

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090575** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2020.06.30**

(51) Int. Cl. **G01N 33/82 (2006.01)**

(22) Дата подачи заявки  
**2014.11.13**

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ**

---

(31) **61/904,400; 61/904,387; 61/909,822**

(32) **2013.11.14; 2013.11.14; 2013.11.27**

(33) **US**

(62) **201690862; 2014.11.13**

(71) Заявитель:  
**ЭНДОСАЙТ, ИНК; ПУРДЮ  
РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

**Влахов Ионтчо Р., Лимон  
Кристофер П., Лоу Филип С., Пархам  
Гарт Л., Чэнь Циньшоу (US)**

(74) Представитель:

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

---

(57) В изобретении описаны соединения, композиции и способы для диагностирования и/или наблюдения патогенного заболевания с использованием позитронно-эмиссионной томографии. Кроме того, описаны конъюгаты формулы В-L-P, где В представляет собой радикал, представляющий собой средство нацеливания, выбранное из связывающихся с рецептором витамина лигандов, связывающихся с PSMA лигандов (таких как фолат), или ингибиторов PSMA, L представляет собой бивалентный линкер, содержащий аспарагиновую кислоту, лизин или агинин, и Р представляет собой радикал, представляющий собой средство визуализации или средство лучевой терапии, такой как радионуклид или содержащая радионуклид группа, или радикал, представляющий собой соединение, способное к связыванию с радионуклидом или содержащей радионуклид группой, например металлохелатирующей группой.

**A2**

**202090575**

**202090575**

**A2**

## СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке заявляется преимущество по статье 35 U.S.C. § 119(e) предварительных заявок США с серийными номерами 61/904387, поданной 14 ноября 5 2013 г., 61/904400, поданной 14 ноября 2013 г., и 61/909822, поданной ноября 27 2013 г., раскрытие каждой из которых включено в данный документ по ссылке во всей ее полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, относится к 10 соединениям, композициям и способам для диагностирования и/или наблюдения заболеваний, а также болезненных состояний с применением радионуклидов. В частности, настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, относится к соединениям, композициям и способам для диагностирования и/или наблюдения 5 заболеваний, а также патогенных болезненных состояний с применением радионуклидов для позитронно-эмиссионной томографии (PET). 15

### ПРЕДПОСЫЛКИ И КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

PET представляет собой методику радионуклидной визуализации, с помощью которой выявляют пары гамма-лучей, косвенно испускаемых позитрон- 10 излучающим радионуклидом. Поскольку два испускаемых гамма-луча проходят в точно противоположных направлениях, возможно определение их участка локализации и тем самым восстановить трехмерное изображение всех излучателей позитронов в результате компьютерного анализа источников испускаемых гамма-лучей. По 20 сравнению с другими радиовизуализационными методами, такими как SPECT, PET, как сообщают, демонстрирует более высокую чувствительность (приблизительно 2 порядка величины), улучшенную пространственную разрешающую способность (приблизительно 5 мм), более высокое отношение сигнал-шум и предусматривает 25 превосходный количественный анализ радиоактивного индикатора как при доклинических, так и клинических применениях. Кроме того, в отличие от приблизительно 90 минут, необходимых для получения сканированных изображений организма для стандартной SPECT-визуализации, получение изображений с помощью 30 PET обычно может быть проведено приблизительно за 20 минут. Более того, для PET-визуализации *in vivo* в целом необходимы лишь субнанолярные (от  $10^{-10}$  до  $10^{-12}$ ) концентрации радиоактивного индикатора, при которых, как сообщается,

минимизируется вероятное повреждение других биологических систем. Наконец, PET обеспечивает количественную динамическую визуализацию, с помощью которой можно облегчить исследования кинетики поражения цели посредством оккупации рецепторов. В настоящем документе сообщается, что было обнаружено, что средства PET могут быть нацелены на предварительно определенные ткани с применением рецепторов витаминов и/или простатического специфического мембранного антигена (PSMA).

Например, рецепторы витаминов сверхэкспрессируются на некоторых патогенных клетках, в том числе на множестве типов раковых клеток, активированных макрофагах и активированных моноцитах. В частности, фолатные рецепторы сверхэкспрессируются при многих формах рака. Фолатный рецептор, 38 KD GPI-якорный белок, который связывает витамин фолиевую кислоту с высокой аффинностью ( $<1$  нМ), сверхэкспрессируется во многих озлокачествленных тканях, в том числе при раке яичника, раке груди, бронхиальном раке и раке головного мозга. Согласно оценкам в 95% всех карцином яичника сверхэкспрессируется фолатный рецептор. Напротив, за исключением почек, хориоидного сплетения и плаценты, в нормальных тканях экспрессируются низкие или невыявляемые уровни фолатного рецептора. В большинстве клеток также может применяться несвязанный редуцированный носитель фолата для получения необходимой фолиевой кислоты.

Фолатные рецепторы также сверхэкспрессируются на активированных макрофагах и активированных моноцитах. Кроме того, также сообщалось, что фолатный  $\beta$ -рецептор, неэпителиальная изоформа фолатного рецептора, экспрессируется на активированных, но не покоящихся, синовиальных макрофагах. Активированные макрофаги могут участвовать в иммунном ответе посредством неспецифического поглощения и цитолиза чужеродных патогенов в макрофагах, посредством выведения разложенных пептидов из чужеродных белков на клеточную поверхность макрофагов, где они могут быть распознаны другими иммунными клетками, а также посредством секретируемых цитокинов и других факторов, которые модулируют функцию Т- и В-лимфоцитов, что приводит к дополнительной стимуляции иммунных ответов. Однако в ряде случаев активированные макрофаги также могут способствовать патофизиологии заболевания. Например, наряду с другими болезненными состояниями активированные макрофаги могут способствовать атеросклерозу, ревматоидному артриту, аутоиммунным болезненным состояниям и

заболеваниям, связанным с реакцией "трансплантат против хозяина".

После связывания с рецептором для витаминов с рецепторами витаминов, например, фолиевой кислоты, а также аналогов и производных фолиевой кислоты с фолатными рецепторами, быстрый эндоцитоз обеспечивает доставку витамина в клетку, где он выгружается в эндосомальный компартмент при более низком рН. Важно, что ковалентная конъюгация небольших молекул, белков и даже липосом с витаминами и другими лигандами связывания с рецептором витамина не блокирует способность лиганда к связыванию с его рецептором, и следовательно такие конъюгаты с лигандом могут легко доставляться в клетки и могут проникать в клетки путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Соответственно диагностические средства, средства визуализации и терапевтические средства могут быть нацелены на рецепторы витаминов, в том числе фолатный рецептор, для доставки в экспрессирующие рецептор витамина клетки.

Предстательная железа представляет собой мужской половой орган, функциями которого является продуцирование и хранение семенной жидкости, которая обеспечивает питательные вещества и жидкую среду для выживания сперматозоидов, вводимых во влагалище во время размножения. Подобно другим тканям предстательная железа может давать начало либо злокачественным (раковым), либо доброкачественным (нераковым) опухолям. Как сообщается, рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных типов рака у мужчин в западном обществе и является второй основной формой злокачественных новообразований среди американских мужчин.

Простатический специфический мембранный антиген (PSMA) представляет собой биомаркер, который сверхэкспрессируется при раке предстательной железы. PSMA сверхэкспрессируется в озлокачествленных тканях предстательной железы по сравнению с другими органами организма человека, такими как почки, проксимальная часть тонкого кишечника и слюнные железы. PSMA также экспрессируется на новообразованных сосудах во многих солидных опухолях, не относящихся к опухолям предстательной железы, в том числе при раке легкого, толстой кишки, молочной железы, почки, печени и поджелудочной железы, но не на нормальных сосудах. Однако PSMA минимально экспрессируется в головном мозге. PSMA представляет собой мембраносвязанный гликопротеин клеточной поверхности II типа с молекулярной массой ~110 кДа, включающий внутриклеточный сегмент

(аминокислоты 1-18), трансмембранный домен (аминокислоты 19-43) и обширный  
внечелочный домен (аминокислоты 44-750). Несмотря на то, что функции  
внутриклеточного сегмента и трансмембранного домена, как сообщается, в настоящее  
5 время являются несущественными, внечелочный домен вовлечен в несколько  
различных видов активности. Например, PSMA играет роль в центральной нервной  
системе, где он метаболизирует N-ацетил-аспартилглутамат (NAAG) в глутаминовую и  
N-ацетиласпарагиновую кислоту. PSMA также играет роль в проксимальной части  
тонкого кишечника, где он удаляет  $\gamma$ -связанный глутамат из поли- $\gamma$ -глутамированного  
фолата и  $\alpha$ -связанный глутамат из пептидов и малых молекул.

10 Несмотря на то, что определенная функция PSMA в отношении клеток  
рака предстательной железы остается неясной, известно, что PSMA подвергается  
быстрой интернализации в клетке, подобно рецепторам, связанным с клеточной  
поверхностью, таким как рецепторы витаминов. PSMA интернализируется через ямки,  
окаймленные клатрином, и затем может либо возвращаться на клеточную поверхность,  
15 либо двигаться к лизосомам. Соответственно, средства диагностики, визуализации и  
терапевтические средства могут нацеливаться на PSMA для доставки в клетки,  
экспрессирующие PSMA, такие как клетки рака предстательной железы.

В настоящем документе сообщается, что было обнаружено, что  
соединения и композиции, описанные в настоящем документе, применимы для  
20 нацеливания и доставки радионуклидов для диагностирования и/или наблюдения  
различных заболеваний и болезненных состояний, вызванных популяциями  
патогенных клеток. Кроме того, было обнаружено, что соединения и композиции,  
описанные в настоящем документе, также применимы для нацеливания и доставки  
радионуклидов для лечения различных заболеваний и болезненных состояний,  
25 вызванных популяциями патогенных клеток, при лучевой терапии.

В одном иллюстративном и неограничивающем варианте осуществления  
настоящего изобретения, описанного в настоящем документе, соединения и  
композиции, описанные в настоящем документе, применяют для диагностирования  
и/или наблюдения, или лечения различных заболеваний и болезненных состояний,  
30 вызванных популяциями патогенных клеток. В другом иллюстративном варианте  
осуществления в настоящем документе описаны способы введения соединений и  
композиций, описанных в настоящем документе, для диагностирования и/или  
наблюдения, или лечения различных заболеваний и болезненных состояний, вызванных

популяциями патогенных клеток. В другом варианте осуществления применяют соединения и композиции, описанные в настоящем документе, для изготовления лекарственных препаратов, предназначенных для диагностирования и/или наблюдения, или лечения различных заболеваний и болезненных состояний, вызванных

5 популяциями патогенных клеток. В другом варианте осуществления в настоящем документе описаны наборы для получения и/или применения соединений и композиций, описанных в настоящем документе, для диагностирования и/или наблюдения, или лечения различных заболеваний и болезненных состояний, вызванных популяциями патогенных клеток.

## 10 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1А показаны результаты исследования биораспределения конъюгатов  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 и  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 фолат-NOTA-AI- $^{18}\text{F}$  после вскрытия в различных тканях через 90 минут после инъекции безтимусным мышам, несущим ксенотрансплантатные опухоли KB. Для каждой ткани гистограмма представлена для 4  
15 групп слева направо:  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 + избыток фолиевой кислоты,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 + избыток фолиевой кислоты.

На фиг. 1В показаны результаты исследования биораспределения конъюгата  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 фолат-NOTA-AI- $^{18}\text{F}$  после вскрытия в различных тканях через 90 минут после инъекции безтимусным мышам, несущим ксенотрансплантатные  
20 опухоли KB или ксенотрансплантатные опухоли A549. Следует понимать, что вертикальная ось была расширена, и что данные для почки отсечены. Для каждой ткани гистограмма представлена для 4 групп слева направо:  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 в отношении ксенотрансплантатных опухолей A549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей A549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 в отношении  
25 ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB.

На фиг. 1С показаны результаты исследования биораспределения конъюгата  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 фолат-NOTA-AI- $^{18}\text{F}$  после вскрытия в различных тканях через 90 минут после инъекции безтимусным мышам, несущим ксенотрансплантатные  
30 опухоли KB или ксенотрансплантатные опухоли A549. Следует понимать, что вертикальная ось была расширена, и что данные для почки отсечены. Для каждой ткани гистограмма представлена для 4 групп слева направо:  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 в отношении ксенотрансплантатных опухолей A549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 + избыток фолиевой кислоты

в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB.

На фиг. 2А показаны результаты исследования биораспределения конъюгатов  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 и  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 фолат-NOTA-Al- $^{18}\text{F}$  после вскрытия по сравнению с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС20 в тканях ксенотрансплантатной опухоли KB через 90 минут после инъекции безтимусным мышам. Гистограмма слева направо:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС20 в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС20 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей KB.

На фиг. 2В показаны результаты исследования биораспределения конъюгатов  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 и  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 фолат-NOTA-Al- $^{18}\text{F}$  после вскрытия по сравнению с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС20 в тканях ксенотрансплантатной опухоли А549 через 90 минут после инъекции безтимусным мышам. Гистограмма слева направо:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС20 в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС20 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549,  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 + избыток фолиевой кислоты в отношении ксенотрансплантатных опухолей А549.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В каждом из вышеупомянутых и в каждом из последующих вариантов осуществления следует понимать, что формулы включают и представляют собой не только все фармацевтически приемлемые соли соединений, но также включают любые и все гидраты и/или сольваты соединений формул. Следует отметить, что определенные функциональные группы, такие как гидроксигруппы, аминогруппы и подобные, образуют комплексы и/или координационные соединения с водой и/или различными растворителями в различных физических формах соединений. Соответственно, следует понимать, что формулы, описанные в настоящем документе, включают в себя и представляют такие различные гидраты и/или сольваты. Также следует понимать, что с

помощью такой формулы описаны формулы соединений, не относящиеся к гидратам и/или сольватам, а также формулы соединений, относящиеся к гидратам и/или сольватам.

5 Применяемый в настоящем документе термин “композиция” обычно относится к любому продукту, содержащему определенные ингредиенты в определенных количествах, а также к любому продукту, который получают, непосредственно или опосредованно, в результате комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах. Следует понимать, что композиции, описанные в настоящем документе, могут быть получены из выделенных соединений, описанных в настоящем документе, или из солей, растворов, гидратов, сольватов и 10 других форм соединений, описанных в настоящем документе. Следует отметить, что определенные функциональные группы, такие как гидроксильные, аминогруппы и подобные, образуют комплексы и/или координационные соединения с водой и/или различными растворителями в различных физических формах соединений. Следует также понимать, что композиции могут быть получены из различных аморфных, неаморфных, частично кристаллических, кристаллических и/или других морфологических форм соединений, описанных в настоящем документе. Следует также понимать, что композиции могут быть получены из различных гидратов и/или сольватов соединений, описанных в настоящем документе. Соответственно, такие фармацевтические композиции, в 20 которых упомянуты соединения, описанные в настоящем документе, следует понимать как включающие каждую или любую комбинацию различных морфологических форм и/или сольватных или гидратных форм соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, следует понимать, что композиции могут быть получены из различных сокристаллов соединений, описанных в настоящем документе.

25 В качестве иллюстрации, композиции могут включать один или несколько носителей, разбавителей и/или наполнителей. Соединения, описанные в настоящем документе, или композиции, содержащие их, могут быть составлены в терапевтически эффективном количестве в любой традиционной лекарственной форме, пригодной для способов, описанных в настоящем документе. Соединения, описанные в 30 настоящем документе, или композиции, содержащие их, в том числе такие составы, можно вводить при помощи широкого спектра традиционных путей для способов, описанных в настоящем документе, и большого разнообразия форматов дозирования, с использованием известных процедур (в общем см. Remington: The Science and Practice



of Pharmacy, (21<sup>st</sup> ed., 2005)).

В каждом из вышеупомянутых и в каждом из последующих вариантов осуществления также следует понимать, что формулы включают и представляют собой каждый возможный изомер, такой как стереоизомеры и геометрические изомеры, как  
 5 отдельно, так и в любой и во всех возможных смесях. В каждом из вышеупомянутых и в каждом из последующих вариантов осуществления также следует понимать, что формулы включают и представляют собой любую и все кристаллические формы, частично кристаллические формы и некристаллические и/или аморфные формы соединений.

10 Иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в следующих пунктах:

Конъюгат формулы

B-L-P

или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой радикал, представляющий собой средство нацеливания, выбранный из связывающихся с рецептором витамина лигандов, связывающихся с PSMA лигандов и ингибиторов PSMA, L представляет собой бивалентный линкер, и Р представляет собой радикал, представляющий собой средство визуализации или средство лучевой терапии, такой как радионуклид или содержащая радионуклид группа, или его предшественник, или  
 20 радикал, представляющий собой соединение, способное к связыванию с радионуклидом или содержащей радионуклид группой, такой как металлохелатирующая группа.

Конъюгат по предыдущему пункту, где средство нацеливания представляет собой радикал, представляющий собой связывающийся с фолатным рецептором лиганд.  
 25

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где средство нацеливания представляет собой радикал, представляющий собой фолиевую кислоту.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-Asp.

30 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-Asp-Arg.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-Arg.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит полипептид.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит полипептид, содержащий лизин, аргинин или аспарагиновую кислоту или их комбинацию.

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит лизин.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Lys.

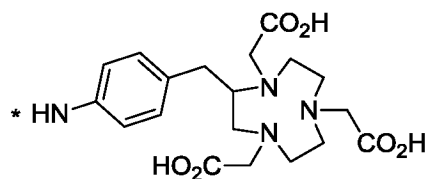
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Arg-Lys.

10 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Arg-Arg-Lys.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Asp-Arg-Arg-Lys.

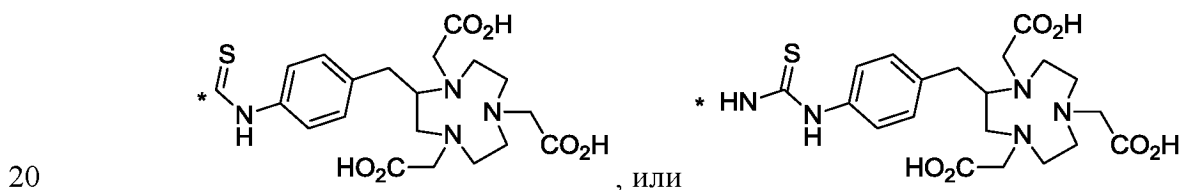
15 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер не включает в себя полиаминовый радикал, такой как полиаминовый бирадикал формулы  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где P имеет формулу:



или его производное, содержащее хелатированный металл.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



или его производное, содержащее хелатированный металл.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-PEG.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-PEG<sub>2</sub>.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-PEG<sub>6</sub>.

25 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фолат-PEG<sub>12</sub>.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ , где n представляет собой целое

число от 1 до приблизительно 12.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6$  или  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}$ .

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$  или  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$  или  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ .

10 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$  или  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ .

15 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$  или  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ , где  $n$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 12.

20 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$  или  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ .

25 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$  или  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ .

30 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$  или  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$  или  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ .

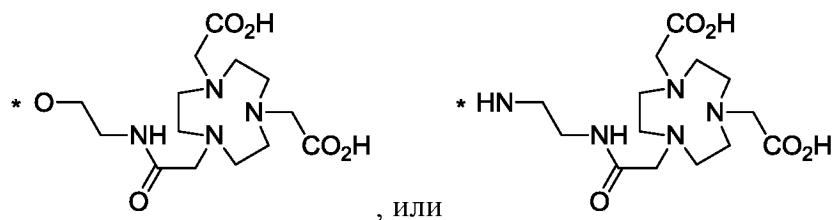
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ , где  $n$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 12.

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$  или  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ , где  $n$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 12.

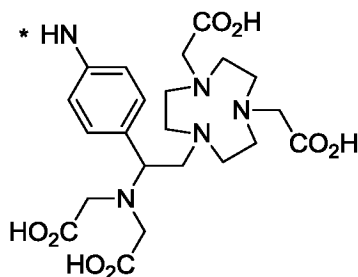
10 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_6-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$  или  $\text{NH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{12}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



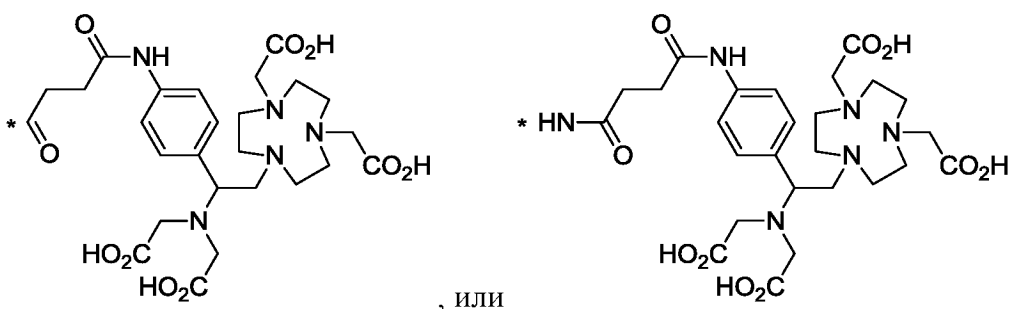
или его производное, содержащее хелатированный металл.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где  $P$  имеет формулу:



или его производное, содержащее хелатированный металл.

20 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:

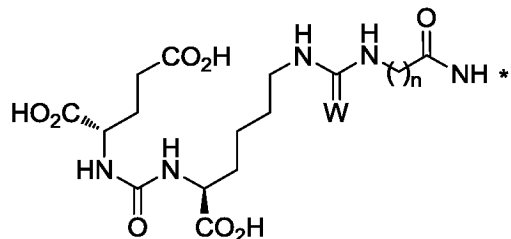


или его производное, содержащее хелатированный металл.

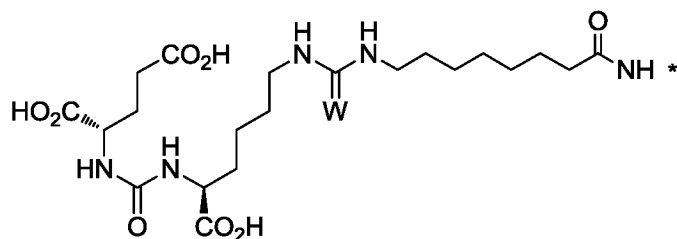
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где средство нацеливания представляет собой радикал, представляющий собой связывающийся с PSMA лиганд или ингибитор PSMA.

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где средство нацеливания представляет собой радикал, представляющий собой ингибитор PSMA.

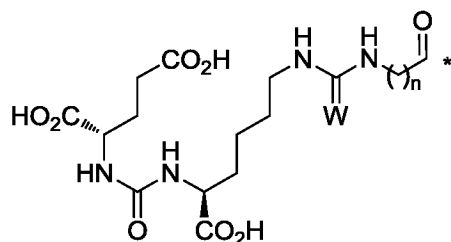
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



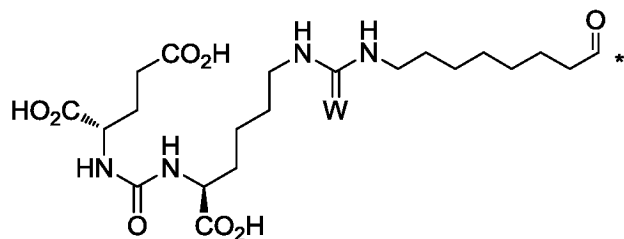
где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; или



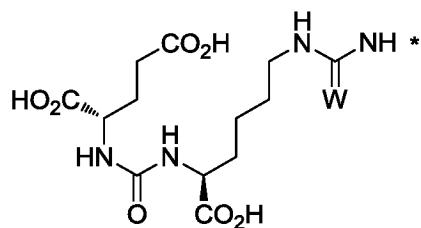
10 , или



где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; или



, или



где W представляет собой O или S.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит полипептид.

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит полипептид, содержащий фенилаланин, лизин, аргинин или аспарагиновую кислоту или их комбинацию.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит лизин.

10 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Lys.  
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Arg-Lys.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Asp-Arg-Lys.

15 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Arg-Asp-Arg.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Arg-Asp-Arg-Lys.

20 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Arg-Asp.  
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Arg-Asp-Arg.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Arg-Asp-Arg-Lys.

25 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Phe-Arg.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Phe-Arg-Asp.

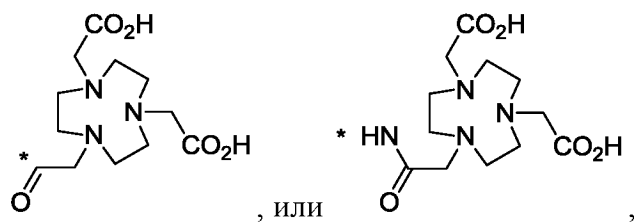
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Phe-Arg-Asp-Arg.

30 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер содержит Phe-Phe-Arg-Asp-Arg-Lys.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где радикал, представляющий собой радионуклид или содержащую радионуклид группу, или его

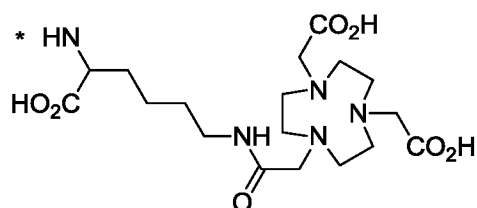
предшественник, или соединение, способное к связыванию с радионуклидом или содержащей радионуклид группой, представляет собой радикал NOTA.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Р имеет формулу:



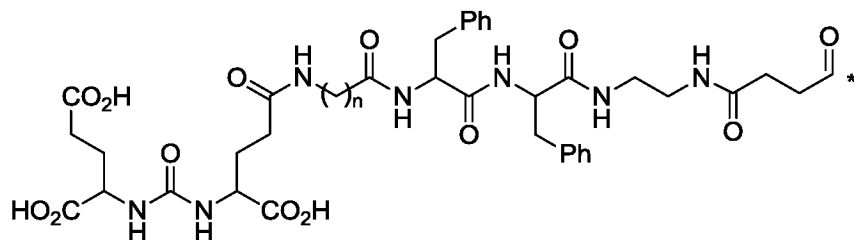
5 или его производное, содержащее хелатированный металл.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



или его производное, содержащее хелатированный металл.

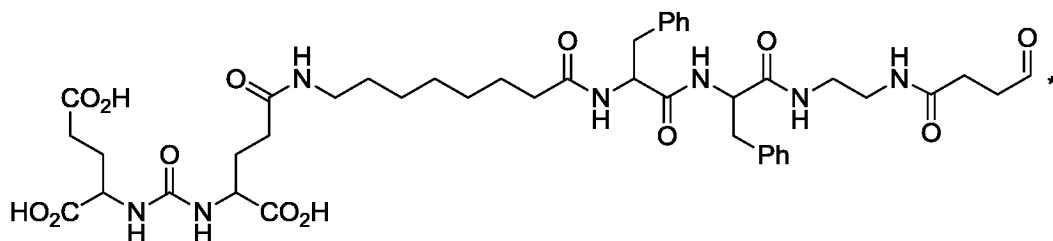
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



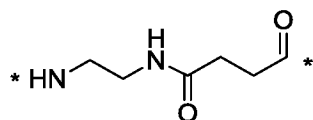
10

где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

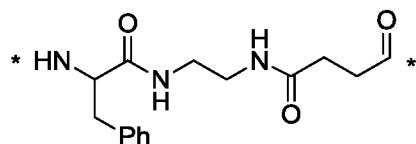
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



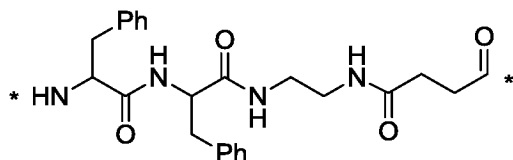
15 формулу:



Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер имеет формулу:

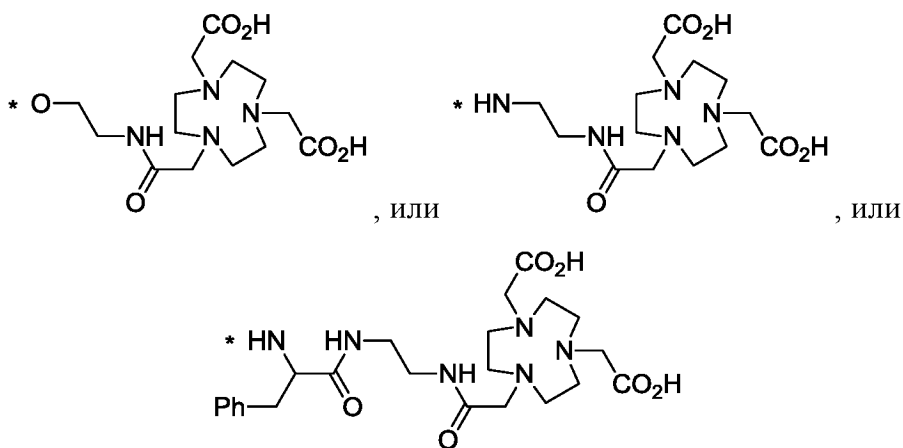


Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где линкер имеет формулу:



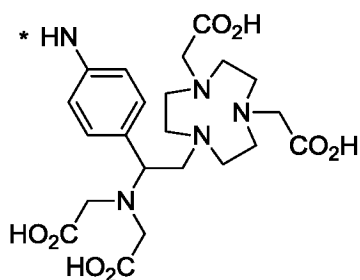
5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько фенилаланинов представляют собой L-фенилаланин.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



10 или его производное, содержащее хелатированный металл.

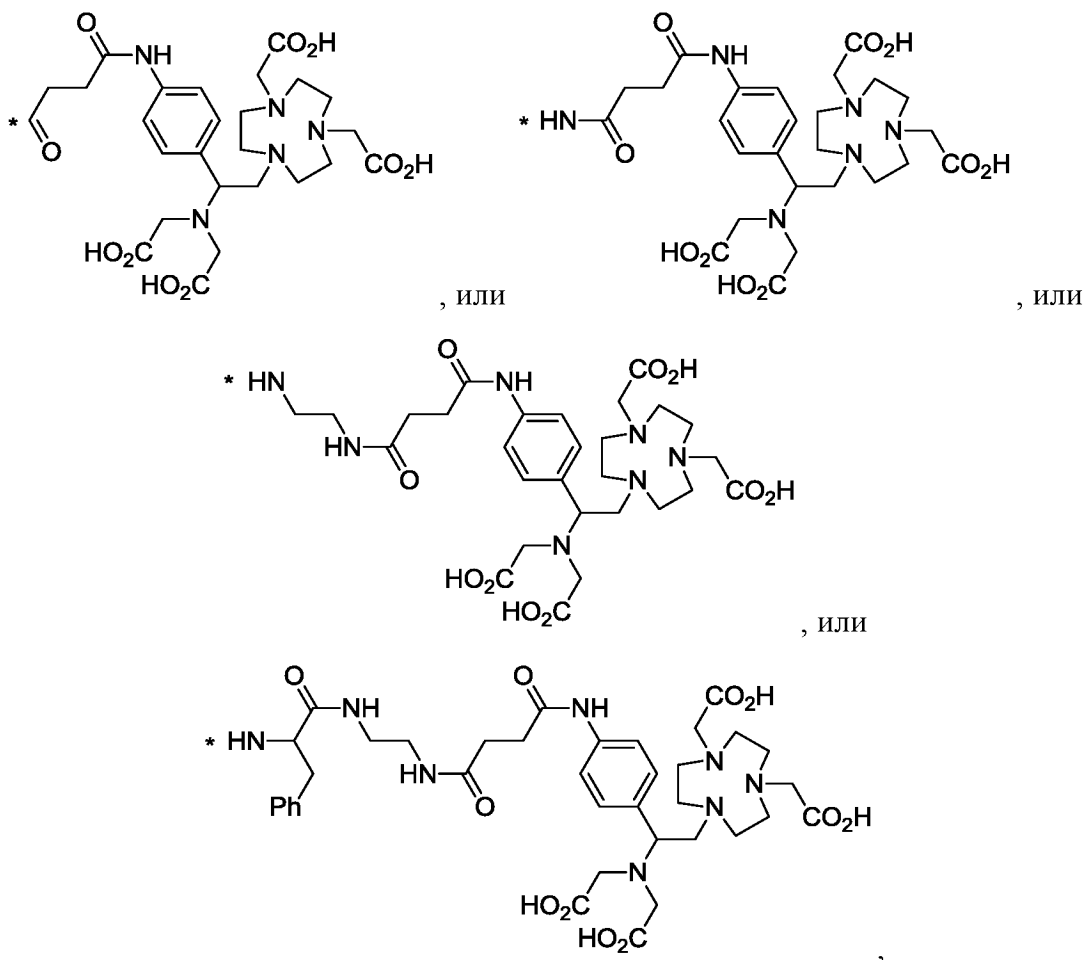
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Р имеет формулу:



или его производное, содержащее хелатированный металл.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:





или его производное, содержащее хелатированный металл.

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где радионуклид представляет собой позитронно-активный радионуклид.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где радионуклид представляет собой ион металла.

10 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где радионуклид представляет собой соль металла.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий галогенид алюминия, такой как фторид алюминия, хлорид алюминия, бромид алюминия или йодид алюминия.

15 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фторид алюминия.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий  $^{18}\text{F}$ -фторид алюминия.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий йодид алюминия.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий  $^{125}\text{I}$ -йодид алюминия.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион галлия.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион  $^{66}\text{Ga}$ .

5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион  $^{68}\text{Ga}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион циркония.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион  $^{89}\text{Zr}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион меди.

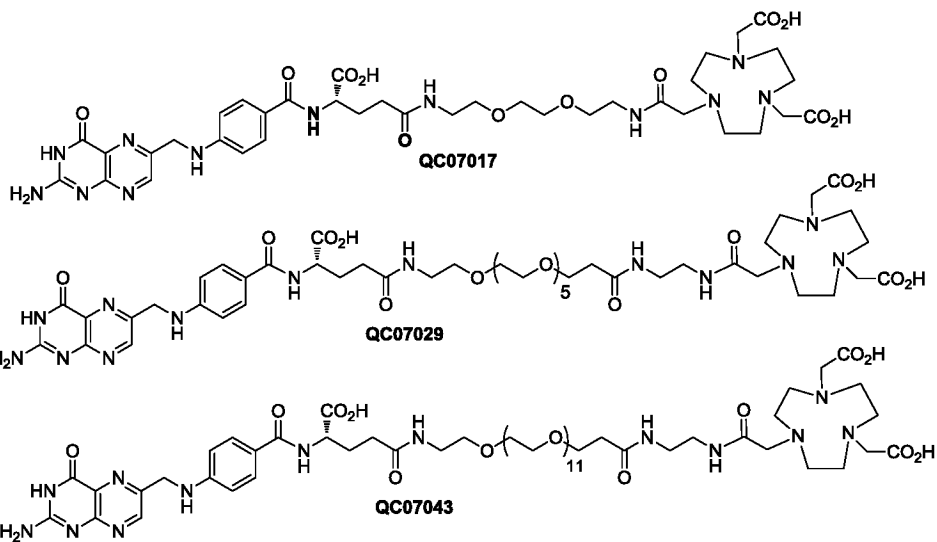
10 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион  $^{64}\text{Cu}$ .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где радионуклид представляет собой средство лучевой терапии, такое как йод, в том числе  $^{131}\text{I}$ , лютеций, в том числе  $^{177}\text{Lu}$ , иттрий, в том числе  $^{90}\text{Y}$ , стронций, в том числе  $^{89}\text{Sr}$ , самарий, в том числе  $^{153}\text{Sm}$ , и т. п., или содержащую средство лучевой терапии группу.

15 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион лютеция, такой как ион  $^{177}\text{Lu}$ .

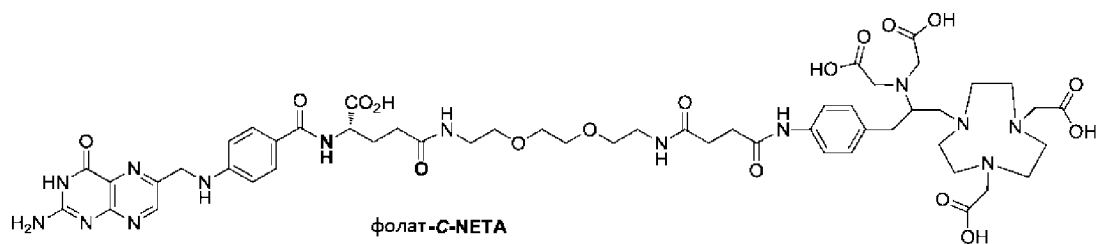
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий ион иттрия, такой как ион  $^{90}\text{Y}$ .

Конъюгат формул



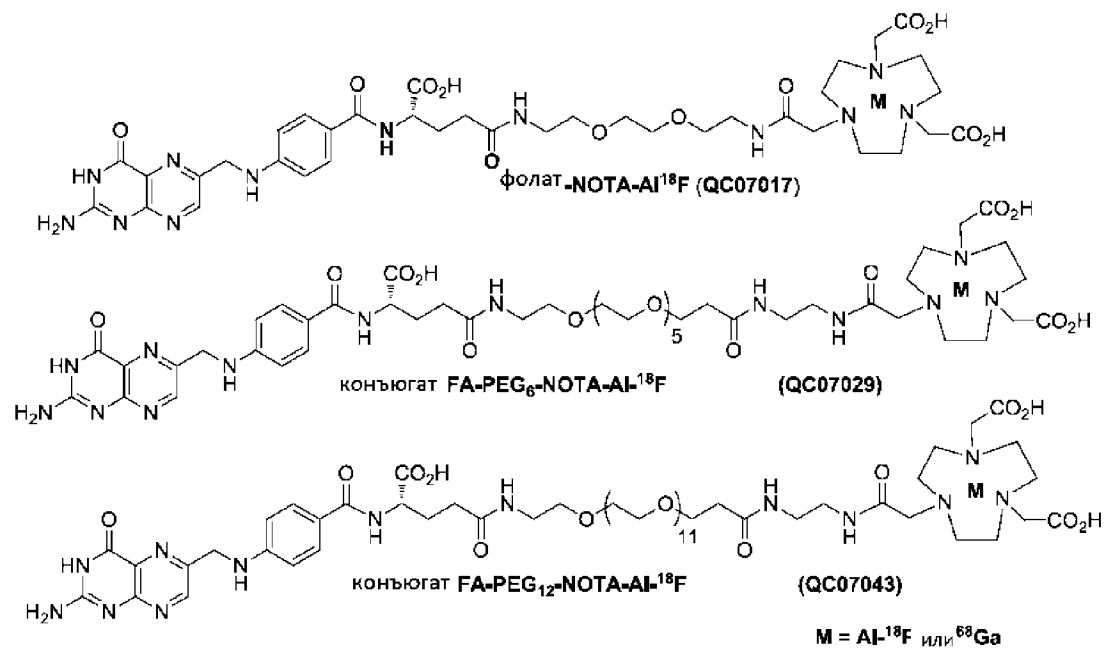
20

, ИЛИ



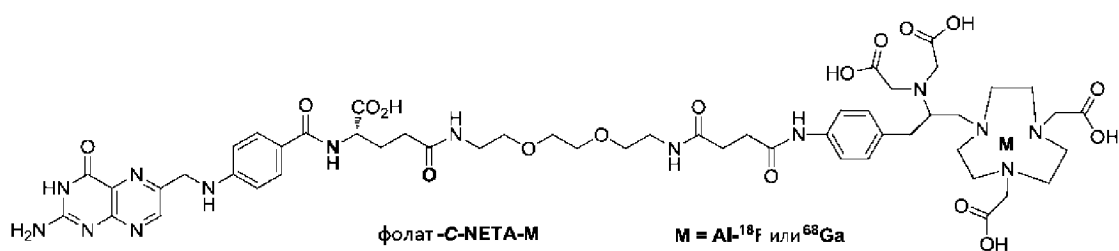
, или его фармацевтически приемлемая соль.

Конъюгат формул



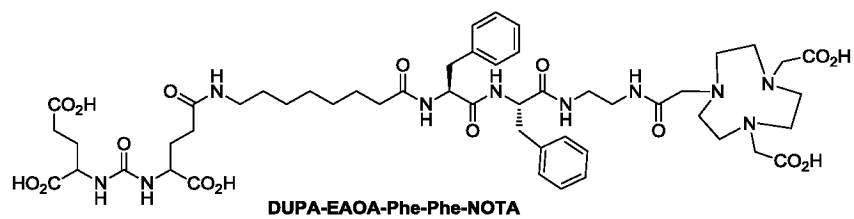
5

, или



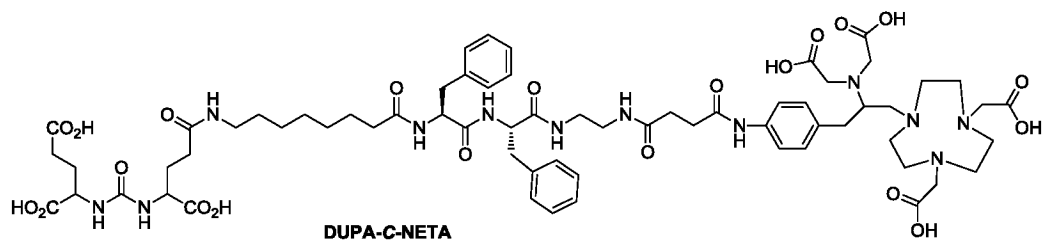
, или его фармацевтически приемлемая соль.

Конъюгат формул



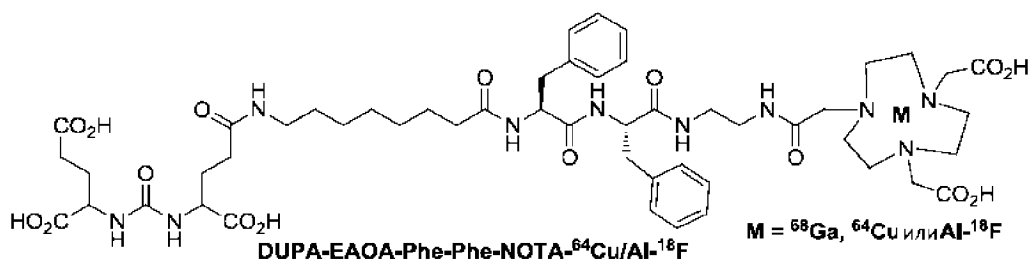
10

, или



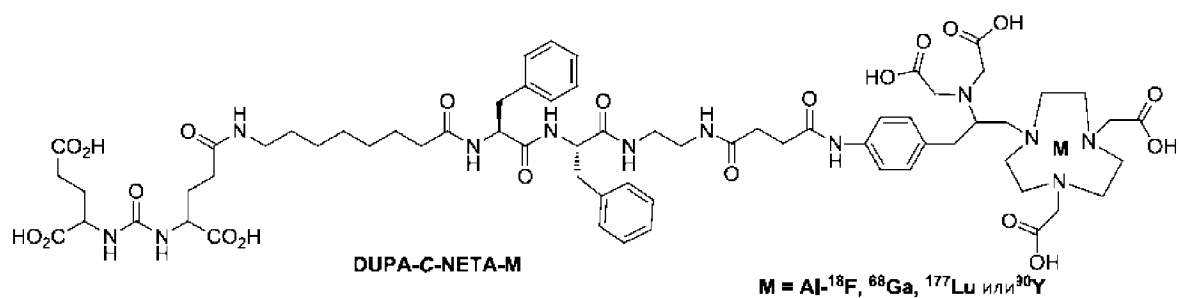
, или его фармацевтически приемлемая соль.

Конъюгат формул



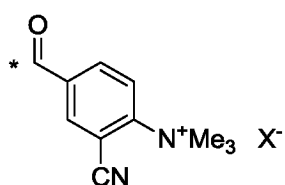
5

, или



, или его фармацевтически приемлемая соль.

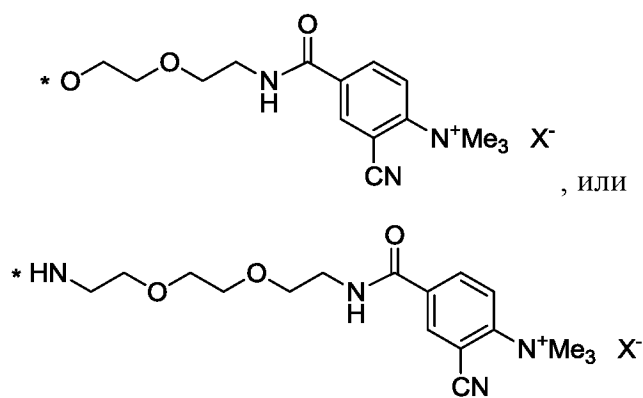
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Р имеет формулу:



10 где X<sup>-</sup> представляет собой основу конъюгата, представляющую собой кислоту, такую как трифторметансульфоновая кислота.

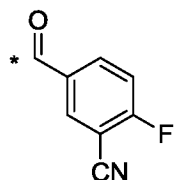
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:

20

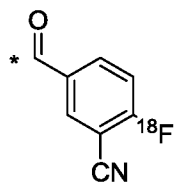


где  $X^-$  представляет собой основу конъюгата, представляющую собой кислоту, такую как трифторметансульфоновая кислота.

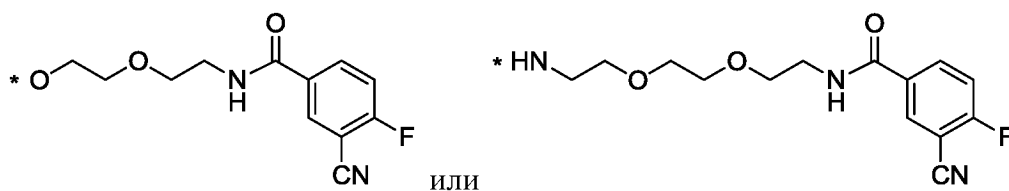
5 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R имеет формулу:



Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R имеет формулу:

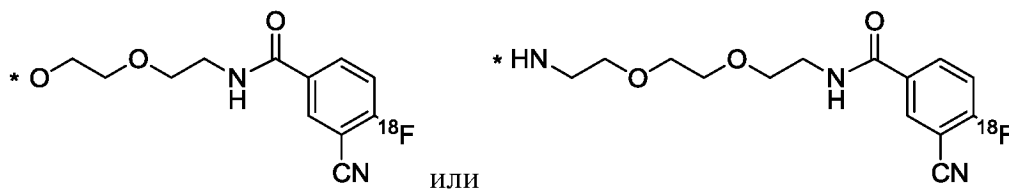


Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



10

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, имеющий формулу:



Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R имеет формулу  $*NH-C(CH_2OH)_3$ .

15 Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий фторид бора.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, содержащий  $^{18}F$ -фторид

бора.

Фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько конъюгатов по любому из предыдущих пунктов в комбинации с одним или несколькими носителями, разбавителями или наполнителями или их комбинацией.

5                   Композиция однократной дозы или стандартной лекарственной формы, содержащая диагностически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно в комбинации с одним или несколькими носителями, разбавителями или наполнителями или их комбинацией, для диагностирования и/или наблюдения заболеваний, вызванных популяцией  
10 патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание.

                    Композиция однократной дозы или стандартной лекарственной формы, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно в комбинации с одним или несколькими носителями, разбавителями или наполнителями или их комбинацией,  
15 для лечения заболеваний, вызванных популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание.

                    Композиция для диагностирования и/или наблюдения заболевания или болезненного состояния, вызванных по меньшей мере частично популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание, у животного-  
20 хозяина, причем композиция содержит диагностически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов; или фармацевтическая композиция, содержащая диагностически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащая один или несколько носителей, разбавителей или  
25 наполнителей или их комбинацию.

                    Композиция для лечения заболевания или болезненного состояния, вызванных по меньшей мере частично популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание, у животного-хозяина, причем композиция содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по  
30 любому из предыдущих пунктов; или фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащая один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию.

Способ диагностирования и/или наблюдения заболевания или болезненного состояния, вызванных по меньшей мере частично популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание, у животного-хозяина, причем способ включает стадию введения диагностически эффективного количества одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов или фармацевтической композиции, содержащей диагностически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащей один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию.

Способ лечения заболевания или болезненного состояния, вызванных по меньшей мере частично популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание, у животного-хозяина, причем способ включает стадию введения терапевтически эффективного количества одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащей один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию.

Применение одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов или фармацевтической композиции, содержащей один или несколько конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащей один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию, при изготовлении лекарственного препарата для диагностирования и/или наблюдения заболевания или болезненного состояния, вызванных по меньшей мере частично популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание, у животного-хозяина.

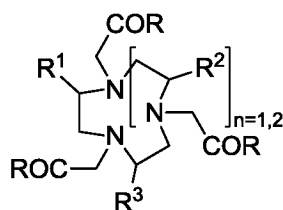
Применение одного или нескольких конъюгатов по любому из предыдущих пунктов или фармацевтической композиции, содержащей один или несколько конъюгатов по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащей один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или наблюдения заболевания или болезненного состояния, вызванных по меньшей мере частично популяцией патогенных клеток, таких как рак или воспалительное заболевание, у животного-хозяина.

Набор, содержащий один или несколько конъюгатов по любому из предыдущих пунктов или фармацевтическую композицию на их основе, необязательно дополнительно содержащую один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию; необязательный растворитель; необязательный реакционный контейнер и набор инструкций, для получения одного или нескольких радионуклидов и объединения одного или нескольких радионуклидов с одним или несколькими конъюгатами с получением средства визуализации, диагностического средства или терапевтического средства.

Набор, содержащий один или несколько конъюгатов по любому из предыдущих пунктов или фармацевтическую композицию на их основе, необязательно дополнительно содержащую один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию; необязательный растворитель; необязательный реакционный контейнер и набор инструкций, для получения одного или нескольких радионуклидов и объединения одного или нескольких радионуклидов с одним или несколькими конъюгатами с получением средства визуализации, диагностического средства или терапевтического средства.

Следует понимать, что в каждом случае, где соединение или химическая формула включает атом или положение, которые обозначены или включают (\*), (\*) указывает на то, что соединение или химическая формула представляет собой радикал со свободной валентностью при таком атоме или положении, а также, что такой атом или положение представляет собой место для прикрепления другого радикала.

В другом иллюстративном варианте осуществления конъюгат, композиция, однократная доза, способ, применение или набор в соответствии с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, содержат соединение формулы



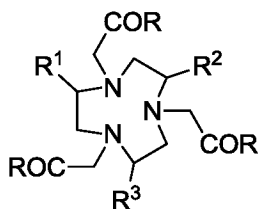
или его производное, содержащее хелатированный металл, или радикал, представляющий собой вышеуказанное, где каждый R в каждом случае независимо выбран с образованием карбоновой кислоты или ее соли, сложного эфира или амида, и каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из водорода и алкила, циклоалкила, арила,



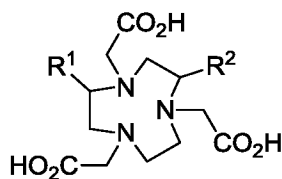
арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен.

В другом иллюстративном варианте осуществления конъюгат, композиция, однократная доза, способ, применение или набор в соответствии с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, содержат 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA) или ее производное, содержащее хелатированный металл; или радикал, представляющий собой вышеуказанное.

В другом иллюстративном варианте осуществления конъюгат, композиция, однократная доза, способ, применение или набор в соответствии с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, содержат соединение формулы



или его производное, содержащее хелатированный металл; или радикал, представляющий собой вышеуказанное, где каждый R в каждом случае независимо выбран с образованием карбоновой кислоты или ее соли, сложного эфира или амида, и каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из водорода и алкила, циклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен, такие как следующие иллюстративные соединения:



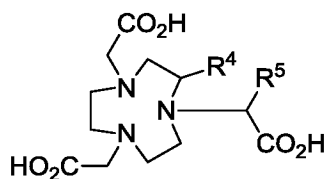
20

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	H
	H

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	H

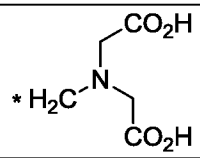
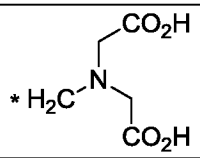
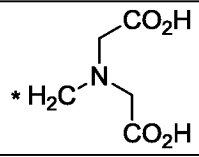
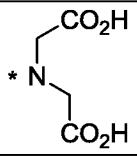
или соль карбоновой кислоты или ее карбоксамидное производное (CONH<sub>2</sub>), или радикал в соответствии с вышеуказанным; или их производное, содержащее хелатированный металл.

- 5 В другом иллюстративном варианте осуществления конъюгат, композиция, однократная доза, способ, применение или набор в соответствии с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, содержат соединение формулы



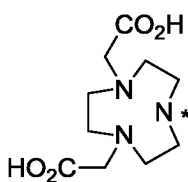
- 10 или его производное, содержащее хелатированный металл; или радикал, представляющий собой вышеуказанное, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> выбраны из водорода и алкила,

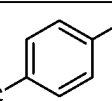
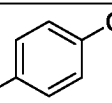
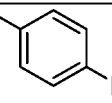
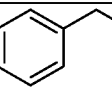
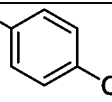
циклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен, такие как следующие иллюстративные соединения:

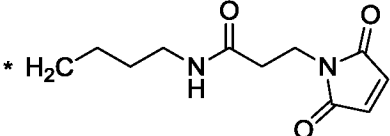
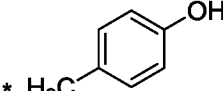
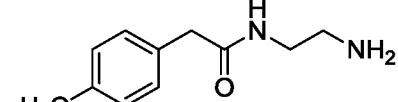
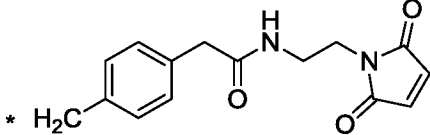
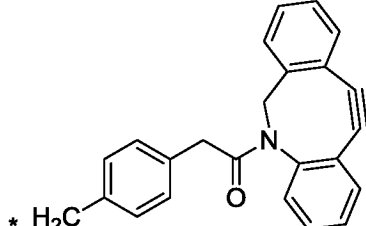
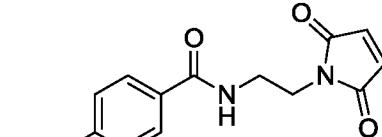
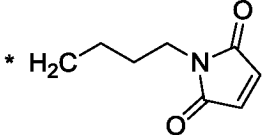
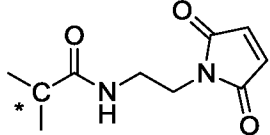
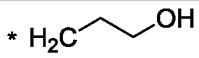
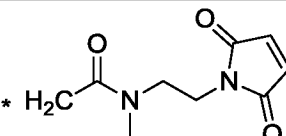
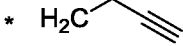
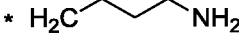
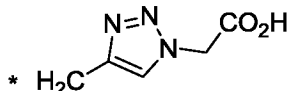
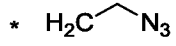
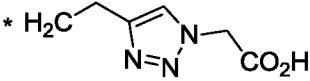
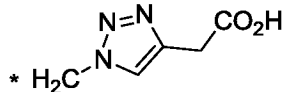
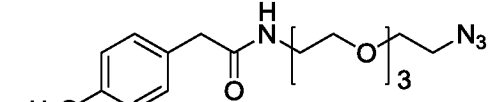
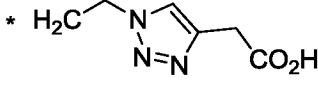
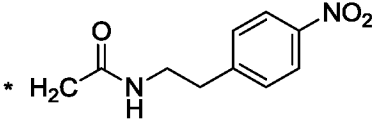
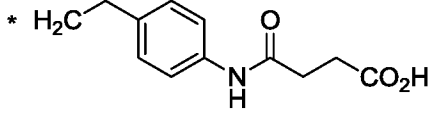
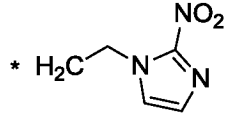
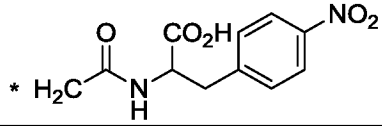
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
	
	

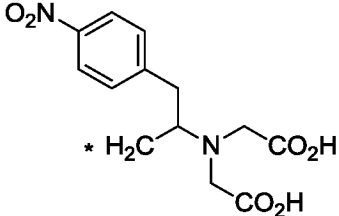
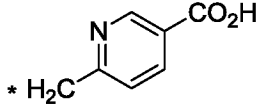
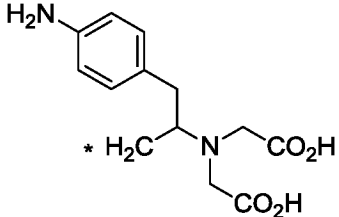
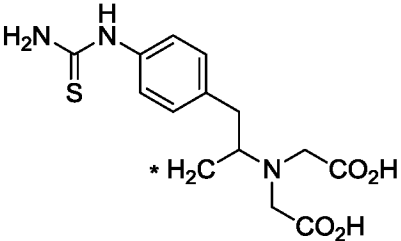
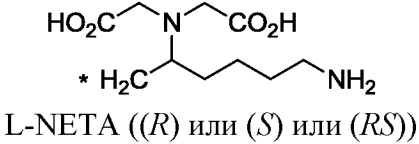
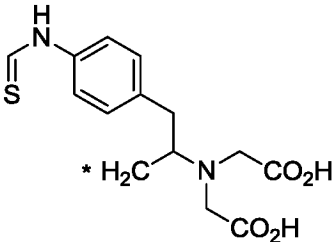
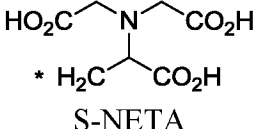
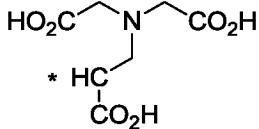
5 или соль карбоновой кислоты или ее карбоксамидное производное (CONH<sub>2</sub>), или радикал в соответствии с вышеуказанным; или их производное, содержащее хелатированный металл.

10 В другом иллюстративном варианте осуществления конъюгат, композиция, однократная доза, способ, применение или набор в соответствии с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, содержат соединение формулы



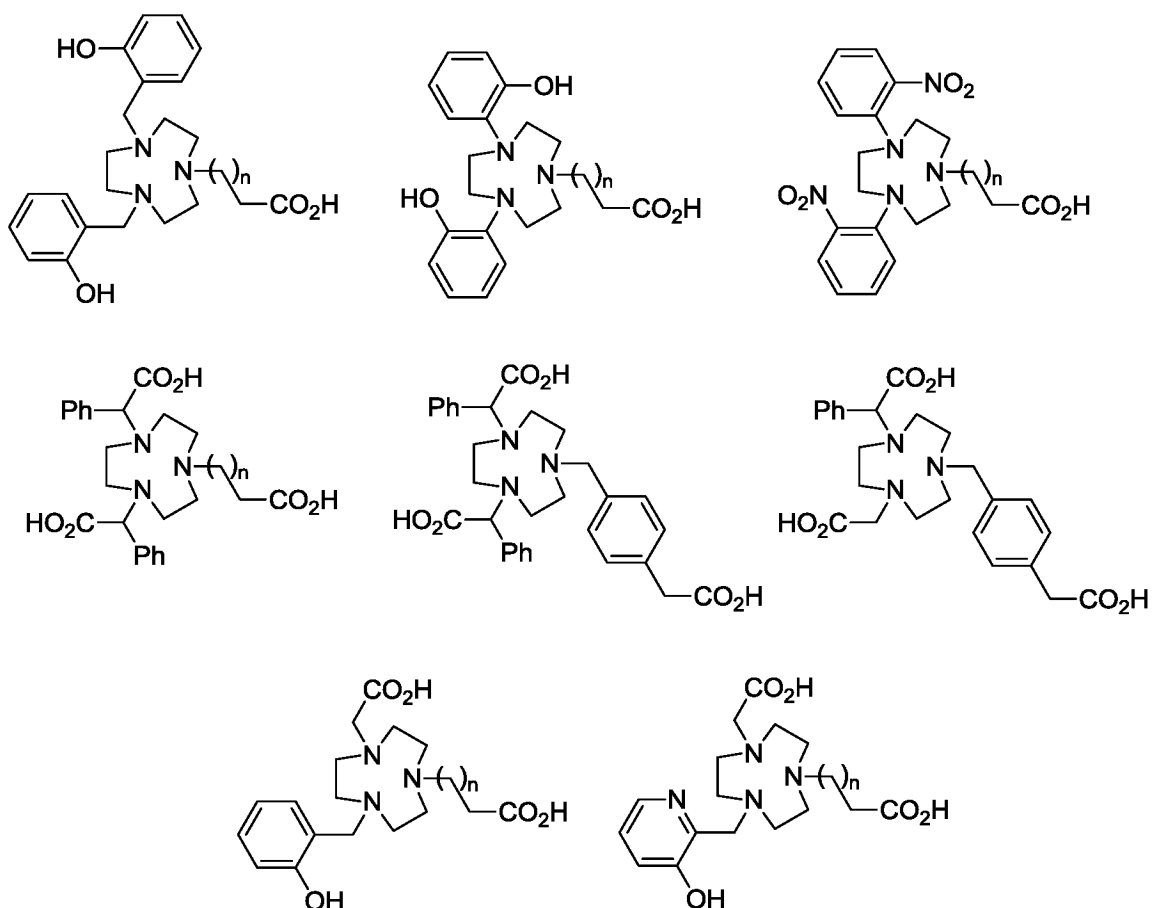
<p>* H<sub>2</sub>C-CO<sub>2</sub>H NOTA</p>	<p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H</p>
<p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H NODA-HA</p>	<p>CO<sub>2</sub>H * H<sub>2</sub>C-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H</p>
<p>NO<sub>2</sub> * H<sub>2</sub>C-</p> <p>NODA-MPN</p>	<p>* HC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H CO<sub>2</sub>H</p>
<p>CO<sub>2</sub>H * H<sub>2</sub>C-</p> <p>NODA-MBA</p>	<p>* H<sub>2</sub>C-</p> <p>NODA-EPN</p>
<p>* H<sub>2</sub>C-</p> <p>NODA-MPAA</p>	<p>* H<sub>2</sub>C-</p> <p>NODA-EBA</p>

 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-BAEM</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH</p> <p>NODA-MPH</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-MPAED</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-MPAEM</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-MBEM</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-MBEM</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-BM</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-EA</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-OH</p> <p>NODA-EA</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-BA</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-бутин</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-BA</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-EA</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-BA</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-EA</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>NODA-BA</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></p> <p>NODA-MPAPEG<sub>3</sub>N<sub>3</sub></p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-EPA-сукцинил</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-EPA-сукцинил</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-EPA-сукцинил</p>
 <p>* H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-EA</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>NODA-EPA-сукцинил</p>

 <p><math>\text{O}_2\text{N}</math>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H</p> <p>* H<sub>2</sub>C</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C</p>
 <p><math>\text{H}_2\text{N}</math>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H</p> <p>* H<sub>2</sub>C</p> <p>C-NETA</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C</p>
 <p>HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></p> <p>* H<sub>2</sub>C</p> <p>L-NETA ((<i>R</i>) или (<i>S</i>) или (<i>RS</i>))</p>	 <p>* H<sub>2</sub>C</p>
 <p>HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H</p> <p>* H<sub>2</sub>C</p> <p>S-NETA</p>	 <p>* HC</p>

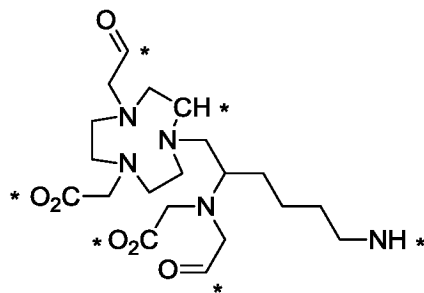
или соль карбоновой кислоты или ее карбоксаимидное производное (CONH<sub>2</sub>), или радикал в соответствии с вышеуказанным; или их производное, содержащее хелатированный металл.

- 5 В другом иллюстративном варианте осуществления конъюгат, композиция, однократная доза, способ, применение или набор в соответствии с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, содержат соединение, выбранное из формул



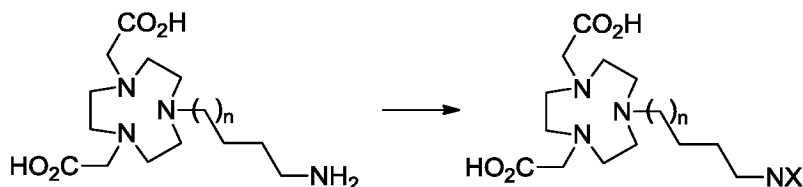
или соль карбоновой кислоты или ее карбоксамидное производное ( $\text{CONH}_2$ ), или радикал в соответствии с вышеуказанным, где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6; или их производное, содержащее хелатированный металл.

Применяемый в настоящем документе термин “радикал” в целом относится к соединению или фрагменту химического вещества со свободной валентностью, которые образуются после удаления атома водорода или гидроксильной группы из карбоновой кислоты. Например, следующие радикалы могут быть образованы из L-NETA

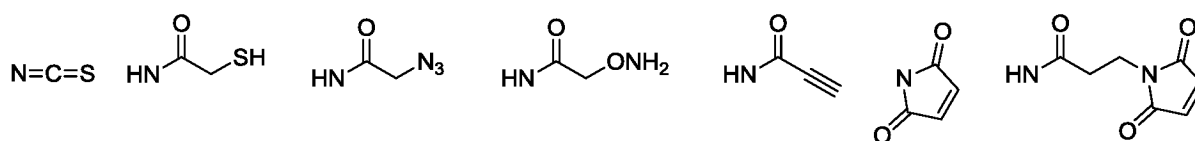


где каждый (\*) при атоме представляет собой свободную валентность для прикрепления линкера и/или средства нацеливания.

Следует понимать, что вышеуказанные соединения и их радикалы могут быть дополнительно функционализированы с прикреплением реакционноспособных групп для последующего прикрепления линкеров и/или групп нацеливания. В качестве иллюстрации, в настоящем документе описываются следующие реакционноспособные промежуточные соединения:

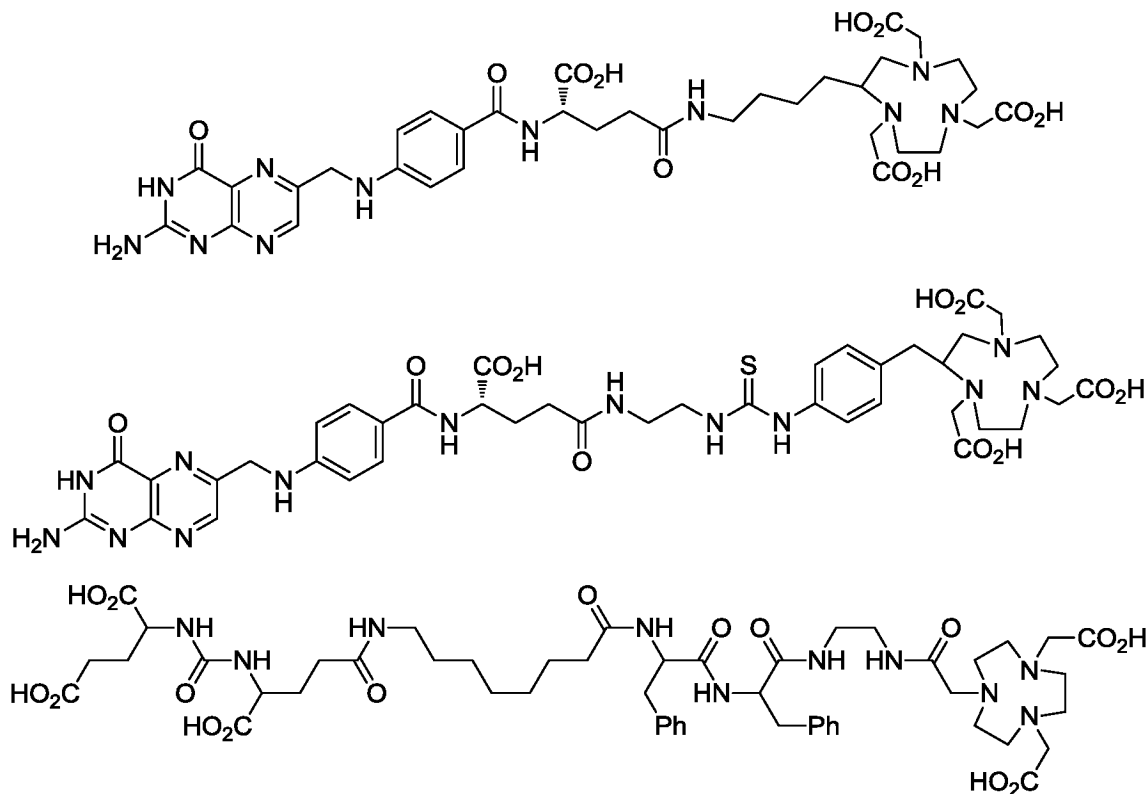


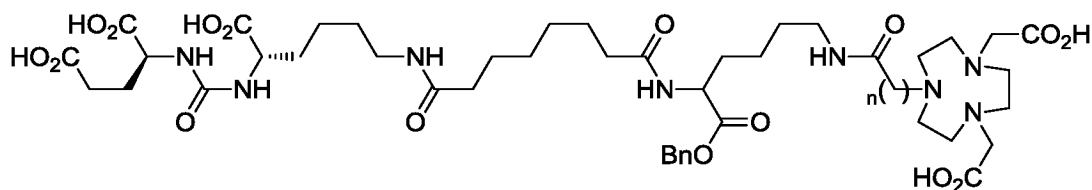
где  $n$  равняется 0 или 1, и  $NX$  представляет собой



и т. п.

Следует понимать, что следующие соединения и их хелаты металлов не являются конъюгатами в соответствии с настоящим изобретением:





где n равняется 1 или 3.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько хиральных центров или могут иметь возможность иным образом существовать в виде множества стереоизомеров. Следует понимать, что в одном варианте осуществления, настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, не ограничивается каким-либо конкретным стереохимическим условием, и что соединения и композиции, способы, применения и лекарственные препараты, которые их включают, могут быть оптически чистыми или могут представлять собой любую разновидность стереоизомерных смесей, в том числе рацемических и других смесей энантиомеров, другие смеси диастереомеров и т. п. Также следует понимать, что такие смеси стереоизомеров могут включать одну стереохимическую конфигурацию в одном или нескольких хиральных центрах, при этом они могут включать смеси стереохимических конфигураций в одном или нескольких других хиральных центрах.

Аналогично, соединения, описанные в настоящем документе, могут включать геометрические центры, такие как цис-, транс-, E- и Z-двойные связи. Следует понимать, что в другом варианте осуществления настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, не ограничивается любым конкретным условием относительно геометрического изомера, и что соединения и композиции, способы, применения и медицинские препараты, в которые они включены, могут быть чистыми или могут представлять собой любой из целого ряда смесей геометрических изомеров. Также следует понимать, что такие смеси геометрических изомеров могут включать одну конфигурацию по одной или нескольким двойным связям, при этом они могут включать смеси геометрических структур по одной или нескольким другим двойным связям.

Применяемый в настоящем документе термин “алкил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена. Каждый из применяемых в настоящем документе терминов “алкенил” и “алкинил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена, и включает по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь, соответственно. Следует понимать, что алкинил может также включать одну или несколько двойных связей. Следует также понимать, что в



определенных вариантах осуществления алкил преимущественно имеет ограниченную длину, в том числе  $C_1-C_{24}$ ,  $C_1-C_{12}$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$  и  $C_1-C_4$ . В качестве иллюстрации, такие алкильные группы с особенно ограниченной длиной, в том числе  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$  и  $C_1-C_4$ , могут быть названы как низший алкил. Следует также понимать, что в определенных вариантах осуществления каждый из алкенила и/или алкинила может преимущественно иметь ограниченную длину, в том числе  $C_2-C_{24}$ ,  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$  и  $C_2-C_4$ . В качестве иллюстрации, такие алкенильные и/или алкинильные группы с особенно ограниченной длиной, в том числе  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$  и  $C_2-C_4$ , могут быть названы как низший алкенил и/или алкинил. Следует отметить в настоящем документе, что более короткие алкильные, алкенильные и/или алкинильные группы могут придавать соединению меньшую липофильность, и они, таким образом, будут характеризоваться отличающимся фармакокинетическим поведением. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкила относится к алкилу, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшему алкилу. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкенила относится к алкенилу, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшему алкенилу. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкинила относится к алкинилу, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшему алкинилу. Иллюстративные алкильные, алкенильные и алкинильные группы представляют собой, без ограничения, метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, пентильную, 2-пентильную, 3-пентильную, неопентильную, гексильную, гептильную, октильную и т. п., и соответствующие группы, содержащие одну или несколько двойных и/или тройных связей, или их комбинацию.

Применяемый в настоящем документе термин “алкилен” включает бивалентную цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена. Применяемый в настоящем документе термины “алкенилен” и “алкинилен” включают бивалентную цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена и включает по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь, соответственно. Следует понимать, что алкинилен может также включать одну или несколько двойных связей. Следует также

понимать, что в определенных вариантах осуществления алкилен преимущественно имеет ограниченную длину, в том числе  $C_1-C_{24}$ ,  $C_1-C_{12}$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$  и  $C_1-C_4$ . В качестве иллюстрации, такие алкиленовые группы с особенно ограниченной длиной, в том числе  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$  и  $C_1-C_4$ , могут быть названы как низший алкилен. Следует также

5 понимать, что в определенных вариантах осуществления каждый из алкенилена и/или алкинилена может преимущественно иметь ограниченную длину, в том числе  $C_2-C_{24}$ ,  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$  и  $C_2-C_4$ . В качестве иллюстрации, такие алкениленовые и/или алкиниленовые группы с особенно ограниченной длиной, в том числе  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$  и  $C_2-C_4$ , могут быть названы как низший алкенилен и/или алкинилен. Следует отметить в

10 настоящем документе, что более короткие алкиленовые, алкениленовые и/или алкиниленовые группы могут придавать соединениям меньшую липофильность, и они, таким образом, будут характеризоваться отличающимся фармакокинетическим поведением. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанного в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкилена,

15 алкенилена и алкинилена относится к алкилену, алкенилену и алкинилену, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшим алкилену, алкенилену и алкинилену. Иллюстративными алкильными группами являются, без ограничения, метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентилен, 1,2-пентилен, 1,3-пентилен, гексилен, гептилен, октилен и т. п.

20 Применяемый в настоящем документе термин “линкер” включает цепь атомов, которые соединяют две или более функциональных частей молекулы с образованием конъюгата. В качестве иллюстрации, цепь атомов выбирают из C, N, O, S, Si и P, или C, N, O, S и P, или C, N, O и S. Цепь атомов ковалентно связывает различные функциональные средства конъюгата, такие как средства нацеливания,

25 лекарственных средства, диагностические средства, средства визуализация и т. п. Линкер может иметь различную длину, например, в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 100 атомов в непрерывном скелете. Атомы, применяемые в образовании линкера, могут объединяться всеми релевантными с химической точки зрения способами, как, например, цепи атомов углерода, образующие алкиленовые,

30 алкениленовые и алкиниленовые группы и т. п.; цепи атомов углерода и кислорода, образующие простые эфиры, полиоксиалкиленовые группы или при объединении с карбонильными группами, образующими сложные эфиры и карбонаты, и т. п.; цепи атомов углерода и азота, образующие амины, имины, полиамины, гидразины,

гидразоны или при объединении с карбонильными группами, образующие амиды, мочевины, семикарбазиды, карбазиды и т.п.; цепи атомов углерода, азота и кислорода, образующие алкоксоамины, алкоксиламины или при объединении с карбонильными группами образующие уретаны, аминокислоты, ацилоксиламины, гидроксаминовые кислоты и т. п.; а также многие другие. Кроме того, следует понимать, что атомы, образующие цепь в каждом из вышеупомянутых иллюстративных вариантов осуществления, могут быть либо насыщенными, либо ненасыщенными, таким образом, образующими одинарные, двойные или тройные связи, так что, например, радикалами, которые включаются в линкер, могут быть алканы, алкены, алкины, имины и т. п.

Кроме того, следует понимать, что атомы, образующие линкер, также могут циклизоваться друг с другом или могут быть частью циклической структуры с образованием бивалентных циклических структур, которые образуют линкер, в том числе циклоалканы, простые циклические эфиры, циклические амины и другие гетероциклы, арилены, гетероарилены и т. п. в линкере. В случае последнего расположения, следует понимать, что длину линкера можно определять по любому пути через одну или несколько циклических структур. В качестве иллюстрации, длина линкера определяется по самому короткому пути через каждую из циклических структур. Следует понимать, что линкеры необязательно могут быть замещены по любой одной или несколькими из свободных валентностей вдоль цепи атомов, например, необязательными заместителями на любом из атомов углерода, азота, кремния или фосфора. Также следует понимать, что линкер может соединять две или несколько функциональных частей молекулы с образованием конъюгата по любой свободной валентности, и не является необходимым, чтобы любая из двух или более функциональных частей молекулы, образующей конъюгат, присоединялась на любом явном конце линкера.

Применяемый в настоящем документе термин “циклоалкил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена, где по меньшей мере часть цепи является циклической. Следует понимать, что циклоалкилалкил является разновидностью циклоалкила. Следует понимать, что циклоалкил может быть полициклическим. Иллюстративный циклоалкил включает без ограничения циклопропил, циклопентил, циклогексил, 2-метилциклопропил, циклопентилэт-2-ил, адамантил и т. п. Применяемый в настоящем документе термин “циклоалкенил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена и включает по

меньшей мере одну двойную связь, где по меньшей мере часть цепи является циклической. Следует понимать, что одна или несколько двойных связей могут быть в циклической части циклоалкенила и/или нециклической части циклоалкенила. Следует понимать, что каждый из циклоалкенилалкила и циклоалкилалкенила является

5 разновидностью циклоалкенила. Следует понимать, что циклоалкил может быть полициклическим. Иллюстративный циклоалкенил включает без ограничения циклопентенил, циклогексилэтен-2-ил, циклогептенилпропенил и т. п. Следует также понимать, что цепь, образующая циклоалкил и/или циклоалкенил, преимущественно, имеет ограниченную длину, в том числе C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Следует

10 отметить в настоящем документе, что более короткие алкильные и/или алкенильные цепи, образующие циклоалкил и/или циклоалкенил, соответственно, могут придавать соединениям меньшую липофильность, и они, таким образом, будут характеризоваться отличающимся фармакокинетическим поведением.

Применяемый в настоящем документе термин “гетероалкил” включает

15 цепь атомов, которая включает как атомы углерода, так и по меньшей мере один гетероатом и необязательно разветвлена. Иллюстративные гетероатомы включают азот, кислород и серу. В определенных вариациях иллюстративные гетероатомы также включают фосфор и селен. Применяемый в настоящем документе термин “циклогетероалкил”, в том числе гетероциклил и гетероцикл, включает цепь атомов,

20 которая включает как атомы углерода, так и по меньшей мере один гетероатом, такая как гетероалкил, и необязательно разветвлена, при этом по меньшей мере часть цепи является циклической. Иллюстративные гетероатомы включают азот, кислород и серу. В определенных вариациях иллюстративные гетероатомы также включают фосфор и селен. Иллюстративный циклогетероалкил включает без ограничения тетрагидрофурил,

25 пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил, хинуклидинил и т. п.

Применяемый в настоящем документе термин “арил” включает моноциклические и полициклические ароматические карбоциклические группы, каждая из которых может быть необязательно замещена. Иллюстративные

30 ароматические карбоциклические группы, описанные в настоящем документе, включают без ограничения фенил, нафтил и т. п. Применяемый в настоящем документе термин “гетероарил” включает ароматические гетероциклические группы, каждая из которых может быть необязательно замещена. Иллюстративные ароматические

гетероциклические группы включают без ограничения пиридинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, тетразинил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, тиенил, пиазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил и т. п.

Применяемый в настоящем документе термин "необязательно замещенный" включает замещение атомов водорода другими функциональными группами в радикале, который необязательно замещен. Такие другие функциональные группы, в качестве иллюстрации, включают без ограничения amino, гидроксил, галоген, тиол, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро, сульфоновые кислоты и их производные, карбоновые кислоты и их производные и т. п. В качестве иллюстрации, любые из amino, гидроксила, тио, алкила, галогеналкила, гетероалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилгетероалкила и/или сульфоновой кислоты необязательно замещены.

Применяемые в настоящем документе термины "необязательно замещенный арил" и "необязательно замещенный гетероарил" включают замещение атомов водорода другими функциональными группами в ариле или гетероариле, которые необязательно замещены. Такие другие функциональные группы, также называемые в настоящем документе заместители арила, в качестве иллюстрации, включают без ограничения amino, гидрокси, галоген, тио, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро, сульфоновые кислоты и их производные, карбоновые кислоты и их производные и т. п. В качестве иллюстрации, любые из amino, гидрокси, тио, алкила, галогеналкила, гетероалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилгетероалкила и/или сульфоновой кислоты необязательно замещены.

Иллюстративные заместители включают, без ограничения, радикал  $(\text{CH}_2)_x\text{Z}^x$ , где  $x$  представляет собой целое число 0-6, и  $\text{Z}^x$  выбран из галогена, гидрокси, алканоилокси, в том числе  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алканоилокси, необязательно замещенного ароилокси, алкила, в том числе  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила, алкокси, в том числе  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси, циклоалкила, в том числе  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила, циклоалкокси, в том числе  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкокси, алкенила, в том числе  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенила, алкинила, в том числе  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкинила, галогеналкила, в том

числе C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, галогеналкокси, в том числе C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, галогенциклоалкила, в том числе C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>галогенциклоалкила, галогенциклоалкокси, в том числе C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>галогенциклоалкокси, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)амино, алкилкарбониламино, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)алкилкарбониламино, 5 аминоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламиноалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)аминоалкила, алкилкарбониламиноалкила, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)алкилкарбониламиноалкила, циано и нитро; или Z<sup>X</sup> выбран из CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> и CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, где каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.

10                   Следует понимать, что в каждом случае, раскрытом в настоящем документе, упоминание диапазона целых чисел для любой переменной включает упоминаемый диапазон, каждый отдельный член в диапазоне и каждый возможный поддиапазон для этой переменной. Например, упоминание, что n представляет собой 15 целое число от 0 до 8, описывает этот диапазон, отдельные и выбираемые значения 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, как, например, n равняется 0, или n равняется 1, или n равняется 2 и т. д. Кроме того, упоминание, что n представляет собой целое число от 0 до 8 также описывает абсолютно все поддиапазоны, каждый из которых может служить 20 основанием для дополнительного варианта осуществления, как, например, n представляет собой целое число от 1 до 8, от 1 до 7, от 1 до 6, от 2 до 8, от 2 до 7, от 1 до 3, от 2 до 4 и т. д.

                  Применяемый в настоящем документе термин “композиция” обычно относится к любому продукту, содержащему определенные ингредиенты в определенных количествах, а также к любому продукту, который получают, непосредственно или опосредованно, в результате комбинаций определенных 25 ингредиентов в определенных количествах. Следует понимать, что композиции, описанные в настоящем документе, могут быть получены из выделенных соединений, описанных в настоящем документе, или из солей, растворов, гидратов, сольватов и других форм соединений, описанных в настоящем документе. Следует отметить, что определенные функциональные группы, такие как гидроксиды, аминогруппы и подобные, 30 образуют комплексы и/или координационные соединения с водой и/или различными растворителями в различных физических формах соединений. Следует также понимать, что композиции могут быть получены из различных аморфных, неаморфных, частично кристаллических, кристаллических и/или других морфологических форм соединений,

описанных в настоящем документе. Следует также понимать, что композиции могут быть получены из различных гидратов и/или сольватов соединений, описанных в настоящем документе. Соответственно, такие фармацевтические композиции, в которых упомянуты соединения, описанные в настоящем документе, следует понимать как включающие каждую или любую комбинацию различных морфологических форм и/или сольватных или гидратных форм соединений, описанных в настоящем документе.

В качестве иллюстрации, композиции могут включать один или несколько носителей, разбавителей и/или наполнителей. Соединения, описанные в настоящем документе, или композиции, содержащие их, могут быть составлены в диагностически или терапевтически эффективном количестве в любой традиционной лекарственной форме, пригодной для способов, описанных в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, или композиции, содержащие их, в том числе такие составы, можно вводить при помощи широкого спектра традиционных путей для способов, описанных в настоящем документе, и большого разнообразия форматов дозировок, с использованием известных процедур (в общем см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21<sup>st</sup> ed., 2005)).

Применяемый в настоящем документе термин “диагностически эффективное количество” относится к такому количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в системе тканей у животного или человека, что определяет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, которая предусматривает диагностирование или наблюдение симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют. Иллюстративные диагностически эффективные количества конъюгата, подлежащего введению животному-хозяину, включают от приблизительно 1 пг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от 1 нг/кг до приблизительно 10 мг/кг, или от приблизительно 10 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг, или от приблизительно 100 мкг/кг до приблизительно 500 мкг/кг.

Применяемый в настоящем документе термин “терапевтически эффективное количество” относится к такому количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в системе тканей у животного или человека, что определяет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, которая предусматривает облегчение

симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют. В одном аспекте терапевтически эффективное количество представляет собой такое количество, с помощью которого возможно лечение или облегчение заболевания или симптомов заболевания при приемлемом отношении польза/риск, применяемом к любому терапевтическому лечению. Однако, следует понимать, что общее за сутки применение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может быть определено лечащим врачом в рамках тщательной медицинской оценки. Конкретный терапевтически-эффективный уровень дозы для любого определенного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе нарушения, которое подлежит лечению, и тяжести нарушения; активности конкретного применяемого соединения; конкретной применяемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания пациента; времени введения, пути введения и скорости экскреции конкретного применяемого соединения; длительности лечения; лекарственных средств, применяемых в комбинации или случайно с конкретным применяемым соединением; и подобных факторов, хорошо известных исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, специализирующемуся в данной области. Иллюстративные терапевтически эффективные количества конъюгата, подлежащего введению животному-хозяину, включают от приблизительно 1 пг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от 1 нг/кг до приблизительно 10 мг/кг, или от приблизительно 10 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг, или от приблизительно 100 мкг/кг до приблизительно 500 мкг/кг.

Термин “введение”, как применяется в настоящем документе, включает все средства введения соединений и композиций, описанных в настоящем документе, животному-хозяину, в том числе без ограничения пероральным (po), внутривенным (iv), внутримышечным (im), подкожным (sc), трансдермальным, ингаляционным, буккальным, окулярным, сублингвальным, вагинальным, ректальным и т. п. Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в стандартных лекарственных формах и/или составах, содержащих традиционные нетоксичные, фармацевтически-приемлемые носители, вспомогательные средства и/или среды.

Применяемый в настоящем документе термин “аминокислота” обычно относится к бета, гамма и более длинным аминокислотам, таким как аминокислоты формулы:

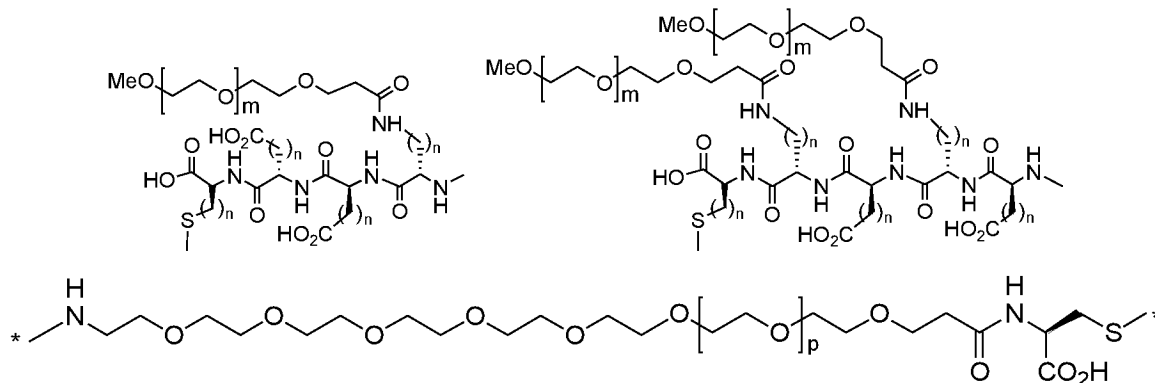




- где R представляет собой водород, алкил, ацил или подходящую защитную группу азота, R' и R'' представляют собой водород или заместитель, каждый из которых независимо выбран в каждом случае, и q представляет собой целое число, такое как 1, 2, 3, 4 или 5. В качестве иллюстрации, R' и/или R'' независимо представляют собой, без ограничения, водород или боковые цепи, присутствующие во встречающихся в природе аминокислотах, такие как метил, бензил, гидроксиметил, тиометил, карбоксил, карбоксилметил, гуанидинопропил и т. п. и их производные и защищенные производные. Вышеописанная формула включает все стереоизомерные вариации.
- 10 Например, аминокислота может быть выбрана из аланина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, цистеина, глутаминовой кислоты, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, глутамина, аргинина, серина, треонина, валина, триптофана, тирозина и орнитина и т. п.

- Следует понимать, что в каждом случае, раскрытом в настоящем документе, упоминание диапазона целых чисел для любой переменной включает упоминаемый диапазон, каждый отдельный член в диапазоне и каждый возможный поддиапазон для этой переменной. Например, упоминание, что n представляет собой целое число от 0 до 8, описывает этот диапазон, отдельные и выбираемые значения 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, как, например, n равняется 0, или n равняется 1, или n равняется 2 и т. д.
- 20 Кроме того, упоминание, что n представляет собой целое число от 0 до 8 также описывает абсолютно все поддиапазоны, каждый из которых может служить основанием для дополнительного варианта осуществления, как, например, n представляет собой целое число от 1 до 8, от 1 до 7, от 1 до 6, от 2 до 8, от 2 до 7, от 1 до 3, от 2 до 4 и т. д.

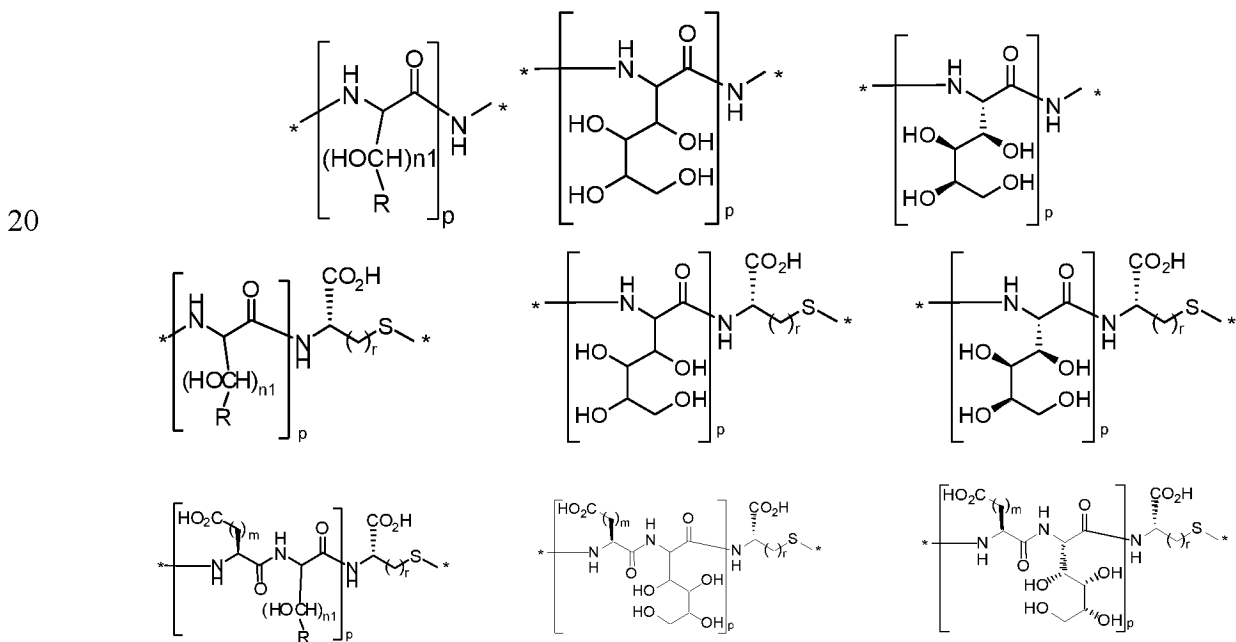
- 25 В другом варианте осуществления линкеры, описанные в настоящем документе, включают полиэфир, например, линкеры следующих формул:



где  $m$  в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 8;  $p$  представляет собой целое число, выбранное из от 1 до приблизительно 10; и  $n$  в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте  $m$  в каждом случае независимо равняется от 1 до приблизительно 3. В другом аспекте  $n$  в каждом случае равняется 1. В другом аспекте  $p$  в каждом случае независимо равняется от 4 до приблизительно 6. В качестве иллюстрации, полипропиленовые полиэфиры, соответствующие вышеуказанным, описываются в настоящем документе и могут быть включены в конъюгаты в качестве линкеров. Кроме того, следует отметить, что смешанные полиэтиленовые и полипропиленовые полиэфиры могут включаться в конъюгаты в качестве линкеров. Кроме того, в настоящем документе описываются циклические вариации вышеуказанных полиэфирных соединений, таких как включающие тетрагидрофуранил, 1,3-диоксаны, 1,4-диоксаны и т. п.

В другом варианте осуществления линкеры, описанные в настоящем документе, включают множество гидроксильных функциональных групп, например, линкеры, которые включают моносахариды, олигосахариды, полисахариды и т. п. Следует понимать, что линкеры, содержащие полигидроксил, содержат множество групп  $-(CROH)$ , где  $R$  представляет собой водород или алкил.

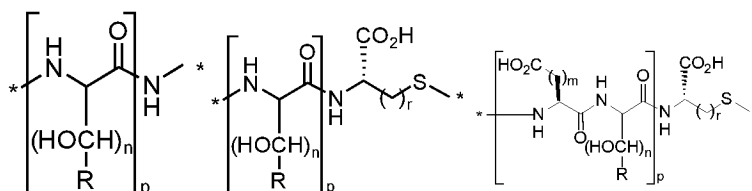
В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:



где  $R$  представляет собой  $H$ , алкил, циклоалкил или арилалкил;  $m$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 3;  $n1$  представляет собой целое число от 1 до

приблизительно 5 или  $n1$  представляет собой целое число от 2 до приблизительно 5,  $p$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и  $r$  выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте целое число  $n$  равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число  $p$  равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число  $r$  равняется 1.

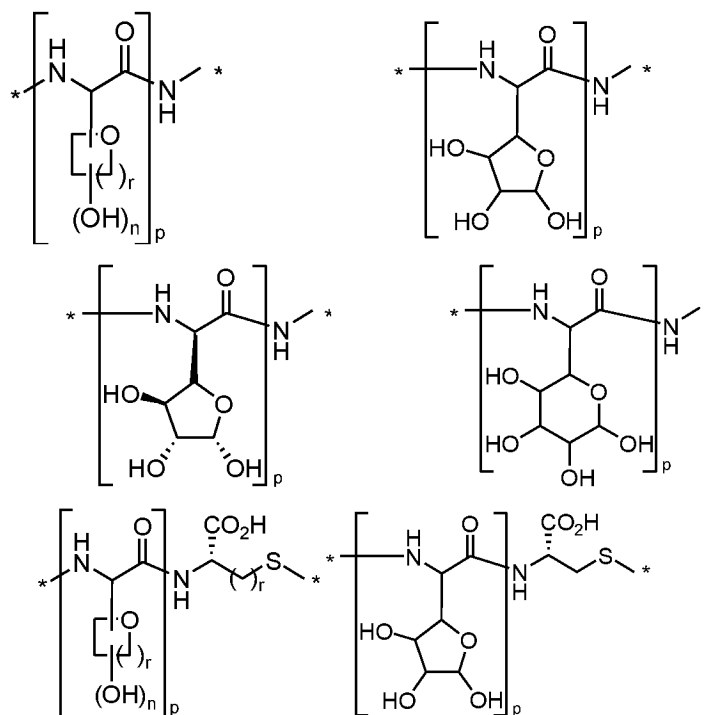
5 В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:

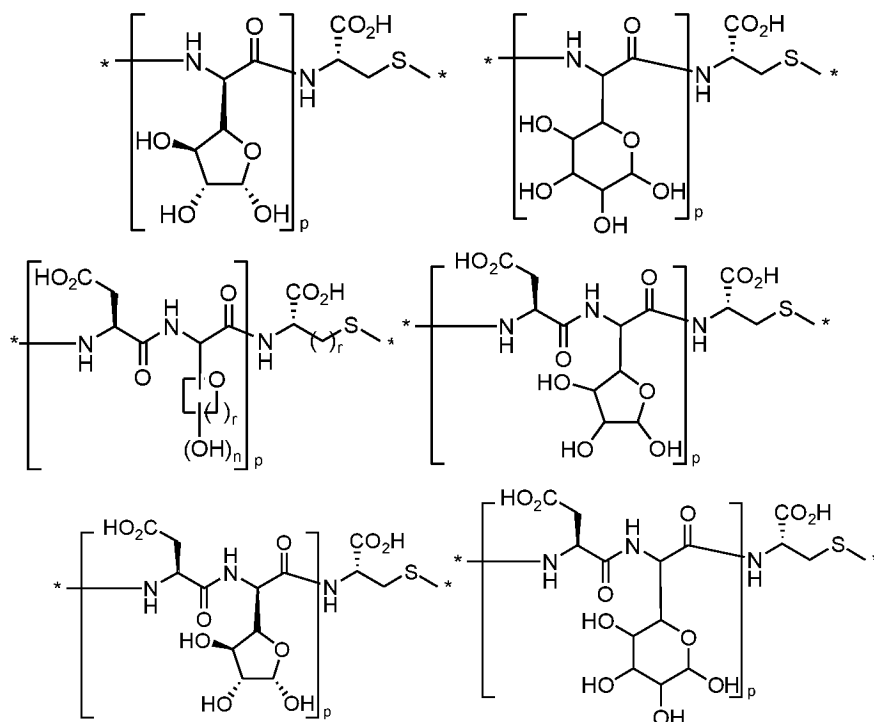


где  $R$  представляет собой  $H$ , алкил, циклоалкил или арилалкил;  $m$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 3;  $n$  представляет собой целое число от 1 до

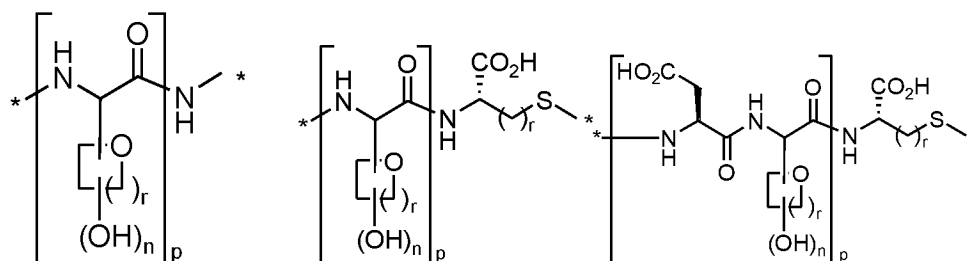
10 приблизительно 5 или от 2 до приблизительно 5,  $p$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и  $r$  выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте целое число  $n$  равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число  $p$  равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число  $r$  равняется 1.

15 В другом варианте осуществления линкер включает одну или несколько из следующих циклических полигидроксильных групп:





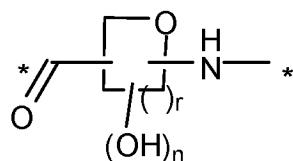
- где  $n$  представляет собой целое число от 2 до приблизительно 5,  $p$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и каждый  $r$  представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 4. В одном аспекте целое число  $n$  равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число  $p$  равняется 3 или 4. В другом аспекте каждое целое число  $r$  независимо равняется 2 или 3. Следует понимать, что в настоящем документе описываются все стереохимические формы таких секций линкеров. Например, в вышеупомянутых формулах секция может быть получена из рибозы, ксилозы, глюкозы, маннозы, галактозы или другого сахара и сохраняет стереохимические расположения боковых гидроксильных и алкильных групп, присутствующих в этих молекулах. Кроме того, следует понимать, что с помощью вышеупомянутых формул также описываются различные дезоксисоединения. В качестве иллюстрации описываются соединения следующих формул:



где  $n$  равняется или меньше  $r$ , например, если  $r$  равняется 2 или 3,  $n$  равняется 1 или 2, или 1, 2 или 3, соответственно.

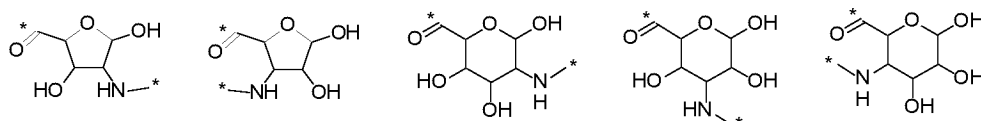
В другом варианте осуществления линкер включает полигидроксильное

соединение следующей формулы:



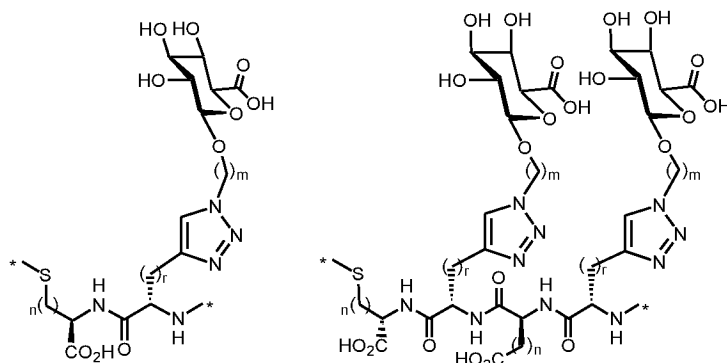
где каждый  $n$  и  $r$  выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте линкер включает в себя одно или несколько полигидроксильных соединений

5 следующих формул:



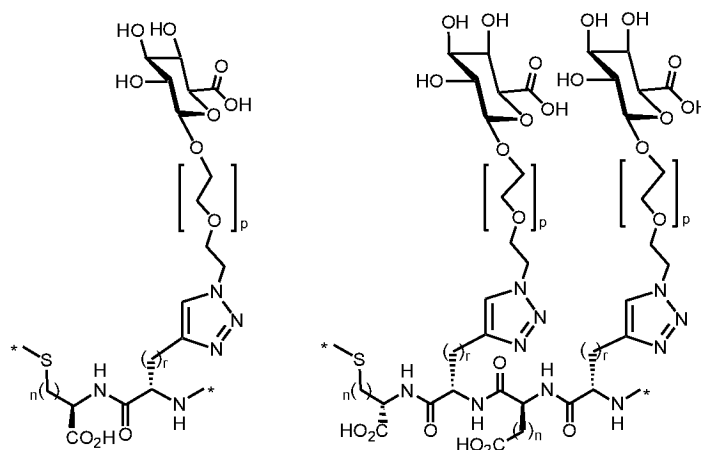
Следует понимать, что в настоящем документе описываются все стереохимические формы таких секций линкеров. Например, в вышеупомянутых формулах секция может быть получена из рибозы, ксилозы, глюкозы, маннозы, галактозы или другого сахара и сохраняет стереохимические расположения боковых гидроксильных и алкильных групп, присутствующих в этих молекулах.

В другой конфигурации линкеры  $L$ , описанные в настоящем документе, включают полигидроксильные группы, которые расположены на определенном расстоянии от скелета линкера. В одном варианте осуществления такие углеводные группы или полигидроксильные группы соединяются со скелетом посредством триазольной группы с образованием триазол-связанных линкеров. В качестве иллюстрации, такие линкеры включают бирадикалы следующих формул:



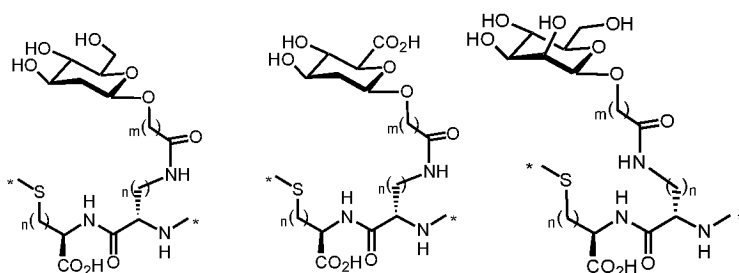
где  $n$ ,  $m$  и  $r$  в каждом случае независимо выбраны из целого числа от 1 до приблизительно 5. В одном иллюстративном аспекте  $m$  в каждом случае независимо равняется 2 или 3. В другом аспекте  $r$  в каждом случае равняется 1. В другом аспекте  $n$  в каждом случае равняется 1. В одной вариации группа, соединяющая полигидроксильную группу со скелетом линкера, представляет собой отличающуюся

гетероарильную группу, в том числе, без ограничения, пиррол, пиразол, 1,2,4-триазол, фуран, оксазол, изоксазол, тиенил, тиазол, изотиазол, оксадиазол и т. п. Аналогично, описываются двухвалентные 6-членные кольцевые гетероарильные группы. Другие вариации вышеупомянутых иллюстративных линкеров включают оксиалкиленовые группы, например, со следующими формулами:



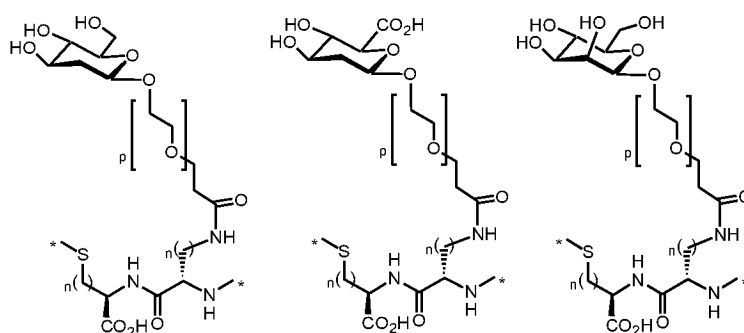
где  $n$  и  $r$  в каждом случае независимо выбраны из целого числа от 1 до приблизительно 5; а  $p$  выбран из целого числа от 1 до приблизительно 4.

В другом варианте осуществления такие углеводные группы или полигидроксильные группы соединяются со скелетом посредством амидной группы с образованием амид-связанных линкеров. В качестве иллюстрации, такие линкеры включают бирадикалы следующих формул:



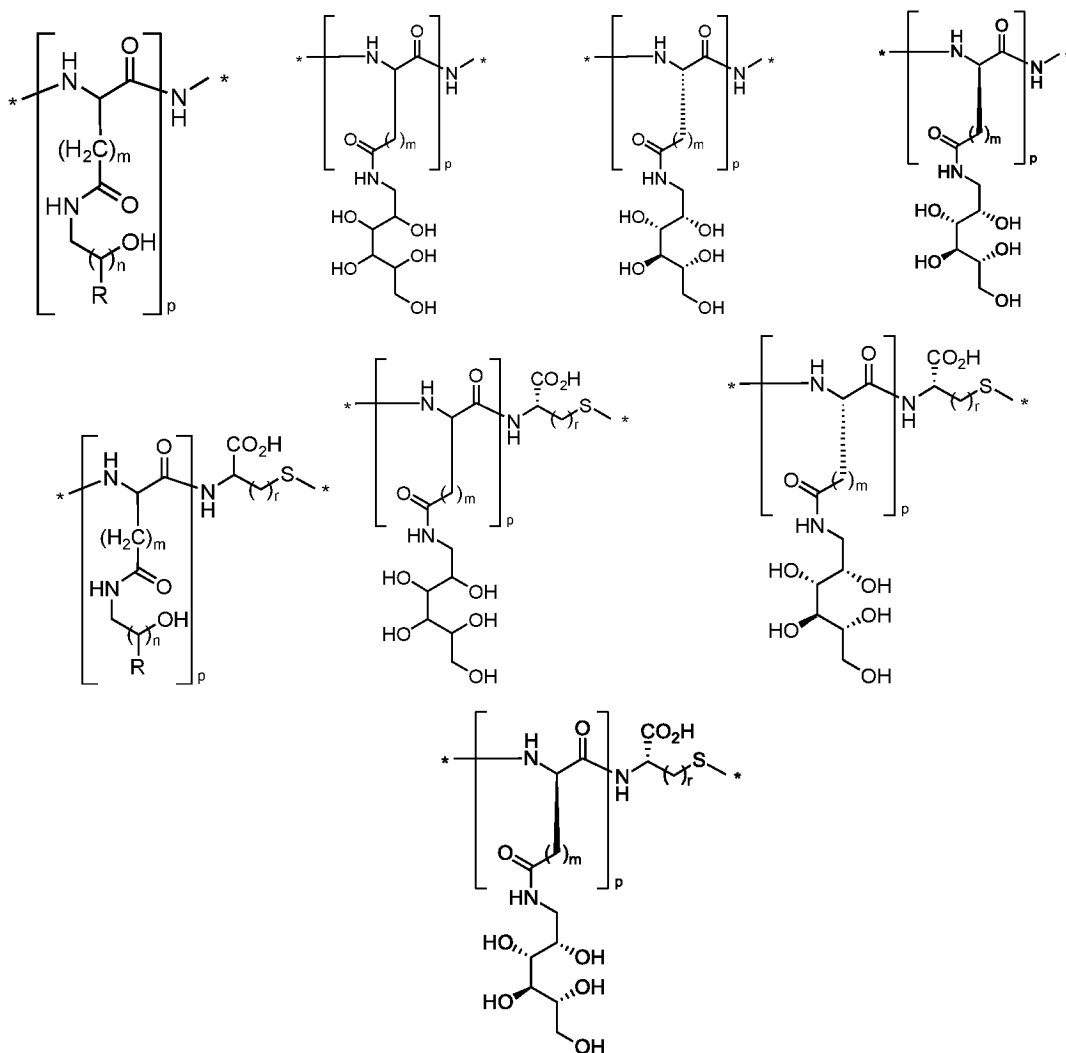
где каждый  $n$  представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 3, и  $m$  представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 22. В одном иллюстративном аспекте каждый  $n$  независимо равняется 1 или 2. В другом иллюстративном аспекте  $m$  выбран из от приблизительно 6 до приблизительно 10, в качестве иллюстрации, 8. В одной вариации группа, соединяющая полигидроксильную группу со скелетом линкера, представляет собой отличающуюся функциональную группу, в том числе, без ограничения, сложные эфиры, мочевины, карбаматы, ацилгидразоны и т. п. Подобным образом, описываются циклические вариации. Другие вариации вышеупомянутых иллюстративных линкеров включают

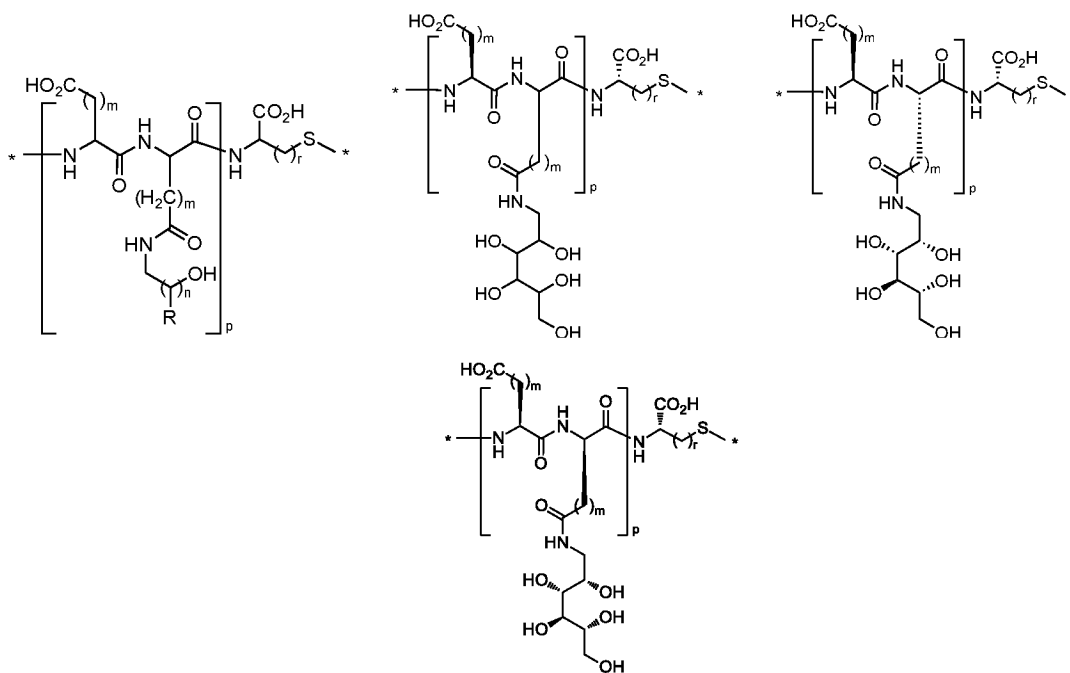
оксиалкиленовые группы, например, со следующими формулами:



где  $n$  в каждом случае представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 5; и  $p$  представляет собой целое число, выбранное из от 1 до 5 приблизительно 4.

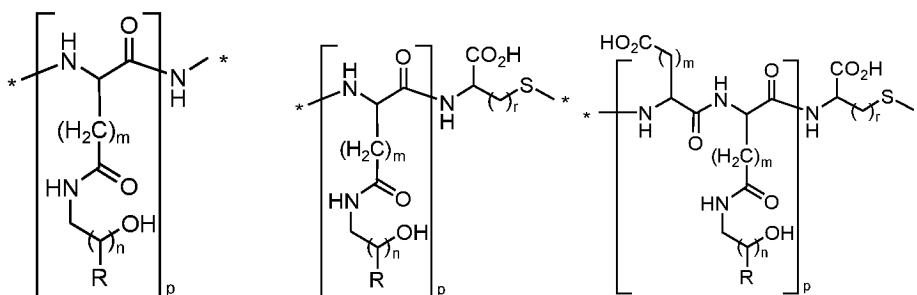
В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:





где R представляет собой H, алкил, циклоалкил или арилалкил; каждый m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; каждый n представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации каждый n независимо равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется 1.

10 В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:

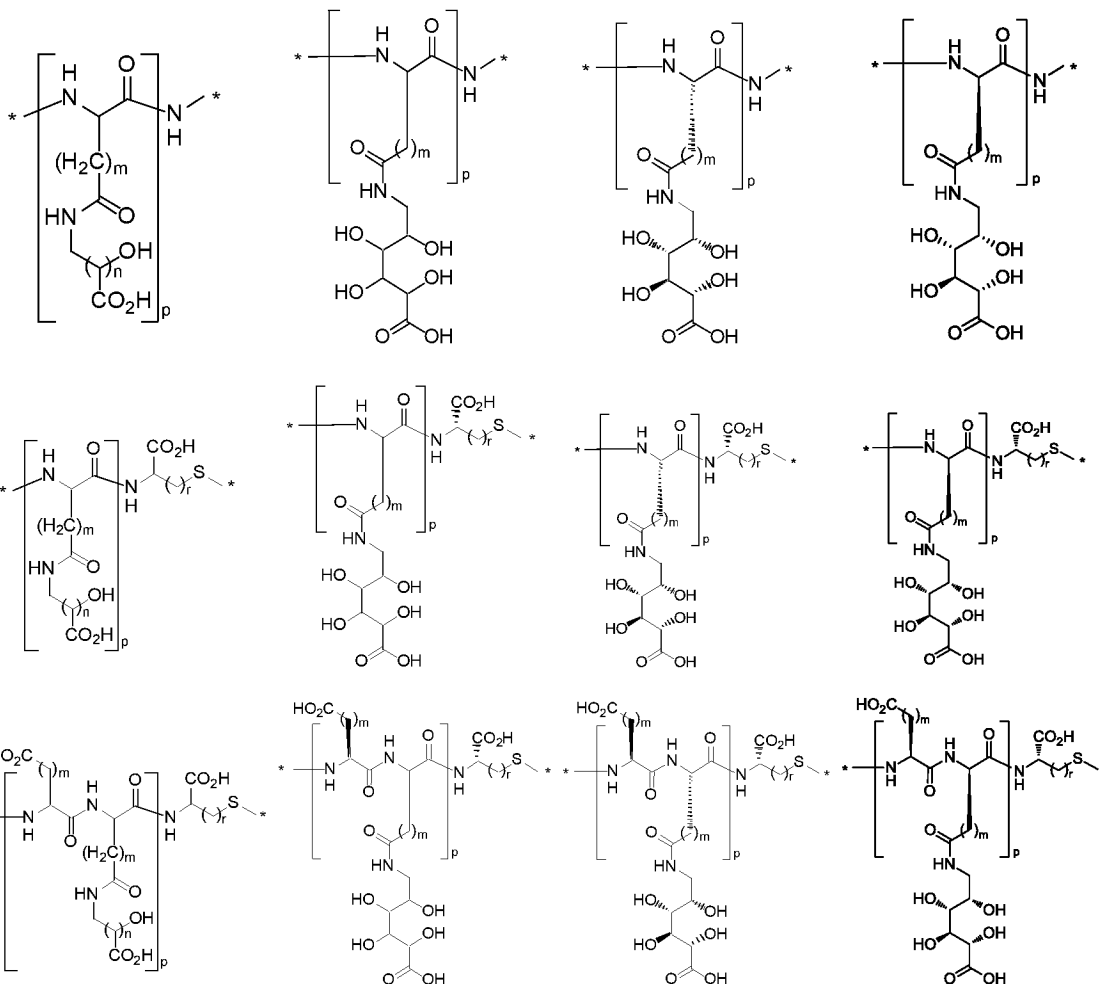


15 где R представляет собой H, алкил, циклоалкил или арилалкил; каждый m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; каждый n представляет собой независимо выбранное целое число от 2 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации каждый n независимо равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется



1.

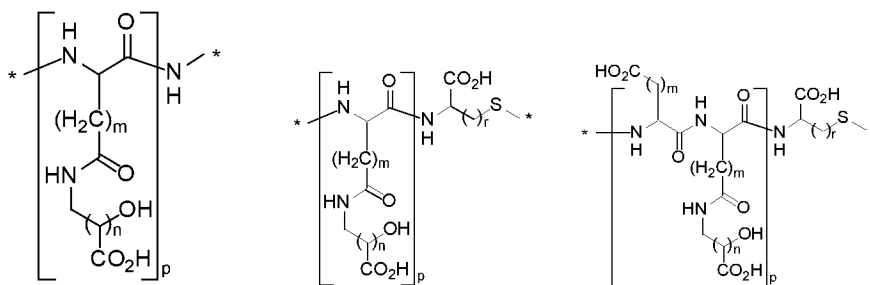
В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:



5

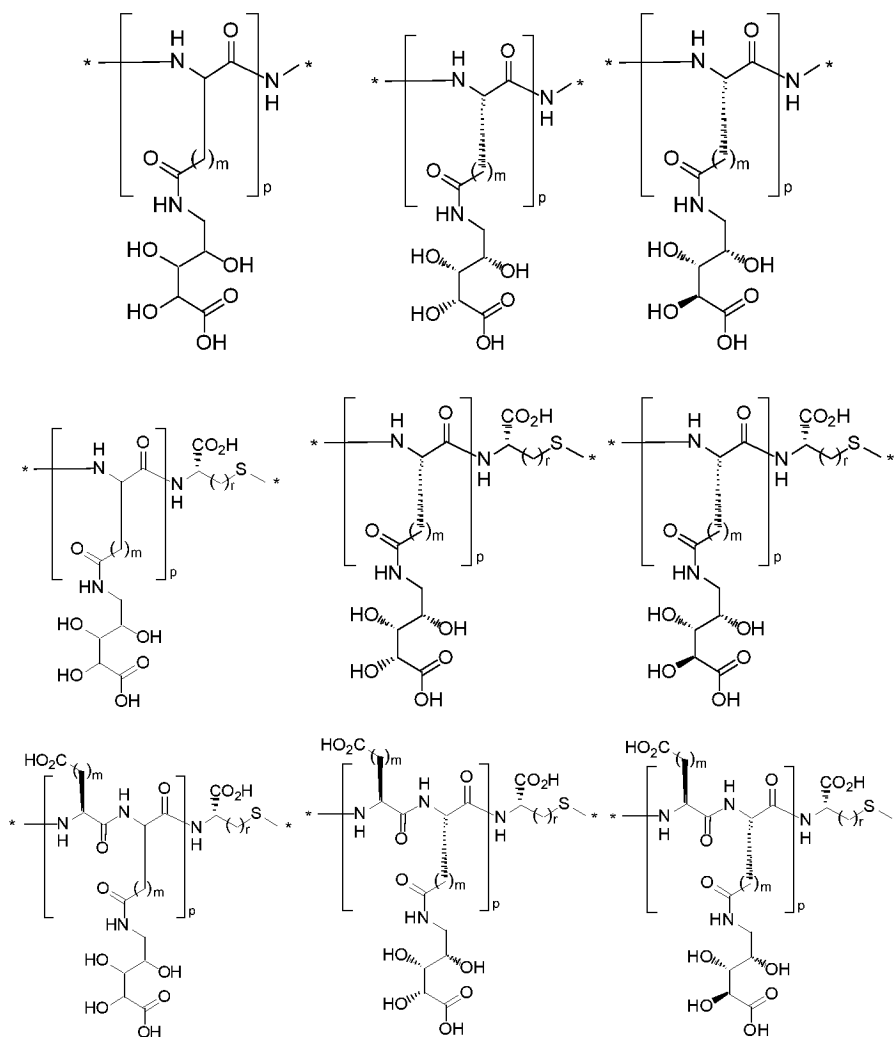
где каждый  $m$  независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; каждый  $n$  представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 6,  $p$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и  $r$  выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации каждый  $n$  независимо равняется 3 или 4. В другой вариации целое число  $p$  равняется 3 или 4. В другой вариации целое число  $r$  равняется 1.

В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:



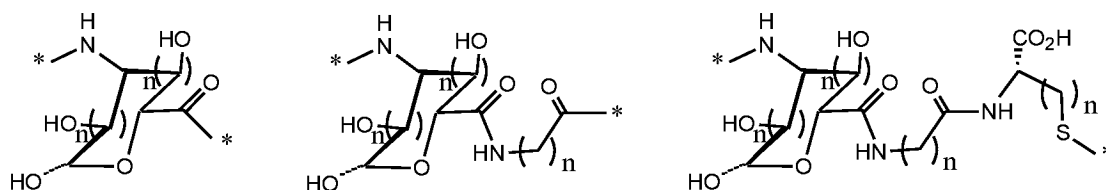
где каждый  $m$  независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; каждый  $p$  представляет собой независимо выбранное целое число от 2 до приблизительно 6,  $r$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и  $g$  выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации каждый  $p$  независимо равняется 3 или 4. В другой вариации целое число  $p$  равняется 3 или 4. В другой вариации целое число  $g$  равняется 1.

В другом варианте осуществления линкеры включают один или несколько следующих бирадикалов:



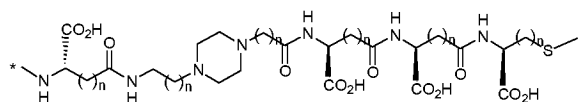
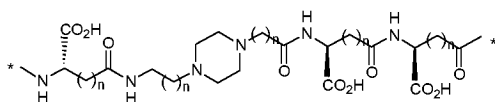
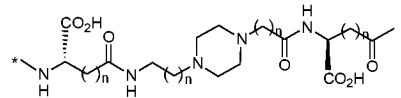
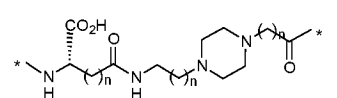
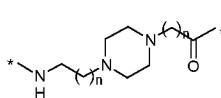
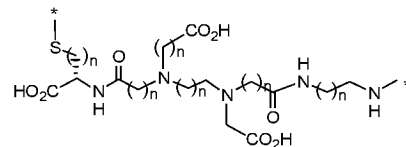
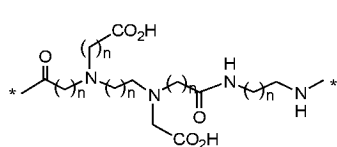
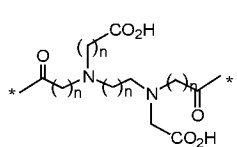
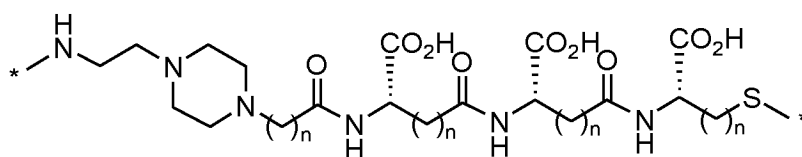
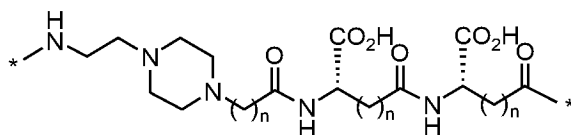
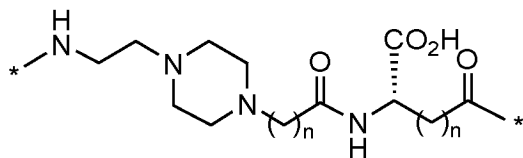
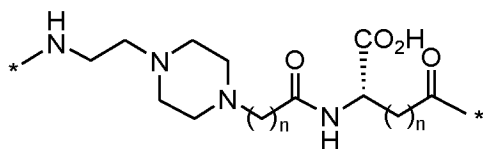
где каждый  $n$  представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до приблизительно 3,  $r$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и  $g$  представляет собой выбранное целое число от 1 до приблизительно 3. В другой вариации целое число  $r$  равняется 3 или 4. В другой вариации целое число  $g$  равняется 1.

В другом варианте осуществления линкер представляет собой комбинацию скелета и разветвляющихся боковых мотивов, таких как иллюстрированные следующими формулами:



где  $n$  в каждом случае независимо выбран из целого числа от 0 до приблизительно 3. Вышеприведенные формулы предназначены для представления циклических сахаров с 4, 5, 6 и даже большим числом членов. Кроме того, следует понимать, что вышеупомянутые формулы могут быть модифицированы до типичных дезоксисахаров, где одна или несколько гидроксигрупп, представленных в формулах, замещены водородом, алкилом или амино. Кроме того, следует понимать, что соответствующие карбонильные соединения описываются вышеупомянутыми формулами, где одна или несколько из гидроксильных групп окисляются до соответствующего карбонила. Кроме того, в этом иллюстративном варианте осуществления пираноза включает как функциональную карбоксильную, так и аминогруппу и (а) может быть внедрена в скелет, и (b) может обеспечивать синтетическую основу для разветвляющихся боковых цепей в вариациях этого варианта осуществления. Любую из боковых гидроксильных групп можно применять для присоединения других химических радикалов, в том числе дополнительных сахаров, с получением соответствующих олигосахаридов. Также описываются другие вариации данного варианта осуществления, в том числе вставка пиранозы или другого сахара в скелет по одному атому углерода, т. е. спиро-расположение, по геминальной паре атомов углерода и подобные расположения. Например, один или два конца линкера, или средство  $R$ , или лиганд  $B$  могут быть соединены с сахаром, подлежащим вставке в скелет в 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 2,3 или другом расположении.

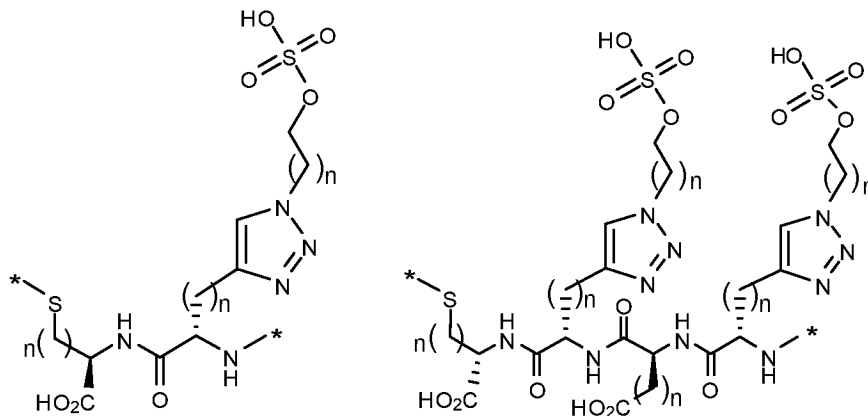
В другом варианте осуществления линкеры включают одну или несколько аминогрупп следующих формул:

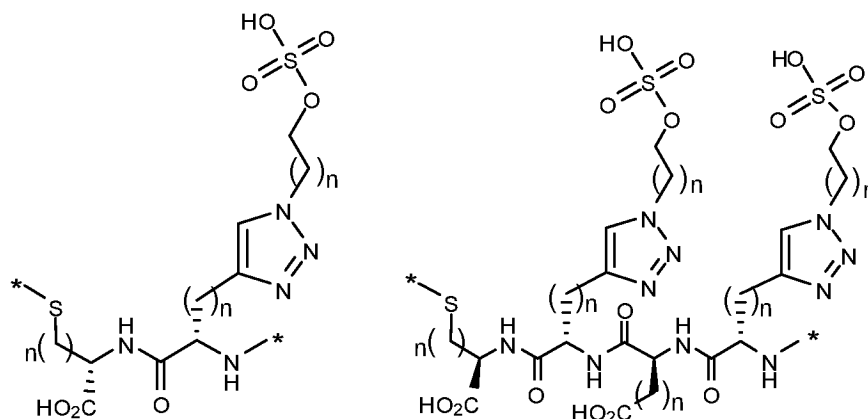


5

где каждый  $n$  в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте каждый  $n$  в каждом случае независимо равняется 1 или 2. В другом аспекте целое число  $n$  в каждом случае равняется 1.

10 В другом варианте осуществления линкер представляет собой сложный эфир серной кислоты, такой как алкиловый сложный эфир серной кислоты. В качестве иллюстрации, линкер характеризуется следующей формулой:

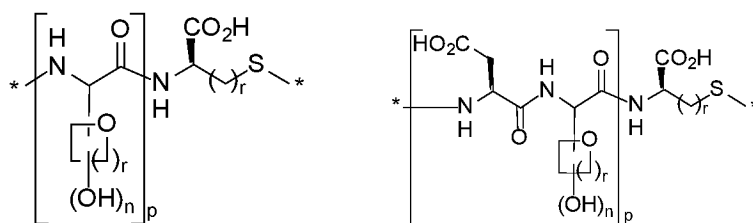


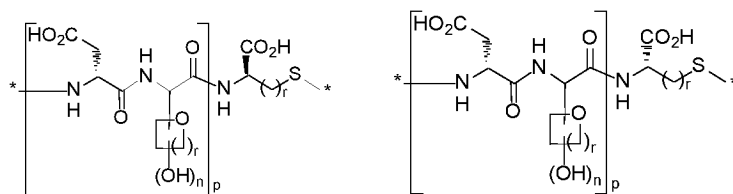


где каждый  $n$  в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В качестве иллюстрации, каждый  $n$  в каждом случае независимо равняется 1 или 2.

- 5                    Следует понимать, что в такой полигидроксильной, полиаминной карбоновой кислоте, серной кислоте и подобных линкерах, которые включают свободные атомы водорода, связанные с гетероатомами, один или несколько из таких свободных атомов водорода могут быть защищены соответствующей гидроксильной, аминной или кислотной защитной группой, соответственно, или, в качестве
- 10 альтернативы, могут быть заблокированы как соответствующие пролекарства, последние из которых выбраны для конкретного применения, как, например, пролекарства, которые высвобождают исходное лекарственное средство при обычных или специфических физиологических условиях.

- 15                    Следует понимать, что в каждом из вышеуказанных иллюстративных примеров стереохимические конфигурации, показанные в настоящем документе, представлены лишь для иллюстрации, и при этом описываются другие стереохимические конфигурации. Например, в одной вариации соответствующие несвойственные конфигурации аминокислот могут быть включены в конъюгаты, описанные в настоящем документе, следующим образом:

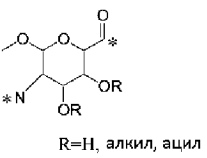
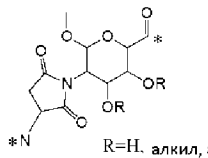
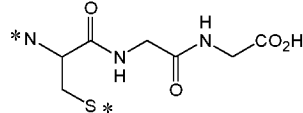
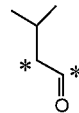
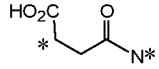
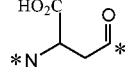
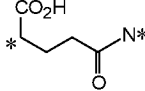
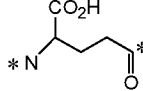
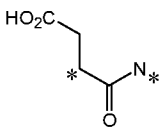
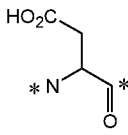
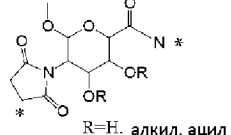
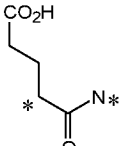
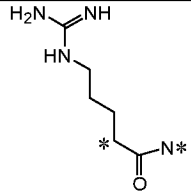
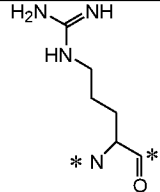
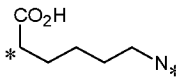
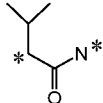
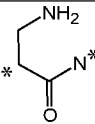
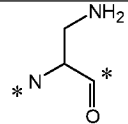
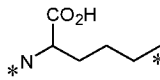
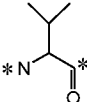
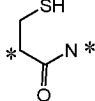
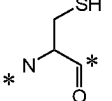
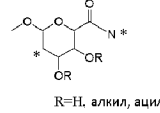
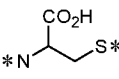
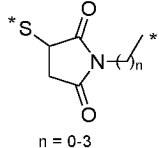
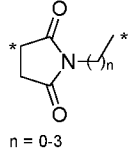
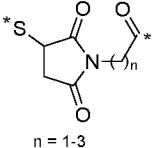
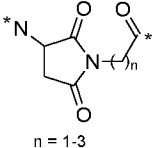
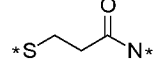
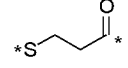
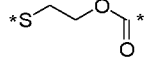
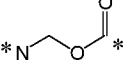




где каждый  $n$  представляет собой независимо выбранное целое число от 2 до приблизительно 5,  $r$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и  $g$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 4, как описано выше.

- 5 Кроме того, следует понимать, что в вышеупомянутых вариантах осуществления открытые положения, такие как (\*) атомы, представляют собой положения для прикрепления средства нацеливания В или средства (Р). Кроме того, следует понимать, что такое присоединение одного или обоих В и А может быть прямым или может осуществляться через промежуточный линкер. Дополнительные иллюстративные линкеры описаны в патенте США № 7601332, раскрытие которого
- 10 включено в настоящий документ посредством ссылки.

Иллюстративные бивалентные радикалы образуют часть линкера.


 R=H, алкил, ацил	 R=H, алкил, ацил		
			
		 R=H, алкил, ацил	
			
			
		 R=H, алкил, ацил	
 n = 0-3	 n = 0-3	 n = 1-3	 n = 1-3
			

Следует понимать, что бивалентные линкеры могут быть объединены любым релевантным с химической точки зрения способом либо непосредственно, либо посредством промежуточного гетероатома для конструирования линкеров, описанных в настоящем документе.

В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат линкер, выбранный из группы, состоящей из карбонила, тионокрбонила, алкилена, циклоалкилена, алкиленциклоалкила, алкиленкарбонила, циклоалкиленкарбонила, карбонилалкилкарбонила, 1-алкиленсукцинимид-3-ила, 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ила, алкиленсульфоксила, сульфонилалкила, алкиленсульфоксилалкила, алкиленсульфонилалкила,

карбонилтетрагидро-2Н-пиранила, карбонилтетрагидрофуранила, 1-(карбонилтетрагидро-2Н-пиранил)сукцинимид-3-ила и 1-(карбонилтетрагидрофуранил)сукцинимид-3-ила.

5 В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или несколько аминокислот.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут применяться как в клинической медицине, так и в ветеринарии. Таким образом, животным-хозяином, несущим популяцию патогенных клеток и подлежащим введению соединений, описанных в настоящем документе, может быть человек или, в случае ветеринарного применения, может быть лабораторное, сельскохозяйственное, домашнее или дикое животное. Настоящее изобретение можно применять по отношению к животным-хозяевам, в том числе, без ограничения, людям, лабораторным животным, таким как грызуны (например, мыши, крысы, хомяки и т.д.), кролики, обезьяны, шимпанзе, домашним животным, таким как собаки, кошки и кролики, сельскохозяйственным животным, таким как коровы, лошади, свиньи, овцы, козы, и диким животным в неволе, таким как медведи, панды, львы, тигры, леопарды, слоны, зебры, жирафы, гориллы, дельфины и киты.

Соединения, композиции, способы и применения, описанные в настоящем документе, применимы для диагностирования и/или наблюдения заболеваний, вызванных по меньшей мере частично популяциями патогенных клеток, которые могут вызывать ряд патологий у животных-хозяев. Применяемый в настоящем документе термин “патогенные клетки” или “популяция патогенных клеток” в целом относится к раковым клеткам, возбудителям инфекции, таким как бактерии и вирусы, инфицированным бактериями или вирусами клеткам, клеткам воспаления, активированным макрофагам, способным вызывать болезненное состояние, и любому другому типу патогенных клеток, которые однозначно экспрессируют, преимущественно экспрессируют или сверхэкспрессируют сайты связывания для средств нацеливания, описанных в настоящем документе.

В качестве иллюстрации, популяцией патогенных клеток может быть популяция раковых клеток, которые являются онкогенными, в том числе доброкачественные опухоли и злокачественные опухоли, или они могут быть неонкогенными. Популяция раковых клеток может возникать спонтанно или в результате таких процессов, как мутации, присутствующие в зародыше животного-



хозяина, или соматические мутации, или она может быть индуцированной химически, вирусом или радиоактивным излучением. Настоящее изобретение может быть использовано для диагностирования, наблюдения и/или лечения таких форм рака, в том числе карцином, сарком, лимфом, болезнь Ходжкина, меланом, мезотелиом, лимфомы Буркитта, назофарингеальных карцином, лейкозов и миелом. Популяция раковых клеток без ограничения может относиться к формам рака ротовой полости, щитовидной железы, эндокринной железы, кожи, желудка, пищевода, гортани, поджелудочной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, кости, яичника, шейки матки, матки, молочной железы, яичка, предстательной железы, прямой кишки, почки, печени и легкого.

В качестве иллюстрации, популяция патогенных клеток также может представлять собой активированные моноциты или макрофаги, связанным с болезненными состояниями, такими как фибромиалгия, ревматоидный артрит, остеоартрит, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, остеомиелит, рассеянный склероз, атеросклероз, фиброз легких, саркоидоз, системный склероз, отторжение трансплантированного органа (GVHD), красная волчанка, синдром Шегрена, гломерулонефрит, воспаление кожи, такое как псориаз, и т. п., хроническими воспалениями и воспалениями вследствие травмы, такой как травма головы или позвоночника, видами эмболии и т. п.

Конъюгаты, описанные в настоящем документе могут быть образованы, например, из большого разнообразия витаминов или аналогов/производных витамина, связывающегося с рецептором, линкеры и средства визуализации и лучевой терапии. Конъюгаты, описанные в настоящем документе, способны к селективному нацеливанию в отношении популяции патогенных клеток в животном-хозяине вследствие преимущественной экспрессии рецептора для средства нацеливания, такого как витамин, доступного для связывания, на патогенных клетках. Иллюстративные фрагменты витаминов, которые могут применяться в качестве средства нацеливания (В), относятся к карнитину, инозитолу, липоевой кислоте, пиридоксалу, аскорбиновой кислоте, ниацину, пантотеновой кислоте, фолиевой кислоте, рибофлавинову, тиамину, биотину, витамину В<sub>12</sub> и жирорастворимым витаминам А, D, Е и К. Такие витамины и их связывающиеся с рецептором аналоги и производные, представляют собой иллюстративный элемент нацеливания, который может связываться со средством визуализации или лучевой терапии посредством бивалентного линкера (L) с

образованием конъюгата (В) на основе средства нацеливания для визуализации или на основе средства лучевой терапии, как описывается в настоящем документе. Термин витамин предусматривает включение аналогов и/или производных витаминов, если не указано иное. В качестве иллюстрации, птероевая кислота, которая представляет собой производное фолата, аналоги биотина, такие как биоцитин, биотинсульфоксид, оксибиотин и другие биотиновые связывающиеся с рецептором соединения, и т. п., рассматриваются как витамины, аналоги витаминов и производные витаминов. Следует понимать, что аналоги или производные витаминов, описанные в настоящем документе, относятся к витаминам, которые включают гетероатом, посредством которого аналог витамина или производное ковалентно связывается с бивалентным линкером (L).

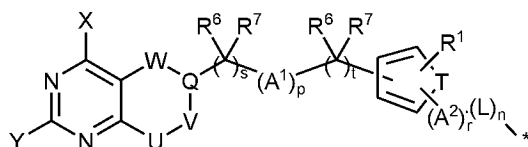
Иллюстративные фрагменты витаминов относятся к фолиевой кислоте, биотину, рибофлавиону, тиамину, витамину В<sub>12</sub> и связывающимся с рецептором аналогам и производным таких молекул витаминов, а также другим родственным связывающимся с рецептором молекулам витаминов.

В одном варианте осуществления группа В нацеливания представляет собой фолат, аналог фолата или производное фолата. Следует понимать, что применяемый в настоящем документе термин фолат применяют как по отдельности, так и совместно в отношении фолиевой кислоты и/или таких аналогов и производных фолиевой кислоты, которые способны к связыванию с фолатными рецепторами.

Иллюстративные варианты осуществления аналогов витаминов и/или производных включают фолат, а также аналоги и производные фолата, такие как фолиновая кислота, птеро-полиглутаминовая кислота и связывающиеся с фолатным рецептором птеридины, такие как тетрагидроптерины, дигидрофолаты, тетрагидрофолаты и их деаза- и дидеаза-аналоги. Термины “деаза-” и “дидеаза-” аналоги относятся к известным из уровня техники аналогам с атомом углерода, замещенным одним или двумя атомами азота, во встречающейся в природе структуре фолиевой кислоты или ее аналоге или производном. Например, деаза-аналоги включают 1-деаза-, 3-деаза-, 5-деаза-, 8-деаза- и 10-деаза-аналоги фолата, фолиновой кислоты, птеро-полиглутаминовой кислоты и связывающихся с фолатным рецептором птеридинов, таких как тетрагидроптерины, дигидрофолаты и тетрагидрофолаты. Дидеаза-аналоги включают, например, 1,5-дидеаза-, 5,10-дидеаза-, 8,10-дидеаза- и 5,8-дидеаза-аналоги фолата, фолиновой кислоты, птеро-полиглутаминовой кислоты и

связывающихся с фолатным рецептором птерицинов фолата, таких как тетрагидроптерины, дигидрофолаты и тетрагидрофолаты. Другими фолатами, пригодными в качестве образующих комплекс лигандов для настоящего изобретения, являются связывающиеся с фолатным рецептором аналоги: аминоптерин, аметоптерин (также известный как метотрексат), N<sup>10</sup>-метилфолат, 2-деамино-гидроксифолат, деаза-аналоги, такие как 1-дезаметоптерин или 3-дезаметоптерин, и 3',5'-дихлор-4-амино-4-дезоксидеокси-N<sup>10</sup>-метилптероилглутаминовая кислота (дихлорметотрексат). Вышеуказанные аналоги и/или производные фолиевой кислоты обычно называют "фолатами", что отражает их способность связываться с фолатными рецепторами, и такие лиганды при конъюгировании с экзогенными молекулами эффективны для увеличения трансмембранного транспорта, такого как через опосредованный фолатом эндоцитоз, который описан в настоящем документе.

Дополнительные аналоги фолиевой кислоты, которые связываются с рецепторами фолиевой кислоты, описаны в публикациях заявок на патент США с серийными номерами 2005/0227985 и 2004/0242582, содержания которых включены в настоящий документ посредством ссылки. В качестве иллюстрации, радикалы таких фолатных аналогов характеризуются общей формулой:



где

каждый из X и Y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup>, SR<sup>3</sup> и NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

U, V и W представляют собой бивалентные фрагменты, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из (R<sup>6a</sup>)C=, N=, (R<sup>6a</sup>)C(R<sup>7a</sup>) и N(R<sup>4a</sup>);

Q выбран из группы, состоящей из C и CH;

T выбран из группы, состоящей из S, O, N, NH и -C=C-;

каждый из A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, серы, C(Z), C(Z)O, OC(Z), N(R<sup>4b</sup>), C(Z)N(R<sup>4b</sup>), N(R<sup>4b</sup>)C(Z), OC(Z)N(R<sup>4b</sup>), N(R<sup>4b</sup>)C(Z)O, N(R<sup>4b</sup>)C(Z)N(R<sup>5b</sup>), S(O), S(O)<sub>2</sub>, N(R<sup>4a</sup>)S(O)<sub>2</sub>, C(R<sup>6b</sup>)(R<sup>7b</sup>), N(C≡CH), N(CH<sub>2</sub>C≡CH), C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкилена и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкиленокси, где Z представляет собой кислород или серу;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила и

$C_1$ - $C_{12}$ алкокси; каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{7b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_{12}$ алкила,  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси,  $C_1$ - $C_{12}$ алканоила,  $C_1$ - $C_{12}$ алкенила,  $C_1$ - $C_{12}$ алкинила, ( $C_1$ - $C_{12}$ алкокси)карбонила и ( $C_1$ - $C_{12}$ алкиламино)карбонила;

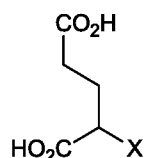
5            каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_{12}$ алкила и  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси; или  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с образованием карбонильной группы; каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{7a}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_{12}$ алкила и  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси; или  $R^{6a}$  и  $R^{7a}$  взяты вместе с образованием карбонильной группы;

10            L представляет собой одну или несколько, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, аминокислот; и

каждый из n, p, r, s и t независимо равняется либо 0, либо 1.

Следует понимать, что применяемый в настоящем документе термин фолат рассматривается отдельно от фолиевой кислоты, применяемой при образовании конъюгата, или, в качестве альтернативы, как фолатный аналог или его производное, которое способно к связыванию с рецепторами фолата или фолиевой кислоты.

15            В другом варианте осуществления группа нацеливания представляет собой лиганд или ингибитор PSMA, такой как производное пентандиовой кислоты формулы:



20            где X представляет собой  $RP(O)(OH)CH_2-$  (U.S. 5968915);  $RP(O)(OH)N(R^1)-$  (U.S. 5863536);  $RP(O)(OH)O-$  (U.S. 5795877);  $RN(OH)C(O)Y-$  или  $RC(O)NH(OH)Y$ , где Y представляет собой  $-CR_1R_2-$ ,  $-NR_3-$  или  $-O-$  (U.S. 5,962,521);  $RS(O)Y$ ,  $RSO_2Y$  или  $RS(O)(NH)Y$ , где Y представляет собой  $-CR_1R_2-$ ,  $-NR_3-$  или  $-O-$  (U.S. 5902817); и RS-  
25 алкил, где R представляет собой, например, водород, алкил, арил или арилалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен (J. Med. Chem. 46:1989-1996 (2003)).

В каждой из вышеуказанных формул каждый из R,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбран из водорода,  $C_1$ - $C_9$ алкила с прямой или разветвленной цепью,  $C_2$ -  
30  $C_9$ алкенил с прямой или разветвленной цепью,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_5$ - $C_7$ циклоалкенил и арил. Кроме того, в каждом случае каждый из R,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  необязательно может быть

замещен, например, одной или несколькими группами, выбранными из C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенила, галогена, гидроксид, нитро, трифторметила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила с прямой или разветвленной цепью, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила с прямой или разветвленной цепью, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенилокси, феноксид, бензилокси, аминоксид, арила. В одном аспекте арил выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, 2-индолила, 3-индолила, 2-фурила, 3-фурила, 2-тиенила, 3-тиенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, бензила и фенила, и в каждом случае арил необязательно может быть замещен одной или несколькими, в качестве иллюстрации, одной-тремя, группами, выбранными из галогена, гидроксид, нитро, трифторметила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила с прямой или разветвленной цепью, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила с прямой или разветвленной цепью, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенилокси, феноксид, бензилокси и аминоксид. В одной вариации для каждой из вышеуказанных формул R не представляет собой водород.

Иллюстративные лиганды PSMA (U.S. 5968915) включают 2-[[метилгидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[этилгидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[пропилгидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[бутилгидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[циклогексилгидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[фенилгидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-(тетрагидрофуранил)гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-(тетрагидропиранил)гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[4-(пиридил)метил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-(пиридил)метил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-(фенилметил)гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-(фенилэтил)метил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[3-(фенилпропил)метил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[3-(фенилбутил)метил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[4-(фенилбутил)метил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту и 2-[[аминометил]гидроксифосфинил]метил]пентандиовую кислоту.

Иллюстративные лиганды PSMA (U.S. 5863536) включают N-[метилгидроксифосфинил]глутаминовую кислоту; N-[этилгидроксифосфинил]глутаминовую кислоту; N-

[пропилгидроксифосфинил]глутаминовую кислоту; N-  
 [бутилгидроксифосфинил]глутаминовую кислоту; N-  
 [фенилгидроксифосфинил]глутаминовую кислоту; N-  
 [(фенилметил)гидроксифосфинил]глутаминовую кислоту; N-[[((2-  
 5 фенилэтил)метил)гидроксифосфинил]глутаминовую кислоту и N-метил-N-  
 [фенилгидроксифосфинил]глутаминовую кислоту.

Иллюстративные лиганды PSMA (U.S. 5795877) включают 2-  
 [[метилгидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-  
 [[этилгидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-  
 10 [[пропилгидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-  
 [[бутилгидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-  
 [[фенилгидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-[[((4-  
 пиридил)метил)гидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-[[((2-  
 пиридил)метил)гидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту; 2-  
 15 [[(фенилметил)гидроксифосфинил]окси]пентандиовую кислоту и 2[[((2-  
 фенилэтил)метил)гидроксифосфинил]окси] пентандиовую кислоту.

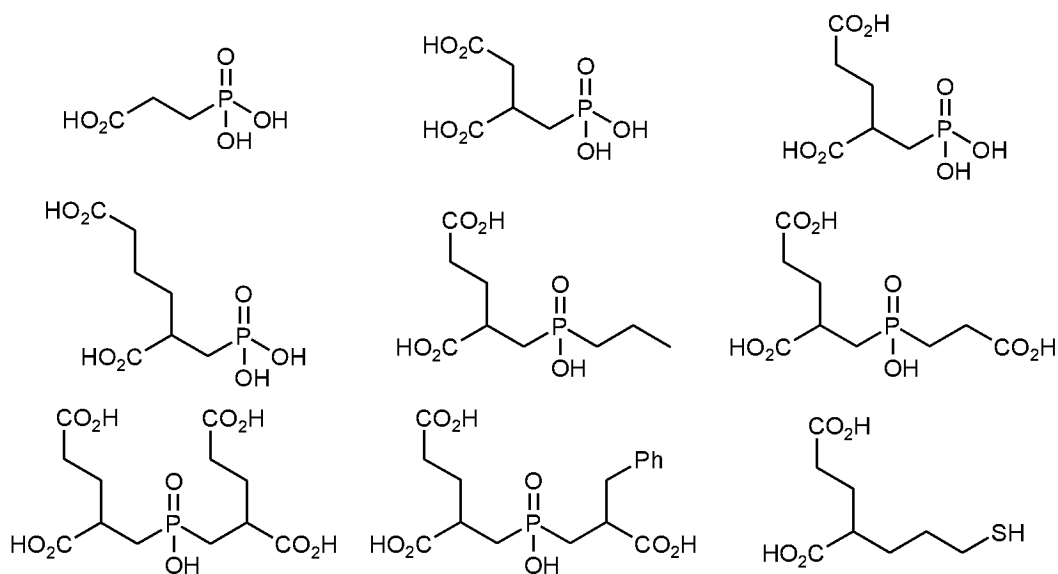
Иллюстративные лиганды PSMA (U.S. 5962521) включают 2-[[[N-  
 гидрокси)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси-N-  
 метил)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-бутил-N-  
 20 гидрокси)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-бензил-N-  
 гидрокси)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси-N-  
 фенил)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси-N-2-  
 фенилэтил)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-этил-N-  
 гидрокси)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси-N-  
 25 пропил)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси-N-3-  
 фенилпропил)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси-N-4-  
 пиридил)карбамоил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-  
 гидрокси)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-  
 гидрокси(метил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-  
 30 гидрокси(бензил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-  
 гидрокси(фенил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-гидрокси(2-  
 фенилэтил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-  
 гидрокси(этил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[[N-

гидрокси(пропил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[N-гидрокси(3-фенилпропил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту и 2-[[N-гидрокси(4-пиридил)карбоксамидо]метил]пентандиовую кислоту.

Иллюстративные лиганды PSMA (U.S. 5902817) включают 2-

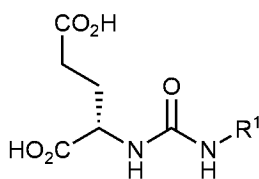
- 5 [(сульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(метилсульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(этилсульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(пропилсульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(бутилсульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(фенилсульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-  
10 фенилэтил)сульфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[3-фенилпропил)сульфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[4-пиридил)сульфинил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[(бензилсульфинил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(сульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(метилсульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-  
15 [(этилсульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(пропилсульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(бутилсульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(фенилсульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-фенилэтил)сульфонил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[3-  
20 фенилпропил)сульфонил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[4-пиридил)сульфонил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[(бензилсульфонил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(сульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(метилсульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту; 2-  
25 [(этилсульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(пропилсульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(бутилсульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[(фенилсульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту; 2-[[2-фенилэтил)сульфоксиминил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[3-  
30 фенилпропил)сульфоксиминил]метил]пентандиовую кислоту; 2-[[4-пиридил)сульфоксиминил]метил]пентандиовую кислоту и 2-[(бензилсульфоксиминил)метил]пентандиовую кислоту.

Иллюстративные лиганды PSMA включают

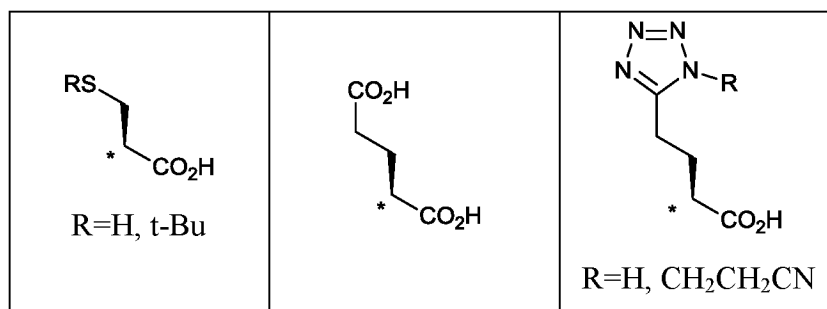


В другом варианте осуществления лиганд PSMA представляет собой мочевины из двух аминокислот. В одном аспекте аминокислоты включают одну или несколько дополнительных карбоновых кислот. В другом варианте осуществления аминокислоты включают одну или несколько дополнительных кислот из фосфорной, фосфиновой, фосфиновой, сульфиновой, сульфоновой или бороновой кислот. В другом аспекте аминокислоты включают одну или несколько тиольных групп или их производных. В другом аспекте аминокислоты включают один или несколько биоизостеров карбоновых кислот, таких как тетразолы и т. п.

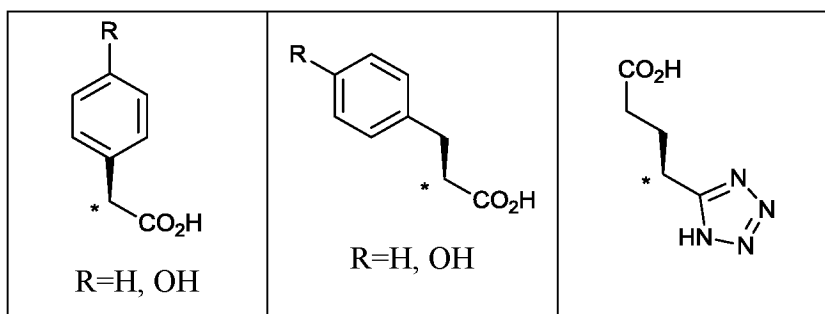
В другом варианте осуществления лиганд PSMA представляет собой соединение формулы:



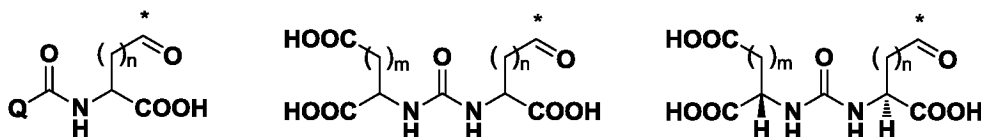
где R<sup>1</sup> представляет собой





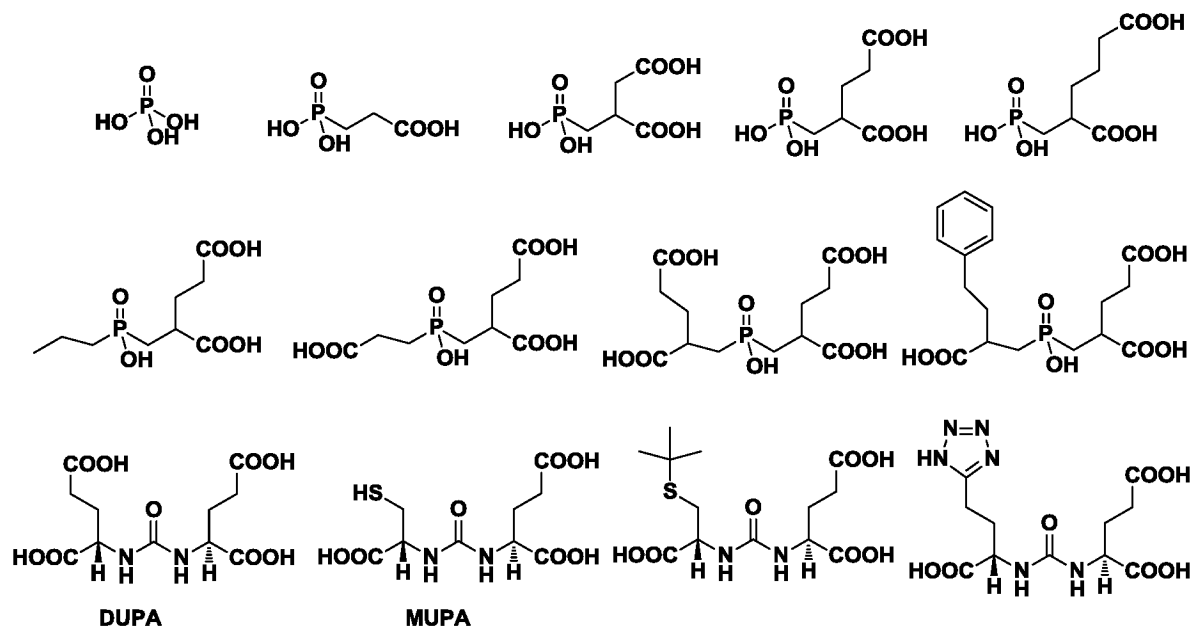


В другом иллюстративном варианте осуществления средство связывания представляет собой мочевины из аминокислот, такой как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т. п., и другой аминокислоты или ее аналога, например, средство связывания формулы



где Q представляет собой аминокислоту, такую как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, или ее аналог, каждый из n и m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 6, и (\*) представляет собой точку прикрепления линкера L.

В качестве иллюстрации лиганд PSMA представляет собой соединение формул:



В другом варианте осуществления лиганд PSMA представляет собой 2-[3-(1-карбокси-2-мерkapто-этил)-уреидо]-пентандиовую кислоту (MUPA) или 2-[3-(1,3-

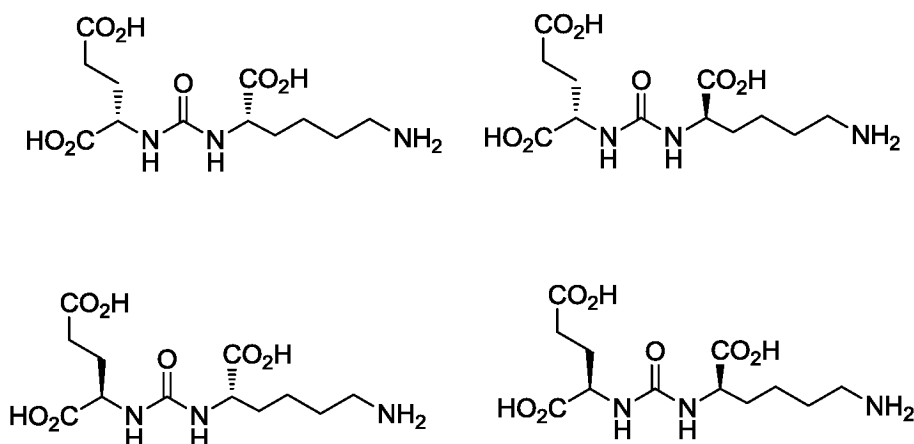
дикарбокси-пропил)-уреидо]-пентандиовую кислоту (DUPA).

Другие иллюстративные примеры лигандов PSMA включают пептидные аналоги, такие как квискваловая кислота, аспартат-глутамат (Asp-Glu), Glu-Glu, Gly-Glu,  $\gamma$ -Glu-Glu, бета-N-ацетил-L-аспартат-L-глутамат ( $\beta$ -NAAG) и т. п.

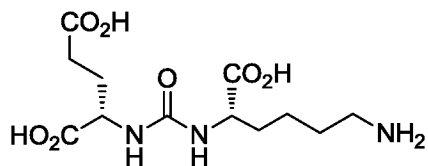
5 В другом варианте осуществления лиганд PSMA содержит мочевины или тиомочевину лизина и аминокислоту или одно или несколько их производных на основе карбоновой кислоты, в том числе, без ограничения, мочевины или тиомочевины лизина и аспарагиновую кислоту, или глутаминовую кислоту, или гомоглутаминовую кислоту.

10 В другом варианте осуществления лиганд PSMA содержит мочевины или тиомочевину L-лизина и L-глутамата.

В другом варианте осуществления лиганд PSMA содержит соединение, выбранное из следующего



15 В другом варианте осуществления лиганд PSMA содержит следующее



Соединения, линкеры, промежуточные соединения и конъюгаты, описанные в настоящем документе, могут быть получены с помощью традиционных способов, в том числе таковых, которые описаны в публикациях международных заявок на патент № WO 2009/002993, WO 2004/069159, WO 2007/022494 и WO 2006/012527 и заявке на патент США № 13/837539 (поданной 15 марта 2013 г.).  
20 Раскрытие каждого из вышеуказанных документов включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Каждая публикация, процитированная в настоящем документе, включена в настоящий документ посредством ссылки.

В другом варианте осуществления описывается способ диагностирования и/или наблюдения заболевания или болезненного состояния, где способ включает

5 стадии введения пациенту, подлежащего оценке в отношении болезненного состояния, эффективного количества конъюгата общей формулы В-Л-Р. Способ включает обеспечение достаточного количества времени для связывания конъюгата с целевой

10 тканью и диагностирование и/или наблюдение заболевания или болезненного состояния экстракорпорально, например, посредством применения позитронно-эмиссионной томографии.

Радионуклид может включать позитронно-активный изотоп с подходящим периодом полураспада и профилем токсичности. В различных вариантах осуществления радиоизотоп имеет период полураспада более 30 минут, более 70

15 минут, более 80 минут, более 90 минут, более 100 минут, менее 8 часов, менее 6 часов, менее 4 часов, или менее 3 часов. В других вариантах осуществления радиоизотоп имеет период полураспада от приблизительно 30 минут до приблизительно 4 часов, от

приблизительно 70 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 80 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 90 минут до приблизительно 4 часов, от

20 приблизительно 100 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 6 часов, от приблизительно 70 минут до приблизительно 6 часов, от

приблизительно 80 минут до приблизительно 6 часов, от приблизительно 90 минут до приблизительно 6 часов, от приблизительно 100 минут до приблизительно 6 часов, от

25 приблизительно 30 минут до приблизительно 8 часов, от приблизительно 70 минут до приблизительно 8 часов, от приблизительно 80 минут до приблизительно 8 часов, от

приблизительно 90 минут до приблизительно 8 часов, или приблизительно 100 минут до приблизительно 8 часов.

Радионуклид может включать один или несколько позитронно-активных изотопов, таких как без ограничения изотопы, выбранных из  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{51}\text{Mn}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{63}\text{Zn}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{34}\text{Cl}$  и  $^{18}\text{F}$ . В другом варианте осуществления

30 радионуклид представляет собой галогенид, такой как позитронно-активный галогенид. В другом варианте осуществления радионуклид представляет собой ион металла, такой как позитронно-активный ион металла. В другом варианте осуществления радионуклид представляет собой ион галлия, такой как позитронно-активный ион галлия. В другом

варианте осуществления радионуклид выбран из  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{124}\text{I}$  и  $^{18}\text{F}$ . В другом иллюстративном варианте осуществления радиоизотоп выбран из  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{124}\text{I}$  и  $^{18}\text{F}$ . В другом варианте осуществления радиоизотоп представляет собой  $^{68}\text{Ga}$ , или  $^{89}\text{Zr}$ , или  $^{18}\text{F}$ . В другом варианте осуществления в каждом из вышеуказанных и

5 следующих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, радиоизотоп представляет собой  $^{68}\text{Ga}$ . В другом варианте осуществления в каждом из вышеуказанных и следующих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, радиоизотоп представляет собой  $^{18}\text{F}$ . В другом варианте осуществления в каждом из вышеуказанных и следующих вариантов осуществления, описанных в

10 настоящем документе, радиоизотоп представляет собой  $^{89}\text{Zr}$ . В другом варианте осуществления в каждом из вышеуказанных и следующих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, радиоизотоп представляет собой  $^{64}\text{Cu}$ . Кроме того, следует понимать, что изотопы фтора, описанные в настоящем документе, могут быть выбраны из различных изотопных комбинаций  $^{18}\text{F}$  и  $^{19}\text{F}$ . Понятно, что факторы,

15 которые могут быть включены при выборе подходящего изотопа, включают достаточный период полураспада позитронно-активного изотопа для обеспечения возможности получения диагностической композиции в фармацевтически приемлемом носителе перед введением пациенту, а также достаточный остаточный период полураспада с обеспечением достаточной активности для обеспечения возможности

20 экстракорпорального измерения с помощью ПЕТ-сканирования. Кроме того, подходящий изотоп должен иметь достаточно короткий период полураспада для ограничения воздействия на пациента излишнего облучения. В одном иллюстративном варианте осуществления  $^{18}\text{F}$  с периодом полураспада 110 минут обеспечивает подходящее время получения диагностической композиции, а также приемлемую

25 скорость разрушения. Кроме того, по мере распада  $^{18}\text{F}$  преобразуется в  $^{18}\text{O}$ .

Иллюстративные позитронно-распадающиеся изотопы с подходящими значениями периода полураспада включают  $^{34}\text{Cl}$ , период полураспада приблизительно 32 минут;  $^{45}\text{Ti}$ , период полураспада приблизительно 3 часов;  $^{51}\text{Mn}$ , период полураспада приблизительно 45 минут;  $^{61}\text{Cu}$ , период полураспада приблизительно 3,4 часов;  $^{63}\text{Zn}$ ,

30 период полураспада приблизительно 38 минут;  $^{82}\text{Rb}$ , период полураспада приблизительно 2 минут;  $^{68}\text{Ga}$ , период полураспада приблизительно 68 минут,  $^{66}\text{Ga}$ , период полураспада приблизительно 9,5 часов,  $^{11}\text{C}$ , период полураспада приблизительно 20 минут,  $^{15}\text{O}$ , период полураспада приблизительно 2 минут,  $^{13}\text{N}$ ,

период полураспада приблизительно 10 минут, или  $^{18}\text{F}$ , период полураспада приблизительно 110 минут.

В другом варианте осуществления радионуклид представляет собой средство лучевой терапии. Иллюстративные радионуклиды для лучевой терапии включают изотопы лютеция, такие как  $^{177}\text{Lu}$ , изотопы иттрия, такие как  $^{90}\text{Y}$ , изотопы меди, такие как  $^{67}\text{Cu}$  и  $^{64}\text{Cu}$  и т. п.

Радионуклид может ковалентно присоединяться к конъюгату, например, к арильной или гетероарильной ароматической группе, в том числе бензамидильной, бензиловой, фенильной, пиридинильной, пиримидинильной, пиридазинильной, нафтильной, бензотиазолильной, бензимидазолильной, бензоксазолильной и подобным группам. В одном иллюстративном варианте осуществления радиоизотоп представляет собой  $^{18}\text{F}$ , и при этом радионуклид включает арильную группу, к которой радиоизотоп ковалентно присоединяется.

Радионуклид может быть присоединен к конъюгату нековалентно, например, в хелате.

Также способы могут применяться в комбинации с любыми другими уже разработанными и известными из уровня техники способами диагностики рака, включающими способы с применением других уже разработанных диагностических средств и с использованием рентгеновской компьютерной томографии (СТ), магнитно-резонансной визуализации (MRI), функциональной магнитно-резонансной визуализации (fMRI), ультразвука и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT).

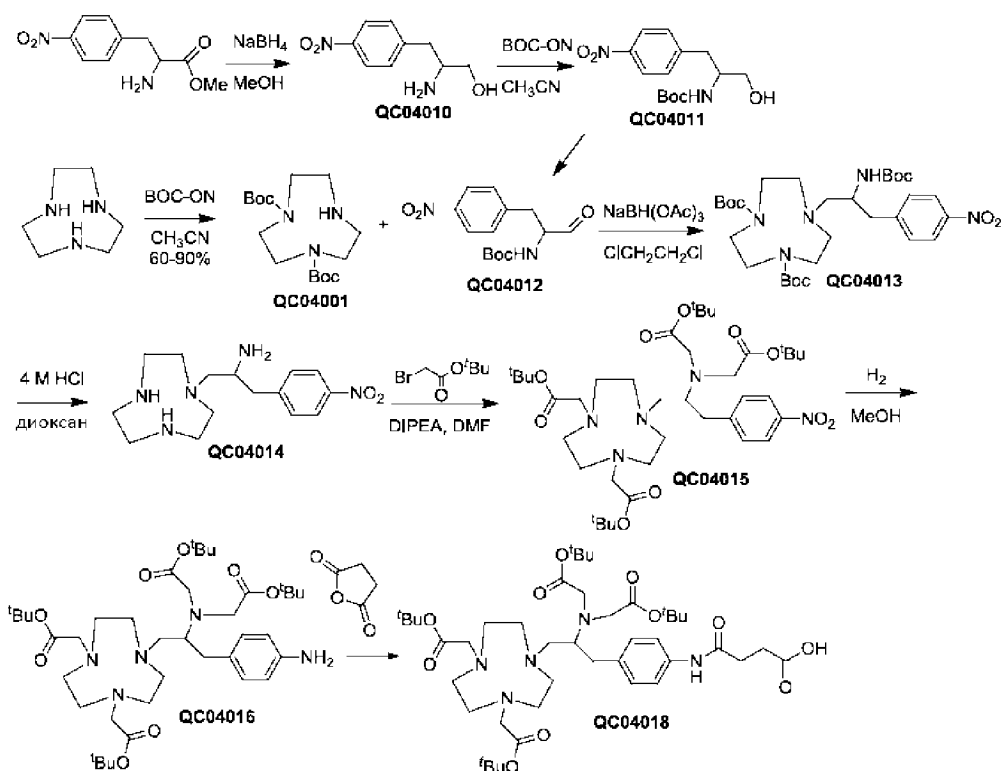
Понятно, что в некоторых применениях способов, описанных в настоящем документе, для каждого из способов и способов синтеза, описанных в настоящем документе, может быть необходимо либо практически полное фторирование, либо, в качестве альтернативы, лишь частичное фторирование. Соответственно, способы и способы синтеза, описанные в настоящем документе, могут осуществляться в различных альтернативных вариантах осуществления. Следовательно, понятно, что в таких аспектах, где необходимо лишь частичное фторирование, способы и синтезы, описанные в настоящем документе, могут осуществляться при меньших стехиометрических количествах фторирующего средства. Аналогичным образом, понятно, что в некоторых применениях способов, описанных в настоящем документе, для каждого из способов и способов синтеза, описанных в

настоящем документе, может быть необходимо либо практически полное радиофторирование, либо, в качестве альтернативы, лишь частичное радиофторирование. Соответственно, способы и способы синтеза, описанные в настоящем документе, могут осуществляться в различных альтернативных вариантах осуществления. Следовательно, понятно, что в таких аспектах, где необходимо лишь частичное радиофторирование, способы и синтезы, описанные в настоящем документе, могут осуществляться при меньших стехиометрических количествах радиофторизирующего средства, где остальное представляет собой необязательно  $^{19}\text{F}$ .

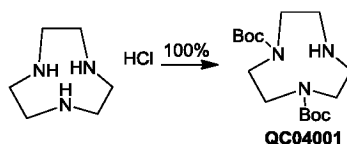
Следующие примеры дополнительно иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения; однако следующие иллюстративные примеры не должны каким-либо образом толковаться как ограничивающие настоящее изобретение.

#### ПРИМЕРЫ

Общая информация. Воду дистиллировали и затем деионизировали (18 М $\Omega$ /см $^2$ ) посредством пропускания через систему фильтрации воды Milli-Q (Millipore Corp., Милфорд, Массачусетс). Все химические вещества и растворители, если не указано, приобретали у Sigma (Сент-Луис, Миссури) и применяли без дополнительной очистки. Аминокислоты приобретали у Chem-Impex Int (Чикаго, Иллинойс). 2,2'-(7-(2-((2,5-Диоксопирролидин-1-ил)окси)-2-оксоэтил)-1,4,7-триазолан-1,4-диил)диуксусную кислоту (NOTA-NHS) приобретали у CheMatech (Франция). N10-TFA-птероевая кислота была предоставлена Endocyte, Inc. Анализ и очистку с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) предшественника DUPA-NOTA проводили с помощью прибора Agilent G6130B. HPLC для радиоактивных веществ проводили с помощью  $\gamma$ -детектора с применением колонки Xselect CSH C18 (250 $\times$ 10 мм) и MeCN и 0,1% муравьиной кислоты в качестве подвижных фаз.

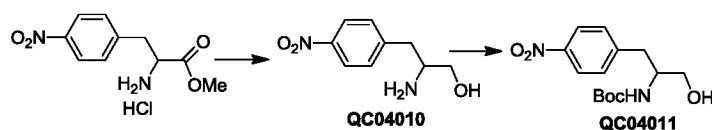


ПРИМЕР. *C*-НЕТА. *трет*-Бутил[2-гидрокси-1-(4-  
 нитробензил)этил]карбамат (QC04011) получали из коммерчески доступного метил-2-  
 5 амино-3-(4-нитрофенил)пропаноата посредством удаления  $\text{NaBH}_4$  и введения защитной  
 группы Boc. При последующем окислении Десса—Мартина и восстановительном  
 аминировании с применением QC04001 получали соединение QC04013 с защитной  
 группой трис-Boc, которое преобразовывали в QC04014 после удаления защитной  
 группой Boc в 4 М HCl в диоксане. При обработке QC04014 *трет*-бутилбромацетатом с  
 10 последующим гидрогенолизом группы  $\text{NO}_2$  получали QC04016. При следующей  
 реакции QC04016 с янтарным ангидридом получали бифункциональный *C*-НЕТА  
 (QC04018) в виде соответствующего *трет*-бутилового сложного эфира.



ПРИМЕР. Ди-*трет*-бутил[1,4,7]триазанонан-1,4-дикарбоксилат  
 (QC04001). QC04001 получали в соответствии с модификацией процедуры синтеза,  
 15 представленной ранее.[19-21] В раствор 1,4,7-триазанонан-тригидрохлорида ( $\text{TACN} \cdot 3\text{HCl}$ ,  
 1,85 г, 7,7 ммоль, M.W.:238,6) в  $\text{CHCl}_3$  (25 мл) добавляли DIPEA (4,0 мл, 3,0 г, 23,1  
 ммоль, M.W.: 129,24, d: 0,742) и Boc-ON (3,77 г, 15,3 ммоль, M.W.: 246,26) порциями.  
 Полученную смесь перемешивали в течение 5 дней и выпаривали растворитель под

вакуумом. Остаток разделяли между 10% раствором NaOH (10 мл) и диэтиловым эфиром (30 мл). Эфирный слой отделяли и промывали 10% раствором NaOH (10 мл) и водой (10 мл) несколько раз. Эфирный слой высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением QC04001 (2,53 г, количественный), который применяли без дополнительной очистки.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3,47-3,50 (m, 2 H), 3,42-3,45 (m, 2 H), 3,38 (br, s, 1 H), 3,28-3,34 (m, 2 H), 3,16-3,28 (m, 2 H), 2,86-2,99 (m, 4 H), 1,48 (s, 18 H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 156,08, 155,85 (C = O), 79,80, 79,70 ( $^tBu$ ), 53,20, 52,62, 52,52, 51,78, 50,50, 49,91, 49,63, 48,39, 48,23, 47,83, 47,46 (кольцо TACN из 53,20-47,46), 28,60 ( $^tBu$ ).



10

15

20

25

30

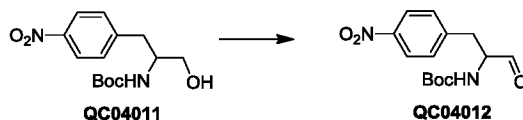
**ПРИМЕР.** Трет-бутил[2-гидрокси-1-(4-нитробензил)этил]карбамат (QC04011)[19]. С незначительными поправками представленной процедуры, [19] где соль HCl и метил-2-амино-3-(4-нитрофенил)пропаноата применяли непосредственно без нейтрализации  $Et_3N$ , в раствор гидрохлоридной соли метил-2-амино-3-(4-нитрофенил)пропаноата (6,22 г, 23,9 ммоль) в MeOH (70 мл) при 23°C добавляли NaBH4 (2,86 г, 71,4 ммоль) несколькими порциями. Реакцию контролировали с помощью TLC и LC-MS. Смесь нагревали до температуры флегмы (с помощью водяной бани при  $\sim 70^\circ C$ ) и добавляли порциями NaBH4 по мере необходимости, пока большая часть исходного вещества не исчезла, для чего потребовалось всего

приблизительно 6 грамм NaBH4. После выпаривания растворителя остаток обрабатывали  $H_2O$  (70 мл) и экстрагировали DCM/IPA (3/1). Объединенные органические слои высушивали, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества QC04010 (4,4 г, 94), которое применяли без дополнительной очистки.

**ПРИМЕР.** QC04010 (4,4 г, 22,7 ммоль) растворяли в  $CH_3CN$  (30 мл) при температуре окружающей среды, в который порциями добавляли Boc-ON (11,2 г, 27,2 ммоль, 1,2 экв.). В указанную выше смесь добавляли DIPEA (5,24 мл, 3,76 г, 29,2 ммоль, M.W.: 129,24, d: 0,742), полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. и выпаривали. Остаток разделяли между эфиром (50 мл) и 10% раствором NaOH (20 мл). Эфирный слой отделяли и последовательно промывали 10% раствором NaOH (10 мл) и водой (10 мл). Эфирный слой высушивали, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток промывали эфиром (20 мл) с получением QC04011 (5,31 г, 75%),

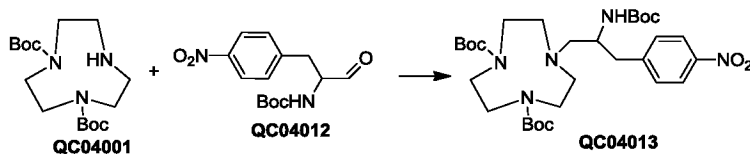


который применяли без дополнительной очистки. Для получения аналитического образца остаток очищали посредством колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с элюированием гексана/этилацетата (от 3/1 до 1/1 с 1% MeOH) с получением чистого QC04011 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,15 (d, J = 8,8 МГц, 2 H), 7,40 (d, J = 8,8 МГц, 2 H), 4,84 (d, J = 6,8 МГц, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,68 (dd, J = 3,1 МГц, 1 H), 3,57 (dd, J = 3,1 МГц, 1 H), 2,98 (d, J = 6,0 МГц, 2 H), 1,39 (s, 9 H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156,0, 146,4, 146,2, 130,1, 123,5, 79,8, 63,3, 53,1, 37,3, 28,0.



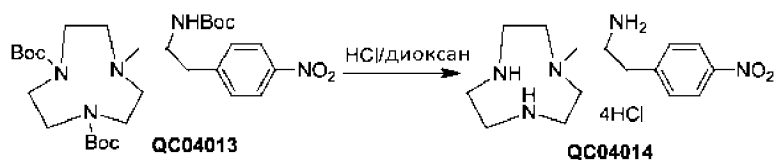
ПРИМЕР. Трет-бутил(1-(4-нитрофенил)-3-оксопропан-2-ил)карбамат.

10 QC04011 (1,27 г, 4,3 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) и охлаждали до 0 °С, к которому одной порцией добавляли периодиан Десса—Мартина (1,70 г, 5,16 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 15 мин. при 0 °С реакцию нагревали до 23 °С и перемешивали в течение 45 мин. Реакцию гасили посредством добавления основного водн. раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50/50, об./об. водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и водн. Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>) и полученную  
15 смесь интенсивно перемешивали в течение 15 мин. После экстракции CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×) органические фазы последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *под вакуумом* с получением QC04012, который применяли без дополнительной очистки.

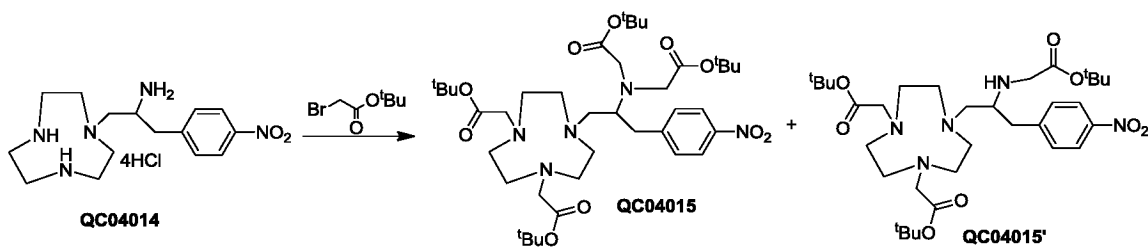


20 ПРИМЕР. Восстановительное аминирование QC04012 и QC04001 с получением QC04013:<sup>4</sup> 1,4-Ди-*трет*-бутил-7-(2-{{(*трет*-бутоксикарбонил)амино}3-(4-нитрофенил)пропил)-1,4,7-триазонан-1,4-дикарбоксилат (QC04013). Соединение QC04012 (4,3 ммоль, теоретически) добавляли в раствор QC04001 (1,40 г, 4,3 ммоль) в DCE (100 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. и в  
25 раствор добавляли порциями триацетоксиборогидрид натрия (1,28 г, 6,02 ммоль, 1,4 экв.) в течение 30 мин. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали с применением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
30 концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии

(SiO<sub>2</sub>, Hex/EA = 3/1) с получением QC04013 (2,31 г, 88,5 % в 2 стадии, исходя из 2,61 г, теоретически) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,11 (2 H, d, J = 7,6 Гц), 7,35 (2 H, d, J = 7,6 Гц), 5,28 (1 H, s, br), 3,54-3,88 (2 H, m), 3,39-3,54 (2 H, m), 3,32-3,40 (1 H, m), 3,15-3,32 (2 H, m), 2,79-3,15 (4 H, m), 2,37-2,73 (6 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,38 (9 H, s); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156,15, 155,99, 155,70, 155,56, 147,00, 146,95, 146,81, 146,76, 130,36, 123,73, 123,65, 123,60, 80,07, 79,99, 79,92, 79,81, 79,57, 79,46, 60,79, 60,47, 55,52, 54,33, 54,06, 53,64, 53,15, 53,28, 51,54, 50,80, 50,71, 50,42, 49,87, 49,07, 48,12, 39,67, 39,45, 28,74, 28,61. MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 608,4, найденное значение: 608,3;

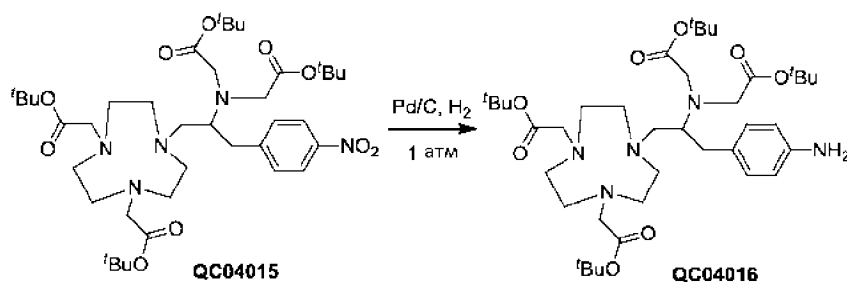


ПРИМЕР. 1-(4-Нитрофенил)-3-(1,4,7-триазонан-1-ил)пропан-2-амин. QC04013 (2,31 г, 3,8 ммоль) диспергировали в 30 мл 4 М HCl/диоксан, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь быстро добавляли к холодному Et<sub>2</sub>O для осаждения белого твердого вещества. Твердое вещество собирали и высушивали на воздухе с получением чистого продукта QC04014 (1,71 г, в количественном выходе) в виде бледно-белого твердого вещества. MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 308,2, найденное значение: 308,2;



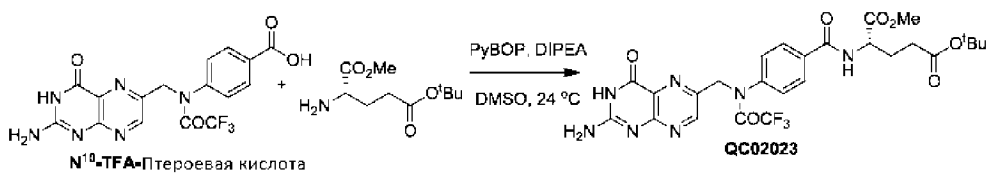
ПРИМЕР. Введение *tert*-бутилэтилацетата<sup>1b</sup>. В раствор QC04014 (78 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,272 мл, 202 мг, 1,56 ммоль, 8,2 экв. M.W.: 129,24, d: 0,742) в DMF (2 мл) добавляли NaI (233,8 мг, 1,56 ммоль, 8,2 экв. M.W.: 149,89) и *tert*-бутилбромацетат (0,126 мл, 168 мг, 0,86 ммоль, 4,5 экв. M.W.: 195,05, d: 1,321) медленно при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 60-70°C и перемешивали в течение 20 ч. По окончании, контролируемую с помощью TLC и LC-MS реакцию гасили водой и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Объединенный органический

растворитель промывали последовательно водой и солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации растворитель выпаривали под вакуумом и полученный темноокрашенный маслянистый остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  ( $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1-100/4$ ) с получением QC04015 (14 мг, 10%) в виде желтого масла и QC04015' (61 мг, 49,4%). MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для  $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_{10}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 764,5, найденное значение: 764,4;



ПРИМЕР. В раствор QC04015 (20 мг, 0,039 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли катализатор 10% Pd/C (5 мг). Полученную смесь подвергали гидрогенолизу посредством взбалтывания с применением  $\text{H}_2$  (г) при 1 атм. (~ 15 фунт/кв. дюйм) при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM и фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением QC04016 (13 мг, 67,5%). MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для  $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_8$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 734,5, найденное значение: 734,4;

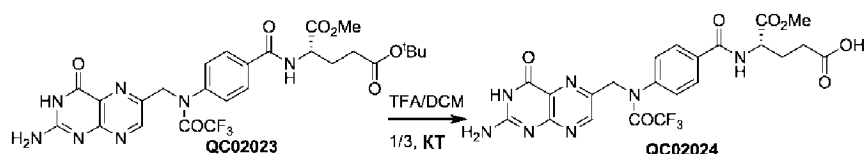
#### 15 ПРИМЕРЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПОЛУЧЕНИЕ ФОЛАТА



ПРИМЕР. (S)-5-трет-бутил-1-метил-2-(4-(N-((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифторацетиламино)бензамино)пентандиоат (QC02023).  $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N-Glu(OtBu)-OMe}$  (350 мг, 1,38 ммоль) добавляли в раствор  $\text{N}^{10}$ -TFA-птероевой кислоты (560 мг, 1,37 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 6,85 ммоль) в DMSO (6,0 мл) при  $23^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . После перемешивания в течение 15 мин. при  $23^\circ\text{C}$  добавляли PyBOP (720 мг, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при  $23^\circ\text{C}$ . Летучее вещество удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде полутвердого вещества, которое дополнительно очищали посредством экстракции твердого вещества с помощью Hex/EA (1/1) 3 раза с

получением QC02023 в виде бледно-желтого твердого вещества с количественным выходом, которое применяли без дополнительной очистки.  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; колонка: колонка Analytic C18; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин,  $t_R = 5,62$  минуты

5 MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 608,2, найденное значение: 608,1;



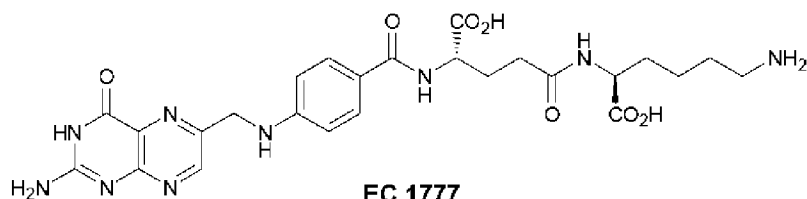
ПРИМЕР. (S)-4-(4-(N-((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифторацетидамидо)бензамидо)-5-метокси-5-оксопентановая кислота (QC02024). 224 мг QC02023 обрабатывали TFA/DCM (15 мл, 1/3) при 23°C. Реакцию перемешивали при 23°C и контролировали с помощью TLC. Через 1,5 часа исходное вещество не наблюдали с помощью TLC. Удаляли летучее вещество при пониженном давлении из полученного полутвердого остатка, который обрабатывали холодным Et<sub>2</sub>O, с получением бледно-белого твердого осадка, который собирали посредством

15 фильтрации и высушивали на воздухе с получением (S)-4-(4-(N-((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифторацетидамидо)бензамидо)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты QC02024 (169 мг, 83% в 2 стадии).  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; колонка: колонка Analytic C18; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин,  $t_R = 3,40$  минуты

20 MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 552,1, найденное значение: 552,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta = 12,16$  (s, br, 1 H), 8,88 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,92 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2 H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2 H), 7,16 (s, br, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,38-4,55 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,28-2,40 (m, 2 H), 2,00-2,12 (m, 1 H), 1,87-2,00 (m, 1 H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO)  $\delta = 173,91, 172,36, 165,93, 161,03, 156,11, 155,76$  (d,  $J = 35,8$  Гц), 154,19, 149,40, 144,45, 141,80, 134,30, 128,89, 128,62, 128,29, 117,91 (d,  $J = 48,5$  Гц), 53,90, 52,23, 52,06, 30,26, 25,81; <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -62,87$ .

25

76

**EC 1777**C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub>

Точная масса: 569,23

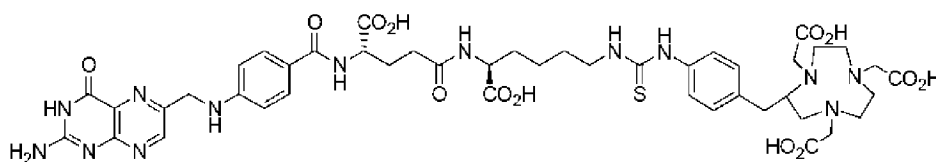
Мол. вес: 569,57

ПРИМЕР. Pte- $\gamma$ Glu-Lys-OH (EC1777). EC1777 получали с применением твердофазного синтеза пептидов следующим образом.

Соединение	ммоль	Эквивалент	Молекулярная масса	Количество (граммы)
Фмос-Lys-смола (Загрузка ~0,5 ммоль/г)	0,5	1		1,00
Фмос-Glu-O <sup>t</sup> Bu	1,0	2	425,5	0,426
N <sup>10</sup> -TFA-птероевая кислота	0,65	1,3	408	0,265
PyBOP	1,3	2	520,31	0,52
DIPEA	1,5	3	129,24 (d=0,742)	0,168

- 5 В емкость для синтеза пептидов помещали Фмос-Lys-смолу (1,0 г, 0,5 ммоль) и промывали DMF (3 x 10 мл). Сначала проводили удаление защитной группы Фмос с применением 20% пиперидина в растворе DMF (3 x 10 мл) в течение 10 мин. на цикл. После промывок DMF (3 x 10 мл) и i-PrOH (3 x 10 мл), проводили тест Kaiser для определения окончания реакции. После другой промывки DMF (3 x 10 мл) в емкость
- 10 добавляли раствор аминокислоты (2,0 экв.) в DMF, PyBOP (2,0 экв.) и DIPEA (3,0 экв.) и раствор барботировали аргоном в течение 1 часа. Раствор для сочетания фильтровали, смолу промывали DMF (3 x 10 мл) и i-PrOH (3 x 10 мл) и проводили тест Kaiser для оценки окончания реакции. Вышеуказанный способ осуществляли последовательно для
- 15 дальнейшего сочетания. Проводили расщепление смолы с применением смеси, состоящей из 95% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 2,5% H<sub>2</sub>O и 2,5% триизопропилсилана. Смесь для расщепления (10 мл) выливали в смолу и барботировали аргоном в течение 30 мин. с последующей фильтрацией в чистую колбу. Последовательно дважды проводили дополнительное расщепление со свежей смесью для расщепления в течение 10 мин. барботирования. Объединенный фильтрат выливали в холодный диэтиловый эфир,

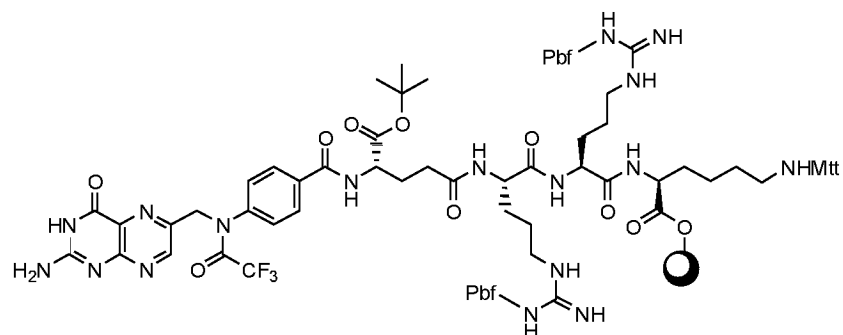
образованный осадок собирали посредством центрифугирования при 4000 об./мин. в течение 5 мин. (3х). Получали осадок с последующим декантированием и высушиванием твердого вещества под вакуумом. Удаление трифтор-ацетильной защитной группы достигалось посредством растворения неочищенного осадка в H<sub>2</sub>O (15 мл), который подщелачивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 9 при барботировании аргона. По окончании реакции, подтвержденному с помощью LCMS, раствор подкисляли до pH 3 с применением 2 М HCl и необходимый линкер очищали посредством препаративной HPLC (подвижная фаза А = 10 мМ ацетат аммония, pH = 5; органическая фаза В = ацетонитрил; способ; от 10% В до 100% В в течение 30 мин.) с выходом ЕС 1777 (112 мг, 39%); 1H ЯМР (500 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) Опорные сигналы: δ 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 4,45 (s, 2H). [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 570,23, найденное значение 570,582



EC1778  
C<sub>45</sub>H<sub>57</sub>N<sub>13</sub>O<sub>13</sub>S  
Точная масса: 1019,39  
Мол. вес: 1020,08

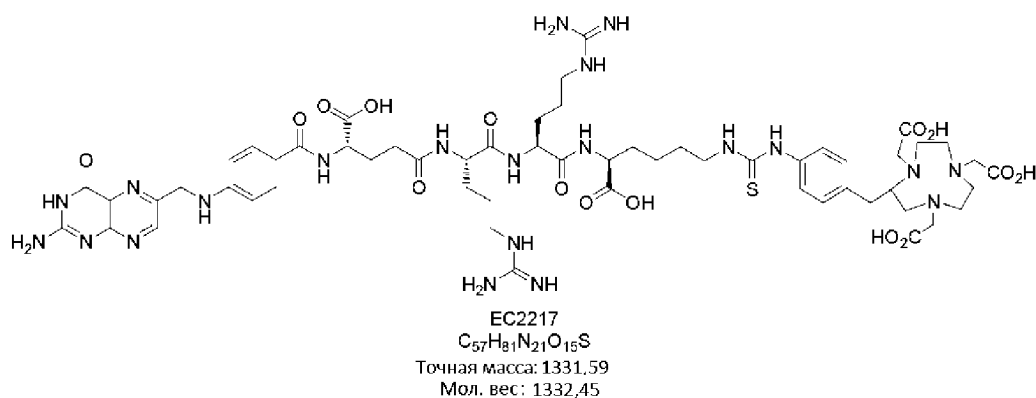
ПРИМЕР. Pte-γGlu-Lys-NOTA. В сухой колбе обрабатывали ультразвуком ЕС 1777 (30,5 мг, 0,054 ммоль, 1,0 экв.), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (13,45 мкл, 0,107 ммоль, 2,0 экв.) и DMSO (2,5 мл) под аргоном в течение 1 часа. В раствор добавляли DIPEA (0,19 мл, 1,07 ммоль, 20 экв.) с последующей обработкой ультразвуком в течение дополнительного часа. В прозрачный раствор добавляли r-SCN-Bn-NOTA.3HCl (33 мг, 0,059 ммоль, 1,1 экв.), и контролировали реакцию до завершения с помощью LCMS, и очищали с применением препаративной HPLC (подвижная фаза А = 10 мМ ацетат аммония, pH = 5; органическая фаза В = ацетонитрил; способ; от 10% В до 100% В за 30 мин.) с получением ЕС 1778 (16 мг, 29%). 1H ЯМР (500 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) Опорные сигналы: δ 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,20 (t, 1H). [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1020,39, найденное значение 1020,63.

ПРИМЕР. Pte-γGlu-Lys-NOTA -Al-18F получали посредством реакции Pte-γGlu-Lys-NOTA с Al<sup>18</sup>F<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (1-стадийный способ) или с AlCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O с последующей реакцией с Na<sup>18</sup>F (2-стадийный способ) с применением изложенных способов.



ПРИМЕР. N10-TFA-Pte- $\gamma$ Glu-OtBu-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Lys(Mtt)-смола 3.

После общей процедуры, описанной для синтеза связанного смолой фолат-пептид-смола 1, следовала реакция сочетания 2X Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu-OtBu и N10-TFA-Pte-OH с Fmoc-L-Lys(Mtt)-смола Ванга.

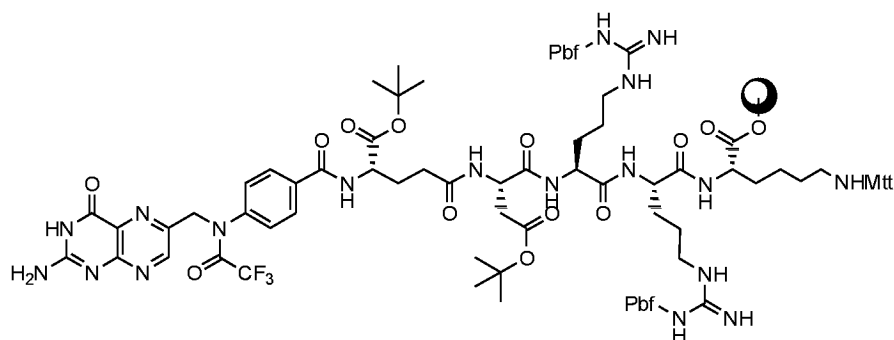


ПРИМЕР. Pte- $\gamma$ Glu-Arg-Arg-Lys-Bn-NOTA 4 (EC2217). В емкость для

синтеза пептидов помещали N10-TFA-Pte- $\gamma$ Glu-OtBu-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Lys(Mtt)-смола (0,28 г, 0,07 ммоль) и промывали DCM (3 x 10 мл). Селективное удаление защитной группы Mtt проводили посредством добавления 2% раствора  $CF_3CO_2H/DCM$  в емкость и барботирования аргона в течение 10 мин. после фильтрования, смолу промывали дихлорметаном, затем свежим раствором 2%  $CF_3CO_2H/DCM$ . Данный способ повторяли до тех пор, пока не перестал образовываться желтый раствор, и проводили тест Kaiser. После промывки DMF (3 x 10 мл) в емкость добавляли p-SCN-Bn-NOTA.3HCl (50 мг, 0,09 ммоль, 1,2 экв.) в DMF и DIPEA (80 мкл, 0,45 ммоль, 6,0 экв.) и раствор барботировали аргоном в течение 2 часов. Раствор для сочетания фильтровали, смолу промывали DMF (3 x 10 мл) и i-PrOH (3 x 10 мл) и проводили тест Kaiser для оценки окончания реакции. Расщепление смолы/общее удаление защитной группы из трет-бутилового сложного эфира проводили с помощью смеси, состоящей из 95%  $CF_3CO_2H$ , 2,5%  $H_2O$  и 2,5% триизопропилсилана. Смесь для расщепления (10 мл) выливали в смолу и барботировали аргоном в течение 60 мин. с последующей

фильтрацией в чистую колбу. Последовательно дважды проводили дополнительное расщепление со свежей смесью для расщепления в течение 20 мин. барботирования. Объединенный фильтрат выливали в холодный диэтиловый эфир, образованный осадок собирали посредством центрифугирования при 4000 об./мин. в течение 5 мин. (3x).

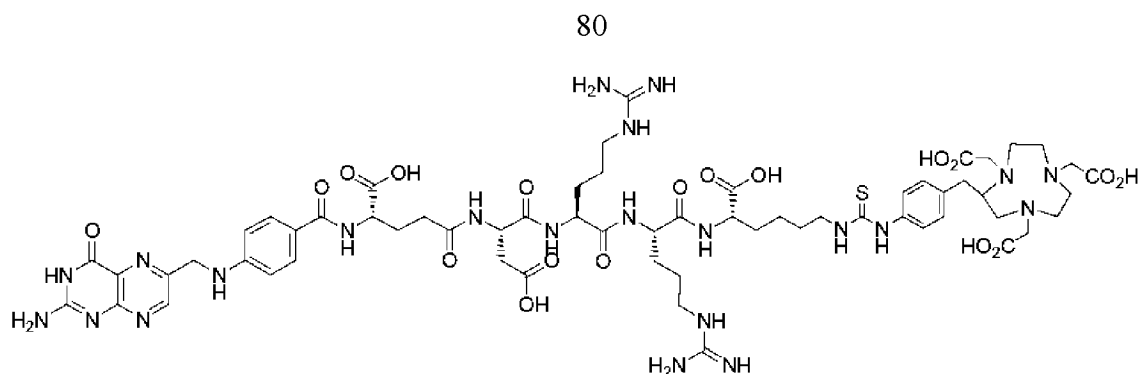
- 5 Получали осадок с последующим декантированием и высушиванием твердого вещества под вакуумом. Удаление трифтор-ацетильной защитной группы достигалось посредством растворения неочищенного осадка в H<sub>2</sub>O (15 мл), который подщелачивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 9 при барботировании аргона. По окончании реакции, подтвержденному с помощью LCMS, раствор подкисляли до pH 5 с применением 2 М HCl и очищали
- 10 необходимый линкер посредством препаративной HPLC (подвижная фаза А = 10 мМ ацетат аммония, pH = 5; органическая фаза В = ацетонитрил; способ; от 10% В до 100% В в течение 30 мин.) с получением EC2217 (35 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц DMSO-d<sub>6</sub>)
- Опорные сигналы: δ 8,61 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,17 (dt, J = 8,9, 4,6 Гц, 2H), 4,12
- 15 (s, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1332,59, найденное значение 1332,87



ПРИМЕР. N10-TFA-Pte-γGlu-OtBu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-

- Lys(Mtt)-смола 5. После общей процедуры, описанной для синтеза связанного смолой
- 20 фолат-пептид-смола 1, следовала реакция сочетания 2X Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Glu-OtBu и N10-TFA-Pte-OH с Fmoc-L-Lys(Mtt)-смола Ванга.

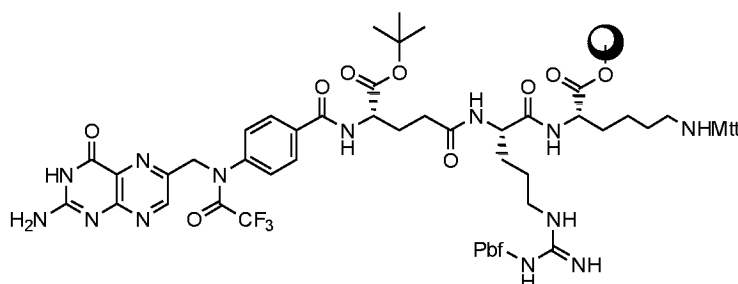




EC2218  
 $C_{61}H_{86}N_{22}O_{18}S$   
 Точная масса: 1446,62  
 Мол. вес: 1447,54

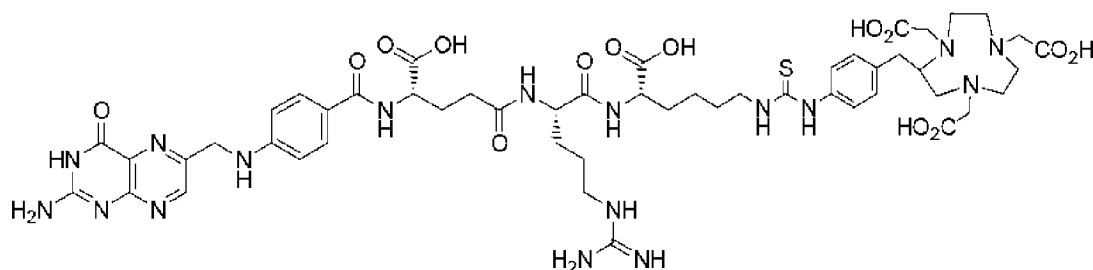
ПРИМЕР. Pte- $\gamma$ Glu-Asp-Arg-Arg-Lys-Bn-NOTA 6 (EC2218). Pte- $\gamma$ Glu-Asp-Arg-Arg-Lys-Bn-NOTA, EC2218 получали с выходом 18% в соответствии со способом, описанным для фолат-пептид-NOTA, 4. 1H ЯМР (500 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) Опорные

5 сигналы:  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 4H), 6,61 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 10,0, 4,3 Гц, 1H), 3,90 (dd, J = 7,8, 4,7 Гц, 1H).  
 [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1449,64, найденное значение 1449,76



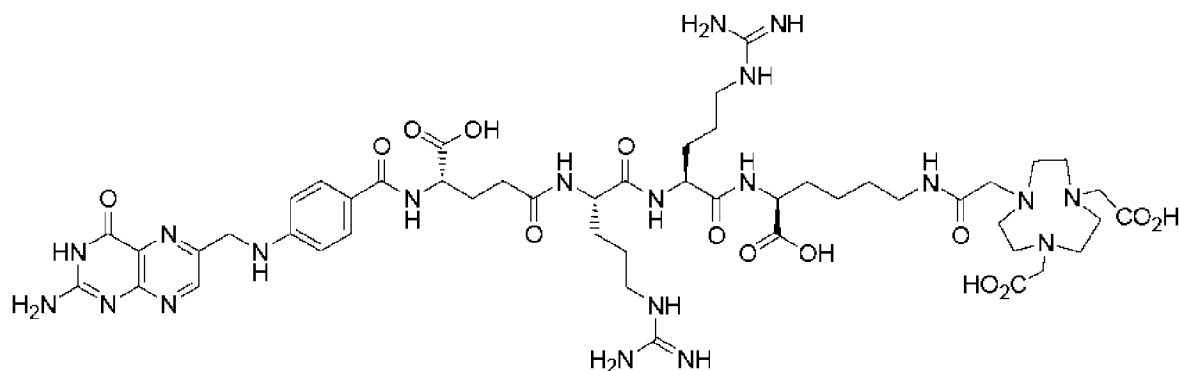
ПРИМЕР. N10-TFA-Pte- $\gamma$ Glu-OtBu-Arg(Pbf)-Lys(Mtt)-смола 7. После

10 общей процедуры, описанной для синтеза связанного смолой фолат-пептид-смола 1, следовала реакция сочетания Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu-OtBu и N10-TFA-Pte-OH с Fmoc-L-Lys(Mtt)-смола Ванга.



EC2219  
 $C_{51}H_{69}N_{17}O_{14}S$   
 Точная масса: 1175,49  
 Мол. вес: 1176,27

ПРИМЕР. Pte- $\gamma$ Glu-Arg-Lys-Bn-NOTA 8 (EC2219). Pte- $\gamma$ Glu-Arg-Lys-Bn-NOTA, EC2219 получали с выходом 20% в соответствии со способом, описанным для фолат-пептид-NOTA, 4. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) Опорные сигналы:  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,27 - 6,97 (m, 4H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 4,01 (dd, J = 8,5, 5,4 Гц, 1H). [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1178,51, найденное значение 1178,7



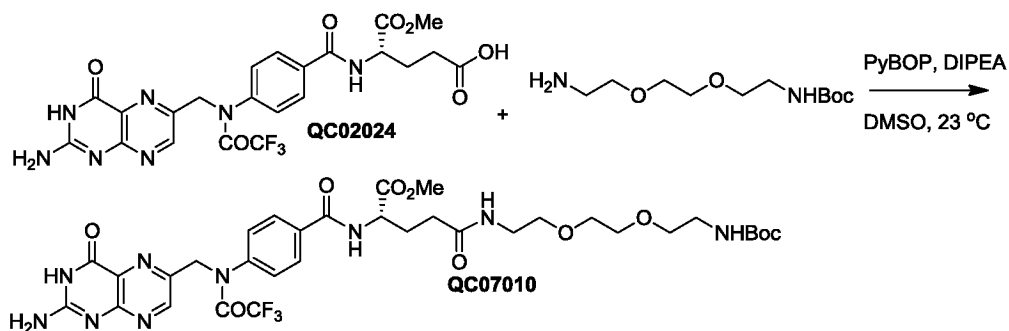
EC2222  
C<sub>49</sub>H<sub>74</sub>N<sub>20</sub>O<sub>14</sub>  
Точная масса : 1166,57  
Мол. вес : 1167,24

ПРИМЕР. Pte- $\gamma$ Glu-Arg-Arg-Lys-NOTA 9 (EC2222). В емкость для синтеза пептидов помещали N10-TFA-Pte- $\gamma$ Glu-OtBu-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Lys(Mtt)-смола (0,5 г, 0,12 ммоль) и промывали DCM (3 x 10 мл). Селективное удаление защитной группы Mtt проводили посредством добавления 2% раствора CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/DCM в емкость и барботирования аргона в течение 10 мин. после фильтрования, смолу промывали дихлорметаном, затем свежим раствором 2% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/DCM. Данный способ повторяли до тех пор, пока не перестал образовываться желтый раствор, и проводили тест Kaiser. После промывки DMF (3 x 10 мл) в емкость добавляли NOTA-Bis(tBu)сложный эфир (0,10 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.) в DMF, PyBOP (0,14 г, 0,26 ммоль, 2,2 экв.) и DIPEA (64 мкл, 0,36 ммоль, 3,0 экв.) и раствор барботировали аргоном в течение 2 часов. Раствор для сочетания фильтровали, смолу промывали DMF (3 x 10 мл) и i-PrOH (3 x 10 мл) и проводили тест Kaiser для оценки окончания реакции.

Расщепление смолы/общее удаление защитной группы из трет-бутилового сложного эфира проводили с помощью смеси, состоящей из 95% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 2,5% H<sub>2</sub>O и 2,5% триизопропилсилана. Смесь для расщепления (10 мл) выливали в смолу и барботировали аргоном в течение 1 ч. с последующей фильтрацией в чистую колбу. Последовательно дважды проводили дополнительное расщепление со свежей смесью

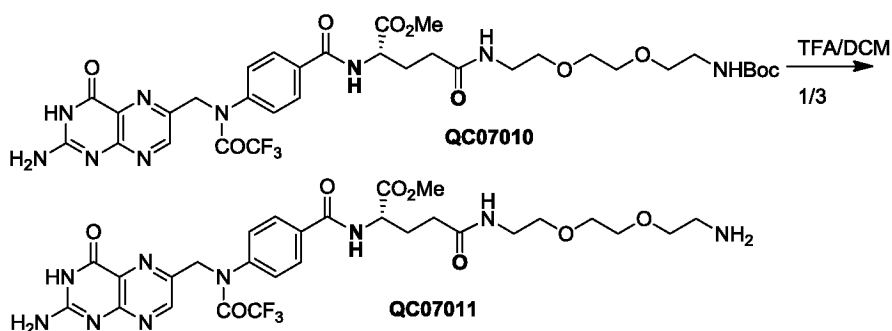
для расщепления в течение 10 мин. барботирования. Объединенный фильтрат выливали в холодный диэтиловый эфир, образованный осадок собирали посредством центрифугирования при 4000 об./мин. в течение 5 мин. (3х). Получали осадок с последующим декантированием и высушиванием твердого вещества под вакуумом.

- 5 Удаление трифтор-ацетильной защитной группы достигалось посредством растворения неочищенного осадка в H<sub>2</sub>O (15 мл), который подщелачивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 9 при барботировании аргона. По окончании реакции, подтвержденному с помощью LCMS, раствор подкисляли до pH 5 с применением 2 М HCl и очищали необходимый линкер посредством препаративной HPLC (подвижная фаза А = 10 мМ ацетат аммония, pH = 5; органическая фаза В = ацетонитрил; способ; от 10% В до 100% В в течение 30 мин.) с  
10 получением EC2222 (28 мг, 20%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) Опорные сигналы: δ 8,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,50 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1167,57, найденное значение 1167,8

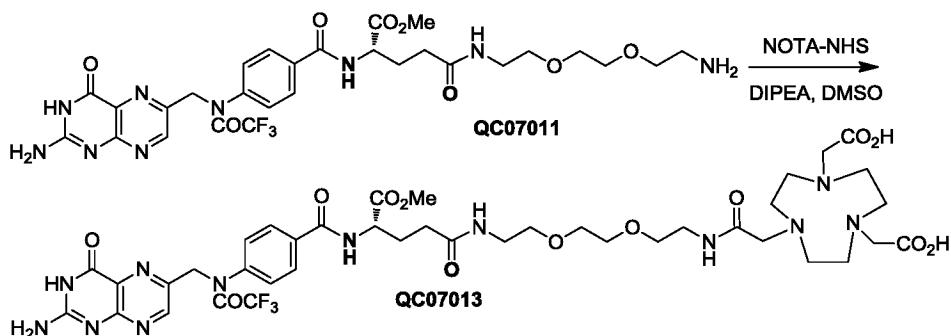


- 15 ПРИМЕР. (S)-метил-18-(4-(N-((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифторацетиламино)бензамидо)-2,2-диметил-4,15-диоксо-3,8,11-триокса-5,14-дизаэнанонадекан-19-оат (QC07010). QC02024 (100 мг, 0,181 ммоль) добавляли в раствор Мопо-Вос-PEG-NH<sub>2</sub> (45 мг, 0,181 ммоль) и DIPEA (0,158 мл, 0,905  
20 ммоль) в DMSO (2 мл) при 23°C под N<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 15 мин. при 23°C добавляли PyBOP (94,2 мг, 0,181 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при 23°C. Летучее вещество удаляли при пониженном давлении, неочищенное вещество дополнительно очищали посредством SPE-очистки: последовательная экстракция ACN (2 x), EA (1 X) и Et<sub>2</sub>O (1 x) с получением чистого  
25 продукта QC07010 (127 мг, 90%). λ<sub>макс.</sub> = 280 нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; колонка: колонка Analytic C18; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин, t<sub>R</sub> = 5,06 минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 782,3, найденное значение: 782,2; <sup>1</sup>H ЯМР

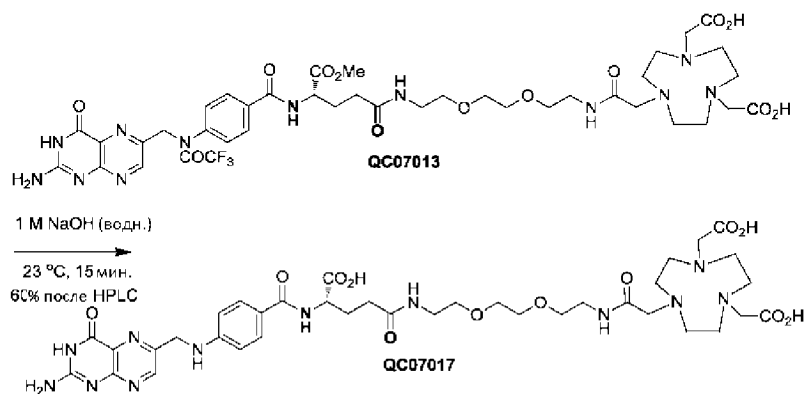
(400 МГц, DMSO)  $\delta$  = 11,59 (s, br, 1 H), 8,92 (d,  $J$  = 7,2 Гц, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,85-8,02 (m, 3 H), 7,64 (d,  $J$  = 8,0 Гц, 2 H), 6,75 (t,  $J$  = 5,2 Гц, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,33-4,48 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,46 (s, 4 H), 3,30-3,41 (s, 4 H), 3,14-3,23 (m, 2 H), 3,01-3,08 (m, 2 H), 2,19-2,30 (m, 2 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 1,35 (s, 9 H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO)  $\delta$  = 172,43, 171,46, 165,73, 160,87, 156,80, 155,70 (d,  $J$  = 35,5 Гц), 155,67, 154,17, 149,49, 144,20, 141,73, 134,30, 128,82, 128,55, 128,23, 116,20 (d,  $J$  = 290,0 Гц), 77,65, 69,58, 69,50, 69,193, 69,192, 53,88, 52,52, 51,96, 38,89, 38,62, 31,65, 28,23, 26,32; <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -62,87.



10 ПРИМЕР. (S)-метил-2-(4-(N-((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифторацетидамидо)бензамидо)-5-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-5-оксопентаноат (QC07011). QC07010 (274 мг, 0,35 ммоль) обрабатывали TFA/DCM (4 мл, 1/3) при 23°C. Реакцию перемешивали при 23°C и контролировали с помощью LC-MS. Через 1,5 ч. TLC показала, что все исходное  
15 вещество исчезло. Смесь разбавляли СН<sub>3</sub>CN и выпаривали до сухого состояния посредством роторного испарителя. Остаток TFA (точка кипения 72,4°C) удаляли посредством азеотропной перегонки с применением АСN с получением продукта QC07011 с количественным выходом, который применяли без дополнительной очистки.  $\lambda_{\text{макс.}}$  = 280 нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B):  
20 подвижная фаза: буфер (рН 7)-АСN; колонка: колонка Analytic C18; Способ: 0-100 АСN 15 мин,  $t_R$  = 3,84 минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 682,2, найденное значение: 682,2.

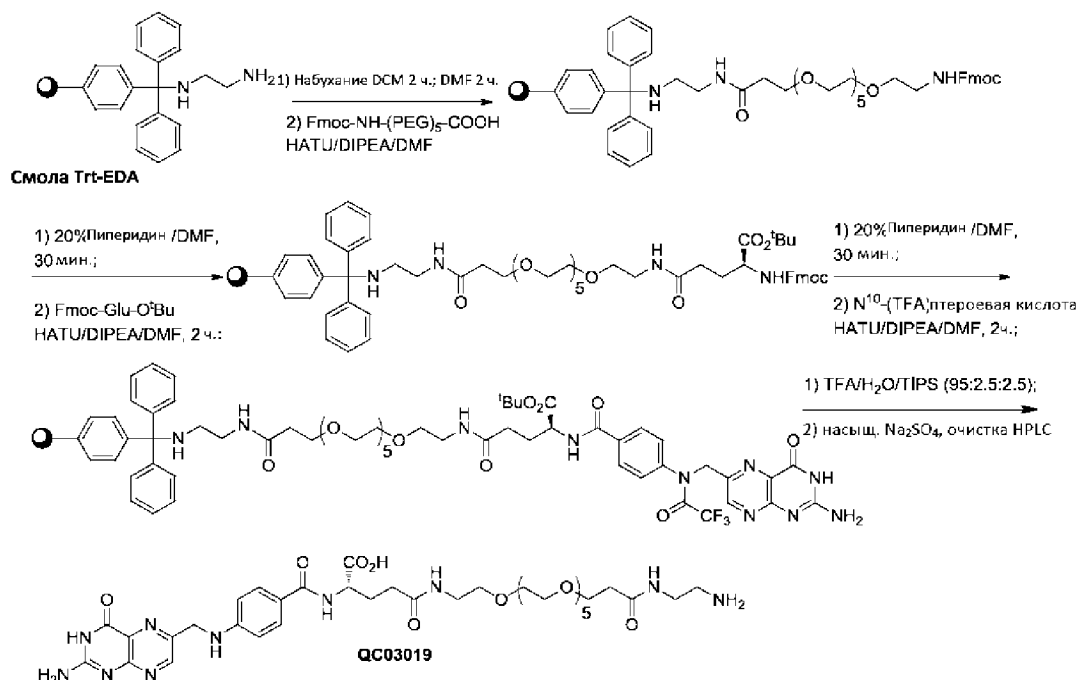


ПРИМЕР. (S)-2,2'-(7-(4-(4-(N-((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифторацетида)бензамидо)-3,7,18-триоксо-2,11,14-триоксо-8,17-диазанадекан-19-ил)-1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота (QC07013). К QC07011 (15,7 мг, 0,023 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли NOTA-NHS (18,2 мг, 0,028 ммоль), затем DIPEA (15 мкл, 0,084 ммоль). Реакцию перемешивали при 23°C, контролировали с помощью LC-MS и большую часть исходного вещества превращали в QC07013 за 5 часов. Продукт очищали с помощью RP-C<sub>18</sub> HPLC с получением чистого продукта QC07013 (13,0 мг, 58,5%).  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): Подвижная фаза: Буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин,  $t_R = 3,74$  минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>F<sub>3</sub>N<sub>12</sub>O<sub>13</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 967,4, найденное значение: 967,2; HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-30 мин.,  $t_R = 10,75$  мин.



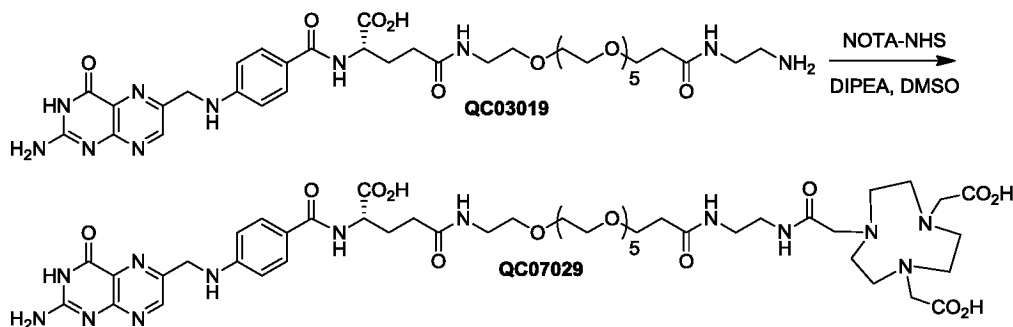
ПРИМЕР. (S)-2,2'-(7-(1-(4-(((2-амино-4-оксо-3,4-дигидроптеридин-6-ил)метил)амино)фенил)-3-карбокси-1,6,17-триоксо-10,13-диоксо-2,7,16-триазаоктадекан-18-ил)-1,4,7-триазонан-1,4-диил)диуксусная кислота (FA-PEG1-NOTA, QC07017). QC07013 (20,8 мг, 0,022 ммоль) перемешивали в 1,2 мл 1 M NaOH (водн.) при 23°C и реакцию наблюдали с помощью LC-MS. Через 15 мин. все исходное вещество преобразовывали в продукт, неочищенное вещество очищали с помощью HPLC RP-C<sub>18</sub> с получением QC07017 (11,3 мг, 60%).  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; способ: 0-30 CH<sub>3</sub>CN-30 мин.,  $t_R = 11,49$  мин. LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): Подвижная фаза: Буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN 15 мин,  $t_R = 2,72$  минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 857,4, найденное значение: 857,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta = 8,62$  (s, 1 H), 8,28 (t, J = 5,6

Гц, 1 H), 7,99 (t, J = 5,6 Гц, 1 H), 7,85 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,76-7,80 (s, br, 2 H), 7,58 (d, J = 8,8 Гц, 2 H), 7,00 (t, J = 6,0 Гц, 1 H), 6,62 (d, J = 8,8 Гц, 2 H), 4,47 (d, J = 5,2 Гц, 2 H), 4,13-4,18 (m, 1 H), 3,43 (s, 4 H), 3,31-3,41 (m, 4 H), 3,29-3,32 (m, 2 H), 3,10-3,24 (m, 4 H), 3,03-3,10 (s, br, 2 H), 2,90-3,03 (s, br, 2 H), 2,10-2,14 (m, 2 H), 1,97-2,05 (m, 1 H), 1,84-1,91 (m, 1 H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ = 174,33, 172,21, 171,17, 170,35, 165,70, 161,85, 156,19, 154,95, 150,56, 148,45, 148,32, 128,62, 127,87, 121,84, 111,38, 69,44, 69,30, 69,08, 68,70, 60,95, 57,48, 53,11, 50,85, 49,41, 48,91, 45,88, 38,60, 38,18, 32,04, 27,52.



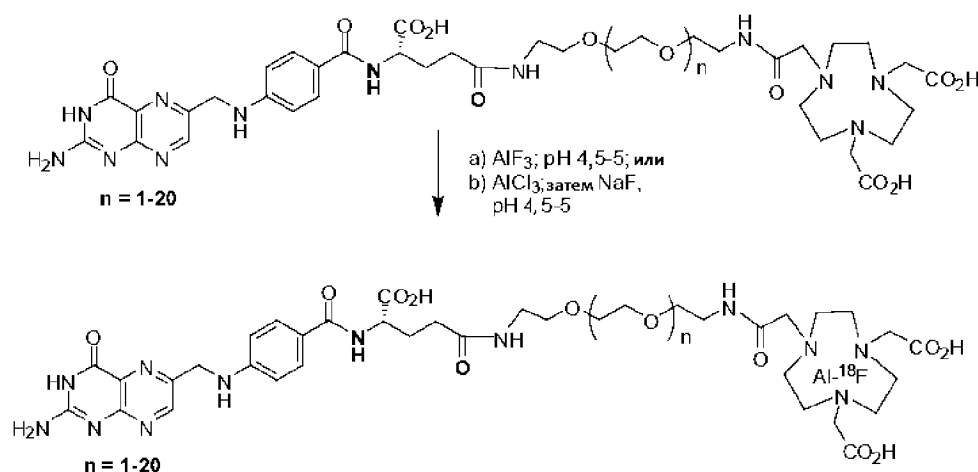
ПРИМЕР. Твердофазный синтез (SPS) предшественника FA-PEG<sub>6</sub>-EDA-NH<sub>2</sub> (QC03019). Обеспечивали набухание 1,2-диаминоэтантритилового смолы (1,2 ммоль/г, 100 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (DCM, 3 мл), затем в диметилформамиде (DMF, 3 мл). После набухания смолы в DMF добавляли раствор флуоренилметоксикарбонила (Fmoc)-PEG<sub>6</sub>-OH (1,5 экв.), HATU (1,5 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в DMF. Барботировали аргон в течение 2 ч. и смолу промывали DMF (3 × 3 мл) и i-PrOH (3 × 3 мл). Вышеуказанную последовательность повторяли еще для двух стадий реакции сочетания для конъюгации Fmoc-Glu-(OtBu)-OH и N<sup>10</sup>-TFA-Ptc-OH. Конечный продукт отщепляли от смолы с применением смеси трифторуксусная кислота (TFA):H<sub>2</sub>O:триизопропилсилан (95:2,5:2,5) и концентрировали под вакуумом. Концентрированный продукт осаждали в диэтиловом эфире и высушивали под вакуумом, который затем инкубировали в насыщ. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и контролировали с помощью LC-MS. Через 1 час смесь нейтрализовали до pH = 7 с помощью 2 М HCl

(водн.), которую очищали с помощью препаративной RP-C<sub>18</sub> HPLC [градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 30 мин.; А = 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc, рН = 7; В = CH<sub>3</sub>CN]. Удаляли ацетонитрил под вакуумом и остаток лиофилизировали с получением QC03019 в виде желтого твердого вещества (59 мг, 60%). Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R = 4,22$  мин. (А = 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc, рН = 7,0; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 15 мин.); препаративная RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R = 11,7$  мин. (А = 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc, рН = 7,0; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 30 мин.);  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): Подвижная фаза: Буфер (рН 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-30 CH<sub>3</sub>CN-30 мин,  $t_R = 11,7$  минуты LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): Подвижная фаза: Буфер (рН 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-50 CH<sub>3</sub>CN-15 мин,  $t_R = 4,22$  минуты MS *масса/заряд*: MS-API: Расчетное для C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 819,4, найденное значение, 819,2. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\delta = 8,63$  (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,64 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,12-4,21 (m, 1 H), 3,58 (t,  $J = 6,4$  Гц, 2 H), 3,41-3,53 (m, 24 H), 3,18-3,25 (m, 2 H), 3,11-3,18 (m, 2 H), 2,28 (t,  $J = 6,4$ , 2H), 2,15 (t,  $J = 7,4$ , 2H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H) ppm.



ПРИМЕР. FA-PEG<sub>6</sub>-NOTA. К QC03019 (9,5 мг, 0,011 ммоль) в DMSO (0,40 мл, с концентрацией при 0,029 М) добавляли NOTA-NHS (8,6 мг, 0,013 ммоль), затем DIPEA (7,0 мкл, 0,039 ммоль). Реакцию перемешивали при 23°C, контролировали с помощью LC-MS и большую часть исходного вещества преобразовывали в соответствующий продукт за 5 часов. Неочищенное вещество очищали с помощью RP-C<sub>18</sub> HPLC с получением чистого продукта QC07029 (5,5 мг, 45%). Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R = 3,91$  мин. (А = 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc, рН = 7,0; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 15 мин.); препаративная RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R = 10,51$  мин. (А = 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc, рН = 7,0; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 30 мин.);  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): подвижная фаза: буфер (рН 7)-CH<sub>3</sub>CN; способ: 0-30 CH<sub>3</sub>CN-30 мин.,  $t_R = 10,51$  мин. LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): подвижная фаза: Буфер (рН 7)-

ACN; Способ: 0-50 ACN-15 мин,  $t_R = 3,91$  мин MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для  $C_{48}H_{74}N_{13}O_{17}$  ( $[M+H]^+$ ): 1104,5, найденное значение: 1104,4



5 ПРИМЕР. FA-NOTA-Al- $^{18}F$  радиоактивный индикатор[2]. В настоящем документе описывается два способа образования FANOTA-Al- $^{18}F$ . Условия, включающие величину pH, концентрацию субстратов и температуру для реакции образования хелатных соединений с  $^{18}F$ -Al, могут меняться. Общие способы для FA-NOTA-Al- $^{18}F$  описываются следующим образом:

10 Способ а). Предшественник FA-NOTA растворяли в 2 mM NaOAc (pH 4,5) и 0,5 мл этанола, который обрабатывали с помощью  $Al^{18}F_3 \cdot 3H_2O$  (1,5 экв.), который получали свежим перед применением. Регулировали pH до 4,5-5,0 и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15-30 мин. при поддержании pH при 4,5-5,0. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество

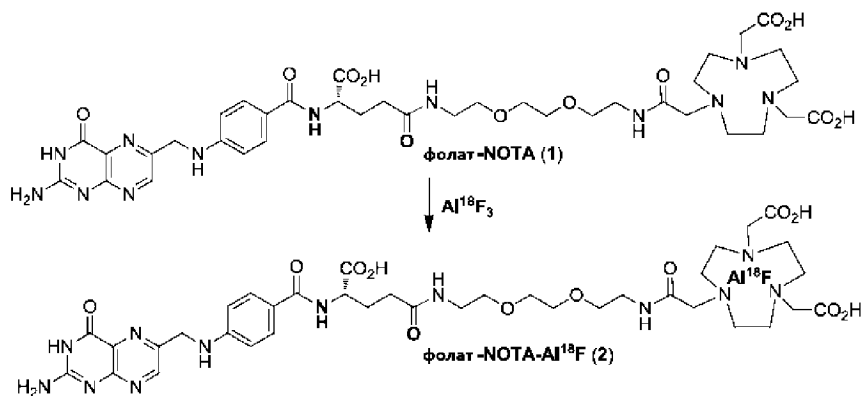
15 загружали в гильзу и элюировали радиоактивный индикатор во флакон. После стерилизующего фильтрования и разбавления до соответствующей радиоактивности (5-10 мКи) и удельной активности ( $> 1$  Ки/мкмоль) радиоактивный индикатор был готов для исследования с применением ПЕТ-визуализации *in vivo*.

20 Способ б). Предшественник FA-NOTA растворяли в 2 mM NaOAc (pH 4,5) и обрабатывали с помощью  $AlCl_3 \cdot 3H_2O$  (1,5 экв.). Регулировали pH до 4,5-5,0 и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15-30 мин. при поддержании pH при 4,5-5,0. Неочищенное вещество очищали с помощью RP-HPLC с получением промежуточного соединения FA-NOTA-Al-OH, готового для введения метки  $^{18}F$ . Подходящее количество FA-NOTA-Al-OH обрабатывали соляным

25 раствором с  $Na^{18}F$  и этанолом (1/1, об./об.) и всю смесь нагревали при 100-110°C в



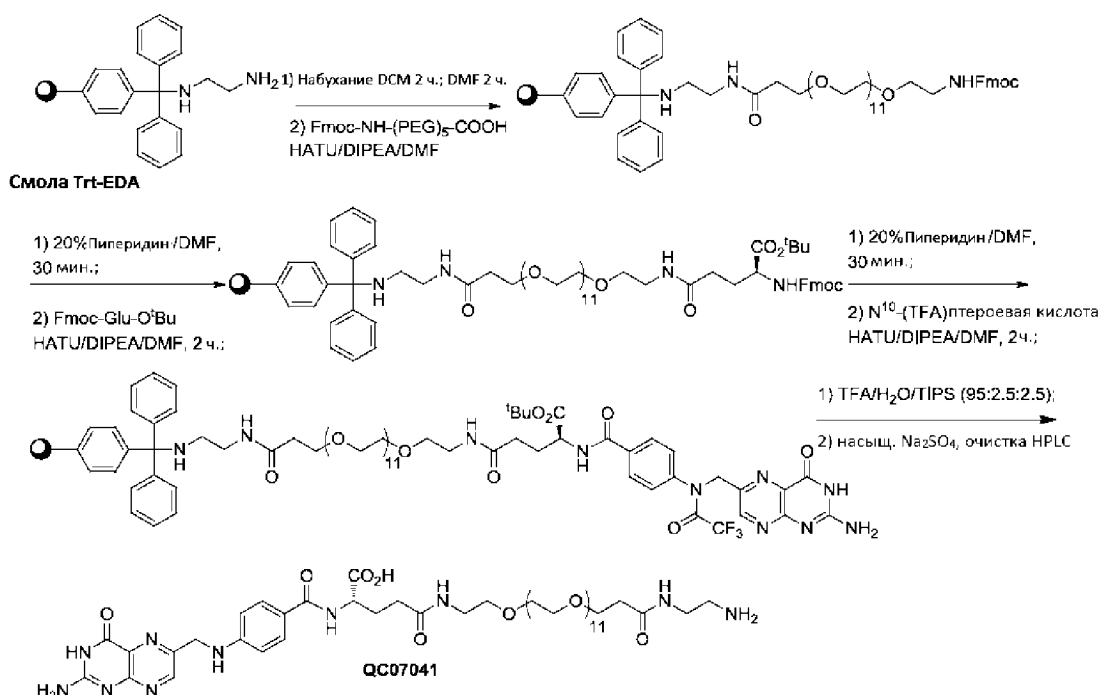
течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество загружали в гильзу и радиоактивный индикатор элюировали во флакон. После стерилизующего фильтрования и разбавления до соответствующей радиоактивности (5-10 мКи) и удельной активности ( $> 1$  Ки/мкмоль) радиоактивный индикатор был готов для исследования с применением ПЕТ-визуализации *in vivo*.



ПРИМЕР. Стандартный протокол для состава на основе радиоактивного индикатора фолат-NOTA- $Al^{18}F$ . Смолу, содержащую  $^{18}F$ , сначала промывали 1,5 мл ультрачистой воды и затем  $^{18}F$  элюировали из смолы посредством применения 1,0 мл раствора 0,4 М  $KHCO_3$ . Во флакон для стволовых клеток, заполненный 10 мкл уксусной кислоты, 25 мкл  $AlCl_3$  (2 мМ в буфере 0,1 М  $NaOAc$  с pH 4) и 125 мкл буфера 0,1 М  $NaOAc$  с pH 4, добавляли 100 мкл элюирующего раствора, содержащего  $^{18}F$ . Всю смесь инкубировали в течение 2 мин. перед переносом 0,25 мг предшественника фолат-NOTA (1) в 125 мкл буфера 0,1 М  $NaOAc$  с pH 4 в тот же флакон для стволовых клеток. Реакцию сразу нагревали до  $100^\circ C$  в течение 15 мин.

После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество смешивали с 0,7 мл 0,1% муравьиной кислоты и очищали с помощью HPLC для радиоактивных веществ на колонке Xselect CSH C18 ( $250 \times 10$  мм) с применением  $MeCN$  и 0,1% муравьиной кислоты в качестве подвижной фазы. Собирали фракцию на минуте 11,5 с получением чистого радиоактивного индикатора с радиохимическим выходом (RCY)  $\sim 40-50\%$  при радиохимической чистоте (RCP)  $\sim 98\%$ . Общий радиохимический синтез фолат-NOTA- $Al^{18}F$  (2,  $Al^{18}F$ -QC07017) осуществляли за  $\sim 37$  мин. с удельной активностью (SA)  $70 \pm 18,4$  ГБк/мкмоль. После стерилизующего фильтрования и подходящего разбавления в изотоническом растворе до необходимой радиоактивности радиоактивный индикатор фолат-NOTA- $Al^{18}F$  (2) был готов для исследования с применением ПЕТ-визуализации.

С применением того же порядка действий осуществляли радиохимический синтез радиоактивного индикатора FA-PEG<sub>12</sub>-NOTA-Al-<sup>18</sup>F (QC07043) за ~35 мин. при удельной активности (SA) 49 ± 17,1 ГБк/мкмоль. Несмотря на превосходную радиохимическую чистоту, 100% очистка после HPLC для радиоактивных веществ, радиохимический выход (RCY) является относительно низким, ~ 25-30%. После стерилизующего фильтрования и подходящего разбавления в изотоническом растворе до необходимой радиоактивности радиоактивный индикатор FA-PEG<sub>12</sub>-NOTA-Al-<sup>18</sup>F был готов для исследования с применением ПЕТ-визуализации.



10

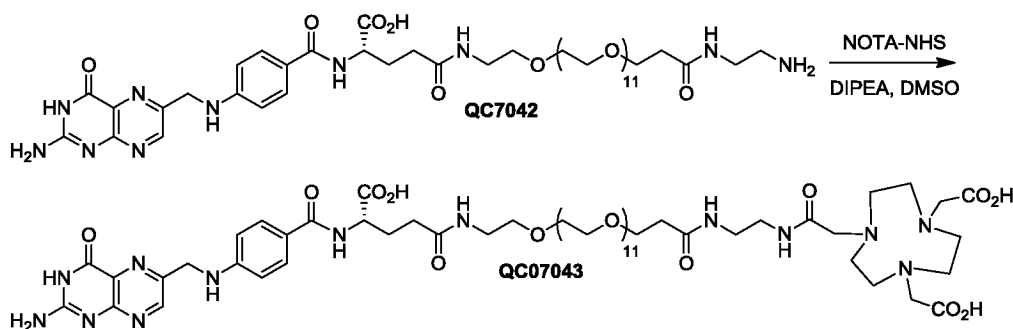
#### ПРИМЕР. Твердофазный синтез (SPS) FA-PEG<sub>12</sub>-EDA-NH<sub>2</sub>

(QC07042)[11]. Обеспечивали набухание 1,2-диаминоэтантретиловой смолы (1,2 ммоль/г, 50 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (DCM, 3 мл), затем в диметилформамиде (DMF, 3 мл). После набухания смолы в DMF добавляли раствор флуоренилметоксикарбонила (Fmoc)-PEG<sub>12</sub>-OH (1,5 экв.), HATU (1,5 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в DMF. Барботировали аргон в течение 2 ч. и смолу промывали DMF (3 × 3 мл) и i-PrOH (3 × 3 мл). Вышеуказанную последовательность повторяли еще для двух стадий реакции сочетания для конъюгации Fmoc-Glu-(OtBu)-OH и N<sup>10</sup>-TFA-Ptc-OH. Конечный продукт отщепляли от смолы с применением смеси трифторуксусная кислота (TFA):H<sub>2</sub>O:триизопропилсилан (95:2,5:2,5) и концентрировали под вакуумом. Концентрированный продукт осаждали в диэтиловом эфире и высушивали под

20

вакуумом, который затем инкубировали в насыщ.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и контролировали с помощью LC-MS. Через 1 час смесь нейтрализовали до  $\text{pH} = 7$  с помощью 2 М  $\text{HCl}$  (водн.), которую очищали с помощью препаративной  $\text{RP-C}_{18}$  HPLC [градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 30 мин.; А = 10 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{pH} = 7$ ; В =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ].

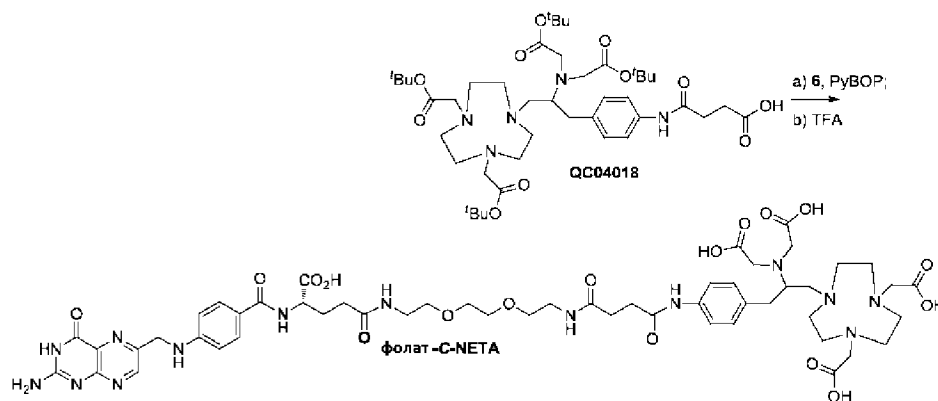
- 5 Удаляли ацетонитрил под вакуумом и остаток лиофилизировали с получением чистого QC07042 в виде желтого твердого вещества (32,5 мг, 50%). Аналитическая  $\text{RP-C}_{18}$  HPLC:  $t_R = 4,76$  мин. (А = 10 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{pH} = 7,0$ ; В =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 15 мин.); препаративная  $\text{RP-C}_{18}$  HPLC:  $t_R = 13,75$  мин. (А = 10 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{pH} = 7,0$ ; В =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , градиент растворителя: от 0% В до 50% В in 30 min);
- 10 УФ-видим.:  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; препаративная  $\text{RP-C}_{18}$  HPLC: HPLC (препаративная колонка  $\text{C}_{18}$  Agilent): подвижная фаза: буфер ( $\text{pH} 7$ )- $\text{CH}_3\text{CN}$ ; способ: 0-50  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 30 мин.,  $t_R = 13,75$  мин. LC-MS: LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B) подвижная фаза для продукта: Буфер ( $\text{pH} 7$ )- $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Способ: 0-50  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 15 мин,  $t_R = 4,76$  минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для  $\text{C}_{48}\text{H}_{79}\text{N}_{10}\text{O}_{18}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 1083,6, найденное значение: 1083,4;
- 15



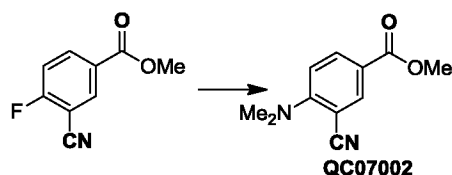
ПРИМЕР. FA-PEG12-EDA-NH<sub>2</sub>-NOTA (QC07043). К FA-PEG12-EDA-

- NH<sub>2</sub> (QC07042, 4,78 мг, 0,004 ммоль, M.W.:1082,5) в DMSO (0,25 мл, с концентрацией при 0,025 М) добавляли NOTA-NHS (3,5 мг, 0,005 ммоль, 1,2 экв.), затем DIPEA (2,7
- 20 мкл, 0,039 ммоль). Всю смесь перемешивали при 23°C и контролировали с помощью LC-MS. Через 4 часа LC-MS показала, что почти все исходное вещество было преобразовано в продукт. Затем неочищенное вещество очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением чистого FA-PEG12-EDA-NH<sub>2</sub>-NOTA (QC07043, 4,09 мг, 68 %). Аналитическая  $\text{RP-C}_{18}$  HPLC:  $t_R = 6,21$  мин. (А = 10 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{pH} = 7,0$ ; В =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , градиент растворителя: от 0% В до 30% В за 15 мин.); препаративная  $\text{RP-C}_{18}$  HPLC:  $t_R = 15,60$  мин. (А = 10 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{pH} = 7,0$ ; В =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , градиент растворителя: от 0% В до 30% В за 30 мин.); УФ-видим.:  $\lambda_{\text{макс.}} = 280$  нм; LC-MS: LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B) подвижная фаза для продукта: Буфер
- 25

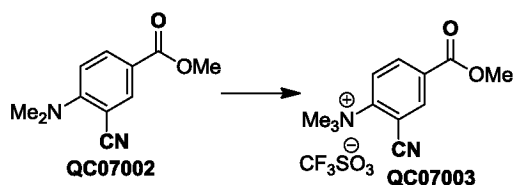
(pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0--8,00 (m, 1 H), 7,55 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1 H), 7,54 (s, br, 2 H), 6,81-6,93 (m, 1 H), 6,62 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2 H), 4,45 (d,  $J = 4,4$  Гц, 2 H), 3,95-4,03 (m, 1 H), 3,64-3,70 (m, 2 H), 3,56-3,63 (m, 6 H), 3,38-3,50 (m, 28 H), 3,33-3,36 (m, 6 H), 3,20-3,24 (m, 4 H), 3,09-3,18 (m, 10 H), 3,04-3,09 (m, 4 H), 2,50 (s, 12 H, перекрывание пиком остатка DMSO), 2,27-2,34 (m, 2 H), 2,02-2,12 (m, 2 H), 1,99-2,01 (m, 2 H).



ПРИМЕР. *C*-NETA и фолат-*C*-NETA. При PyBOP-поддерживаемой реакции сочетания QC04018 и соединения 6 с последующим удалением защитной группы *tert*-бутилового сложного эфира с применением TFA получали фолат-*C*-NETA. Фолат-*C*-NETA применяют для оценки эффективности введения метки Al<sup>18</sup>F и <sup>68</sup>Ga и оценки PET-визуализации *in vivo*.

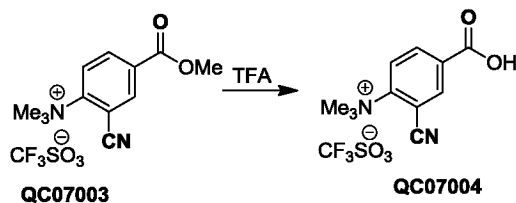


ПРИМЕР. Метил-3-циано-4-(диметиламино)бензоат (QC07002)[1]. К перемешиваемому раствору метил-3-циано-4-фторбензоата (5 г, 27,9 ммоль) в DMSO (6 мл) добавляли диметиламин гидрохлорид (2,75 г, 33,7 ммоль), затем карбонат калия (8,1 г, 58,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл) и промывали водой (2 x 25 мл), солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-циано-4-(диметиламино)бензоата (QC07002) с количественным выходом, и применяли без дополнительной очистки.



ПРИМЕР. 2-Циано-4-(метоксикарбонил)-*N,N,N*-триметилбензоламиния трифторметансульфонат (QC07003). К перемешиваемому раствору метил-3-циано-4-(диметиламино)бензоата (3,4 г, 16,7 ммоль) в безводном дихлорметане (17 мл) по каплям добавляли метилтрифторметансульфонат (10 г, 60,9 ммоль, M.W. 164,1).

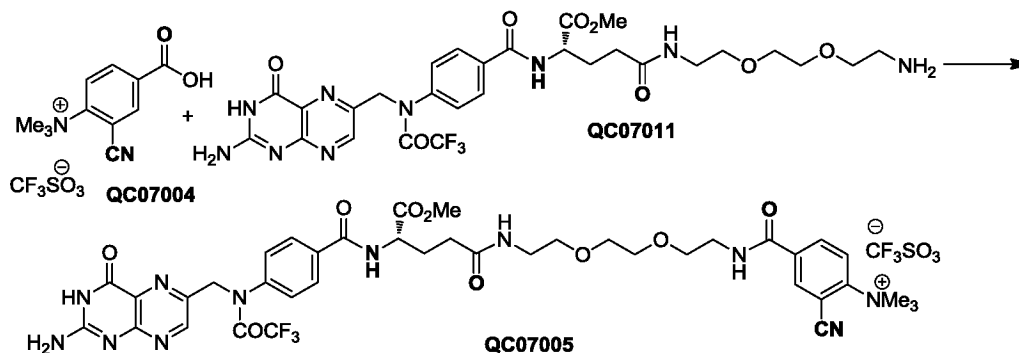
- 5 Реакцию перемешивали при RT в течение 16 ч. и добавляли другую порцию метилтрифторметансульфоната (10 г, 60,9 ммоль, M.W.: 164,1). Реакцию перемешивали в течение дополнительных 16 часов и медленно добавляли трет-бутилметилвый эфир (20 мл). Суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали трет-бутилметилвым эфиром. Неочищенный продукт очищали с помощью RP-C<sub>18</sub> HPLC: 10 (ацетонитрил/вода-градиент от 1:99 до 80:20) с получением продукта QC07003 (3,69 г) с выходом 60%. Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC: t<sub>R</sub> = 0,49 мин. (A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 15 мин.); λ<sub>макс.</sub> = 275 нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; колонка: аналитическая C<sub>18</sub> колонка; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин, t<sub>R</sub> = 0,49 15 минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([M]<sup>+</sup>): 219,1, найденное значение: 219,0; 1H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ = 8,67 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,87 (s, 9 H) ppm.



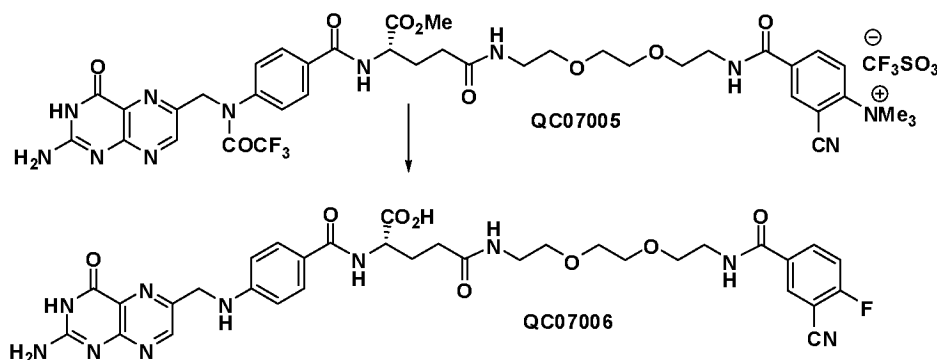
ПРИМЕР. 4-Карбокси-2-циано-*N,N,N*-триметилбензоламиния

- 20 трифторметансульфонат (QC07004). Раствор QC07003 (3,6 г, 9,8 ммоль) в воде (83 мл) и TFA (83 мл) нагревали при 120°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, светло-зеленое масло обрабатывали диэтиловым эфиром с получением суспензии. Данное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и высушивали *in vacuo* с получением 4-карбокси-2- 25 циано-*N,N,N*-триметилбензоламиния трифторметансульфоната QC07004 (2,8 г, 82%). Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC: t<sub>R</sub> = 0,61 мин. (A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 15 мин.); λ<sub>макс.</sub> = 240 нм. LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; колонка: аналитическая колонка C<sub>18</sub>; Способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN 15 мин, t<sub>R</sub> = 0,61 30 минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([M]<sup>+</sup>): 205,1, найденное

значение: 205,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  = 8,58 (d,  $J$  = 2,07 Гц, 1 H), 8,39 - 8,49 (m, 1H), 8,23 - 8,35 (m, 1 H), 3,85 (s, 9 H).

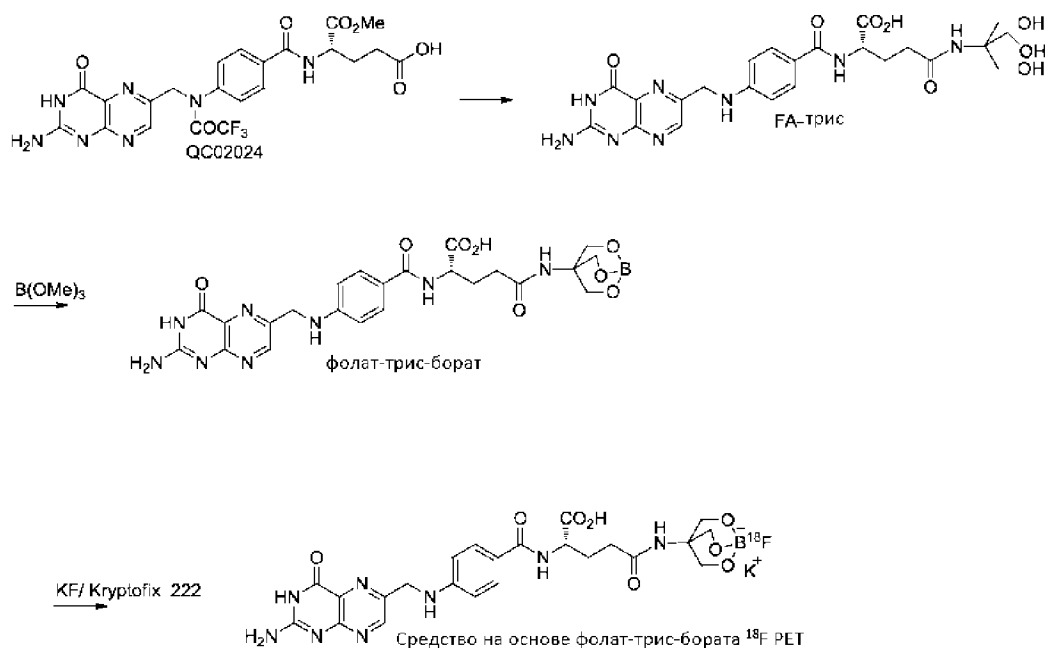


ПРИМЕР. Предшественник FA-PEG<sub>1</sub>-TMA (QC07005). Добавляли в  
 5 раствор QC07004 (62 мг, 0,17 ммоль) QC07011 (0,14 ммоль) и DIPEA (87 мкл, 1,75  
 ммоль) в DMSO (2,0 мл) при 23°C под N<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 15 мин. при  
 23°C добавляли RuBOP (91 мг, 0,17 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в  
 течение 24 ч. при 23°C. Летучее вещество удаляли при пониженном давлении с  
 получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью RP-  
 10 HPLC (C<sub>18</sub>) с получением чистого соединения QC07005 в виде твердого вещества  
 бледно-желтого цвета (125,1 мг, 72 %). Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R$  = 4,17 мин. (A =  
 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 15  
 мин.);  $\lambda_{\text{макс.}}$  = 280 нм; LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B):  
 подвижная фаза: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; колонка: аналитическая колонка C<sub>18</sub>; Способ: 0-  
 15 100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин,  $t_R$  = 4,17 минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для  
 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> ([M]<sup>+</sup>): 868,3, найденное значение: 868,2.



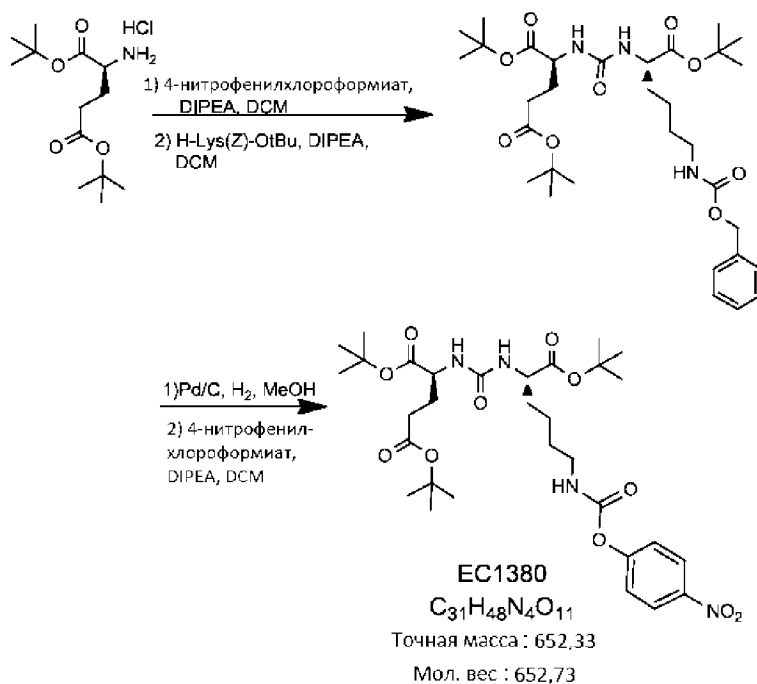
ПРИМЕР. Общая процедура введения  $^{19}\text{F}$  и удаления защитной группы в  
 одном реакционном сосуде. Азеотропно высушивали 8,3 мкл свежеприготовленного  
 20 раствора KF-Круптоfix (1/1,5) (0,0012 ммоль, 0,144 M) с применением CH<sub>3</sub>CN при 90-  
 100°C, в который добавляли 1,2 мг (0,0012 ммоль, 1,0 экв.) QC07005 в 50 мкл  
 безводного DMSO с концентрацией предшественника 0,024 M. Полученную смесь

- сразу погружали в масляную баню, предварительно нагретую до 70-75°C, и выдерживали при 70-75°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 200 мкл 1 М NaOH (водн.) с концентрацией NaOH (водн.) 0,8 М. Реакцию контролировали с помощью LC-MS и определяли завершение через 5 мин., а затем ее нейтрализовали 1 М HCl (водн.) и анализировали с помощью LC-MS (QC07006). При этом общая эффективность введения метки составляла приблизительно 30%, исходя из анализа LC-MS. Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC: А = 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 100% В за 15 мин.; λ<sub>макс.</sub> = 280 нм; LC-MS: способ: 0-100 CH<sub>3</sub>CN-15 мин., t<sub>R</sub> = 5,13 минуты MS *масса/заряд*: MS-API:
- 10 Расчетное для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 829,3, найденное значение: 829,1.



ПРИМЕР. Средство PET-визуализации фолат-<sup>18</sup>F-боронат

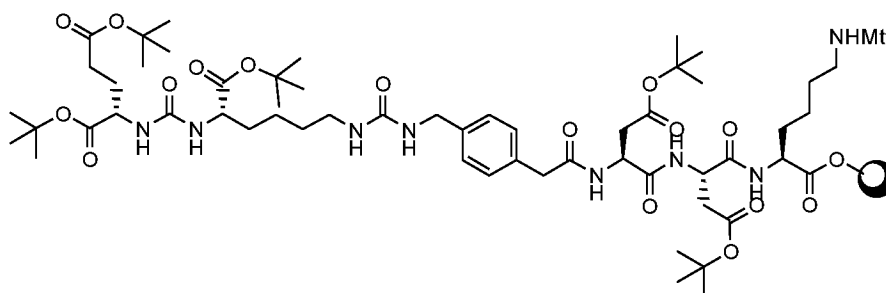
ПРИМЕРЫ НАЦЕЛИВАНИЯ НА PSMA



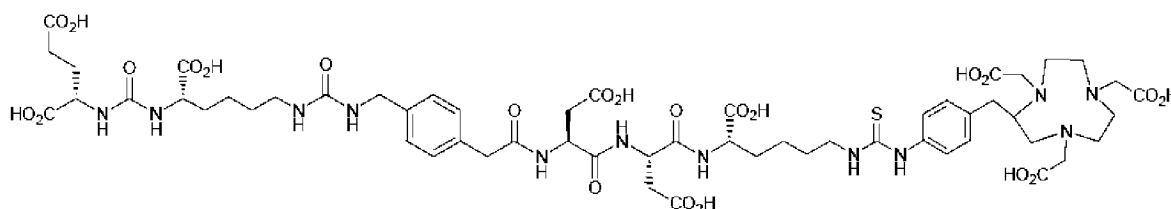
ПРИМЕР. EC1380, 10. В сухую колбу добавляли H-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu.HCl (2,48 г, 8,41 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформат (1,86 г, 9,25 ммоль, 1,1 экв.), растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) в атмосфере аргона. Перемешиваемый раствор охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли DIPEA (4,50 мл, 25,2 ммоль, 3 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. К перемешиваемому раствору добавляли H-Lys-(Z)-O<sup>t</sup>Bu (4,39 г, 11,8 ммоль, 1,4 экв.), DIPEA (4,50 мл, 25,2 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение 1 ч. По окончании реакцию гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> три раза. Органические экстракты объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли посредством пониженного давления. Продукт очищали с применением хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата. Амин с защитной группой Cbz переносили в круглодонную колбу с 10% Pd/C (10% масс. экв.), растворяли в MeOH (30 мл) в атмосфере водорода (1 атм.) и перемешивали в течение 3 ч. По окончании реакцию смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли посредством пониженного давления с получением неочищенного амина. Амин поглощали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. К охлажденному раствору последовательно добавляли 4-нитрофенилхлорформат (2,2 г, 10,9 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (6,0 мл, 33,6 ммоль, 4 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединяли органические экстракты, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,



фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, а также очищали с применением хроматографии на силикагеле с получением необходимого активированного амина, EC1380 (2,54 г, 46%).

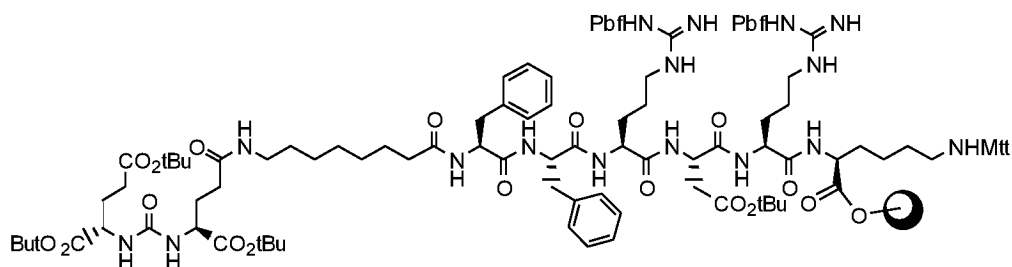


5 ПРИМЕР. Glu(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu-Lys-O<sup>t</sup>Bu-AMPAА-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Lys(Mtt)-смола 11. После общей процедуры, описанной для синтеза связанного смолой фолат-пептид-смола 1, следовала реакция сочетания 2 X Fmoc-L-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-ОН, Fmoc-AMPAА-ОН, Fmoc-L-Lys(Z)-O<sup>t</sup>Bu и Fmoc-(L)-Glu(O<sup>t</sup>Bu) с Fmoc-L-Lys(Mtt)-смола Ванга. Связанный смолой пентапептид подвергали стандартному удалению защитной  
10 группы Fmoc, промывкам и тесту Kaiser. После другой промывки DMF (3 x 10 мл) в емкость добавляли раствор EC1380 (2,0 экв.) в DMF и DIPEA (3,0 экв.) и раствор барботировали аргоном в течение 2 часов. Раствор для сочетания фильтровали, смолу промывали DMF (3 x 10 мл) и i-PrОН (3 x 10 мл) и проводили тест Kaiser для оценки окончания реакции.

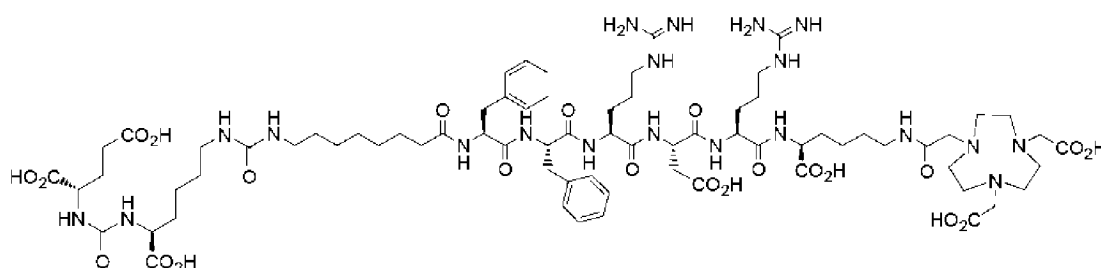


EC2209  
C<sub>56</sub>H<sub>78</sub>N<sub>12</sub>O<sub>23</sub>S  
Точная масса: 1318,50  
Мол. вес: 1319,35

15 ПРИМЕР. Glu-Lys-AMPAА-Asp-Asp-Lys-Bn-NOTA 12. Glu-Lys-AMPAА-Asp-Asp-Lys-Bn-NOTA, EC2209 получали с выходом 47% в соответствии со способом, описанным для фолат-пептид-NOTA, 4. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>) Опорные сигналы: δ 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 5H), 4,47 (ddd, *J* = 17,8, 7,5, 5,6 Гц, 2H), 4,11 - 4,08 (m, 3H), 4,08 - 4,02 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Гц, 1H).  
20 [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1319,50, найденное значение 1319,70

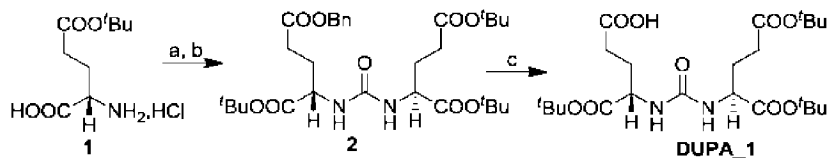


ПРИМЕР. Glu(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu-Lys-O<sup>t</sup>Bu-Аос-Phe-Phe-Arg(Pbf)-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Arg(Pbf)-Lys(Mtt)-смола 13. После общей процедуры, описанной для синтеза связанного смолой фолат-пептид-смола 1, следовала реакция сочетания Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, 2 X Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Аос-OH, Fmoc-L-Lys(Z)-O<sup>t</sup>Bu, Fmoc-(L)-Glu(O<sup>t</sup>Bu) и EC1380 с Fmoc-L-Lys(Mtt)-смола Ванга.



EC2390  
C<sub>73</sub>H<sub>114</sub>N<sub>20</sub>O<sub>23</sub>  
Точная масса: 1638,84  
Мол. вес: 1639,81

ПРИМЕР. Glu-Lys-Аос-Phe-Phe-Arg-Asp-Arg-Lys-NOTA 14. Glu-Lys-Аос-Phe-Phe-Arg-Asp-Arg-Lys-NOTA, EC2390 получали с выходом 37% в соответствии со способом, описанным для фолат-пептид-NOTA, 4. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>)  
Опорные сигналы: δ 7,25 - 7,14 (m, 6H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 4,47 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Гц, 1H), 4,42 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 10,4, 4,4 Гц, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 2H). [M+H]<sup>+</sup> = Расчетное для 1639,84, найденное значение 1640,22



Реагенты и условия:  
(a) трифосген, TEA/DCM, -78 °C; (b) H-L-Glu(OBn)-O<sup>t</sup>Bu·HCl; (c) H<sub>2</sub>; Pd-C/DCM.

ПРИМЕР. DUPA-ЕАОА-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>. Ди-*трет*-бутиловый сложный эфир 2-[3-(3-бензилоксикарбонил-1-*трет*-бутоксикарбонил-пропил)-уреидо]пентандиовой кислоты (2). [1, 2] В раствор L-глутамат-ди-*трет*-бутилового

сложного эфира гидрохлорида 1 (1,0 г, 3,39 ммоль) и трифосген (329,8 мг, 1,12 ммоль) в DCM (25,0 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли триэтиламин (TEA, 1,0 мл, 8,19 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при  $-78^{\circ}\text{C}$  в аргоне добавляли раствор L-Glu(OBn)-OtBu (1,2 г, 3,72 ммоль) и TEA (600 *мкл*, 4,91 ммоль) в DCM (5,0 мл). Обеспечивали

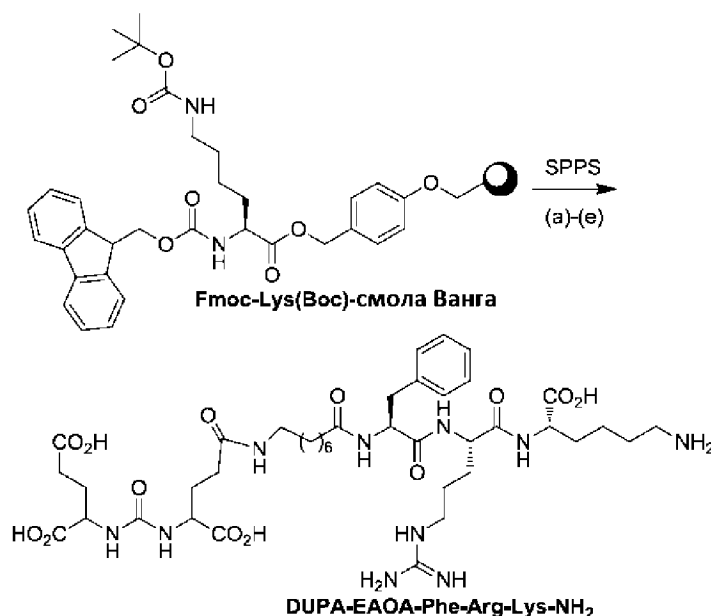
5 достижение реакционной смесью комнатной температуры (rt) в течение периода 1 ч. и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакцию гасили 1 М HCl, и органический слой промывали соевым раствором, и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищенный продукт очищали с применением флэш-хроматографии (гексан:EtOAc ) 1:1) с получением промежуточного соединения 2 (1,76 г, 90,2%) в виде бесцветного

10 масла и кристаллизовали с применением гексан:DCM.  $R_f$ ) 0,67 (гексан:EtOAc ) 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ -tBu); 1,44 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ -tBu); 1,46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ -tBu); 1,85 (m, 1H, Glu-H); 1,87 (m, 1H, Glu-H); 2,06 (m, 1H, Glu-H); 2,07 (m, 1H, Glu-H); 2,30 (m, 2H, Glu-H); 2,44 (m, 2H, Glu-H); 4,34 [s (широкий), 1H, R-H]; 4,38 [s (широкий), 1H, R-H]; 5,10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ar); 5,22 [s (широкий), 2H, Мочевина-H); 7,34 (m, 5H, Ar-H). EI-  
 15 HRMS (*масса/заряд*): (M + H)<sup>+</sup> Расчетное для  $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_9$ , 579,3282; найденное значение, 579,3289.

ПРИМЕР. 1-Трет-бутиловый сложный эфир 2-[3-(1,3-бис-трет-бутоксикарбонил-пропил)-уреидо]пентандиовой кислоты, DUPA\_1. К раствору 2 (250 мг, 432 ммоль) в DCM добавляли 10% Pd/C. Реакционную смесь гидрогенизировали

20 при 1 атм. в течение 24 ч. при rt. Pd/C фильтровали через подушку целита и промывали DCM. Неочищенный продукт очищали с применением флэш-хроматографии (гексан: EtOAc) 40:60) с получением DUPA\_1 (169 мг, 80,2%) в виде бесцветного масла и кристаллизовали с применением гексан:DCM.  $R_f$  = 0.58 (гексан: EtOAc = 40:60).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,46 (m, 27H,  $\text{CH}_3$ - tBu); 1,91 (m, 2H, Glu-H); 2,07 (m, 1H, Glu-H); 2,18 (m, 1H, Glu-H); 2,33 (m, 2H, Glu-H); 2,46 (m, 2H, Glu-H); 4,31(s (широкий), 1H, R-H); 4,35 (s (широкий), 1H, R-H); 5,05 (t, 2H, Мочевина-H); EI-HRMS (*масса/заряд*): (M + H)<sup>+</sup> Расчетное для  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9$ , 489,2812; найденное значение, 489,2808.

25

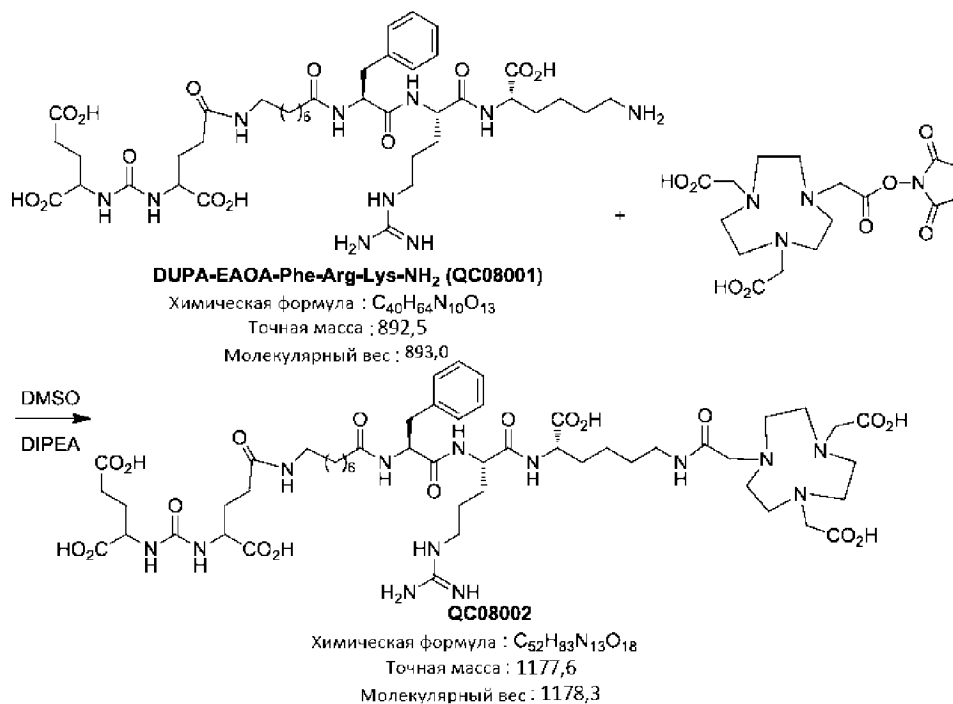


- Реагенты и условия. (a) (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) Fmoc-Arg(Boc)<sub>2</sub>-OH, HBTU, HOBT, DMF-DIPEA, 2 ч. (b) (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) Fmoc-Phe-OH, HBTU, HOBT, DMF-DIPEA, 2 ч. (c) 5 (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) Fmoc-8-аминооктановая(EAO) кислота, HBTU, HOBT, DMF/DIPEA, 2 ч. (d) (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) (tBuO)<sub>3</sub>-DURA-OH, HBTU, HOBT, DIPEA, 2 ч. (e) TFA/H<sub>2</sub>O/TIPS (95:2,5:2,5), 1 ч.

ПРИМЕР. DURA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>. Обеспечивали набухание

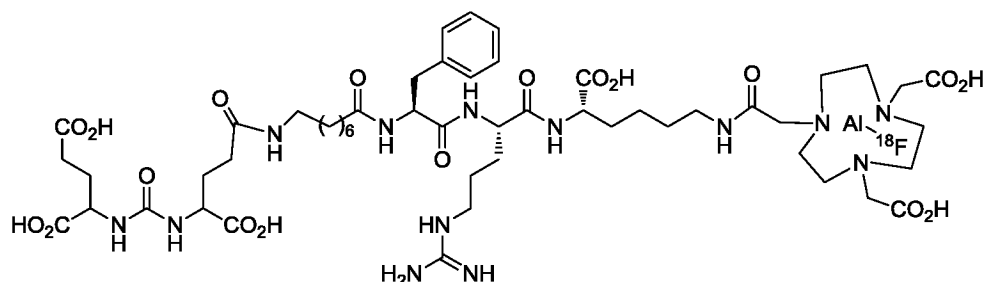
- 10 Fmoc-Lys(Boc)-смола Ванга (0,43 мМ) в DCM (3 мл), затем в диметилформамиде (DMF, 3 мл). Добавляли в смолу 20% раствор пиперидина в DMF (3 × 3 мл) и барботировали аргон в течение 5 мин. Смолу промывали DMF (3 × 3 мл) и изопропиловым спиртом (*i*-PrOH, 3 × 3 мл). Образование свободного амина оценивали с помощью теста Kaiser. После разбухания смолы в DMF добавляли раствор Fmoc-Arg(Boc)<sub>2</sub>-OH (2,5 экв.), 15 HBTU (2,5 экв.), HOBT (2,5 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) в DMF. Барботировали аргон в течение 2 ч. и промывали смолу DMF (3 × 3 мл) и *i*-PrOH (3 × 3 мл). Эффективность реакции сочетания оценивали с помощью теста Kaiser. Вышеуказанную последовательность повторяли еще для 3 стадий сочетания с введением последовательно фенилаланина (Phe), 8-аминооктановой кислоты (EAO) и DURA.
- 20 Конечное соединение отщепляли от смолы с применением смеси трифторуксусная кислота (TFA):H<sub>2</sub>O:триизопропилсилан (95:2,5:2,5) и концентрировали под вакуумом. Концентрированный продукт осаждали в холодном диэтиловом эфире и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с применением препаративной RP-

HPLC [ $\lambda$ ] 210 нм; градиент растворителя: от 0% В до 50% В за цикл 30 мин.; подвижная фаза: А) 0,1 % TFA, pH = 2; В) ацетонитрил (ACN)]. ACN удаляли под вакуумом и чистые фракции лиофилизировали с получением DUPA-ЕАОА-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub> в виде белого твердого вещества. УФ/видим.:  $\lambda_{\text{макс.}} = 205$  нм. Аналитическая RP-HPLC:  $t_R = 6,2$  мин. (А = 0,1 % TFA; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 15 мин.); ESI-MS (масса/заряд): (M + H)<sup>+</sup> Расчетное для C<sub>40</sub>H<sub>65</sub>N<sub>10</sub>O<sub>13</sub>, 893,5; найденное значение, 893,4.



ПРИМЕР. DUPA-ЕАОА-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA. К DUPA-ЕАОА-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub> (QC08001, 5,0 мг, 0,0056 ммоль, M.W.:893,0) в DMSO (0,20 мл, с концентрацией при 0,028 М) добавляли NOTA-NHS (5,5 мг, 0,0084 ммоль, 1,5 экв.), затем DIPEA (2,9 мкл, 0,017 ммоль). Реакцию перемешивали при 23°C, контролировали с помощью LC-MS и большую часть исходного вещества преобразовывали в соответствующий продукт за 5 часов. Неочищенное вещество очищали с помощью RP-C<sub>18</sub> HPLC: ACN удаляли под вакуумом и чистые фракции лиофилизировали с получением чистого DUPA-ЕАОА-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA (QC08002, 3,3 мг, 50%). Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R = 5,98$  мин. (А = 0,1 % TFA; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 15 мин.); препаративная RP-C<sub>18</sub> HPLC:  $t_R = 16,16$  мин. (А = 0,1% TFA; В = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% В до 50% В за 30 мин.); УФ-видим.:  $\lambda_{\text{макс.}} = 201$  нм; HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): Подвижная фаза: А = 0,1 % TFA; В = CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-50 CH<sub>3</sub>CN-30 мин,  $t_R = 16,16$  мин LC-MS

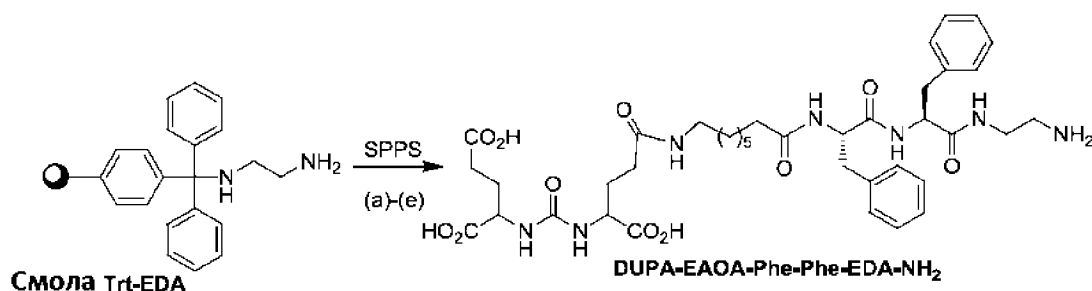
(квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B): Подвижная фаза: А = 0,1 % TFA; В = CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-50 CH<sub>3</sub>CN-30 мин, t<sub>R</sub> = 5,98 мин; MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>52</sub>H<sub>84</sub>N<sub>13</sub>O<sub>18</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 1178,6, найденное значение: 1178,4.



5 ПРИМЕР. DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA-Al<sup>18</sup>F. Способ а).

DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA растворяли в 2 мМ NaOAc (рН 4,5) и 0,5 мл этанола и обрабатывали с помощью Al<sup>18</sup>F<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (1,5 экв.), который получали свежим перед применением. Регулировали рН до 4,5-5,0 и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15-30 мин. при поддержании рН при 4,5-5,0. После  
10 охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество загружали в гильзу и элюировали радиоактивный индикатор во флакон. После стерилизующего фильтрования и разбавления до соответствующей радиоактивности (5-10 мКи) и удельной активности (> 1 Ки/мкмоль) радиоактивный индикатор был готов для PET-визуализации *in vivo*.

15 Способ б). DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA растворяли в 2 мМ NaOAc (рН 4,5) и обрабатывали с помощью AlCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (1,5 экв.). Регулировали рН до 4,5-5,0 и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15-30 мин. при поддержании рН при 4,5-5,0. Неочищенное вещество очищали с помощью RP-  
20 HPLC с получением промежуточного соединения DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA-Al-OH, готового для введения метки <sup>18</sup>F. Подходящее количество DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub>-NOTA-Al-OH обрабатывали соляным раствором с Na<sup>18</sup>F и этанолом (1/1, об./об.) и всю смесь нагревали при 100-110 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество загружали в гильзу и радиоактивный индикатор элюировали во флакон. После стерилизующего  
25 фильтрования и разбавления до соответствующей радиоактивности (5-10 мКи) и удельной активности (> 1 Ки/мкмоль) радиоактивный индикатор был готов для применения в PET-визуализации *in vivo*.

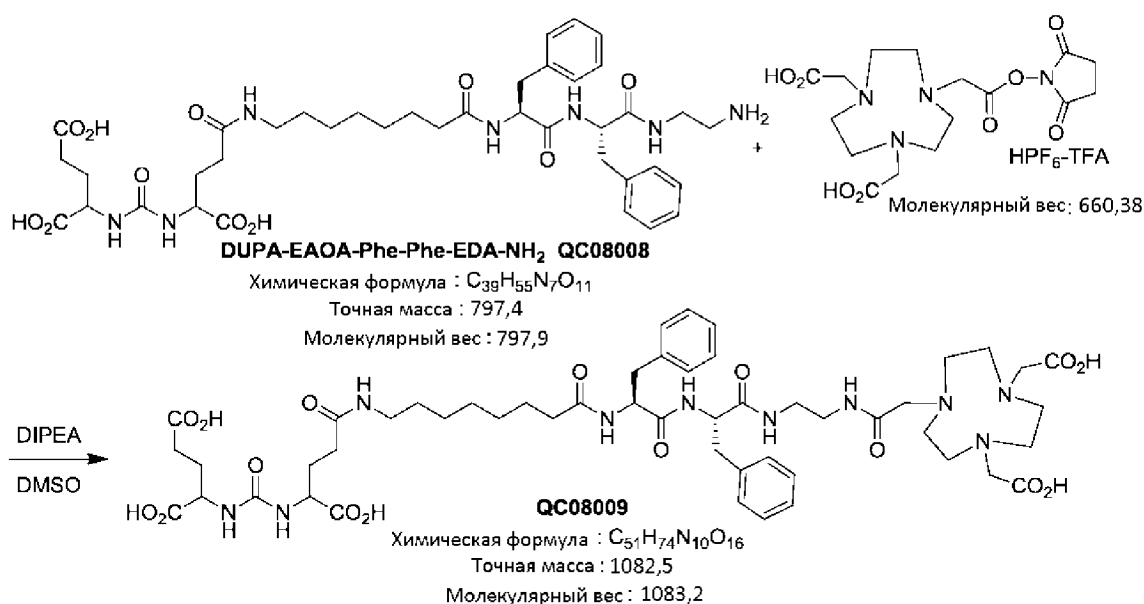


Реагенты и условия. (a) Fmoc-Phe-OH, HBTU, HOBT, DMF/DIPEA, 2 ч. (b) (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) Fmoc-Phe-OH, HBTU, HOBT, DMF/DIPEA, 2 ч. (c) (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) Fmoc-8-амино-октановая (ЕАО) кислота, HBTU, HOBT, DMF/DIPEA, 2 ч. (d) (i) 20% пиперидин/DMF, комнатная температура, 10 мин.; (ii) (tBuO)<sub>3</sub>-DUPA-OH, HBTU, HOBT, DIPEA, 2 ч. (e) TFA/H<sub>2</sub>O/TIPS (95:2,5:2,5), 1 ч.

ПРИМЕР. Твердофазный синтез пептидов (SPPS) DUPA-EAOA-Phe-Phe-EDA-NH<sub>2</sub>. [2, 3]. DUPA-EAOA-Phe-Phe-EDA-NH<sub>2</sub> получали, как описано в настоящем документе для DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NH<sub>2</sub> (QC08001). Обеспечивали набухание коммерчески доступной смолы Trt-EDA в DCM (3 мл), затем в диметилформамиде (DMF, 3 мл), к которой добавляли раствор Fmoc-Phe-OH (2,5 экв.), HBTU (2,5 экв.), HOBT (2,5 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) в DMF. Барботировали аргон в течение 2 ч. и промывали смолу DMF (3 × 3 мл) и *i*-PrOH (3 × 3 мл). Эффективность реакции сочетания оценивали с помощью теста Kaiser. Добавляли в смолу 20% раствор пиперидина в DMF (3 × 3 мл) и барботировали аргон в течение 5 мин. Смолу промывали DMF (3 × 3 мл) и изопропиловым спиртом (*i*-PrOH, 3 × 3 мл). Образование свободного амина оценивали с помощью теста Kaiser. Вышеуказанную последовательность повторяли еще для 3 стадий сочетания с введением последовательно второго фенилаланина (Phe), 8-амино-октановой кислоты (ЕАО) и DUPA. Конечное соединение отщепляли от смолы с применением смеси трифторуксусная кислота (TFA):H<sub>2</sub>O:триизопропилсилан (95:2,5:2,5) и концентрировали под вакуумом. Концентрированный продукт осаждали в холодном диэтиловом эфире и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с применением препаративной RP-HPLC [λ] 210 нм; градиент растворителя: от 0% В до 100% В за цикл 30 мин.; подвижная фаза: А) 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc (pH = 7, буфер); В) ацетонитрил (ACN)]. ACN удаляли под вакуумом и чистые фракции лиофилизировали с получением DUPA-EAOA-Phe-Phe-EDA-NH<sub>2</sub> в виде белого твердого вещества.

Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC: t<sub>R</sub> = 3,99 мин. (A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 15 мин.); препаративная RP-C<sub>18</sub> HPLC: t<sub>R</sub> = 16,05 мин. (A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 30 мин.); УФ-видим.: λ<sub>макс.</sub> = 209 нм; LC-MS: LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B) подвижная фаза для продукта: буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-100 ACN-15 мин, t<sub>R</sub> = 3,99 минуты MS масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 798,4, найденное значение: 798,3; Расчетное для C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>K ([M+K]<sup>+</sup>): 836,4, найденное значение: 836,3. HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): Подвижная фаза: Буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-100 ACN-30 мин, t<sub>R</sub> = 16,05

10 минуты



ПРИМЕР. К DUPA-EAOA-Phe-Phe-EDA-NH<sub>2</sub> (QC08008, 5,9 мг, 0,0074 ммоль, M.W.:797,4) в DMSO (0,25 мл, с концентрацией при 0,025 M) добавляли NOTA-NHS (7,3 мг, 0,011 ммоль, 1,5 экв.), затем 4 капли DIPEA. Смесь перемешивали при 23°C и контролировали с помощью LC-MS. Через 4 часа LC-MS показала, что почти все исходное вещество было преобразовано в продукт. Затем неочищенное вещество очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением чистого DUPA-EAOA-Phe-Phe-NOTA (QC08009, 4,50 мг, 56%, исходя из теоретических 8,02 мг, чистота 97% с помощью HPLC при 210 нм). Аналитическая RP-C<sub>18</sub> HPLC: t<sub>R</sub> = 3,45 мин. (A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 15 мин.); препаративная RP-C<sub>18</sub> HPLC: t<sub>R</sub> = 10,09 мин. (A = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH = 7,0; B = CH<sub>3</sub>CN, градиент растворителя: от 0% B до 100% B за 30 мин.); УФ-видим.: λ<sub>макс.</sub> = 211 нм; LC-MS: LC-MS (квадрупольная система LC/MS Agilent G6130B) подвижная фаза для

15

20



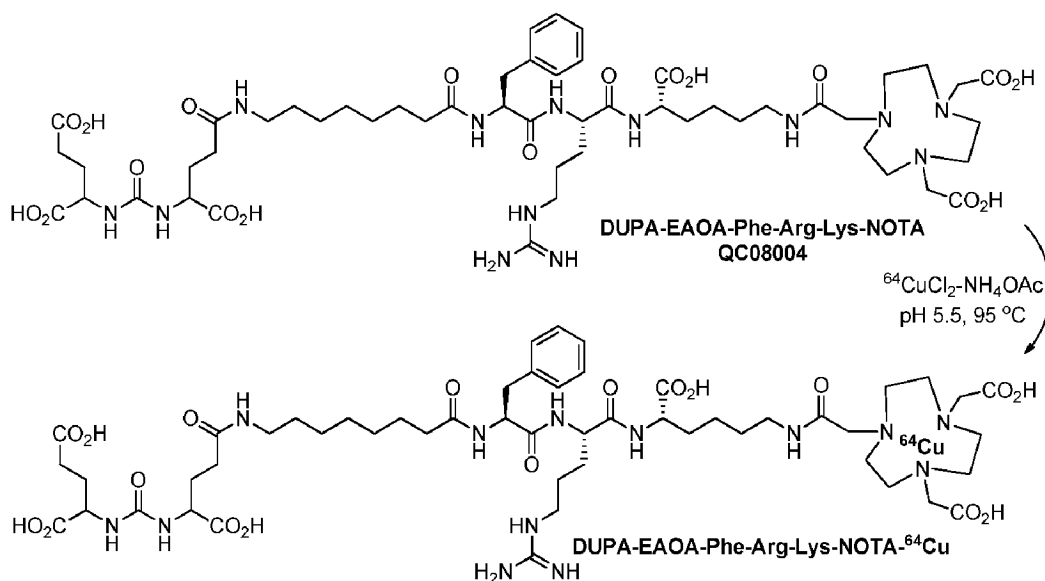
продукта: Буфер (pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-100 ACN-15 мин, t<sub>R</sub> = 3,45 минуты MS

масса/заряд: MS-API: Расчетное для C<sub>51</sub>H<sub>75</sub>N<sub>10</sub>O<sub>16</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 1083,5, найденное

значение: 1083,3; HPLC (препаративная колонка C18 Agilent): Подвижная фаза: Буфер

(pH 7)-CH<sub>3</sub>CN; Способ: 0-100 ACN-30 мин, t<sub>R</sub> = 10,09 минуты <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

5 DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,13 (br, 1 H), 8,98 (br, 1 H), 8,43 (br, 1 H), 7,90 (br, 3 H), 7,30-7,10 (m, 10 H), 6,37 (br, 1 H), 6,28 (br, 1 H), 4,60-4,52 (m, 1 H), 4,32-4,44 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 2 H), 3,95-4,03 (m, 2 H), 3,85-3,92 (m, 2 H), 3,28 (s, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 4 H), 2,54-2,67 (m, 12 H), 2,31-2,38 (m, 2 H), 2,19-2,31 (m, 3 H), 2,11-2,18 (m, 2 H), 2,02-2,10 (m, 3 H), 1,52-1,72 (m, 4 H), 1,25-1,37 (m, 4 H), 1,05-1,13 (m, 2 H),



10

ПРИМЕР. Радиохимический синтез радиоактивного индикатора DUPA-

EAOA-Phe-Arg-Lys-NOTA-<sup>64</sup>Cu. Также были рассмотрены хелатирующие средства на

основе NOTA и использовались в составе на основе NOTA-<sup>64/67</sup>Cu для медицинской

радиологии/лучевой терапии.[14-16] Получали соответствующий DUPA-NOTA-<sup>64</sup>Cu

15 для двойного назначения, визуализация и терапии, также называемый

тераностическими средствами. DUPA-EAOA-Phe-Arg-Lys-NOTA-<sup>64</sup>Cu получали в

соответствии со стандартным протоколом с незначительными модификациями. [4, 14-

16] <sup>64</sup>Cu(OAc)<sub>2</sub>, полученный на месте из <sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> с применением 0,1 М ацетата аммония

(pH 5,5), добавляли в реакционную пробирку, содержащую предшественник DUPA-

20 NOTA. Полученную смесь затем нагревали до 95°C в течение 15 мин. После

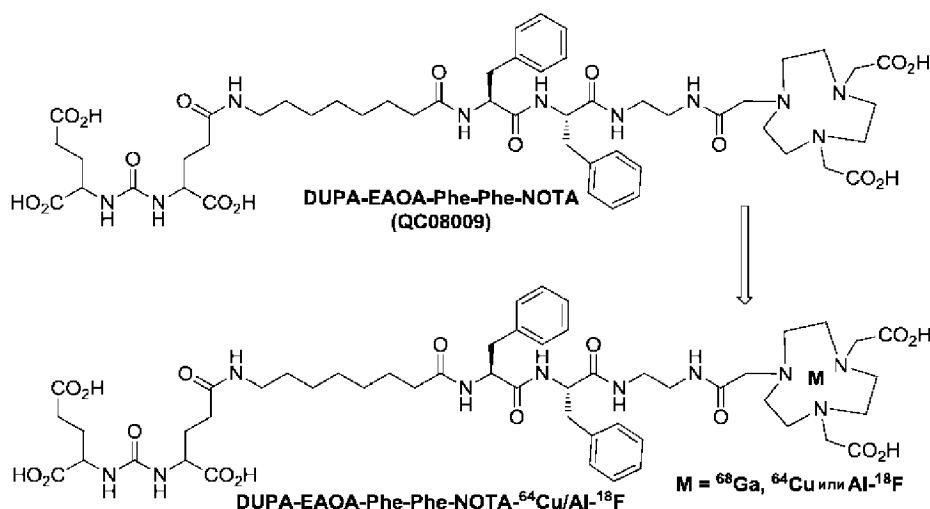
охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество очищали с помощью

HPLC для радиоактивных веществ на колонке C18 с применением MeCN и 0,1% TFA в

качестве подвижной фазы с получением целевого радиоактивного индикатора с

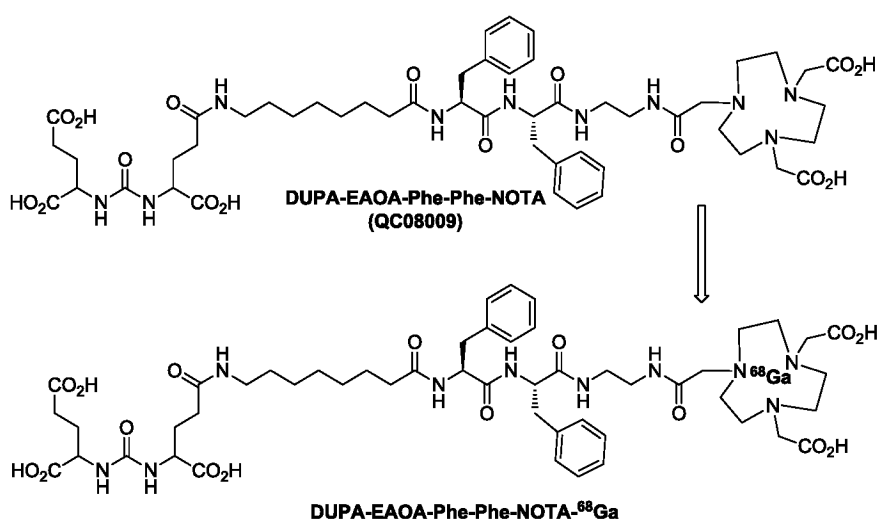
радиохимической чистотой (RCP) ~ 90%. Посредством стерилизующего фильтрования

и разбавления в изотоническом растворе до необходимой радиоактивности получали радиоактивный индикатор, готовый для ПЕТ-визуализации.



ПРИМЕР. Радиохимический синтез DUPA-EAOA-Phe-Phe-NOTA-

5 <sup>64</sup>Cu/<sup>Al-18</sup>F.



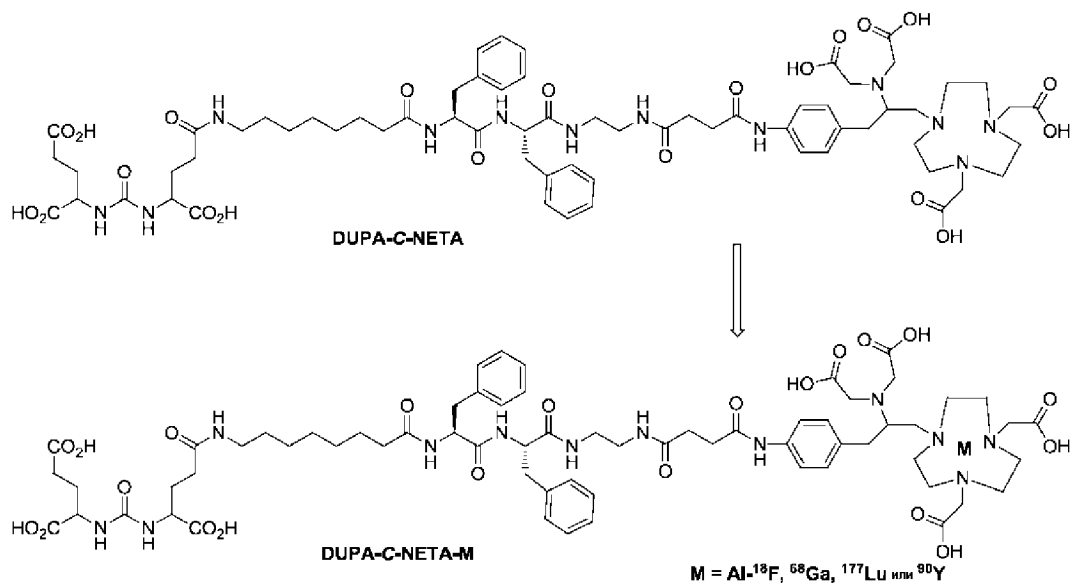
ПРИМЕР. Радиохимический синтез DUPA-EAOA-Phe-Phe-NOTA-<sup>68</sup>Ga.

ПРИМЕР. Общая процедура введения метки <sup>68</sup>Ga. <sup>68</sup>Ga элюировали из <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga генератора с применением 0,1 н. HCl. Предварительно определенное количество <sup>68</sup>Ga в 0,1 н. HCl добавляли в раствор DUPA-NOTA в ацетатном буфере (pH 4,8). Инкубировали смесь для введения метки при комнатной температуре и проверяли эффективность введения метки с помощью HPLC для радиоактивных веществ. Меченный радиоактивным изотопом продукт очищали с помощью HPLC для радиоактивных веществ и определяли пики образца DUPA-NOTA-<sup>68</sup>Ga. После стерилизующего фильтрования и разбавления до соответствующей радиоактивности (5-

10

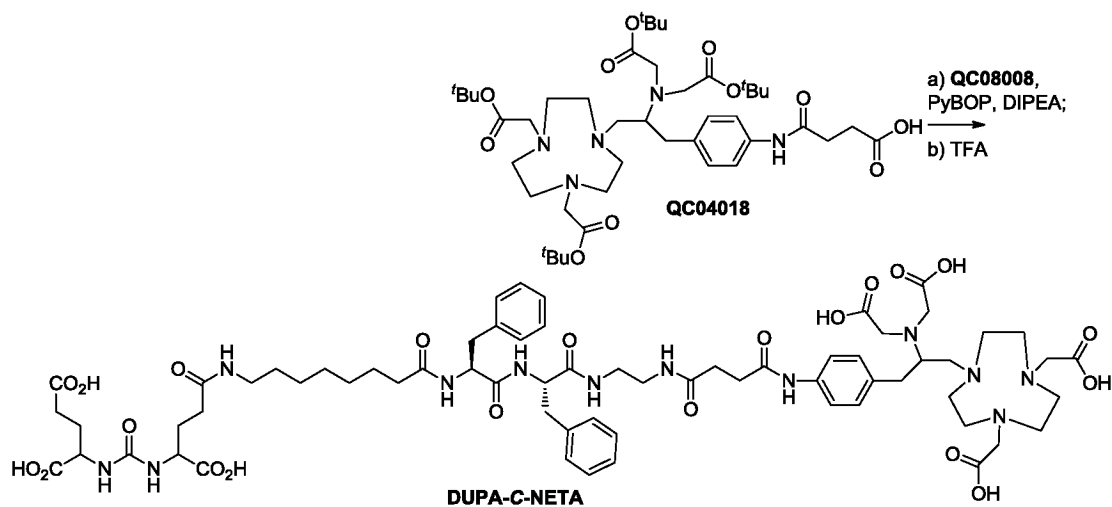
15

10 мКи) и удельной активности ( $> 1$  Ки/мкмоль) радиоактивный индикатор был готов для исследования с применением ПЕТ-визуализации *in vivo*.



ПРИМЕР. Радиохимический синтез тераностического средства на основе

#### 5 DUPA-C-NETA.



ПРИМЕР. Получение производных NOTA. В настоящем документе

описываются бифункциональные конъюгаты, также называемые тераностическими средствами. Соединения, описанные в настоящем документе, могут сильно

10 хелатировать как радионуклиды, такие как  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$  для ПЕТ-визуализации, так и радионуклиды  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{90}\text{Y}$  для лучевой терапии. C-NETA, производное NOTA, рассматривалось для хелатирования  $\text{Al}^{18}\text{F}$  с приблизительно двойной эффективностью (87%) NOTA.[17] Более того, C-NETA также, как сообщается, хелатируют широко используемые радиотерапевтические нуклиды, такие как  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{90}\text{Y}$ , с высокой

эффективностью введения метки.[18] Таким образом, в настоящем документе следует понимать, что C-NETA применим в качестве бифункционального хелатирующего средства, которое может применяться как для ПЕТ-визуализации, так и лучевой терапии, где радионуклид представляет собой металл или галогенид металла, например,

5 Al<sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga, <sup>177</sup>Lu или <sup>90</sup>Y.

ПРИМЕР. При RuBOP-поддерживаемой реакции сочетания QC04018 и QC08008 с последующим удалением защитной группы *трет*-бутилового сложного эфира с применением TFA получали DUPA-C-NETA. DUPA-C-NETA применяют для оценки эффективности введения метки Al<sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga, <sup>177</sup>Lu и <sup>90</sup>Y, а также для оценки ПЕТ-визуализации *in vivo* и лучевой терапии.

10

### ПРИМЕРЫ СПОСОБА

ПРИМЕР. Специфичность связывания содержащих радионуклиды конъюгатов с FR оценивали в отношении гомогенатов ксенотрансплантатов KB и гомогенатов ксенотрансплантатов Cal51. Зависимое от концентрации связывание оценивали для <sup>18</sup>F-AIF-QC07017 и <sup>18</sup>F-AIF-QC07043 и разделяли на специфическое и неспецифическое связывание. Значительное неспецифическое связывание не наблюдалось в гомогенатах KB. Незначительное неспецифическое связывание наблюдалось в гомогенатах Cal51, при этом отношение специфическое/неспецифическое связывание составляло >3:1 при всех концентрациях не более приблизительно 30 нМ для <sup>18</sup>F-AIF-QC07017, и отношение специфическое/неспецифическое связывание составляло >2:1 при всех концентрациях не более приблизительно 20 нМ для <sup>18</sup>F-AIF-QC07043. Наблюдалось незначительное неспецифическое связывание в гомогенатах A549, при этом отношение специфическое/неспецифическое связывание составляло >2:1 при всех концентрациях не более приблизительно 10 нМ для <sup>18</sup>F-AIF-QC07043. Также проводили анализы Скэтчарда. Наблюдалось замещаемое и насыщаемое связывание <sup>18</sup>F-AIF-QC07017 в ксенотрансплантатных опухолях человека (KB и Cal51) за счет конкуренции друг с другом. Как <sup>18</sup>F-AIF-QC07017, так и <sup>18</sup>F-AIF-QC07043 связывают с высокой аффинностью один сайт во всех клеточных ксенотрансплантатах. Высокое отношение B<sub>макс</sub>/K<sub>d</sub> указывает на высокую аффинность специфического связывания с ксенотрансплантатами KB. Умеренная аффинность связывания наблюдалась для ксенотрансплантатов Cal51, а самая низкая аффинность связывания наблюдалась для ксенотрансплантатов A549. Без ограничения конкретной теорией, в настоящем

15

20

25

30

документе полагают, что умеренная экспрессия FR в ксенотрансплантатах Cal51 обуславливает более низкую аффинность связывания.

Величины аффинности связывания  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 (2) с FR в неочищенном гомогенате опухоли KB и Cal51

Фолат-NOTA-A118F (2)	Вмакс., нМ*	Kd, нМ	Вмакс./Kd
Ксенотрансплантаты KB	511	0,7	> 700
Ксенотрансплантаты Cal51	36	1,1	> 30

5

Величины аффинности связывания  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 с FR в неочищенном гомогенате опухоли KB и Cal51

FA-PEG12-NOTA-A118F	Вмакс., нМ*	Kd, нМ	Вмакс./Kd
Ксенотрансплантаты KB	241	0,4	603
Ксенотрансплантаты Cal51	13	1,2	11

ПРИМЕР.  $\mu\text{PET}$ -визуализацию проводили на безтимусных мышах, несущих ксенотрансплантатные опухоли KB, при исходных условиях и в условиях конкуренции для оценки специфичности связывания *in vivo*  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 (2) с FR. Безтимусным мышам, несущим ксенотрансплантатные опухоли KB, под левую лопатку инъецировали 0,30-0,40 мКи (2). В группе в условиях конкуренции получали 100 мкг фолиевой кислоты за 10 мин. до *i.v.* инъекции (2), а в группе обработки инъецировали соответствующий объем фосфатного буфера. Изучение динамики на PET-изображениях, полученных в различные моменты времени, показало, что данные полученные на мин. 60-90 после инъекции радиоактивного индикатора, представляют наилучшую PET-визуализацию. Опухоли KB четко визуализировали в группе обработки, при этом накопление (2) полностью ингибировалось за счет конкурирования с фолиевой кислотой, обеспечивая высокую специфичность связывания (2) с FR *in vivo*. Без ограничения конкретной теорией, в настоящем документе полагают, что высокая радиоактивность, обнаруженная в почках, была обусловлена накоплением, опосредованным FR, который экспрессируется в проксимальных тубулярных клетках в

10

15

20

почках, и вероятной аккумуляции радиоактивного индикатора посредством почечной экскреции, что было дополнительно подтверждено исследованиями биораспределения, описанными в настоящем документе. За исключением печени, значительное накопление в других органах не наблюдалось. Значительный эффект блокирования при накоплении в печени наблюдался в условиях конкуренции.

ПРИМЕР. В исследовании биораспределения соединений *ex vivo*, описанном в настоящем документе, как при исходных условиях, так и в условиях конкуренции у безтимусных мышей, несущих ксенотрансплантатные опухоли KB под левой лопаткой, демонстрировали высокое и специфическое накопление в опухолях FR(+). Уровни радиоактивного индикатора  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 и  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 определяли в цельной крови, плазме, сердце, почке, печени, легком, мышце, селезенке, тканях ксенотрансплантатной опухоли KB и тканях ксенотрансплантатной опухоли A549 (фиг. 1A, фиг. 1B и фиг. 1C). Самый высокий сигнал наблюдался в почках. Аккумуляция наблюдалась в печени в значительно меньшей степени. Без ограничения конкретной теорией, в настоящем документе полагают, что наивысшая степень аккумуляции радиоактивности в почках, наряду с относительно низким накоплением радиоактивного индикатора в гепатобилиарной системе, то есть печени, желчи и кишечном тракте/кале, подтверждает, что почечное выведение представляет собой преобладающий путь экскреции. За исключением почек, аккумуляция в тканях ксенотрансплантатной опухоли KB была наибольшей и значительно больше, чем в печени. Аккумуляция в тканях ксенотрансплантатной опухоли A549 была сопоставима с таковой в печени. Аккумуляция как в тканях ксенотрансплантатной опухоли KB, так и в тканях ксенотрансплантатной опухоли A549 блокировалась в условиях конкуренции с фолиевой кислотой (фиг. 2A и фиг. 2B). FR-специфичность  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017 и  $^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043 была сопоставима с этарфолатидом (EC20), соединением в клинических испытаниях, как в тканях ксенотрансплантатной опухоли KB, так и в тканях ксенотрансплантатной опухоли A549.

#### Накопление в ксенотрансплантатах KB

Пример	Накопление (SUV) ( $\pm$ SEM)	Накопление в условиях конкуренции (SUV) ( $\pm$ SEM)
$^{18}\text{F}$ -AIF-QC07017	2,84 $\pm$ 0,76	0,34 $\pm$ 0,02
$^{18}\text{F}$ -AIF-QC07043	2,33 $\pm$ 0,13	0,41 $\pm$ 0,06
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC20	2,75 $\pm$ 0,14	0,43 $\pm$ 0,05

Значения P:  $^{99m}\text{Tc-EC20}$  по сравнению с  $^{18}\text{F-AIF-QC07043}$ ,  $p=0,15$ ;  $^{18}\text{F-AIF-QC07017}$  по сравнению с  $^{18}\text{F-AIF-QC07043}$ ,  $p=0,48$ ; EC20 по сравнению с  $^{18}\text{F-AIF-QC07017}$ ,  $p=0,85$ .

5

## Накопление в ксенотрансплантатах A549

Пример	Накопление (SUV) ( $\pm$ SEM)	Накопление в условиях конкуренции (SUV) ( $\pm$ SEM)
$^{18}\text{F-AIF-QC07017}$	$0,64 \pm 0,16$	$0,03 \pm 0,01$
$^{18}\text{F-AIF-QC07043}$	$0,53 \pm 0,06$	$0,04 \pm 0,01$
$^{99m}\text{Tc-EC20}$	$0,71 \pm 0,09$	$0,08 \pm 0,02$

Значения P:  $^{99m}\text{Tc-EC20}$  по сравнению с  $^{18}\text{F-AIF-QC07043}$ ,  $p=0,13$ ;  $^{18}\text{F-AIF-QC07017}$  по сравнению с  $^{18}\text{F-AIF-QC07043}$ ,  $p=0,50$ ;  $^{99m}\text{Tc-EC20}$  по сравнению с  $^{18}\text{F-AIF-QC07017}$ ,  $p=0,74$

10

ПРИМЕР. Оценка *in vitro* радиоактивного индикатора DUPA-EAOA-Phe-Phe-NOTA- $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga-QC08009}$ ).  $^{67}\text{Ga}$  имеет более длительный период полураспада, чем  $^{68}\text{Ga}$  (приблизительно 3,3 дня по сравнению с приблизительно 68 минутами, соответственно). Таким образом,  $^{67}\text{Ga}$  применяют в качестве заменителя  $^{68}\text{Ga}$  для оценки *in vitro* значений Kd и визуализации ткани. Следует понимать, что оценка *in vitro* значений Kd и визуализация ткани, наблюдаемые для  $^{67}\text{Ga}$ , являются прогностическими  $^{68}\text{Ga}$ . DUPA-EAOA-Phe-Phe-NOTA- $^{67}\text{Ga}$  ( $^{67}\text{Ga-NOTA-LC-PSMA2}$ ) получали близко к количественному радиохимическому выходу. Исследование *in vitro* как в линии клеток PSMA(-) (PC3), так и линии клеток PSMA(+) (LnCaP и PIP-PC3) показало PSMA-опосредованное высокое и специфическое накопление с  $Kd = 8,45 \pm 2,16$  нМ. PC3 представляет собой линию клеток PSMA (-); LnCaP представляет собой линию клеток PSMA (+); и PIP-PC3 представляет собой линию трансфицированных клеток с более высокой экспрессией PSMA. Накопление  $^{68}\text{Ga-QC08009}$  клетками PC3 было минимальным и не изменялось при конкурировании. Накопление  $^{68}\text{Ga-QC08009}$  LnCaP и PIP-PC3 было значительным, при этом клетки PIP-PC3 демонстрировали наиболее высокое накопление. В обоих случаях накопление  $^{68}\text{Ga-QC08009}$  LnCaP и PIP-PC3 блокировалось конкурирующим лигандом. По сравнению с  $^{67}\text{Ga-DKFZ-PSMA11}$ , средством визуализации при клинических испытаниях,  $^{67}\text{Ga-NOTA-LC-PSMA2}$  демонстрировало превосходное связывание с тканями PSMA(+) рака предстательной железы.

30

ПРИМЕР. PET-визуализация *in vivo* и BioD-исследование

радиоактивного индикатора DUPA-EAOA-Phe-Phe-NOTA-<sup>68</sup>Ga (<sup>68</sup>Ga-QC08009).

Сканированное изображение микро-PET/CT *in vivo* с применением радиоактивного индикатора <sup>68</sup>Ga-NOTA-LC-PSMA2 у мышей, несущих ксенотрансплантаты LnCaP PSMA (+), показало 4,29% накопление ID в опухоли PSMA(+). Через 1 час после

5 инъекции большая часть радиоактивного индикатора была обнаружена в мочевом пузыре. Без ограничения конкретной теорией, на основании данных в настоящем документе полагают, что первичный путь выведения находится в моче. Кроме того, по сравнению с другими тканями незначительная аккумуляция радиоактивного индикатора наблюдалось в почках. Без ограничения конкретной теорией, в настоящем

10 документе полагают, что относительно высокая экспрессия PSMA в почках мышей по сравнению с другими тканями по меньшей мере частично обуславливает незначительную аккумуляцию радиоактивного индикатора <sup>68</sup>Ga-NOTA-LC-PSMA2 в почках.

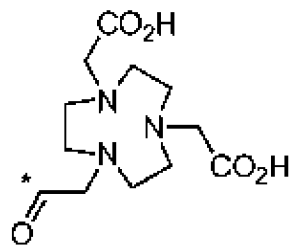
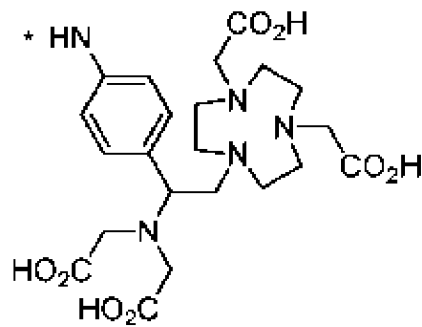
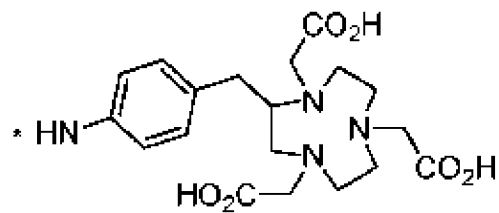


## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

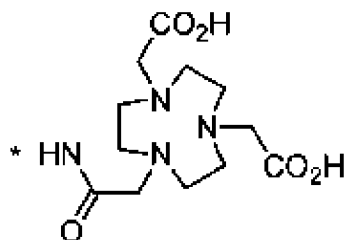
### 1. Конъюгат формулы

B-L-P

или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой радикал связывающегося с рецептором витаминов лиганда, L представляет собой бивалентный линкер, и Р представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из:



и

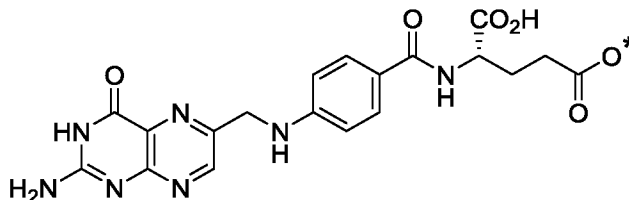


где Р возможно содержит радионуклид или содержащую радионуклид группу.

2. Конъюгат по п. 1, где радикал связывающегося с рецептором витаминов лиганда представляет собой радикал связывающегося с фолатным рецептором лиганда.

3. Конъюгат по п. 2, где радикал связывающегося с рецептором витаминов лиганда представляет собой радикал фолиевой кислоты.

4. Конъюгат по п. 3, где радикал фолиевой кислоты представляет собой



5. Конъюгат по п. 1, где В-Л содержит фолат-РЕГ.

6. Конъюгат по п. 1, где бивалентный линкер содержит полипептид, содержащий фенилаланин, лизин, аргинин или аспарагиновую кислоту, или их комбинацию.

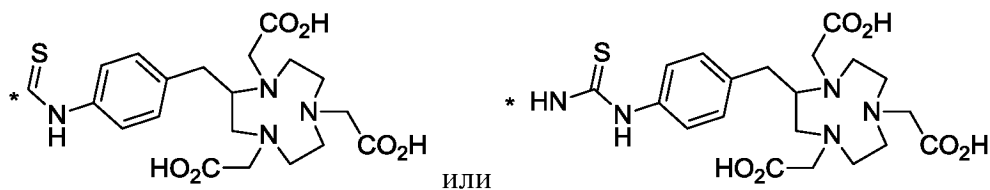
7. Конъюгат по п. 1, где бивалентный линкер не включает в себя бирадикал формулы  $*NH-(CH_2)_2-NH*$ .

8. Конъюгат по п. 1, где бивалентный линкер содержит  $*NH[(CH_2)_2O]_n$ ,  $NH[(CH_2)_2O]_n-(CH_2)_2-C(O)*$ ,  $*NH[(CH_2)_2O]_n-(CH_2)_2-C(O)NH*$ ,  $*NH[(CH_2)_2O]_n-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_2*$ ,  $*NH[(CH_2)_2O]_n-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_2NH*$ , где  $n$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 12.

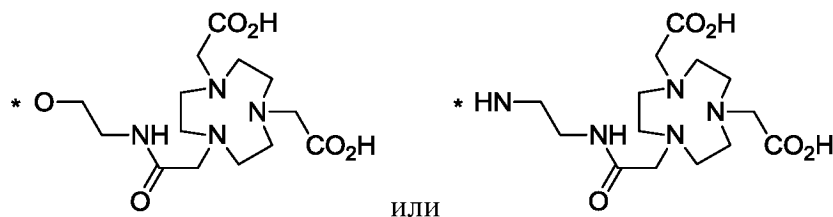
9. Конъюгат по п. 1, где бивалентный линкер содержит  $*NH[(CH_2)_2O]_n-(CH_2)_2NH*$ , где  $n$  представляет собой целое число от 1 до приблизительно 12.

10. Конъюгат по п. 8, где бивалентный линкер содержит  $*NH(CH_2)_2O-(CH_2)_2NH*$ ,  $*NH[(CH_2)_2O]_2-(CH_2)_2NH*$ ,  $*NH[(CH_2)_2O]_6-(CH_2)_2NH*$  или  $*NH[(CH_2)_2O]_{12}-(CH_2)_2NH*$ .

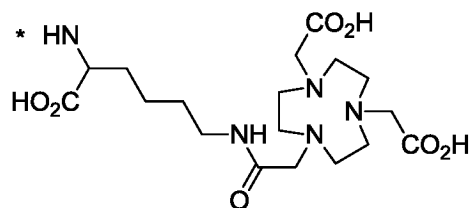
11. Конъюгат по п. 1, содержащий формулу



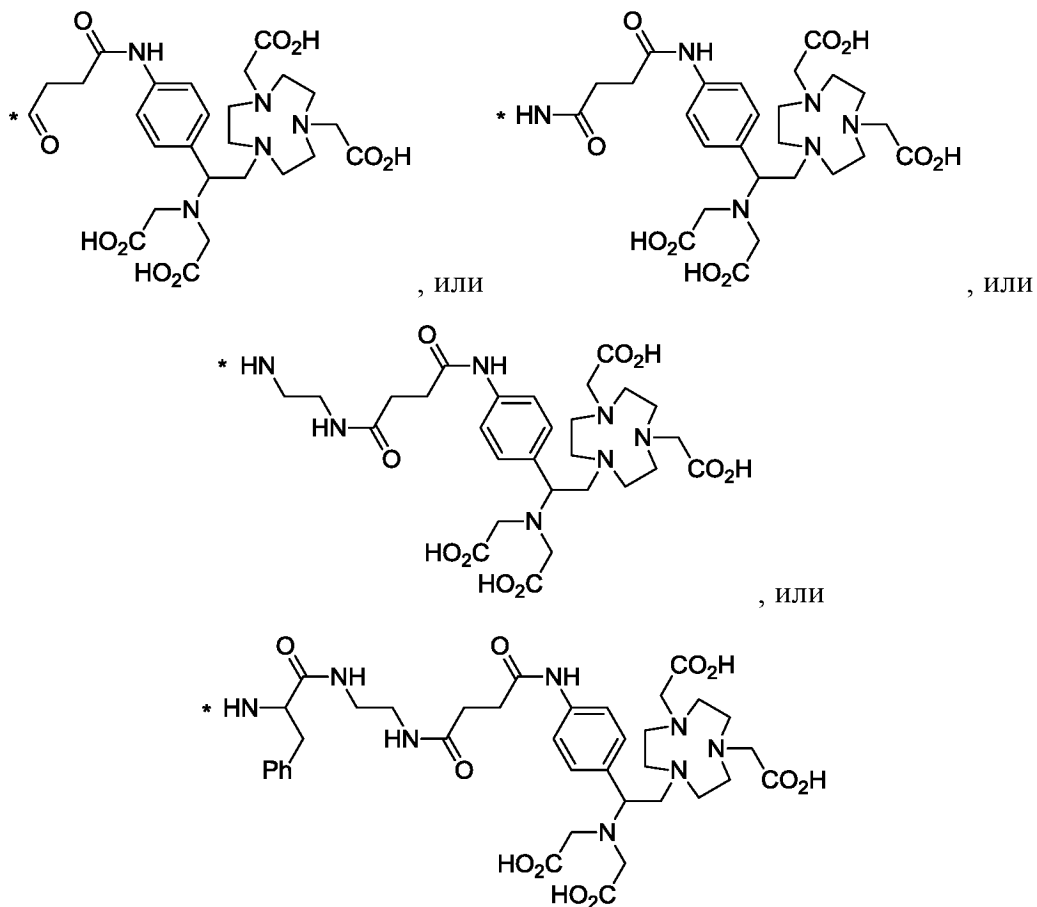
12. Конъюгат по п. 1, содержащий формулу



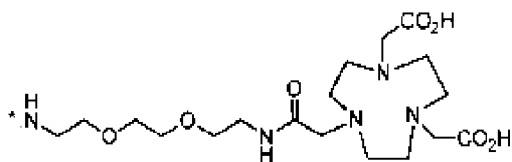
13. Конъюгат по п. 1, содержащий формулу



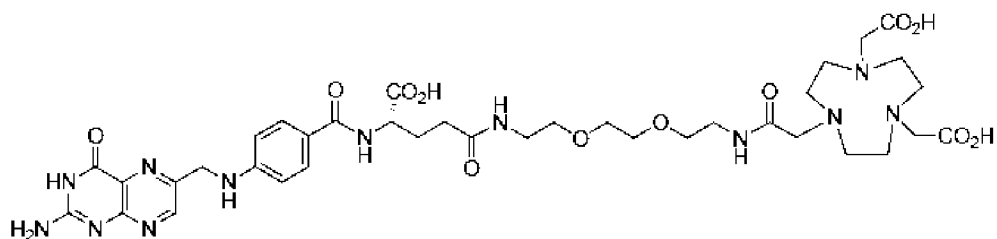
14. Конъюгат по п. 1, содержащий формулу



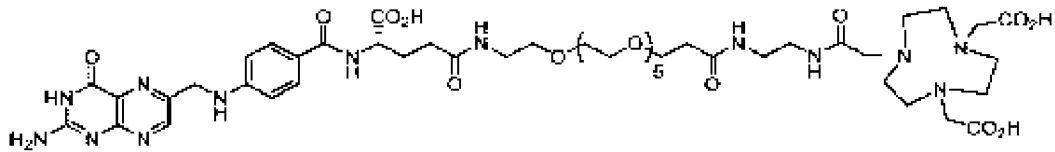
15. Конъюгат по п. 1, содержащий формулу



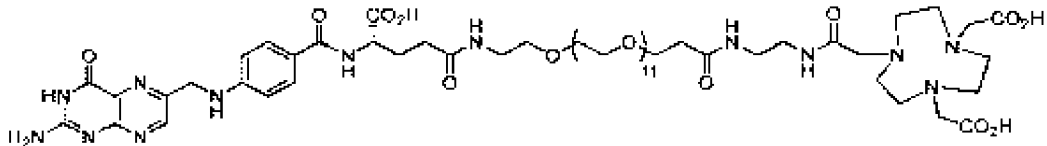
16. Конъюгат по п. 1, имеющий формулу



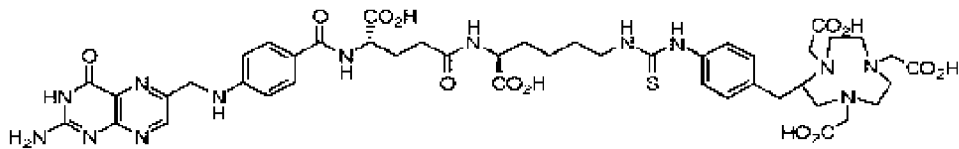
## 17. Конъюгат по п. 1, имеющий формулу



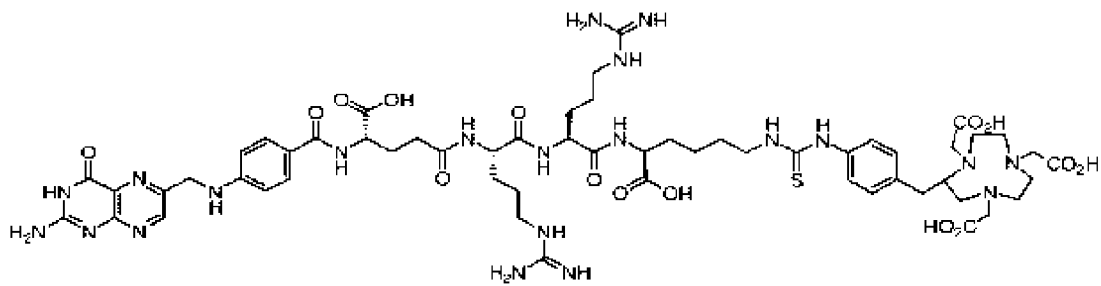
или



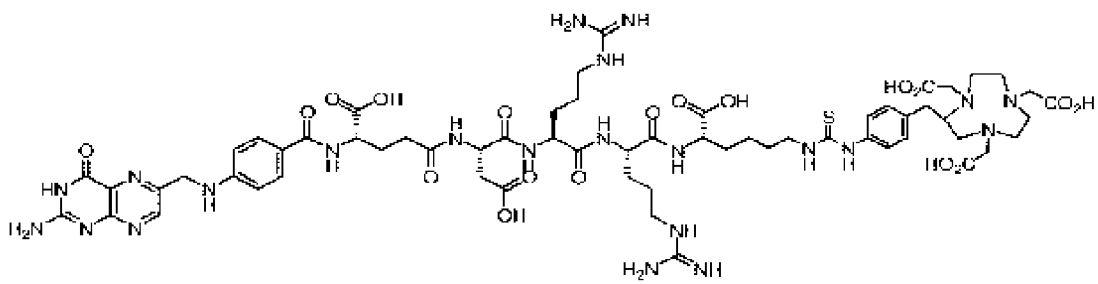
## 18. Конъюгат по п. 1, имеющий формулу



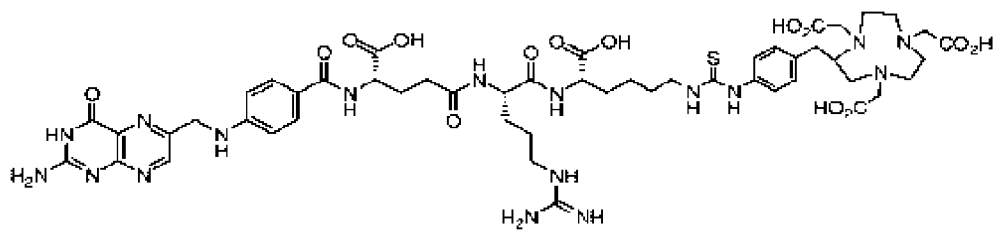
, или



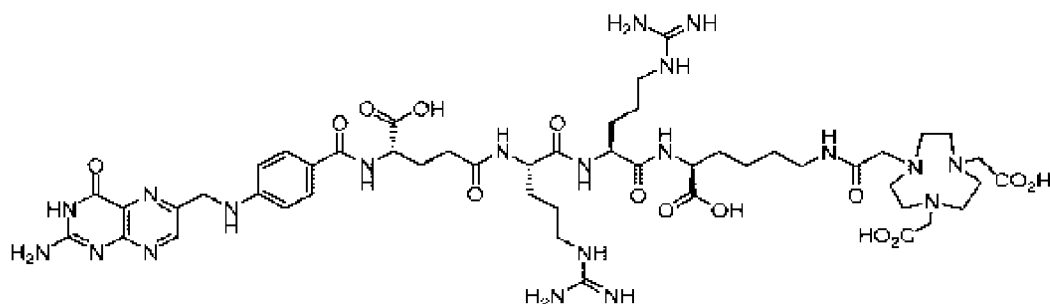
, или



, или



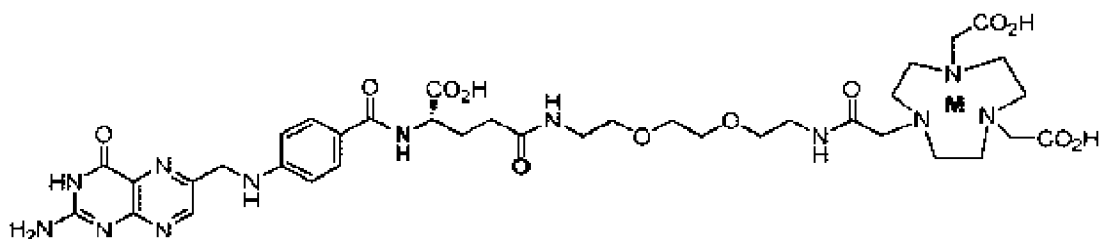
, или



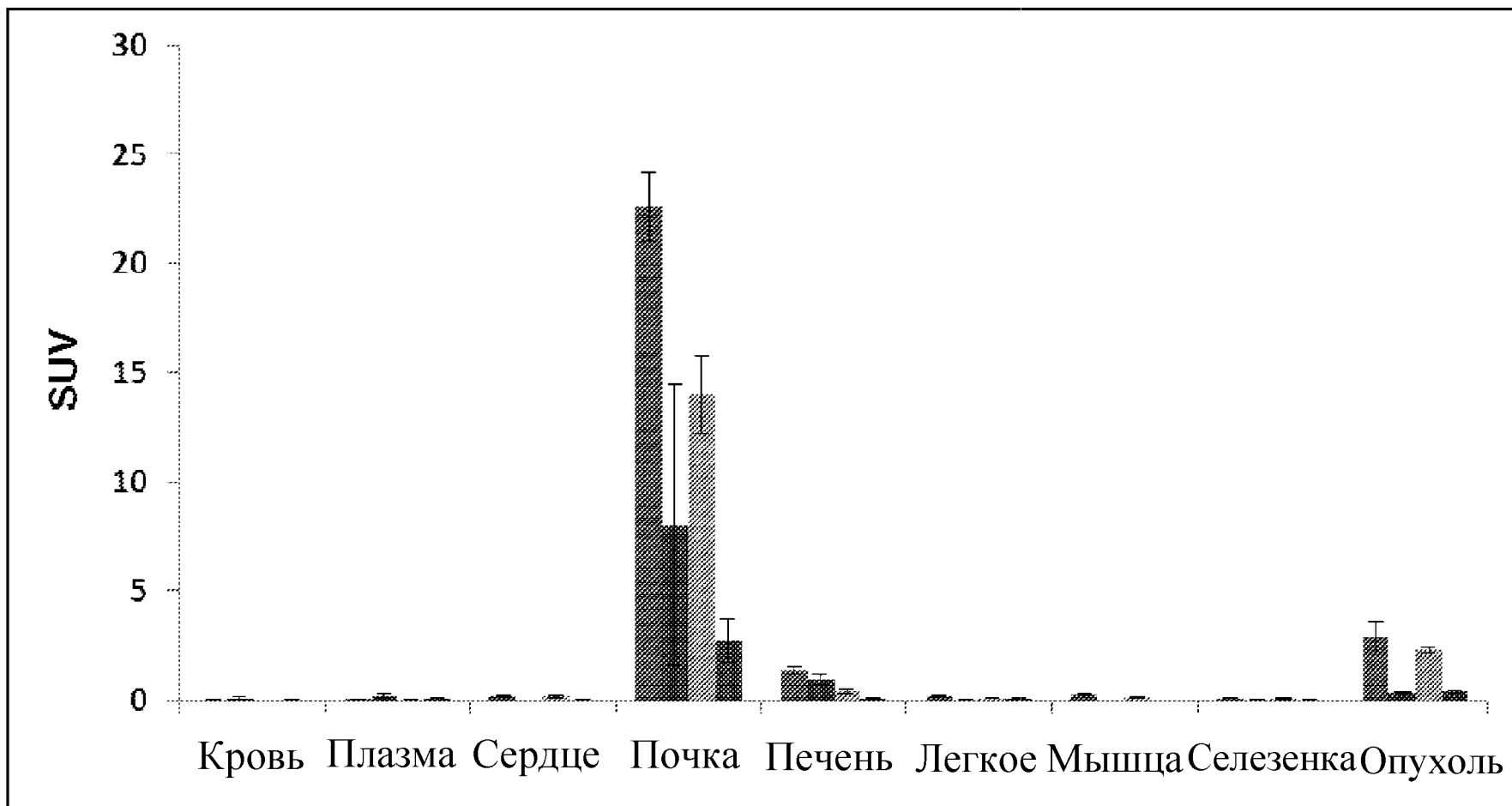
19. Конъюгат по п. 1, где радионуклид или содержащая радионуклид группа представляет собой хелатированный металл.

20. Конъюгат по п. 1, где радионуклид или содержащая радионуклид группа включает  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{51}\text{Mn}$ ,  $^{63}\text{Zn}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  или  $^{15}\text{O}$ .

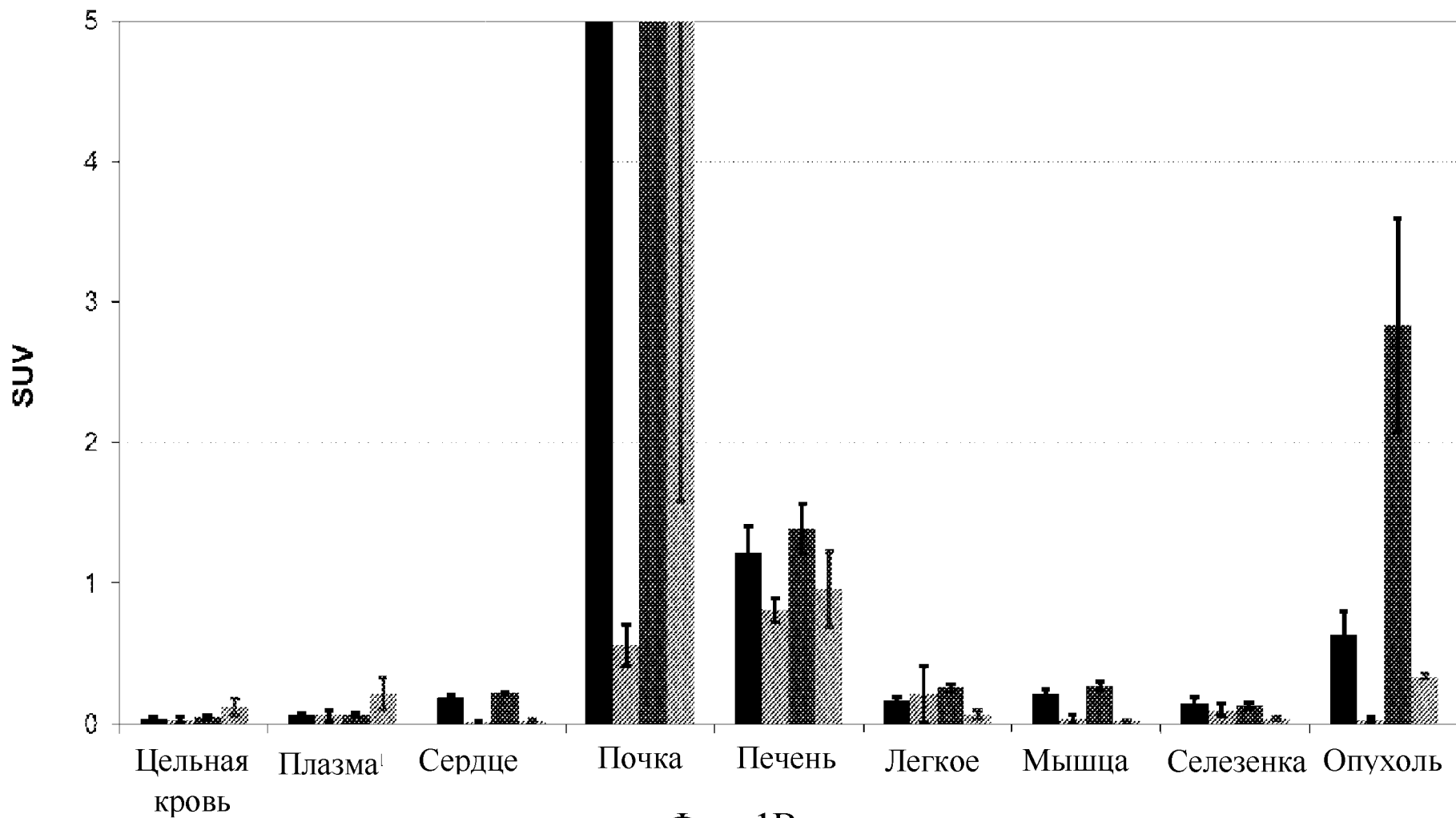
21. Конъюгат по п. 1, имеющий формулу



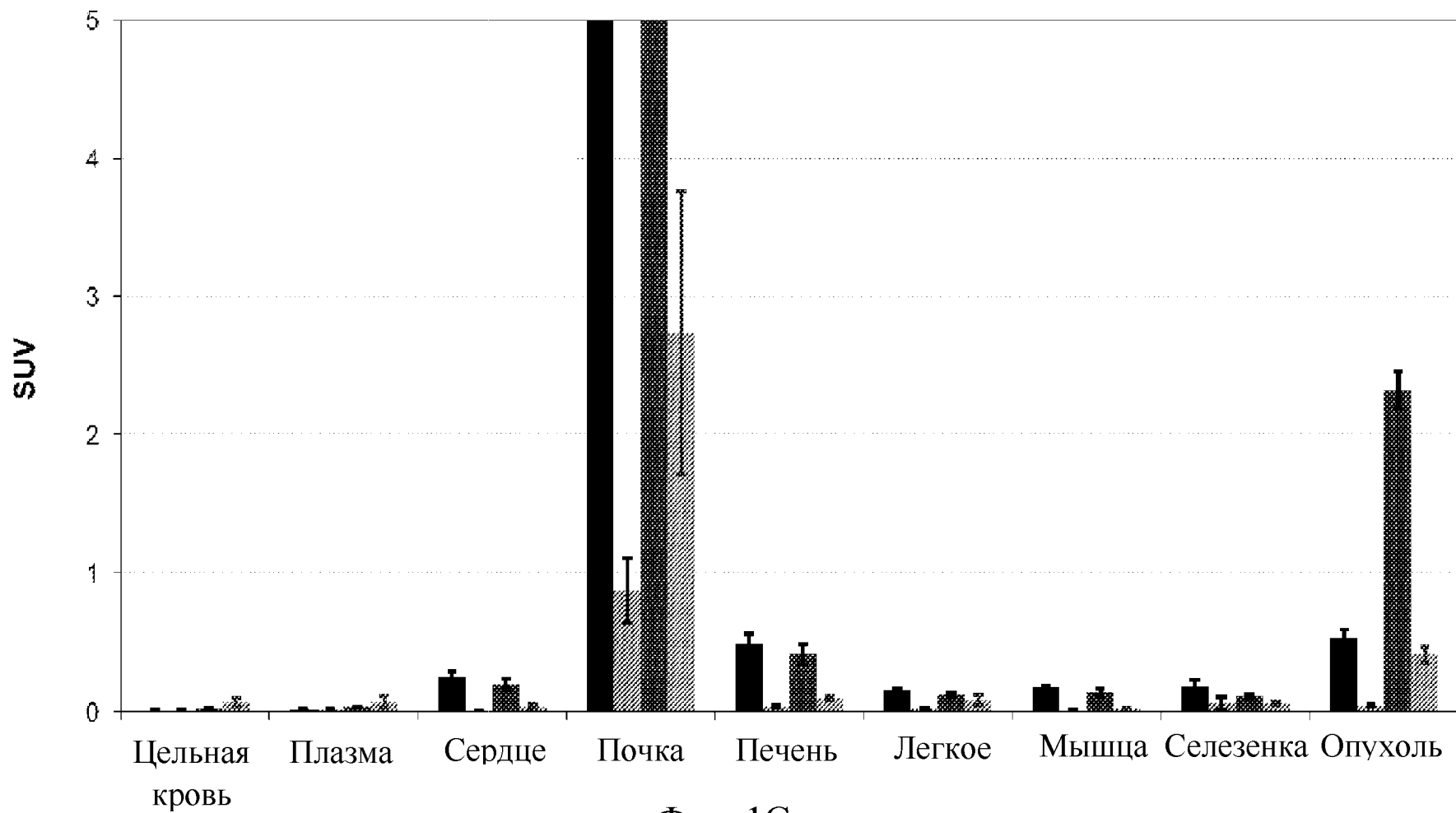
где **M** представляет собой  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  или  $^{68}\text{Ga}$ .



Фиг. 1А

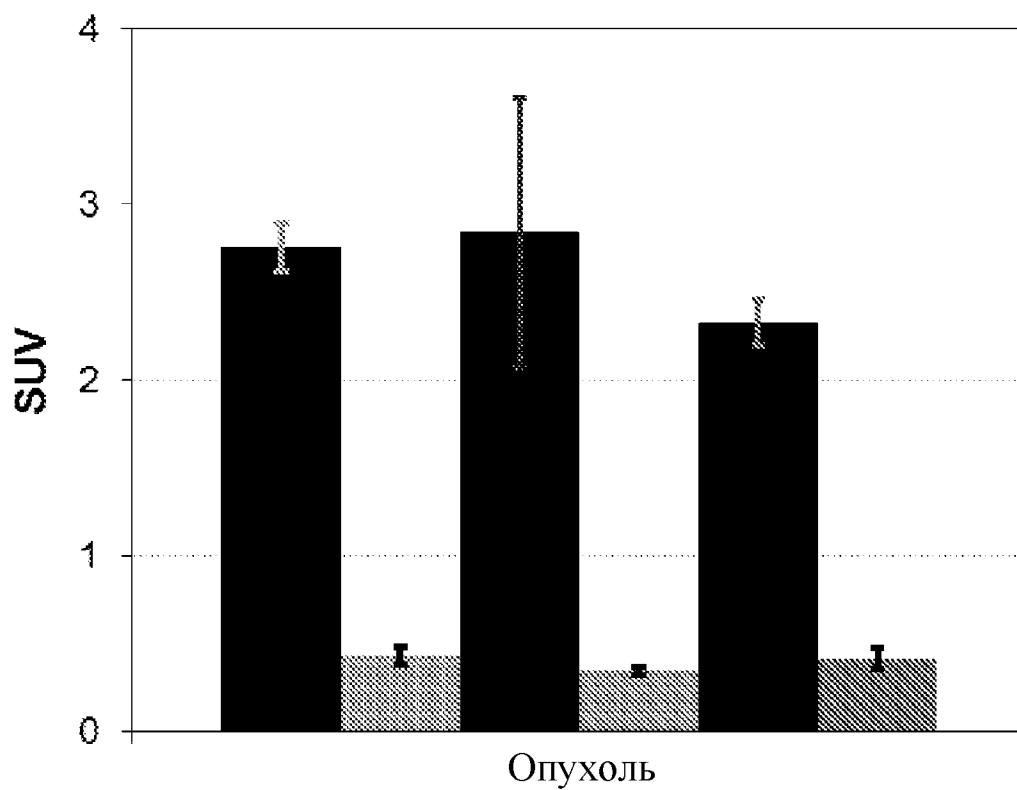


Фиг. 1В

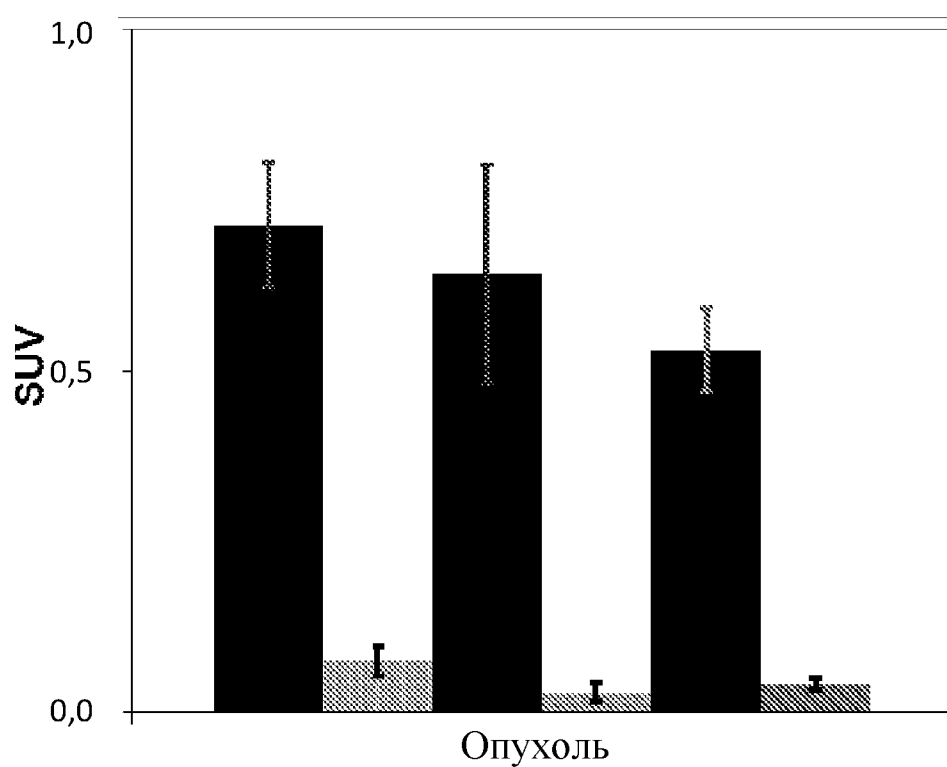


Фиг. 1С





Фиг. 2А



Фиг. 2В