать сложно.

Простат–специфический мембранный антиген (PSMA) представляет собой белок,

который специфически сверхэкспрессируется при раке предстательной железы, и известно, что основанное на мочеvine дипептидное соединение глутаминовая кислота–мочевина–лизин (GUL) связывается с ним очень избирательно. Несколько соединений, меченных радиоизотопами на основе GUL, были разработаны в качестве диагностических препаратов, специфичных для рака предстательной железы.

Среди них  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL представляет собой  $^{18}\text{F}$  изотопно–меченое соединение GUL и оценивается как один из лучших ПЭТ–трейсеров для диагностики рака предстательной железы. Указанный  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL обладает относительно низким липофильным свойством по сравнению с ранее разработанным соединением ( $^{18}\text{F}$ -DCFBzL), так что он обладает низким неспецифическим связывающим свойством *in vivo* и быстро удаляется через почку.

Недавно было дополнительно разработано соединение под названием  $^{18}\text{F}$ -YC88. Это соединение, обладающее более низким липофильным свойством, чем соединение  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL, характеризуется дальнейшим снижением неспецифического связывания и быстро удаляется. Однако это соединение имеет проблему, заключающуюся в том, что сила связывания с белком PSMA снижается примерно в 10 раз по сравнению с  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL, и сигнал рака предстательной железы значительно снижается с течением времени.

[Ссылка на известный уровень техники]

Корейская патентная публикация No. 10–2016–0085769, Корейская патентная публикация No. 10–2011–0038725

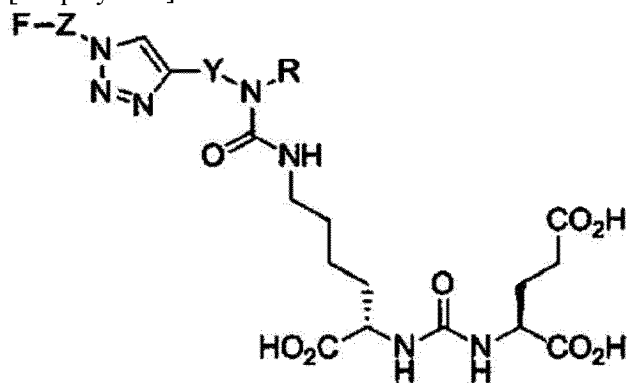
### Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является получение  $^{18}\text{F}$ –меченного соединения, способного точно диагностировать рак предстательной железы, и его применение.

Цель настоящего изобретения не ограничивается вышеупомянутой целью. Цель настоящего изобретения станет более очевидной из нижеследующего описания и будет реализована с помощью средств, описанных в формуле изобретения, и их комбинаций.

Соединение согласно варианту осуществления настоящего изобретения представлено следующей формулой 1.

[Формула 1]



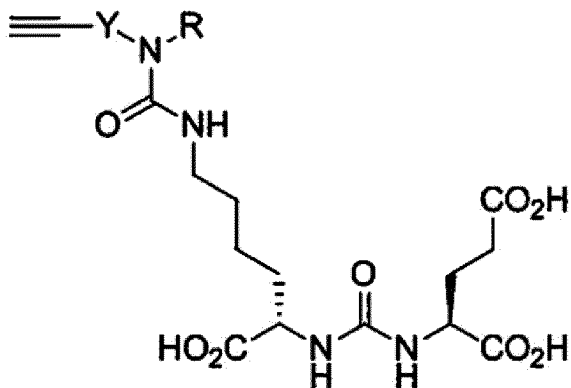
В формуле 1, Y и Z независимо представляют собой  $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_b-$   $(\text{CH}_2)_c-$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 5; R представляет

собой водород или  $C_1$ – $C_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $C_6$ – $C_{12}$  арил или  $C_4$ – $C_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N; и F может быть  $^{18}\text{F}$  или  $^{19}\text{F}$ .

Y представляет собой  $C_1$ – $C_2$  алкил, и F может быть  $^{18}\text{F}$ .

Соединение в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения представлено следующей формулой 11.

[Формула 11]



В формуле 11, Y представляет собой  $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_b-(\text{CH}_2)_c-$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 5; и R представляет собой водород или  $C_1$ – $C_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $C_6$ – $C_{12}$  арил или  $C_4$ – $C_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

Y может быть  $C_1$ – $C_2$  алкилом.

Фармацевтическая композиция для лечения или диагностики рака предстательной железы в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Радиофармацевтический препарат для визуализационной диагностика рака предстательной железы в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Визуализационная диагностика может включать магнитно-резонансную томографию (МРТ) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

### Полезный эффект

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения соединение формулы 1, с которым связан  $^{18}\text{F}$ , имеет высокую гидрофильность, отличные фармакокинетические свойства *in vivo* и низкое неспецифическое связывание, так что четкие изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) могут быть получены за короткое время.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1a и 1b представляют собой диаграммы, иллюстрирующие результаты радио-ТСХ в соответствии со стадией получения соединения  $[^{18}\text{F}]1$ –6.

Фиг.2 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты разделения с помощью ВЭЖХ в соответствии со стадией получения соединения [ $^{18}\text{F}$ ]1–6.

Фиг.3 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты микроПЭТ/КТ у мыши с раком предстательной железы.

Фиг. 4a–4c представляют собой графики, иллюстрирующие отношение поглощения мышц, печени и селезенки по сравнению с опухолью.

Фиг. 5a и 5b представляют собой графики, иллюстрирующие биораспределение в органах во времени.

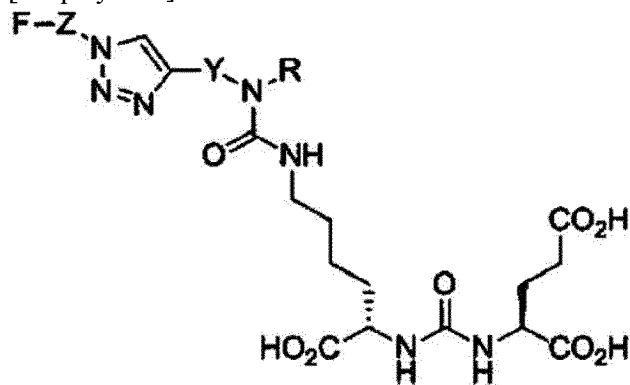
### ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Вышеуказанные объекты, другие объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения легко понять с помощью следующих предпочтительных примеров, связанных с прилагаемыми чертежами. Однако настоящее изобретение не ограничивается примерами, описанными в настоящем документе, и может быть воплощено в других формах. Скорее, примеры, представленные в настоящем документе, предоставлены для того, чтобы раскрытие могло быть сделано подробным и полным, и для полной передачи сущности настоящего изобретения специалистам в данной области техники.

Далее соединение, представленное формулой 1 настоящего изобретения, описано подробно.

Настоящее изобретение включает соединение, представленное следующей формулой 1.

[Формула 1]



В формуле 1,

Y представляет собой  $\text{C}_1\text{--C}_5$  алкил;

Z представляет собой  $\text{--}(\text{CH}_2)_a\text{--O--}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_b\text{--}(\text{CH}_2)_c\text{--}$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 3;

R представляет собой водород или  $\text{C}_1\text{--C}_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $\text{C}_6\text{--C}_{12}$  арил или  $\text{C}_4\text{--C}_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N; и

F может быть  $^{18}\text{F}$  или  $^{19}\text{F}$ .

Более конкретно, Y представляет собой  $\text{C}_1\text{--C}_2$  алкил;

Z представляет собой  $\text{--}(\text{CH}_2)_a\text{--O--}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_b\text{--}(\text{CH}_2)_c\text{--}$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 3;

R представляет собой водород или C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>12</sub> арил или C<sub>4</sub>–C<sub>10</sub> гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N; и

F может быть <sup>18</sup>F.

Лиганды формулы 1 настоящего изобретения могут быть дополнительно связаны с белками PSMA через липофильные связи, поскольку они могут быть структурно связаны с ароматическими арильными группами. Кроме того, триазольная группа в боковой цепи, с которой связан <sup>18</sup>F, может увеличить полярность соединения для уменьшения неспецифических связываний *in vivo*.

Такое соединение, меченное фтором–18 по настоящему изобретению, может обладать превосходной связывающей способностью с белками PSMA и превосходными фармакокинетическими свойствами одновременно.

Настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию для лечения или диагностики рака предстательной железы, включающую соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

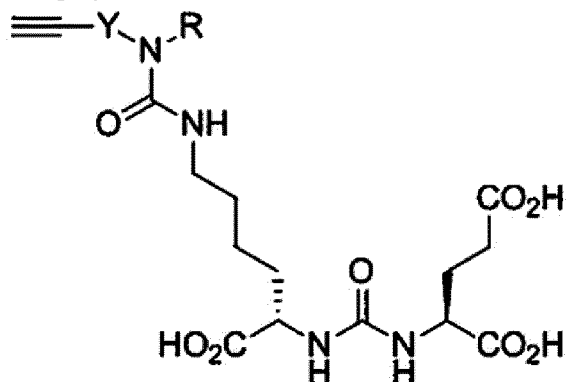
Настоящее изобретение также предоставляет применение диагностического радиофармацевтического средства у субъекта, нуждающегося в терапевтическом мониторинге или визуализационной диагностике рака предстательной железы. Такой радиофармацевтический препарат для визуализационной диагностики может включать соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. В настоящем описании, визуализационная диагностика может включать магнитно–резонансную томографию (МРТ) или позитронно–эмиссионную томографию (ПЭТ), и предпочтительно может быть осуществлена с использованием позитронно–эмиссионной томографии (ПЭТ).

В описанном выше соединении радиолиганды проникают в ткани рака предстательной железы, экспрессирующие PSMA, и могут быть удалены из других органов, так что четкие изображения ПЭТ можно получить за короткое время.

Далее соединение, представленное формулой 2 настоящего изобретения, описано подробно.

Настоящее изобретение включает соединение, представленное следующей формулой 11.

[Формула 11]



В формуле 11,

Y представляет собой  $-(CH_2)_a-O-(CH_2CH_2O)_b-(CH_2)_c-$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 5; и

R представляет собой водород или  $C_1-C_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $C_6-C_{12}$  арил или  $C_4-C_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

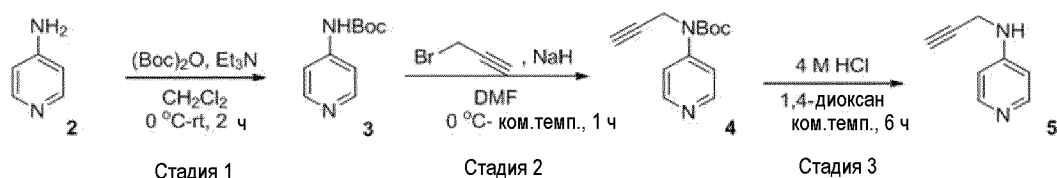
Более конкретно, Y представляет собой  $C_1-C_2$  алкил; и

R представляет собой водород или  $C_1-C_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $C_6-C_{12}$  арил или  $C_4-C_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

Пример 1. Получение производных N-пропазиламина

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 1 ниже.

[Формула реакции 1]



Пример 1–1. Получение соединения 3 (стадия 1)

4-Аминопиридин (2, 9,0 г, 96 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл), к которому добавляли  $(Boc)_2O$  (25,0 г, 110 ммоль) при 0°C. К этому медленно добавляли триэтиламин (20,0 мл, 140 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду и органическое соединение экстрагировали три раза дихлорметаном. Собранный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (7% метанол/дихлорметан). В результате получали соединение 3 в виде белого твердого вещества (18,0 г, 97%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,53 (с, 9H), 7,29 (шир.с, 1H), 7,34 (дд,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 2H), 8,44 (дд,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 2H);

$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  28,2, 81,6, 112,3, 145,8, 150,4, 152,0; MS (ESI)  $m/z$  193  $[M-H]^+$

Пример 1–2. Получение соединения 4 (стадия 2)

Соединение 3 (18,0 г, 93 ммоль), синтезированное на вышеуказанной стадии 1, растворяли в диметилформамиде (DMF, 400 мл), к которому добавляли гидрид натрия (7,4 г, 900 ммоль) при 0°C. Пропазилбромид медленно добавляли к этому, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли метанол (50 мл) при 0°C, с последующим перемешиванием в течение 30 минут. К этому добавляли воду и органическое соединение экстрагировали этилацетатом три раза. Собранный органический растворитель трижды промывали водным раствором хлорида аммония,

сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (5% метанол/дихлорметан). В результате получали соединение 4 в виде светло–желтого твердого вещества (13,4 г, 62%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,53 (с, 9H), 2,31 (т,  $J=2,6$  Гц, 1H), 4,43 (д,  $J=2,4$  Гц, 2H), 7,38 (д,  $J=5,2$  Гц, 2H), 8,54 (м, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,1, 38,5, 72,4, 79,1, 82,7, 118,0, 149,2, 150,2, 152,6; MS (EI)  $m/z$  233  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 1–3. Получение соединения 5 (стадия 3)

Диоксан (75 мл), содержащий 4 н.  $\text{HCl}$ , добавляли к соединению 4 (13,0 г, 56 ммоль), синтезированному на вышеуказанной стадии 2, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 часов. К этому добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (500 мл) и органическое соединение экстрагировали три раза дихлорметаном. Собранный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (60% этилацетат/дихлорметан,  $\text{NH}$  силикагель). В результате получали соединение 5 в виде светло–желтого твердого вещества (6,8 г, 92%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,27 (т,  $J=2,6$  Гц, 1H), 3,97 (дд,  $J=6,0$ , 2,4 Гц, 2H), 4,66 (шир.с, 1H), 6,53 (дд,  $J=4,8$ , 1,6 Гц, 2H), 8,26 (дд,  $J=4,4$ , 1,6 Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,4, 72,0, 79,4, 108,1, 150,1, 152,3; MS (ESI)  $m/z$  133  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 2. Получение соединения 8 (N–пропазил, N–(пиридин–4–ил метил)амин)

4–Пиридинкарбоксальдегид (7, 0,5 мл, 4,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), к которому добавляли пропазиламин (0,31 мл, 5,6 ммоль). К этому медленно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,5 г, 7,05 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду и органическое соединение экстрагировали три раза дихлорметаном. Собранный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (2% метанол/дихлорметан). В результате получали соединение 8 в виде ярко–красной жидкости (315 мг, 46%).

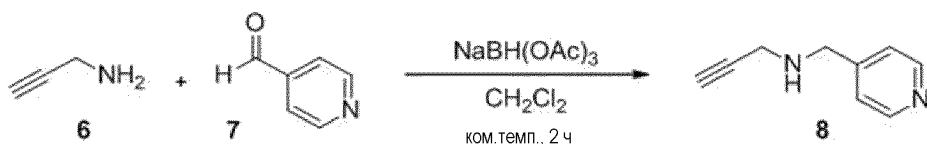
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,28 (т,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,45 (д,  $J=2,4$  Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,24 (шир.с, 1H), 7,32 (дд,  $J=5,2$ , 0,8 Гц, 2H), 8,57 (дд,  $J=5,2$ , 0,8 Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37,4, 50,8, 72,1, 81,3, 123,3, 148,8, 149,4; MS (ESI)  $m/z$  147  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 2 ниже.

[Формула реакции 2]

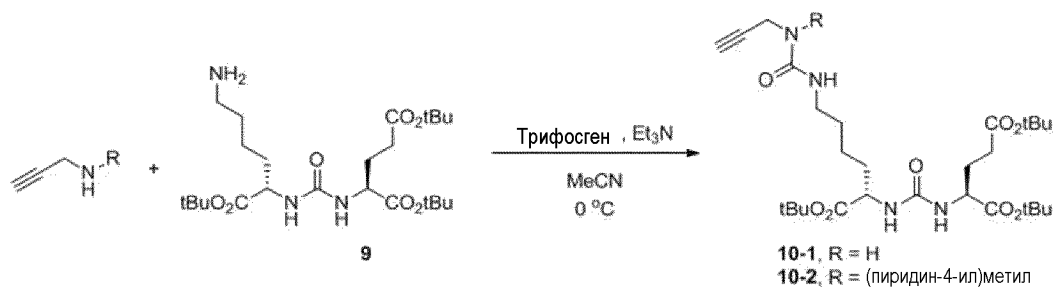




### Пример 3. Получение соединения N-пропазил амин-мочевина-GUL

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 3 ниже.

[Формула реакции 3]



### Пример 3–1. Получение соединения 10–1

Трифосген (107 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5,0 мл), к которому медленно добавляли глутамат-мочевина-лизин (9, 500 мг, 1,03 ммоль), растворенный в ацетонитриле (10 мл) при 0 °С. К этому добавляли триэтиламин (0,50 мл, 3,61 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Пропазил амин (0,072 мл, 1,13 ммоль) добавляли к этому при 0 °С. 15 минут спустя, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. К этому добавляли воду и органическое соединение экстрагировали этилацетатом три раза. Собранный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (2% метанол/дихлорметан). В результате получали соединение 10–1 в виде белого твердого вещества (492 мг, 84%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25–1,30 (м, 2H), 1,44 (с, 18H), 1,48 (с, 9H), 1,51–1,60 (м, 3H), 1,67–1,76 (м, 1H), 1,80–1,90 (м, 1H), 2,05–2,13 (м, 1H), 2,18 (т,  $J=2,6$  Гц, 1H), 2,29–2,40 (м, 2H), 3,06–3,12 (м, 1H), 3,30–3,36 (м, 1H), 3,95–4,06 (м, 2H), 4,08–4,14 (м, 1H), 4,36 (секст,  $J=4,4$  Гц, 1H), 5,64 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,69 (т,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,89 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,11 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,4, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 29,6, 29,7, 31,7, 32,1, 39,4, 53,3, 54,2, 70,5, 80,7, 81,4, 81,5, 83,1, 158,0, 158,2, 172,0, 172,3, 174,6; MS (ESI)  $m/z$  569  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Пример 3–2. Получение соединения 10–2

Соединение 10–2 получали таким же способом, который описан в примере 3–1, в виде светло-желтого твердого вещества (270 мг, 66%) за исключением того, что использовали трифосген (64 мг, 0,211 ммоль), растворенный в ацетонитриле (3,0 мл),

глутамат–мочевина–лизин (9, 300 мг, 0,62 ммоль), растворенный в ацетонитриле (6 мл), триэтиламин (0,302 мл, 2,17 ммоль) и соединение 8 (100 мг, 0,68 ммоль), синтезированное в примере 2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22–1,30 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,45 (с, 18H), 1,48–1,54 (м, 2H), 1,59–1,64 (м, 1H), 1,71–1,77 (м, 1H), 1,79–1,88 (м, 2H), 2,03–2,09 (м, 1H), 2,27–2,32 (м, 1H), 2,35 (т,  $J=2,2$  Гц, 1H), 3,24 (септ,  $J=6,2$  Гц, 2H), 4,07 (т,  $J=2,4$  Гц, 2H), 4,27–4,35 (м, 2H), 4,60 (дд,  $J=20,4$ , 17,2 Гц, 2H), 4,92 (с, 1H), 5,24 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,44 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=5,2$  Гц, 2H), 8,60 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,3, 27,9, 28,0, 28,1, 28,4, 29,4, 31,6, 32,4, 36,8, 40,7, 49,6, 53,0, 53,3, 73,4, 78,8, 80,5, 81,7, 82,0, 122,3, 147,0, 150,2, 157,0, 157,7, 172,3, 172,4, 172,5; MS (ESI)  $m/z$  660  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Пример 3–3. Получение соединения 10–3

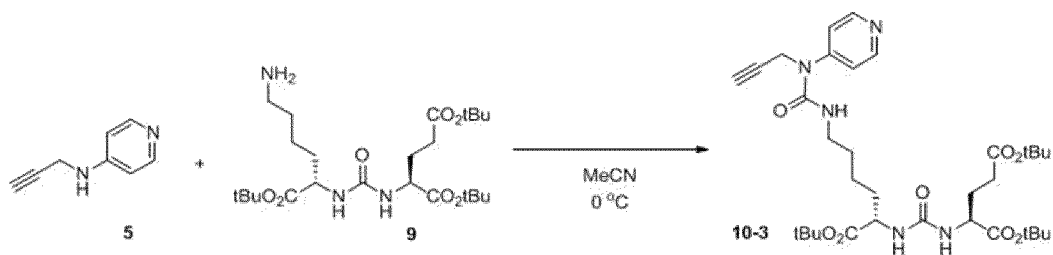
Соединение 5 (200 мг, 1,51 ммоль), синтезированное в примере 1–3, растворяли в ацетонитриле (5,0 мл), к которому медленно добавляли 4–нитрофенил хлорформат (305 мг, 1,51 ммоль), растворенный в ацетонитриле (5,0 мл) при 0°C. Добавляли триэтиламин (0,50 мл, 3,61 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Глутамат–мочевина–лизин (9, 886 мг, 1,82 ммоль), растворенный в ацетонитриле (10 мл), медленно добавляли к этому при 0°C и затем также добавляли диизопропиламин (0,324 мл, 1,82 ммоль). Через 15 минут смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, добавляли воду и органическое соединение экстрагировали с помощью этилацетата три раза. Собранный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (5% метанол/дихлорметан). В результате получали соединение 10–3 в виде бесцветной жидкости (836 мг, 86%).

$^1\text{H}$  NM(400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27–1,37 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,45 (с, 18H), 1,50–1,55 (м, 2H), 1,59–1,65 (м, 1H), 1,72–1,88 (м, 2H), 2,01–2,10 (м, 1H), 2,27–2,34 (м, 1H), 2,35 (т,  $J=2,4$  Гц, 1H), 2,16 (кв,  $J=6,7$  Гц, 2H), 4,25–4,34 (м, 2H), 4,50 (ддд,  $J=25,2$ , 18,0, 2,4 Гц, 2H), 5,21 (т,  $J=5,8$  Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 7,32 (дд,  $J=4,8$ , 1,6 Гц, 2H), 8,59 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,4, 27,9, 28,0, 28,1, 28,3, 29,4, 31,6, 32,4, 38,2, 40,7, 52,9, 53,3, 72,9, 79,3, 80,5, 81,6, 82,0, 119,5, 149,6, 151,2, 155,3, 157,1, 172,3, 172,4, 172,5; MS (ESI)  $m/z$  646  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 4 ниже.

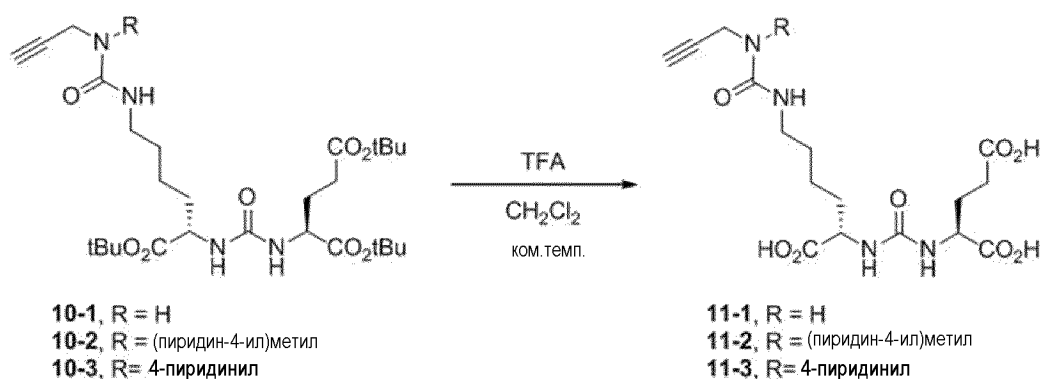
[Формула реакции 4]



#### Пример 4. Удаление защитной группы соединения 10

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 5 ниже.

[Формула реакции 5]



#### Пример 4–1. Получение соединения 11–1

Соединение 10–1 (450 мг, 0,79 ммоль), синтезированное в примере 3–1, растворяли в 60% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (2 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. Реактант концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). В результате получали соединение 11–1 в виде белого твердого вещества (280 мг, 88%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,24–1,29 (м, 2H), 1,32–1,39 (м, 2H), 1,46–1,55 (м, 1H), 1,60–1,67 (м, 1H), 1,68–1,77 (м, 1H), 1,84–1,92 (м, 1H), 2,24 (тд,  $J=7,8, 2,6$  Гц, 2H), 2,96 (кв,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,01 (т,  $J=2,6$  Гц, 1H), 3,77 (дд,  $J=5,6, 2,4$ , 2H), 4,05 (секст,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,98 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,13 (т,  $J=5,6$ , 1H), 6,31 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 12,43 (шир.с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  21,4, 25,6, 27,8, 28,5, 29,3, 29,9, 38,7, 52,0, 52,6, 70,5, 80,4, 118,2, 158,3, 159,2, 175,6, 176,4; MS (ESI)  $m/z$  399  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Пример 4–2. Получение соединения 11–2

Соединение 10–2 (460 мг, 0,70 ммоль), синтезированное в примере 3–2, растворяли в 60% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (2 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. Реактант концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). В результате получали соединение 11–2 в виде белого твердого вещества (289 мг, 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,10–1,18 (м, 2H), 1,29–1,36 (м, 2H), 1,44–1,52 (м, 1H), 1,56–1,63 (м, 1H), 1,71–1,80 (м, 1H), 1,91–1,99 (м, 1H), 2,28 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,56 (т, J=2,4 Гц, 1H), 3,03 (тд, J=6,6, 2,0 Гц, 2H), 3,89 (дд, J=8,6, 5,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=8,6, 5,0 Гц, 1H), 4,06 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 7,78 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,55 (д, J=4,8 Гц, 2H);

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 2,3, 27,3, 28,7, 30,6, 31,3, 37,7, 40,2, 50,9, 53,9, 54,3, 74,0, 78,6, 124,8, 140,9, 158,7, 158,8, 159,2, 160,3, 178,0, 178,6; MS (ESI) m/z 492 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 4–3. Получение соединения 11–3

Соединение 10–3 (650 мг, 1,01 ммоль), синтезированное в примере 3–3, растворяли в 60% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (3 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. Реактант концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). В результате получали соединение 11–3 в виде белого твердого вещества (390 мг, 81%).

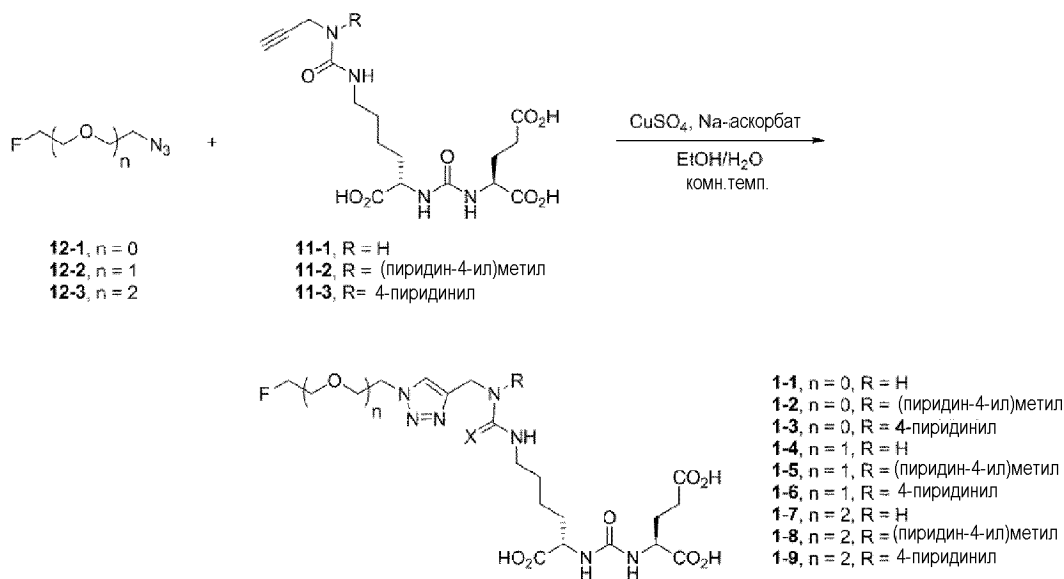
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,21–1,26 (м, 2H), 1,38–1,43 (м, 2H), 1,46–1,53 (м, 1H), 1,58–1,67 (м, 1H), 1,69–1,74 (м, 1H), 1,84–1,93 (м, 1H), 2,22 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,61 (т, J=0,8 Гц, 1H), 3,12 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,92 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 7,44 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,27 (д, J=4,0 Гц, 2H);

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 22,4, 27,1, 27,7, 30,5, 31,2, 37,9, 40,6, 53,6, 54,1, 74,8, 76,5, 114,5, 140,7, 156,1, 156,2, 159,0, 177,7, 177,9, 178,4; MS (ESI) m/z 478 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 5. Получение соединения фтор–триазол–мочевина–GUL с помощью клик–химии

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 6 ниже.

[Формула реакции 6]



### Пример 5–1. Получение соединения 1–1

2-Фторэтил толуолсульфонат ( $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ , 82 мг, 0,38 ммоль) растворяли в диметилформамиде (0,2 мл), к которому добавляли азид натрия (73 мг, 1,13 ммоль), с

последующим перемешиванием при 60°C в течение 12 часов для синтеза фторэтилазида (12–1). Реакционный раствор фильтровали и промывали этанолом (0,3 мл). Водный раствор (0,5 мл), в котором было растворено соединение 11–1 (30 мг, 0,075 ммоль), синтезированное в примере 4–1, добавляли к фильтрату. Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,046 мл, 0,023 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,076 мл, 0,038 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–1 в виде белого твердого вещества (7 мг, 19%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,17–1,28 (м, 2H), 1,30–1,37 (м, 2H), 1,50–1,59 (м, 1H), 1,64–1,72 (м, 1H), 1,77–1,87 (м, 1H), 1,98–2,05 (м, 1H), 2,36 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,96 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,03 (дд,  $J=8,4$ , 4,8 Гц, 1H), 4,11 (дд,  $J=8,8$ , 5,6 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,56–4,57 (м, 1H), 4,65–4,68 (м, 2H), 4,75 (т,  $J=4,6$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,0, 26,1, 28,5, 29,9, 30,4, 34,9, 39,4, 50,7 (д,  $J=19$  Гц), 52,5, 53,1, 81,9 (д,  $J=168$  Гц), 124,0, 146,2, 159,5, 160,2, 176,2, 177,1, 177,2; MS (ESI)  $m/z$  488  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Пример 5–2. Получение соединения 1–2

2–Фторэтил толуолсульфонат ( $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ , 89 мг, 0,41 ммоль) растворяли в диметилформамиде (0,2 мл), к которому добавляли азид натрия (79 мг, 1,22 ммоль), с последующим перемешиванием при 60°C в течение 12 часов для синтеза фторэтилазида (12–1). Реакционный раствор фильтровали и промывали этанолом (0,3 мл). Водный раствор (0,5 мл), в котором было растворено соединение 11–2 (40 мг, 0,081 ммоль), синтезированное в примере 4–2, добавляли к фильтрату. Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,049 мл, 0,024 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,081 мл, 0,041 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–2 в виде белого твердого вещества (33 мг, 70%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,21–1,34 (м, 2H), 1,41–1,50 (м, 2H), 1,59–1,68 (м, 1H), 1,71–1,80 (м, 1H), 1,86–1,96 (м, 1H), 2,08–2,16 (м, 1H), 2,45 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,16 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H), 4,09 (дд,  $J=8,4$ , 5,2 Гц, 1H), 4,21 (дд,  $J=8,8$ , 5,6 Гц, 1H), 4,63–4,70 (м, 6H), 4,84 (с, 2H), 7,72 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,60 (дд,  $J=6,8$ , 1,2 Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,1, 26,0, 28,5, 29,9, 30,4, 40,0, 42,6, 50,5, 50,6 (д,  $J=19$  Гц), 81,9 (д,  $J=168$  Гц), 124,6, 124,7, 140,6, 143,5, 159,0, 159,2, 160,6, 176,1, 177,0, 177,1; MS (ESI)  $m/z$  581  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Пример 5–3. Получение соединения 1–3

2–Фторэтил толуолсульфонат ( $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ , 91 мг, 0,42 ммоль) растворяли в DMF (0,2 мл), к которому добавляли NaN (82 мг, 1,26 ммоль), с последующим перемешиванием при 60°C в течение 12 часов для синтеза фторэтилазида (12–1). Реакционный раствор фильтровали и промывали этанолом (0,3 мл). Водный раствор (0,5 мл), в котором было

растворено соединение 11–3 (40 мг, 0,084 ммоль), синтезированное в примере 4–3, добавляли к фильтрату. Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,050 мл, 0,025 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,084 мл, 0,042 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–3 в виде белого твердого вещества (27 мг, 57%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,15–1,24 (м, 2Н), 1,36–1,43 (м, 2Н), 1,49–1,58 (м, 1Н), 1,63–1,72 (м, 1Н), 1,75–1,84 (м, 1Н), 1,96–2,05 (м, 1Н), 2,34 (т,  $J=7,4$  Гц, 2Н), 3,15 (т,  $J=6,6$  Гц, 2Н), 4,01 (дд,  $J=8,8$ , 5,2 Гц, 1Н), 4,10 (дд,  $J=9,0$ , 5,0 Гц, 1Н), 4,55–4,61 (м, 3Н), 4,73 (т,  $J=4,4$  Гц, 1Н), 5,05 (с, 2Н), 7,47 (д,  $J=7,6$  Гц, 2Н), 7,92 (с, 1Н), 8,27 (д,  $J=7,6$  Гц, 2Н);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,2, 26,1, 27,5, 29,9, 30,4, 40,4, 43,2, 50,7 (д,  $J=19$  Гц), 52,4, 53,0, 81,9 (д,  $J=168$  Гц), 114,4, 124,7, 140,7, 142,3, 156,4, 156,8, 159,2, 176,1, 176,9, 177,1; MS (ESI)  $m/z$  567  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Пример 5–4. Получение соединения 1–4

Раствор, полученный растворением соединения 11–1 (40 мг, 0,10 ммоль), синтезированного в примере 4–1, в воде (0,5 мл) добавляли к этанолу (0,5 мл), в котором растворяли 1–азидо–2–(2–фторэтокси)этан (12–2, 16 мг, 0,12 ммоль). Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,060 мл, 0,030 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,100 мл, 0,050 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–4 в виде белого твердого вещества (20 мг, 38%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,14–1,22 (м, 2Н), 1,24–1,32 (м, 2Н), 1,45–1,54 (м, 1Н), 1,59–1,66 (м, 1Н), 1,72–1,82 (м, 1Н), 1,93–2,02 (м, 1Н), 2,31 (т,  $J=7,2$  Гц, 2Н), 2,91 (т,  $J=6,8$  Гц, 2Н), 3,51 (тд,  $J=4,0$ , 0,8 Гц, 1Н), 3,58 (тд,  $J=4,0$ , 0,8 Гц, 1Н), 3,81 (т,  $J=4,8$  Гц, 2Н), 3,98 (дд,  $J=8,8$ , 4,8 Гц, 1Н), 4,06 (дд,  $J=9,2$ , 5,2 Гц, 1Н), 4,20 (с, 2Н), 4,28 (тд,  $J=4,0$ , 0,8 Гц, 1Н), 4,39 (тд,  $J=4,0$ , 0,8 Гц, 1Н), 4,45 (т,  $J=4,68$  Гц, 2Н), 7,78 (с, 1Н);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,0, 26,0, 28,4, 29,9, 30,4, 34,7, 39,4, 50,3, 52,4, 53,0, 68,6, 69,7 (д,  $J=18$  Гц), 83,1 (д,  $J=162$  Гц), 124,3, 145,8, 159,2, 160,1, 176,1, 177,0, 177,1; MS (ESI)  $m/z$  534  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Пример 5–5. Получение соединения 1–5

Раствор, полученный растворением соединения 11–2 (40 мг, 0,081 ммоль), синтезированного в примере 4–2, в воде (0,5 мл) добавляли к этанолу (0,5 мл) в котором растворяли 1–азидо–2–(2–фторэтокси)этан (12–2, 13 мг, 0,097 ммоль). Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,049 мл, 0,024 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,081 мл, 0,041 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–5 в виде белого твердого вещества (37 мг, 72%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,16–1,23 (м, 2H), 1,33–1,40 (м, 2H), 1,52–1,60 (м, 1H), 1,63–1,70 (м, 1H), 1,81–1,88 (м, 1H), 2,00–2,07 (м, 1H), 2,38 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 3,07 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,57 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,65 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,83 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 4,02 (дд,  $J=8,4$ , 5,2 Гц, 1H), 4,14 (дд,  $J=9,0$ , 5,0 Гц, 1H), 4,34 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,45–4,49 (м, 3H), 4,59 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 7,69 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,2, 26,2, 28,6, 29,9, 30,5, 40,1, 42,7, 49,9, 50,6, 52,5, 53,2, 68,7, 69,7 (д,  $J=19$  Гц), 83,2 (д,  $J=163$  Гц), 124,7, 124,9, 140,7, 143,5, 159,1, 159,2, 160,7, 176,1, 177,0, 177,1; MS (ESI)  $m/z$  625  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Пример 5–6. Получение соединения 1–6

Раствор, полученный растворением соединения 11–3 (40 мг, 0,084 ммоль), синтезированного в примере 4–3, в воде (0,5 мл) добавляли к этанолу (0,5 мл) в котором растворяли 1–азидо–2–(2–фторэтокси)этан (12–2, 13 мг, 0,10 ммоль). Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,050 мл, 0,025 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,084 мл, 0,042 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–6 в виде белого твердого вещества (38 мг, 75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,20–1,28 (м, 2H), 1,40–1,47 (м, 2H), 1,54–1,62 (м, 1H), 1,66–1,74 (м, 1H), 1,77–1,86 (м, 1H), 1,98–2,08 (м, 1H), 2,36 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 3,17 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,52 (т,  $J=3,8$  Гц, 1H), 3,60 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,83 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 4,05 (дд,  $J=8,8$ , 4,8 Гц, 1H), 4,12 (дд,  $J=9,2$ , 5,2 Гц, 1H), 4,28 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,40 (т,  $J=3,8$  Гц, 1H), 4,48 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 7,48 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,28 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,3, 26,2, 27,6, 29,9, 30,5, 40,5, 43,3, 50,0, 52,5, 53,1, 68,7, 69,7 (д,  $J=19$  Гц), 83,1 (д,  $J=163$  Гц), 114,4, 124,7, 140,7, 142,1, 156,4, 156,8, 159,2, 176,1, 176,9, 177,1; MS (ESI)  $m/z$  611  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Пример 5–7. Получение соединения 1–7

Раствор, полученный растворением соединения 11–1 (40 мг, 0,10 ммоль), синтезированного в примере 4–1, в воде (0,5 мл) добавляли к этанолу (0,5 мл), в котором растворяли 1–азидо–2–(2–(2–фторэтокси)этокси)этан (12–3, 21 мг, 0,12 ммоль). Водный раствор  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,5М, 0,060 мл, 0,030 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5М, 0,100 мл, 0,050 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–3 в виде белого твердого вещества (50 мг, 77%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,16–1,26 (м, 2H), 1,28–1,36 (м, 2H), 1,49–1,58 (м, 1H), 1,63–1,71 (м, 1H), 1,76–1,85 (м, 1H), 1,97–2,06 (м, 1H), 2,35 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,94 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,49–3,50 (м, 5H), 3,57 (тд,  $J=4,0$ , 1,2 Гц, 1H), 3,81 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 4,02 (дд,  $J=8,8$ , 4,8 Гц, 1H), 4,10 (дд,  $J=9,0$ , 5,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,34 (тд,  $J=4,4$ , 1,2 Гц, 1H), 4,45–4,49 (м, 3H), 7,84 (с, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  22,0, 26,1, 28,4, 29,9, 30,4, 34,6, 39,4, 50,5, 52,4, 53,0,

68,4, 69,3, 69,4, 69,7 (д, J=19 Гц), 83,1 (д, J=163 Гц), 124,5, 145,5, 159,2, 160,1, 176,2, 177,0, 177,1; MS (ESI) m/z 578 [M+H]<sup>+</sup>

#### Пример 5–8. Получение соединения 1–8

Раствор, полученный растворением соединения 11–2 (40 мг, 0,081 ммоль), синтезированного в примере 4–2, в воде (0,5 мл) добавляли к этанолу (0,5 мл), в котором растворяли 1–азидо–2–(2–(2–фторэтоксид)этоксид)этан (12–3, 17 мг, 0,097 ммоль). Водный раствор CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,5M, 0,049 мл, 0,024 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5M, 0,081 мл, 0,041 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–8 в виде белого твердого вещества (47 мг, 87%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,13–1,25 (м, 2H), 1,36 (квинт, J=7,0 Гц, 2H), 1,50–1,60 (м, 1H), 1,63–1,72 (м, 1H), 1,79–1,88 (м, 1H), 2,00–2,09 (м, 1H), 2,38 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,07 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,52 (с, 4H), 3,54 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,62 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,80 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,02 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,46–4,51 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 7,70 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,55 (д, J=6,8 Гц, 2H);

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 22,2, 26,2, 28,6, 30,0, 30,5, 40,1, 42,7, 50,0, 50,6, 52,5, 53,2, 68,6, 69,4, 69,5, 69,7 (д, J=19 Гц), 83,3 (д, J=162 Гц), 124,7, 124,9, 140,8, 143,5, 159,1, 159,2, 160,7, 176,1, 177,0, 177,1; MS (ESI) m/z 669 [M+H]<sup>+</sup>

#### Пример 5–9. Получение соединения 1–9

Раствор, полученный растворением соединения 11–3 (40 мг, 0,084 ммоль), синтезированного в примере 4–3, в воде (0,5 мл) добавляли к этанолу (0,5 мл), в котором растворяли 1–азидо–2–(2–(2–фторэтоксид)этоксид)этан (12–3, 18 мг, 0,10 ммоль). Водный раствор CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,5M, 0,050 мл, 0,025 ммоль) и водный раствор аскорбата натрия (0,5M, 0,084 мл, 0,042 ммоль) добавляли поэтапно, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой. Затем фильтрат отделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение 1–9 в виде белого твердого вещества (30 мг, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,15–1,22 (м, 2H), 1,35–1,40 (м, 2H), 1,47–1,56 (м, 1H), 1,61–1,68 (м, 1H), 1,72–1,81 (м, 1H), 1,93–2,03 (м, 1H), 2,31 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,12 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,43 (с, 4H), 3,46 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,54 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,75 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,99 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=9,2, 5,2 Гц, 1H), 4,30 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,41–4,44 (м, 3H), 5,00 (с, 2H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,2 Гц, 2H);

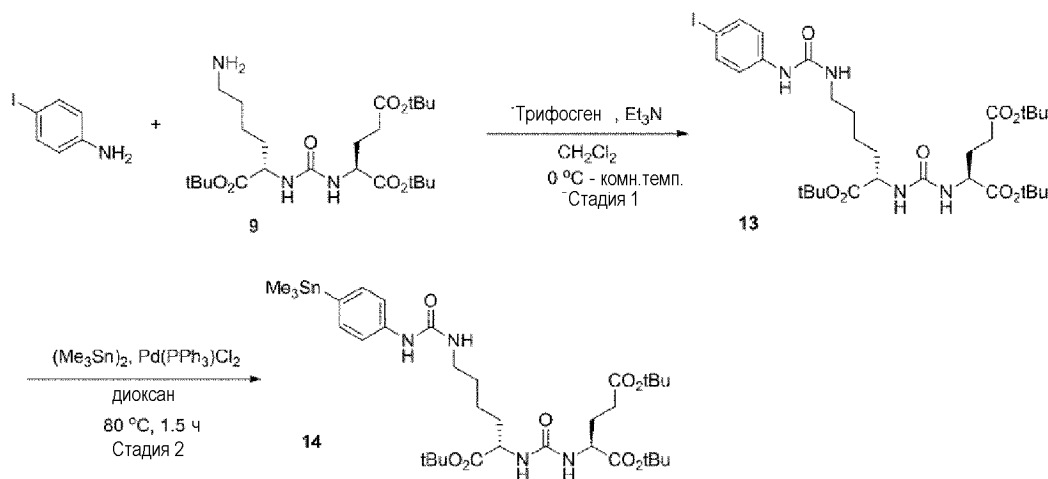
<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 22,2, 26,1, 27,5, 29,9, 30,4, 40,4, 43,2, 50,0, 52,4, 53,0, 68,6, 69,3, 69,4, 69,7 (д, J=18 Гц), 83,1 (д, J=162 Гц), 114,3, 124,6, 140,6, 142,0, 156,3, 156,8, 159,2, 176,1, 176,9, 177,1; MS (ESI) m/z 655 [M+H]<sup>+</sup>

#### Пример 6. Синтез соединения <sup>125</sup>I–MIP1095

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 7 ниже.



## [Формула реакции 7]



## Пример 6–1. Получение соединения 13 (стадия 1)

Трифосген (21 мг, 0,071 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), к которому медленно добавляли 4-иоданилин (45 мг, 0,205 ммоль), растворенный в дихлорметане (5 мл), при 0 °С. К этому добавляли триэтиламин (0,57 мл, 0,410 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Глутамат–мочевина–лизин (9, 100 мг, 0,205 ммоль), растворенный в дихлорметане (10 мл), медленно добавляли к этому при 0 °С. Также добавляли триэтиламин (0,57 мл, 0,410 ммоль). Через 15 минут смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (2% метанол/дихлорметан). В результате получали соединение 13 в виде белой жидкости (66 мг, 44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20–1,27 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,40 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,47–1,57 (м, 2H), 1,71–1,81 (м, 2H), 1,83–1,91 (м, 1H), 2,03–2,11 (м, 1H), 2,37 (секст, J=8,2 Гц, 2H), 3,01–3,07 (м, 1H), 3,51–3,56 (м, 1H), 3,97–4,01 (м, 1H), 4,26–4,32 (м, 1H), 5,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,31 (кв, J=3,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H);

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,5, 27,1, 27,8, 27,9, 28,0, 29,6, 31,7, 32,0, 39,1, 53,8, 54,9, 81,0, 81,8, 83,6, 83,7, 120,2, 137,5, 140,2, 155,6, 158,5, 171,8, 172,0, 175,3; MS (ESI) m/z 733 [M+H]<sup>+</sup>

## Пример 6–2. Получение соединения 14 (стадия 2)

Соединение 13 (50 мг, 0,068 ммоль), синтезированное на вышеуказанной стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл), к которому постепенно добавляли гексаметилдиолово (0,043 мл, 0,206 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (4,8 мг, 0,005 ммоль), с последующим перемешиванием при 110 °С в течение 1,5 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, добавляли водный раствор фторида калия (50 мл) и органическое соединение трижды экстрагировали этилацетатом. Собранный органический растворитель сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (триэтиламин:этилацетат:н-гексан, 1:40:59). В результате получали соединение 14 в виде

белого твердого вещества (28 мг, 53%).

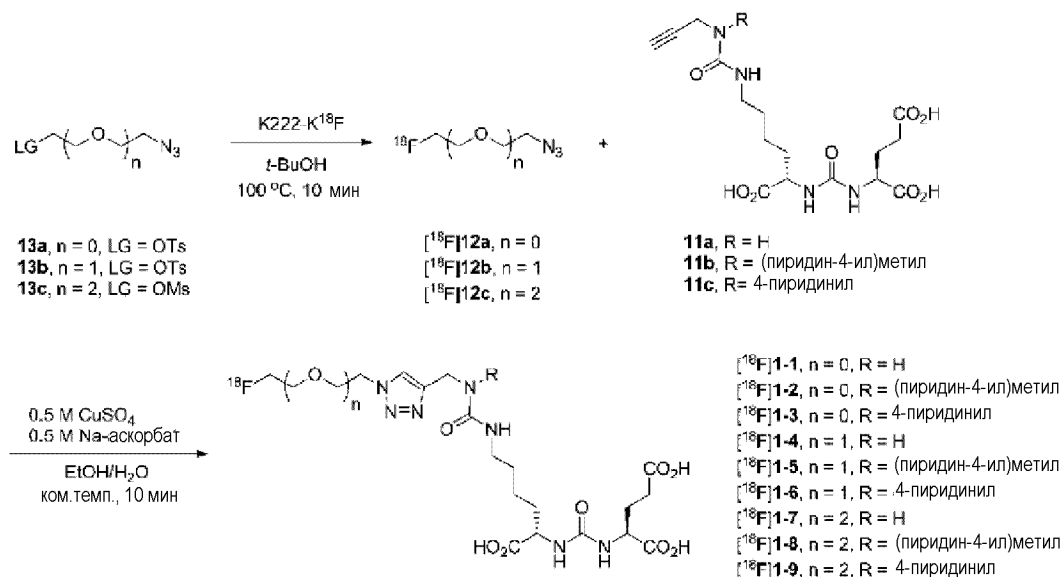
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,25 (с, 9H), 1,22–1,29 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,41 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,48–1,59 (м, 2H), 1,72–1,78 (м, 1H), 1,81–1,91 (м, 1H), 2,05–2,13 (м, 2H), 2,34–2,43 (м, 2H), 3,04–3,09 (м, 1H), 3,51–3,55 (м, 1H), 4,04 (пент,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,33 (секст,  $J=4,5$  Гц, 1H), 5,73 (д,  $J=6,8$  Гц 1H), 6,23 (ушир.с, 1H), 6,32 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,43 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,73 (с, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ –9,5, 24,2, 27,4, 27,8, 27,9, 28,0, 29,7, 31,8, 32,1, 39,1, 53,7, 54,7, 80,9, 81,7, 83,5, 118,4, 133,6, 136,2, 140,4, 155,9, 158,3, 171,9, 172,2, 175,1; MS (ESI)  $m/z$  771  $[\text{M}+2\text{H}]^+$

Пример 7. Получение  $^{18}\text{F}$ –меченого соединения ( $^{18}\text{F}$ 1)

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 8 ниже.

[Формула реакции 8]



Пример 7–1. Получение  $^{18}\text{F}$ 1–1 соединения

Дистиллированную воду (3 мл) выливали в Chromafix® ( $\text{HCO}_3^-$ ), которую пропускали через водный раствор  $^{18}\text{F}$ фторида (508 мКи), а затем в это выливали этанол (1 мл). Kryptofix222–калий метансульфонат (10 мг) растворяли в этаноле (1 мл), который пропускали через Chromafix, и растворитель удаляли, продувая азотом раствор при  $100^\circ\text{C}$ . 2–Азидоэтил–4–толуолсульфонат 13a (1,2 мг) растворяли в трет–бутаноле (500 мкл), помещали в реакционный сосуд, содержащий  $^{18}\text{F}$ фторид, с последующей реакцией при  $100^\circ\text{C}$  в течение 10 минут (получение  $^{18}\text{F}$ 12a). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем, 150 мкл (137 мКи) реакционной смеси помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке этанол (150 мкл), водный раствор (100 мкл), содержащий растворенное в нем соединение 11a (1 мг), 0,5 М  $\text{CuSO}_4$  (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали

соединение [ $^{18}\text{F}$ ]1–1 (55,3 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 70 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 230 нм; Время удерживания, 15–20 минут.

Пример 7–2. Получение [ $^{18}\text{F}$ ]1–2 соединения

150 мкл (122 мКи) трет–бутанола, содержащего [ $^{18}\text{F}$ ]12а, полученного в примере 7–1, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке этанол (150 мкл), водный раствор (100 мкл), содержащий растворенное в нем соединение 11b (1,5 мг), 0,5 М  $\text{CuSO}_4$  (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [ $^{18}\text{F}$ ]1–2 (39 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA) 50 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 230 нм; Время удерживания, 17–20 минут.

Пример 7–3. Получение [ $^{18}\text{F}$ ]1–3 соединения

200 мкл (120 мКи) трет–бутанола, содержащего [ $^{18}\text{F}$ ]12а, полученного в примере 7–1, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке этанол (150 мкл), водный раствор (100 мкл), содержащий растворенное в нем соединение 11с (1,5 мг), 0,5 М  $\text{CuSO}_4$  (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [ $^{18}\text{F}$ ]1–3 (19,9 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 90 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 230 нм; Время удерживания, 14–16 минут.

Пример 7–4. Получение [ $^{18}\text{F}$ ]1–4 соединения

Дистиллированную воду (3 мл) выливали в Chromafix® ( $\text{HCO}_3^-$ ), которую пропускали через водный раствор [ $^{18}\text{F}$ ]фторида (493 мКи), а затем в это выливали этанол (1 мл). Krytofix222–калий метансульфонат (10 мг) растворяли в этаноле (1 мл), который пропускали через Chromafix, и растворитель удаляли, продувая азотом раствор при 100°C. 2–(2–Азидоэтокси)этил метансульфонат 13b (2,2 мг) растворяли в трет–бутаноле (500 мкл), помещали в реакционный сосуд, содержащий [ $^{18}\text{F}$ ]фторид, с последующей реакцией при 100°C в течение 10 минут (получение [ $^{18}\text{F}$ ]12b). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем, 150 мкл (81,3 мКи) реакционной смеси помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке этанол (150 мкл), водный раствор (100 мкл), содержащий растворенное в нем соединение 11а (2 мг), 0,5 М  $\text{CuSO}_4$  (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали

соединение [ $^{18}\text{F}$ ]1–4 (16,8 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 70 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 254 нм; Время удерживания, 26–29 минут.

Пример 7–5. Получение [ $^{18}\text{F}$ ]1–5 соединения

150 мкл (88,4 мКи) трет–бутанола, содержащего [ $^{18}\text{F}$ ]12b, полученного в примере 7–4, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке соединение 11b (1,5 мг), растворенное в дистиллированной воде (100 мкл), 0,5 М  $\text{CuSO}_4$  (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [ $^{18}\text{F}$ ]1–5 (26,5 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 50 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 254 нм; Время удерживания, 29 минут.

Пример 7–6. Получение [ $^{18}\text{F}$ ]1–6 соединения

100 мкл (88,0 мКи) трет–бутанола, содержащего [ $^{18}\text{F}$ ]12b, полученного в примере 7–4, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке соединение 11b (2 мг), растворенное в дистиллированной воде (100 мкл), 0,5 М  $\text{CuSO}_4$  (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [ $^{18}\text{F}$ ]1–6 (16,1 мКи).

Фиг. 1 и 2 представляют собой графики, иллюстрирующие результаты радио–ТСХ и ВЭЖХ разделения в соответствии со стадией получения соединения [ $^{18}\text{F}$ ]1–6.

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 50 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 254 нм; Время удерживания, 27 минут.

Пример 7–7. Получение [ $^{18}\text{F}$ ]1–7 соединения

Дистиллированную воду (3 мл) выливали в Chromafix® ( $\text{HCO}_3^-$ ), которую пропускали через водный раствор [ $^{18}\text{F}$ ]фторида (574 мКи), а затем в это выливали этанол (1 мл). Krytofix222–калий метансульфонат (10 мг) растворяли в этаноле (1 мл), который пропускали через Chromafix, и растворитель удаляли, продувая азотом раствор при 100°C. 2–(2–(2–Азидоэтокси)этокси)этил метансульфонат 13с (2,7 мг) растворяли в трет–бутаноле (500 мкл), помещали в реакционный сосуд, содержащий [ $^{18}\text{F}$ ]фторид, с последующей реакцией при 100°C в течение 10 минут (получение [ $^{18}\text{F}$ ]12с). По завершении реакции растворитель удаляли, осторожно продувая раствор газообразным азотом при 100°C, и затем реакционную смесь растворяли в этаноле (300 мкл). 100 мкл (87 мКи) раствора этанола, содержащего [ $^{18}\text{F}$ ]12с, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке дистиллированную воду

(100 мкл), содержащую растворенное в ней соединение 11a (2 мг), 0,5 М CuSO<sub>4</sub> (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [<sup>18</sup>F]1–7 (31,2 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 50 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 254 мм; Время удерживания, 29 минут.

#### Пример 7–8. Получение [<sup>18</sup>F]1–8 соединения

100 мкл (87 мКи) раствора этанола (100 мкл), содержащего [<sup>18</sup>F]12с, полученного в примере 7–7, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке соединение 11b (1,5 мг), растворенное в дистиллированной воде (100 мкл), 0,5М CuSO<sub>4</sub> (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [<sup>18</sup>F]1–8 (26,5 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 50 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 254 мм; Время удерживания, 27 минут.

#### Пример 7–9. Получение [<sup>18</sup>F]1–9 соединения

100 мкл (89 мКи) раствора этанола (100 мкл), содержащего [<sup>18</sup>F]12с, полученного в примере 7–7, растворенного в нем, помещали в другой реакционный сосуд, в который добавляли в указанном порядке соединение 11с (2 мг), растворенное в дистиллированной воде (100 мкл), 0,5 М CuSO<sub>4</sub> (5 мкл) и 0,5 М аскорбат натрия (10 мкл), с последующей реакцией при комнатной температуре в течение 10 минут. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение [<sup>18</sup>F]1–9 (18,9 мКи).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм × 10 мм); Подвижная фаза, 5–30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA), 50 минут; Скорость потока, 4 мл/мин.; УФ, 254 мм; Время удерживания, 27,5 минут.

#### Сравнительный пример 1. Получение [<sup>125</sup>I]15 ([<sup>125</sup>I]MIP–1095) соединения

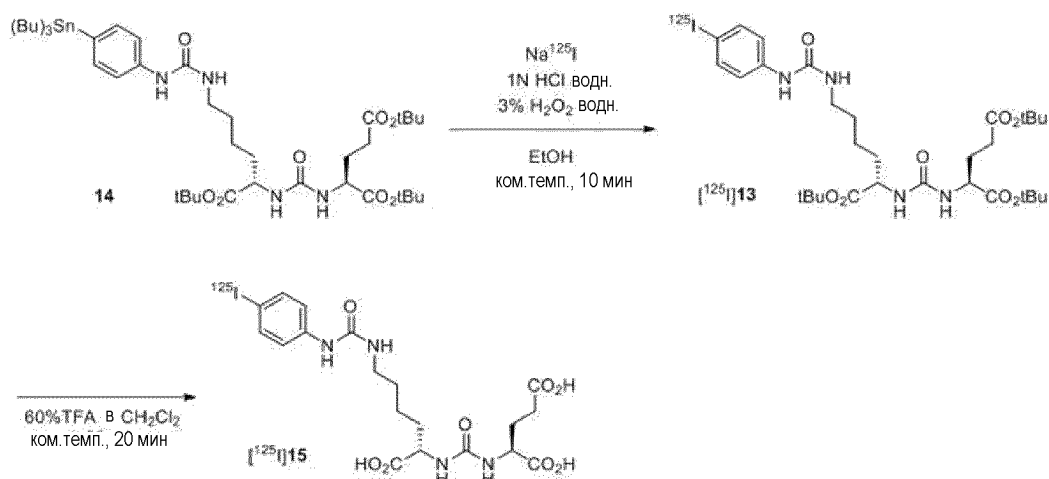
Соединение 14 (0,1 мг), синтезированное в примере 6–2, растворяли в этаноле (250 мкл), которое добавляли к водному раствору натрия [<sup>125</sup>I]йодида (4,6 мКи, 50 мкл), с последующим перемешиванием. К этому добавляли 1 н. водный раствор HCl (100 мкл) и 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 мин. 0,1 М водный раствор тиосульфата натрия (200 мкл) и дистиллированную воду (18 мл) добавляли к реакционной смеси, которую пропускали через C–18 Sep–Pak, с последующим выливанием в дистиллированную воду (20 мл). Ацетонитрил (2,0 мл) выливали в C–18 Sep–Pak, а затем ацетонитрил удаляли продувкой раствора азотом. К этому добавляли дихлорметан (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,8 мл), с

последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционный растворитель удаляли путем продувания азотом раствора. Дистиллированную воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую разделяли с помощью ВЭЖХ. В результате получали соединение  $[^{125}\text{I}]\mathbf{15}$  (1,1 мКи, 24%).

Условие ВЭЖХ: колонка, XTerra MS C18 (250 мм×10 мм); Подвижная фаза, 30% ацетонитрил/вода (0,1% TFA); Скорость потока, 5 мл/мин; УФ, 254 нм; Время удерживания, 10,4 минут.

Схематический реакционный процесс по настоящему изобретению показан в формуле реакции 9 ниже.

[Формула реакции 9]



#### Ссылочный пример 1. Получение материала

Клеточная линия рака предстательной железы человека (22RV1), используемая в настоящем документе, была приобретена у American Type Culture Collection (ATCC). PC3 PIP ( $\text{PSMA}^+$ ) и PC3 flu ( $\text{PSMA}^-$ ), клеточные линии рака предстательной железы человека, были предоставлены Dr. Martin G. Pomper (Johns Hopkins Medical School, Baltimore, MD). Клеточные линии рака предстательной железы человека поддерживали в среде RPMI1640, дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS) и 1% антибиотика/противогрибкового средства. В культуру PC3 PIP ( $\text{PSMA}^+$ ) и PC3 flu ( $\text{PSMA}^-$ ) клеточных линия, дополнительно добавляли пуромидин в концентрации 2 мкг/мл.

В качестве подопытных животных использовали самцов “голых” мышей 6 недель (Narabio, Seoul, Korea).

#### Экспериментальный пример 1. Измерение связывающей способности

Для подтверждения способности связывания  $^{18}\text{F}$ -меченого соединения, полученного в примере 7, и  $[^{125}\text{I}]\mathbf{15}$ , полученного в сравнительном примере 1 настоящего изобретения, с клеточной линией рака предстательной железы был проведен следующий эксперимент.

В качестве буферного раствора использовали RPMI1640, дополненный 1% BSA (бычий сывороточный альбумин).

$[^{125}\text{I}]15$  (0,1 нМ) добавляли в сосуд, содержащий клетки 22RV1 ( $5 \times 10^4$ ), в который загружали соединения  $[^{18}\text{F}]1-1$  –  $[^{18}\text{F}]1-9$  в 9 концентрациях ( $1,00 \times 10^{-4}$ – $1,00 \times 10^{-12}$ М), с последующим перемешиванием при 37°C в течение 2 часов. После завершения перемешивания сосуд промывали 2 мл раствора PBS три раза, и затем измеряли остаточную радиоактивность и 50% ингибирующую концентрацию (метод нелинейной регрессии) с использованием гамма-счетчика (2480 WIZARD2 Gamma Counter PerkinElmer Co., MA) и GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA).

В таблице 1 показаны результаты измерений.

В результате, как показано в таблице 1, значение  $\text{IC}_{50}$   $[^{18}\text{F}]1-6$  (пример 7–6), в котором пиридин был непосредственно связан с функциональной группой мочевины, было лучшим (5,08), значение  $\text{IC}_{50}$   $[^{18}\text{F}]1-3$  (пример 7–3) без пиридина было хуже более чем в 70 раз, и значение  $\text{IC}_{50}$   $[^{18}\text{F}]1-9$  (пример 7–9), в котором был связан метилпиридин, было хуже более чем в 40 раз. Таким образом, было подтверждено, что пиридин ( $[^{18}\text{F}]1-6$  (пример 7–6) образует высокую липофильную связь с белком PSMA.

Пример 7–4 сравнивали с примером 7–6. В результате было подтверждено, что чем больше расстояние между триазольной группой и изотопом  $^{18}\text{F}$ , тем лучше значение  $\text{IC}_{50}$ .

Таким образом, было обнаружено, что  $[^{18}\text{F}]1-6$  (пример 7–6), имеющий пиридин, непосредственно связанный с мочевиной и имеющий триэтиленгликолевую группу между изотопом  $^{18}\text{F}$  и триазольной группой, наиболее сильно связан с белком PSMA.

Значение  $\text{IC}_{50}$   $[^{18}\text{F}]\text{DCFPyL}$  (сравнительный пример 1) составляло 30,71. Таким образом, было подтверждено, что  $[^{18}\text{F}]1-6$  (пример 7–6) по настоящему изобретению имеет примерно в 6 раз более высокую связывающую способность.

[Таблица 1]

| Соединение             | $\text{IC}_{50}$ (среднее $\pm$ SD, нМ) |
|------------------------|-----------------------------------------|
| Сравнительный пример 1 | 30,71 $\pm$ 10,18                       |
| Пример 7–1             | 635,13 $\pm$ 262,66                     |
| Пример 7–2             | 65,34 $\pm$ 39,08                       |
| Пример 7–3             | 391,00 $\pm$ 227,94                     |
| Пример 7–4             | 56,99 $\pm$ 33,02                       |
| Пример 7–5             | 11,80                                   |
| Пример 7–6             | 5,08 $\pm$ 2,57                         |
| Пример 7–7             | 64,62 $\pm$ 38,44                       |
| Пример 7–8             | 284,10 $\pm$ 115,70                     |
| Пример 7–9             | 235,63 $\pm$ 190,70                     |

Экспериментальный пример 2. Измерение клеточной интернализации

Для подтверждения характеристик клеточной интернализации  $^{18}\text{F}$ -меченого

соединения, полученного в примере 7, и [ $^{125}\text{I}$ ]15, полученного в сравнительном примере 1 настоящего изобретения, с клеточной линией рака предстательной железы был проведен следующий эксперимент.

3,7 МБк (100 мКи) Примера 7–3, Примера 7–6 и Сравнительного примера 1 добавляли к РС–3 PIP ( $1 \times 10^6/1$  мл), дважды промывали каждый 2 мл раствора PBS через 30, 60 и 120 минут. Затем, мембранный белок и цитоплазматический белок разделяли с использованием набора для экстракции мембранных белков Mem–PER Plus Membrane Protein Extraction Kit и набора для ядерной и цитоплазматической экстракции NE–PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction Kit (ThermoFisher Scientific). Степень интернализации (%) подтверждали путем получения отношения радиоактивности в цитоплазматическом белке к общей радиоактивности.

В таблице 2 показана степень клеточной интернализации.

В результате, как показано в Таблице 2, было подтверждено, что три соединения были хорошо интернализованы в клетки рака предстательной железы без каких–либо существенных различий, и интернализация была почти полной в течение первых 30 минут без каких–либо изменений во времени.

[Таблица 2]

| Классифицировать       | Время (мин) | % Степени интернализации (среднее $\pm$ SD) |
|------------------------|-------------|---------------------------------------------|
| Пример 7–3             | 30          | 94,24 $\pm$ 0,80                            |
|                        | 60          | 92,33 $\pm$ 1,89                            |
|                        | 120         | 85,77 $\pm$ 6,12                            |
|                        | 240         | 95,47 $\pm$ 1,52                            |
| Пример 7–6             | 30          | 93,30 $\pm$ 2,11                            |
|                        | 60          | 91,89 $\pm$ 5,76                            |
|                        | 120         | 94,77 $\pm$ 2,92                            |
|                        | 240         | 96,32 $\pm$ 1,08                            |
| Сравнительный пример 1 | 30          | 91,27 $\pm$ 4,03                            |
|                        | 60          | 86,91 $\pm$ 8,13                            |
|                        | 120         | 94,31 $\pm$ 2,94                            |
|                        | 240         | 95,01 $\pm$ 2,58                            |

Экспериментальный пример 3. Измерение микроПЭТ/КТ у мышей, которым трансплантировали клеточные линии рака предстательной железы

Для подтверждения связывающих свойств  $^{18}\text{F}$ –меченого соединения, полученного в примере 7, и [ $^{125}\text{I}$ ]15, полученного в сравнительном примере 1 настоящего изобретения, с простат–специфическим мембранным антителом, провели следующий эксперимент.

Модель опухоли получали путем подкожного введения PSMA<sup>+</sup> РС–3 PIP клеток (клеточная линия рака предстательной железы человека) в область правой задней ноги “голой” мыши и подкожного введения PSMA<sup>–</sup> РС–3 flu клеток в область левой задней



ноги “голой” мыши, в качестве контроля. Кроме того, каждому из примера 7–3 и примера 7–6 внутривенно вводили от 5,5 до 7,4 МБк (200 мкл) и получали изображения ПЭТ/КТ с использованием nanoScan PET/CT (ПЭТ/КТ) для небольших животных (Mediso, Budapest, Hungary) в течение 60 минут. Полученные результаты ПЭТ/КТ–изображения количественно анализировали с использованием программного обеспечения InterView™ FUSION (Mediso). Сравнительный пример 1 использовали в качестве контрольного соединения.

Фиг.3 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты микроПЭТ/КТ у мыши с раком предстательной железы. Фиг. 4а–4с представляют собой графики, иллюстрирующие отношение поглощения мышц, печени и селезенки по сравнению с опухолью.

Как показано на фиг.3, было подтверждено, что пример 7–3, пример 7–6 и сравнительный пример 1 быстро выводились через почки и мочевой пузырь, и они избирательно связывались с опухолями PSMA<sup>+</sup> PC–3 PIP. Как показано на фиг.4а–4с, было подтверждено, что пример 7–3 показал относительно более высокие отношения поглощения опухоли/мышцы (отношение опухоли к мышце) и опухоли/печени (отношение опухоли к печени), чем в примере 7–6 и сравнительном примере 1.

Экспериментальный пример 4. Анализ биораспределения с мышинной моделью рака предстательной железы

Для подтверждения биораспределения <sup>18</sup>F–меченого соединения, полученного в примере 7, и [<sup>125</sup>I]15, полученного в сравнительном примере 1 настоящего изобретения, на мышинной модели рака предстательной железы, провели следующий эксперимент.

Модель опухоли получали путем подкожной инъекции клеток PSMA<sup>+</sup> PC–3 PIP (линия клеток рака предстательной железы человека) в область правой задней ноги “голой” мыши (6 недель, 20–25 г) и подкожной инъекции клеток PSMA<sup>–</sup> PC–3 flu в область левой задней ноги “голой” мыши в качестве контроля. Синтезировали соединения примера 7–3 и примера 7–6, которые вводили в хвостовую вену мыши в дозе 3,7 МБк (100 мКи), соответственно. Каждый орган (кровь, мышцы, жировая ткань, сердце, легкое, печень, селезенка, желудок, кишечник, почка, кость и опухоль) удаляли через 30 минут, 1 час, 2 часа и 4 часа, и их радиоактивность измеряли с использованием гамма–счетчика.

В таблице 3 и таблице 4 показана степень радиоактивности соединений Примера 7–3 и Примера 7–6 в каждом органе. Фиг. 5а и 5b представляют собой графики, иллюстрирующие биораспределение в органах во времени.

В результате, как показано в таблицах 3 и 4 и на фиг.5, скорость поглощения опухоли (% ID/г) была увеличена до более чем 10% через 30 минут после введения соединений примеров 7–3 и 7–6. Кроме того, было подтверждено, что соединение примера 7–3 имеет более высокую скорость поглощения PSMA–опухолевой ткани (PC–3 flu) по сравнению с PSMA<sup>+</sup> опухолью (PC–3 PIP) и более высокую скорость поглощения нормальной ткани по сравнению с опухолью.

[Таблица 3]

| Время<br>(ч) | PIP/flu      | PIP к мышце   | PIP к крови   | PIP<br>к селезенке | PIP к печени |
|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|
| 0.5          | 40.59±9.85   | 47.39±38.05   | 35.64±25.01   | 7.74±6.03          | 17.35±4.34   |
| 1            | 103.45±9.73  | 86.15±29.07   | 98.69±30.64   | 13.77±5.53         | 15.92±1.95   |
| 2            | 176.33±65.83 | 334.14±260.49 | 487.24±354.87 | 58.80±53.63        | 18.47±7.63   |
| 4            | 232.60±71.80 | 533.90±188.93 | 766.82±331.65 | 128.24±95.38       | 20.93±7.40   |

[Таблица 4]

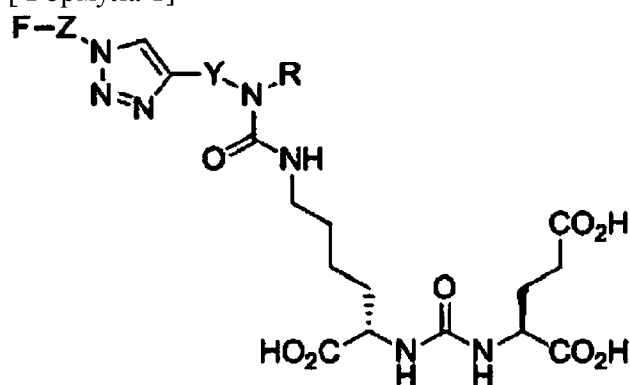
| Время<br>(ч) | PIP/flu     | PIP к мышце | PIP к крови | PIP<br>к селезенке | PIP к печени |
|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|--------------|
| 0.5          | 16.00±5.68  | 13.00±4.97  | 14.05±3.61  | 7.31±3.34          | 5.64±6.10    |
| 1            | 23.08±14.91 | 20.11±14.99 | 30.30±17.05 | 12.46±16.18        | 9.93±13.26   |
| 2            | 33.32±14.64 | 38.11±14.83 | 36.90±9.52  | 25.98±8.66         | 13.71±12.60  |
| 4            | 35.69±11.64 | 45.39±22.54 | 42.90±18.49 | 32.51±10.12        | 19.77±11.81  |

Настоящее изобретение было подробно описано в соответствии с вышеописанными вариантами осуществления. Однако настоящее изобретение не ограничено вышеприведенными вариантами осуществления и может быть различным образом модифицировано, не выходя за рамки объема изобретения.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей формулой 1:

[Формула 1]



В формуле 1,

Y и Z независимо представляют собой  $-(CH_2)_a-O-(CH_2CH_2O)_b-(CH_2)_c-$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 5;

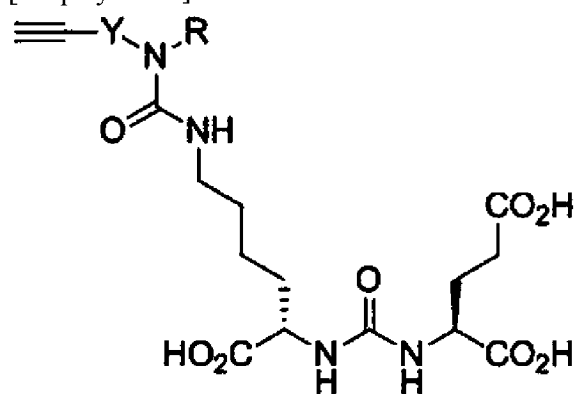
R представляет собой водород или  $C_1-C_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $C_6-C_{12}$  арил или  $C_4-C_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N; и

F представляет собой  $^{18}F$  или  $^{19}F$ .

2. Соединение по п. 1, где Y представляет собой  $C_1-C_2$  алкил и F представляет собой  $^{18}F$ .

3. Соединение, представленное следующей формулой 11.

[Формула 11]



В формуле 11,

Y представляет собой  $-(CH_2)_a-O-(CH_2CH_2O)_b-(CH_2)_c-$ , где a, b и c независимо представляют собой целые числа от 0 до 5; и

R представляет собой водород или  $C_1-C_2$  алкил, имеющий заместитель, где заместитель представляет собой  $C_6-C_{12}$  арил или  $C_4-C_{10}$  гетероарил, содержащий один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

4. Соединение по п. 3, где Y представляет собой  $C_1-C_2$  алкил.

5. Фармацевтическая композиция для лечения или диагностики рака предстательной железы, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически

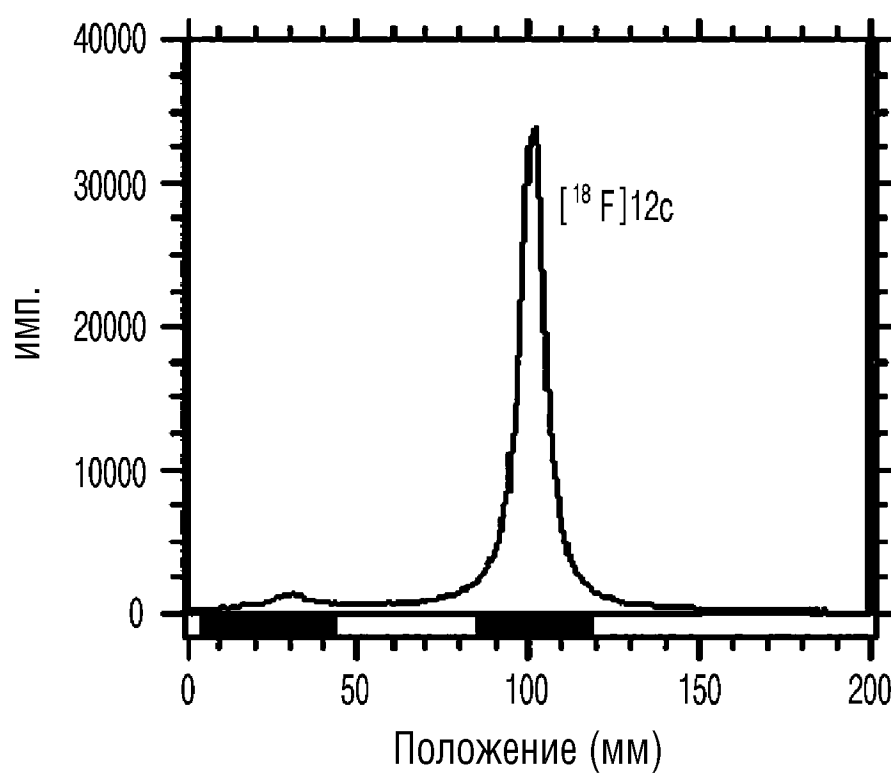
приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

6. Радиофармацевтический препарат для визуальной диагностики рака предстательной железы, содержащий соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

7. Радиофармацевтический препарат по п.6, где визуализационная диагностика включает магнитно–резонансную томографию (МРТ) или позитронно–эмиссионную томографию (ПЭТ).

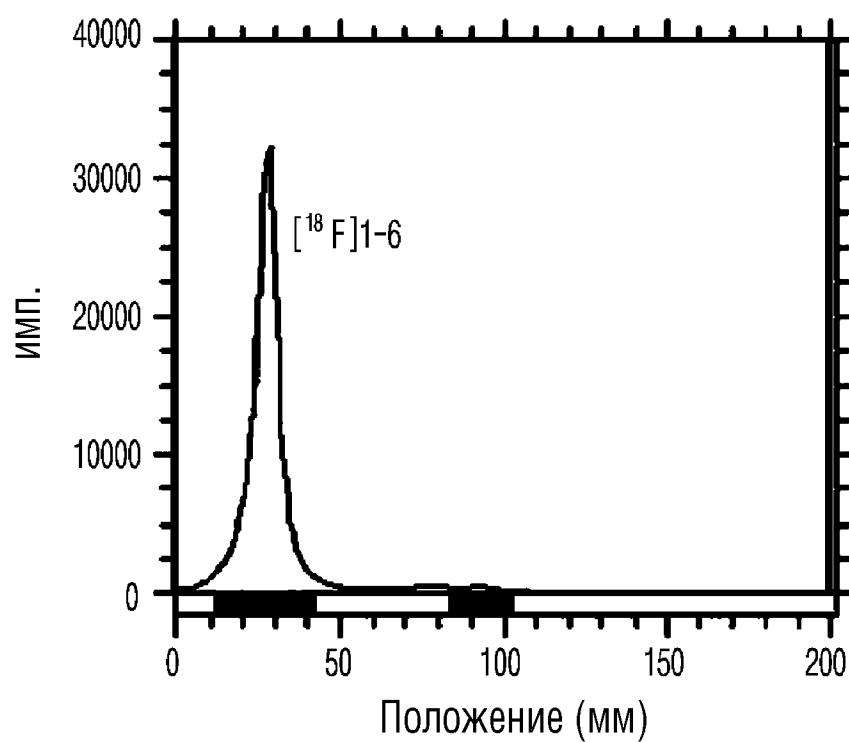
## ФИГ.1А

| Reg    | (мм)<br>Старт | (мм)<br>Стоп | (мм)<br>Центр | RF    | Область<br>импульса | Область<br>имп/мин | %<br>общего | % ROI  |
|--------|---------------|--------------|---------------|-------|---------------------|--------------------|-------------|--------|
| Rgn 1  | 4.6           | 44.3         | 29.1          | 0.146 | 29964.0             | 59928.0            | 5.60        | 6.45   |
| Rgn 2  | 85.0          | 119.4        | 101.0         | 0.505 | 434521.0            | 869042.0           | 81.18       | 93.55  |
| 2 пика |               |              |               |       | 464485.0            | 926970.0           | 86.77       | 100.00 |

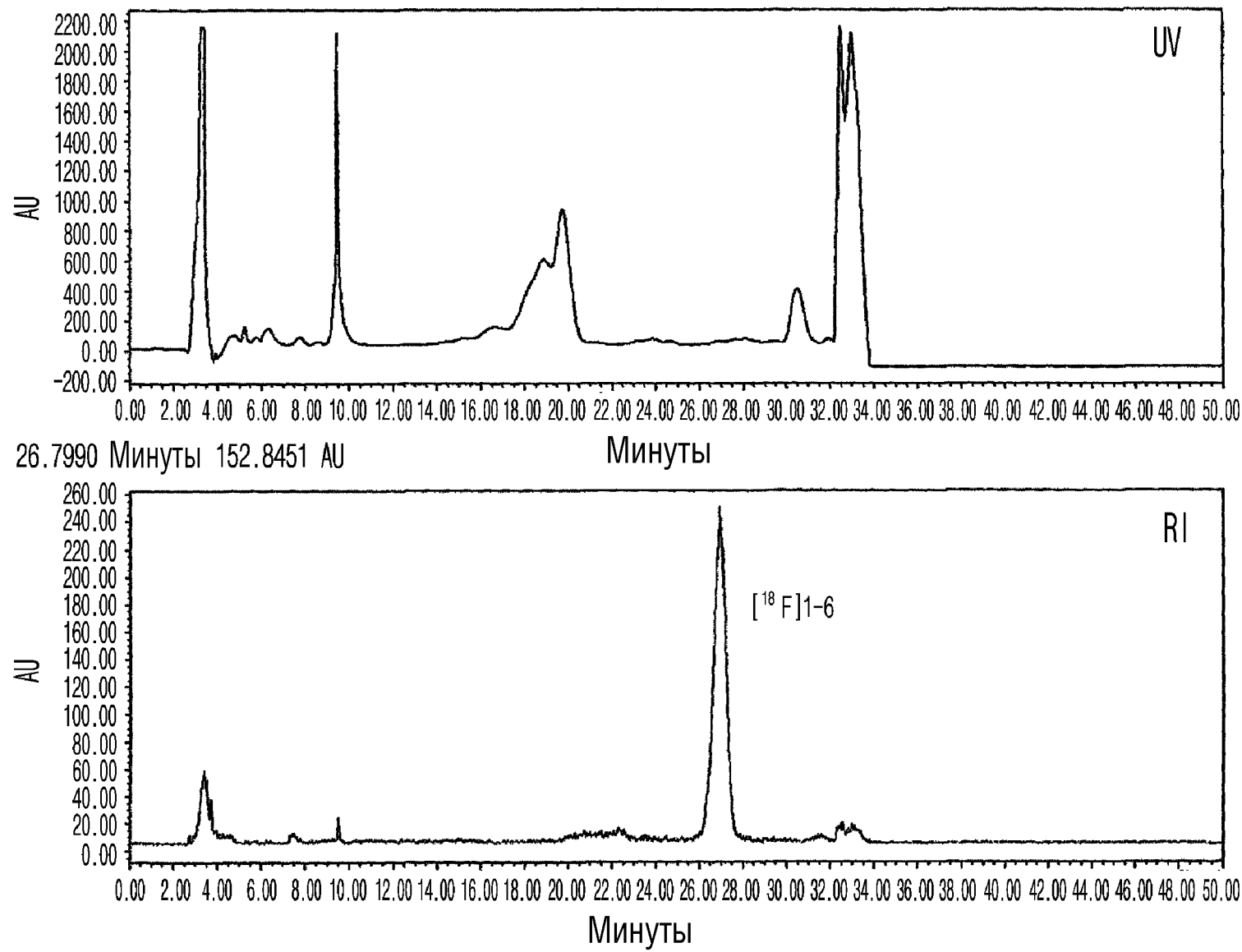


ФИГ.1В

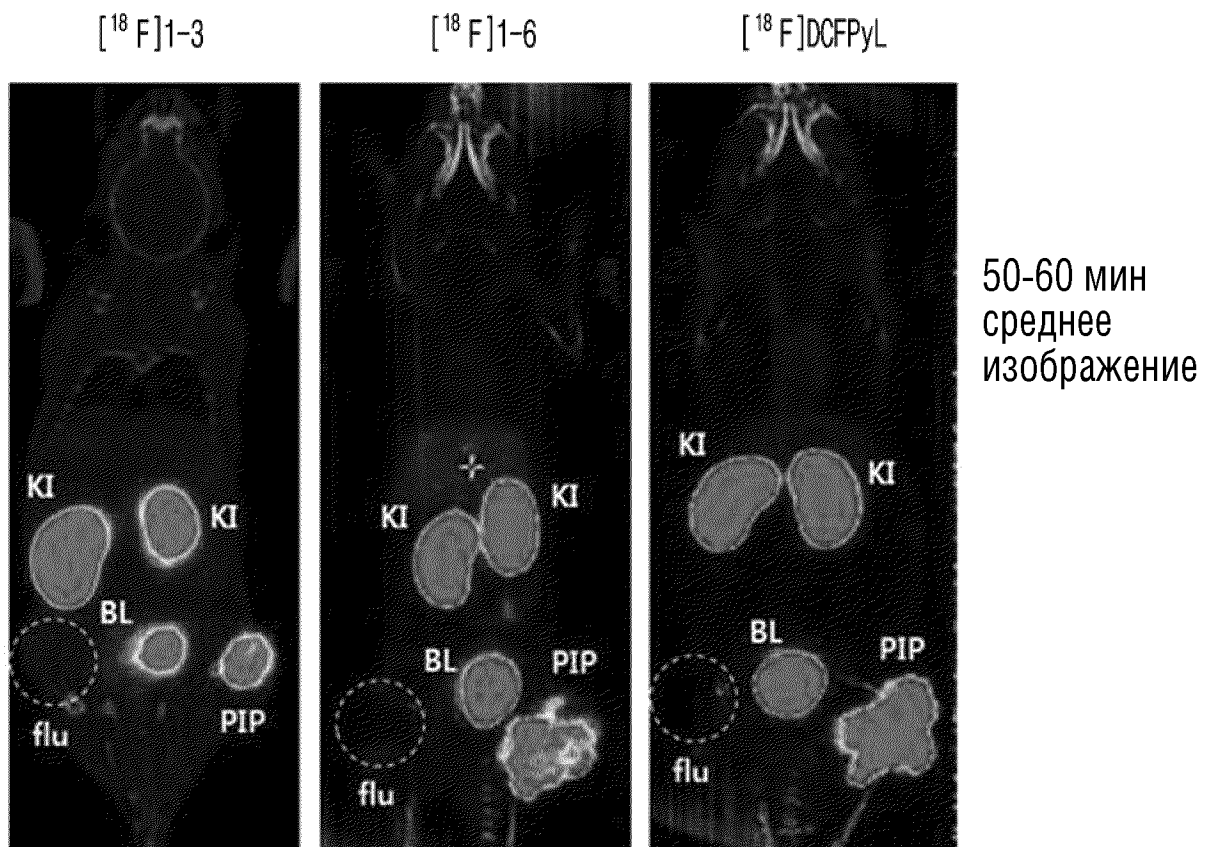
| Reg    | (мм)<br>Старт | (мм)<br>Стоп | (мм)<br>Центр | RF    | Область<br>импульса | Область<br>имп/мин | %<br>общего | %<br>ROI |
|--------|---------------|--------------|---------------|-------|---------------------|--------------------|-------------|----------|
| Rgn 1  | 11.7          | 42.6         | 27.1          | 0.135 | 344997.0            | 689994.0           | 89.31       | 97.69    |
| Rgn 2  | 84.1          | 102.6        | 91.5          | 0.457 | 8159.0              | 16318.0            | 2.11        | 2.31     |
| 2 пика |               |              |               |       | 353156.0            | 706312.0           | 91.42       | 100.00   |



ФИГ.2

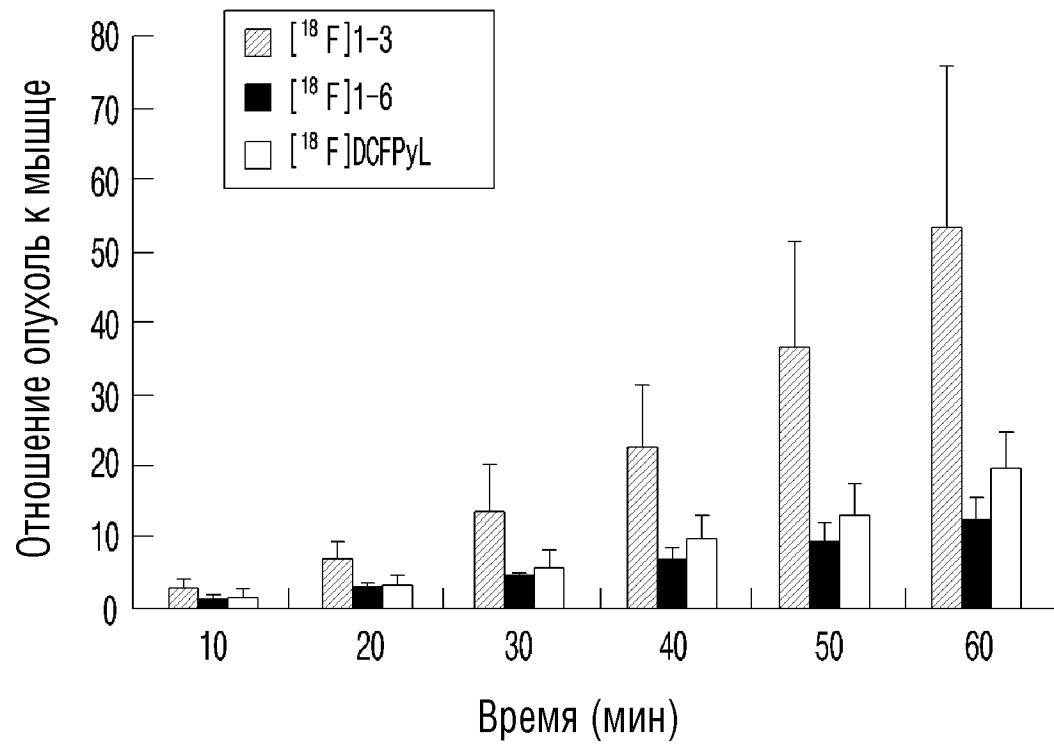


## ФИГ.3

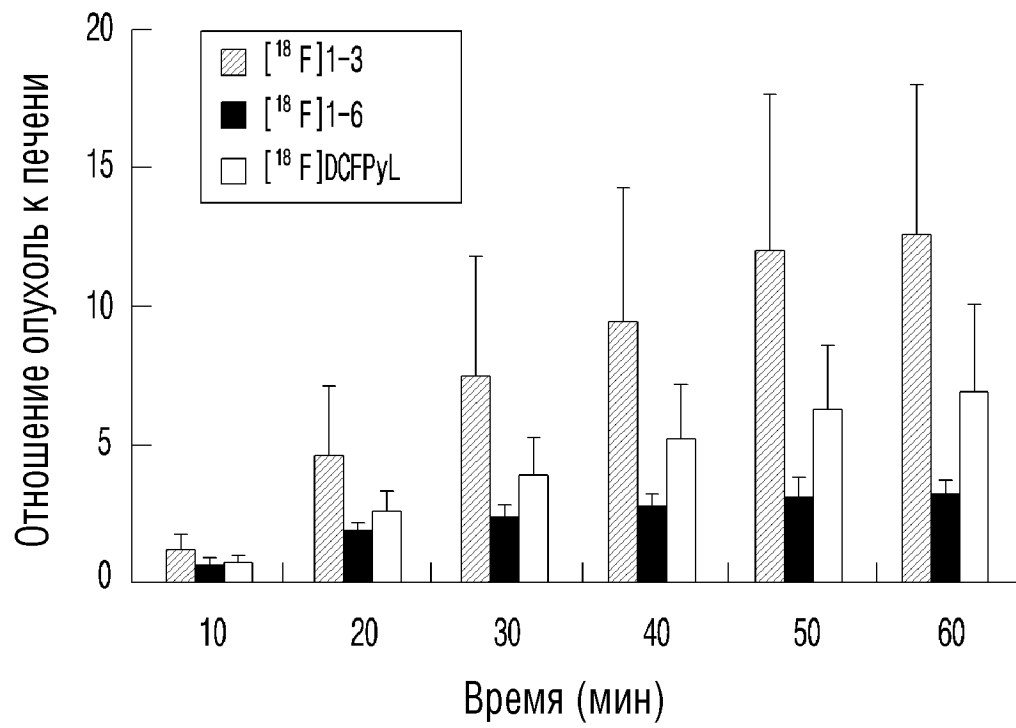




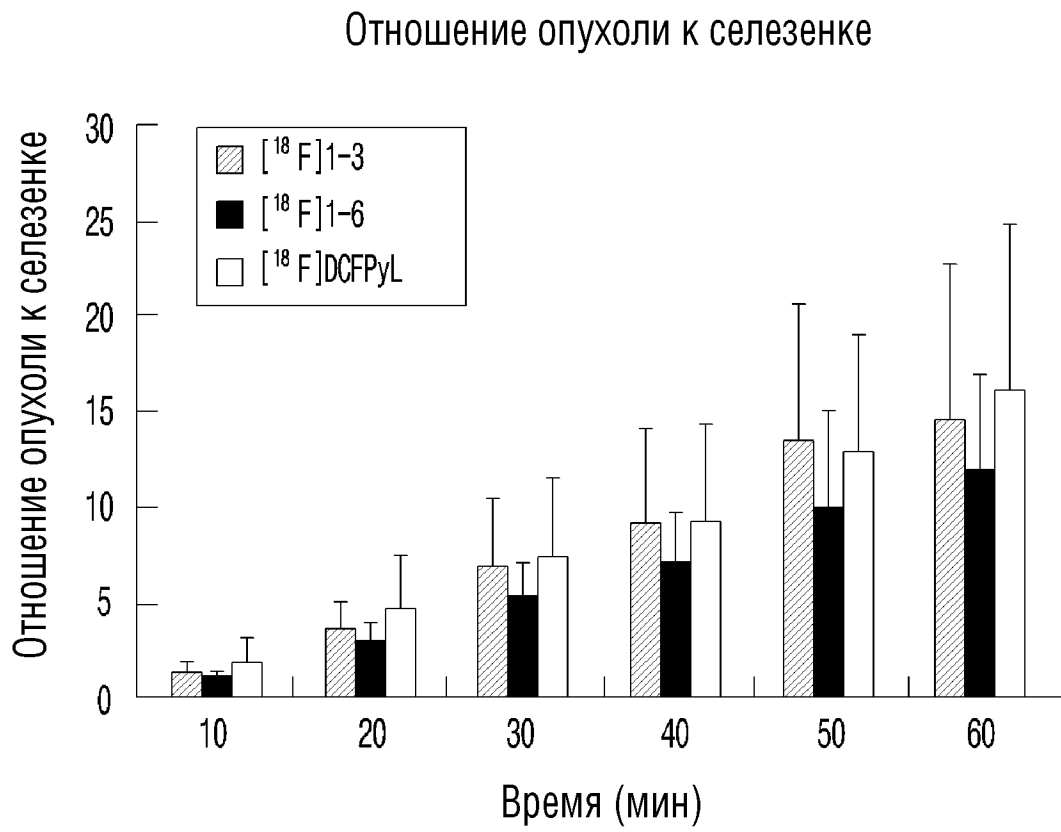
ФИГ.4А



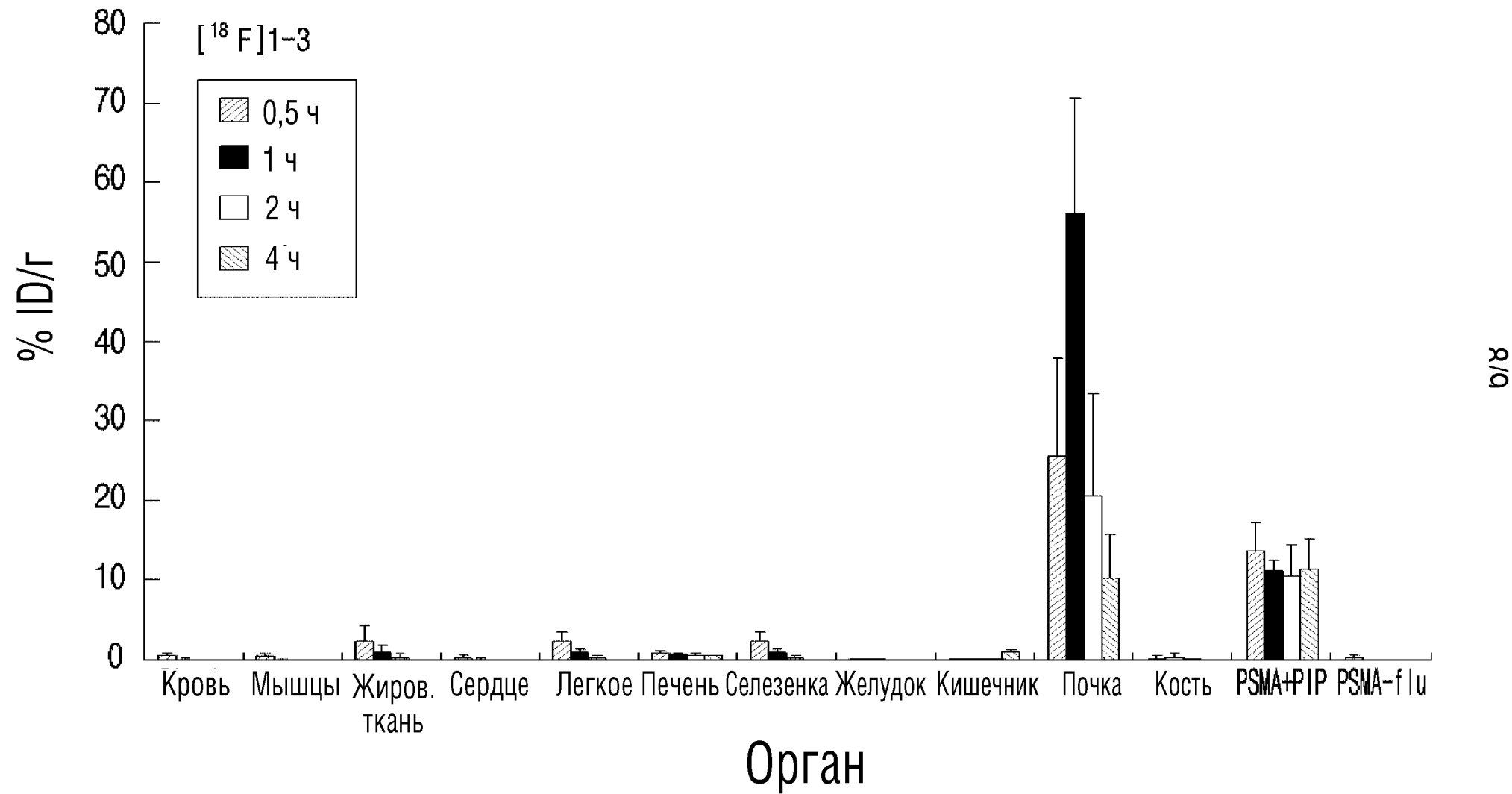
ФИГ.4В



## ФИГ.4С



ФИГ.5А



ФИГ.5В

