

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090776 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.27

(51) Int. Cl. A61K 51/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.23

(54) ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ И РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА
ФИБРОБЛАСТ-АКТИВИРУЮЩИЙ БЕЛОК-АЛЬФА (FAP- α)

(31) 62/575,607

(32) 2017.10.23

(33) US

(86) PCT/US2018/057086

(87) WO 2019/083990 2019.05.02

(88) 2019.06.13

(71) Заявитель:

ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС
ЮНИВЕРСИТИ (US)

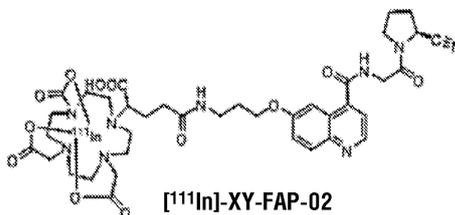
(72) Изобретатель:

Ян Син, Ниммагада Сридхар, Роу
Стивен, Сланья Стефани, Помпер
Мартин Г. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты визуализирующие и радиотерапевтические агенты, нацеленные на фибробласт-активирующий белок- α (FAP- α), и их применение для визуализации и лечения заболеваний и нарушений, связанных с FAP- α .



A1

202090776

202090776

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562631EA/022

ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ И РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА ФИБРОБЛАСТ-АКТИВИРУЮЩИЙ БЕЛОК-АЛЬФА (FAP- ALPHA)

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/575607, поданной 23 октября 2017 г., которая в полном объеме включена в настоящий документ посредством ссылки.

Спонсированное государством исследование или разработка

Данное изобретение было сделано при государственной поддержке по гранту NIH CA197470, присужденному Национальным институтом рака Национальных институтов здравоохранения (НИИ). Правительство имеет определенные права на изобретение.

Уровень техники

Экспрессия фибробласт-активирующего белка-альфа (FAP- α) была обнаружена на поверхности фибробластов в строме, окружающей > 90% исследованных эпителиальных злокачественных опухолей, включая опухоли молочной железы, колоректальный рак, рак кожи, предстательной железы и поджелудочной железы. (Garin-Chesa et al., 1990; Rettig et al., 1993; Tuxhorn et al., 2002; Scanlan et al., 1994). Он является специфическим маркером фибробластов, ассоциированных с карциномой (CAF), которые играют критическую роль в стимуляции ангиогенеза, пролиферации, инвазивности и ингибировании гибели опухолевых клеток (Allinen et al., 2004; Franco et al., 2010). В нормальных тканях взрослого человека экспрессия FAP ограничивается только областями ремоделирования ткани или заживления ран (Scanlan et al., 1994; Yu et al., 2010; Bae et al., 2008; Kraman et al., 2010). Кроме того, FAP- α -позитивные клетки обнаруживаются в период эмбриогенеза, в областях хронического воспаления, артрита и фиброза, а также в саркомах мягких тканей и костей (Scanlan, et al., 1994; Yu, et al., 2010). Эти характеристики делают FAP- α потенциальной мишенью для визуализации и радиотерапии при раке и воспалительных заболеваниях.

Поскольку FAP- α экспрессируется в строме опухоли, то анти-FAP-антитела были исследованы для применения в таргетной радиоиммунотерапии злокачественных опухолей, включая мышиное антитело F19, сибротузумаб (гуманизированный вариант антитела F19), ESC11, ESC14 и другие (Welt et al., 1994; Scott et al., 2003; Fischer et al., 2012). Антитела также показали возможность визуализации воспаления, такого как ревматоидный артрит (Laverman et al., 2015). Однако применение антител в качестве агентов молекулярной визуализации имеет фармакокинетические ограничения, которые включают медленный клиренс из крови и нецелевой ткани (обычно 2-5 суток или более) и неспецифическое поглощение органами. Низкомолекулярные (LMW) агенты демонстрируют более быструю фармакокинетику и более высокий специфический сигнал в течение удобного для клинической практики времени после введения. Также можно

легче синтезировать их в радиоактивно меченной форме, и они могут иметь более короткий путь к получению разрешения регулирующих органов для применения (Coenen et al., 2010; Coenen et al., 2012; Reilly et al., 2015). Однако до настоящего времени не сообщалось ни об одном LMW лиганде с идеальными свойствами для ядерной визуализации FAP- α .

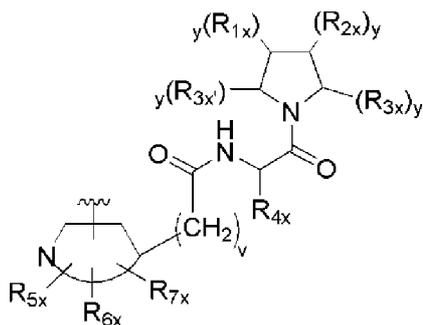
Сущность изобретения

В некоторых аспектах раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает соединение формулы (I):



где: А представляет нацеливающую на FAP- α группу; В представляет любую оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации, ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии; и L представляет линкер, имеющий бифункциональные свойства, адаптированный для образования химической связи с В и А.

В конкретных аспектах, А представляет нацеливающую на FAP- α группу, имеющую структуру:



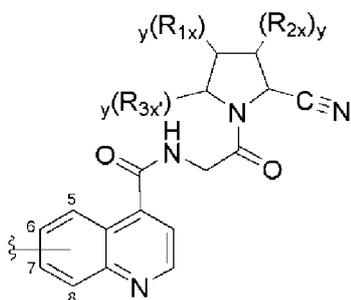
где каждый у независимо представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1 и 2; R_{1x} , R_{2x} и R_{3x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, атома галогена, C_{1-6} -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкила и $-S-C_{1-6}$ -алкила; R_{3x} выбран из группы, состоящей из H, $-CN$, $-B(OH)_2$, $-C(O)$ -алкила, $-C(O)$ -арила-, $-C=C-C(O)$ -арила, $-C=C-S(O)_2$ -арила, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-PO_3H_2$ и 5-тетразолила; R_{4x} является H; R_{5x} , R_{6x} и R_{7x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, оксо, атома галогена, $-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкила, $-S-C_{1-6}$ -алкила, $-NR_{8x}R_{9x}$, $-OR_{12x}$, $-Het_2$ и $-Ar_2$; где каждый C_{1-6} -алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-OH$ и атома галогена; R_{8x} , R_{9x} и R_{12x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, атома галогена, $-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкила, $-S-C_{1-6}$ -алкила и $-Ar_3$; R_{10x} , R_{11x} , R_{13x} и R_{14x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, атома галогена, $-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкила и $-S-C_{1-6}$ -алкила; Ar_1 , Ar_2 и Ar_3 каждый независимо представляет 5- или 6-членный ароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где каждый из Ar_1 , Ar_2 и Ar_3 необязательно и независимо замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-NR_{10x}R_{11x}$, $-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкила и $-S-C_{1-6}$ -алкила; Het_2

представляет 5- или 6-членный неароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где Het₂ необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из -NR_{13x}R_{14x}, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила и -S-C₁₋₆алкила; ν равно 0, 1, 2 или 3; и



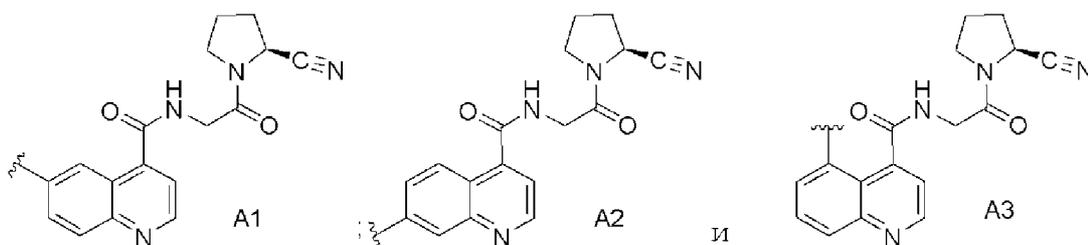
представляет 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, где указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S; где ξ обозначает точку присоединения лиганда, связывающего FAP- α , с линкером L или репортерной группой B, где точка присоединения может иметь место через любой из атомов углерода 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В более конкретных аспектах, A представляет нацеливающую на FAP- α группу, имеющую структуру:



где ξ обозначает точку присоединения лиганда, связывающего FAP- α , к линкеру L или репортерной группе B, где точка присоединения может иметь место через любой из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В еще более конкретных аспектах A выбрана из группы, состоящей из:



В еще одних аспектах раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I).

В некоторых аспектах раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает способ визуализации заболевания или расстройства, связанного с фибробласт-активирующим белком- α (FAP- α), включающий введение соединения формулы (I), где соединение формулы (I) содержит оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации или ОФЭКТ-визуализации; и получение изображения.

В еще одних аспектах раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает способ ингибирования фибробласт-активирующего белка- α (FAP- α), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

В еще одних аспектах раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства, связанного с фибробласт-активирующим белком- α (FAP- α), включающий введение субъекту, нуждающемуся в его лечении, эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) содержит радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для радиотерапии.

В некоторых аспектах заболевание или расстройство, связанное с (FAP- α), выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, включая, не ограничиваясь этим, рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичника, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак почки, рак легкого, меланому, фибросаркому, саркому костей и соединительной ткани, почечноклеточный рак, гигантоклеточную опухоль, плоскоклеточный рак и аденокарциному; заболеваний, характеризующихся ремоделированием ткани и/или хроническим воспалением; расстройств, связанных с эндокринологической дисфункцией; и нарушения свертываемости крови.

Некоторые аспекты раскрытого здесь предмета изобретения были изложены выше, на которые полностью или частично направлен раскрытый здесь предмет изобретения, другие аспекты станут очевидными, когда описание будет продолжено при рассмотрении его в сочетании с прилагаемыми примерами и фигурами, которые лучше всего описаны здесь ниже.

Краткое описание фигур

Файл патента или заявки содержит как минимум одну фигуру, выполненную в цвете. Копии этого патента или публикации патентной заявки с цветными фигурами будут предоставлены Патентным ведомством по запросу и уплате необходимой пошлины.

Описав, таким образом, раскрытый здесь предмет в общих чертах, далее будет сделана ссылка на прилагаемые фигуры, которые не обязательно выполнены в масштабе, где:

На фиг. 1A, фиг. 1B и фиг. 1C показан путь синтеза и структуры репрезентативных агентов, нацеленных на FAP, **XY-FAP-01** и **[¹¹¹In]-XY-FAP-02**. На фиг. 1A показан многостадийный синтез предшественника лиганда, трет-бутил(S)-(3-((4-((2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)карбамата. После каждой стадии реакцию смесь загружали на картридж C18 массой 25 г и очищали в градиенте смеси MeCN/вода/ТФК. Идентичность промежуточных продуктов

подтверждали $^1\text{H-NMR}$. На фиг.1В показана полная структура оптического визуализирующего агента **XY-FAP-01**. **XY-FAP-01** получали одностадийной реакцией между предшественником и IRDye800CW-NHS. Основным продуктом получали с выходом 85% после очистки ВЭЖХ. На фиг.1С показана полная структура визуализирующего агента для ОФЭКТ, [^{111}In]-**XY-FAP-02**. Сначала предшественник функционализировали с помощью DOTA посредством одностадийной реакции между предшественником и DOTA-GA(t-Bu) $_4$ -NHS. Немеченый продукт очищали ВЭЖХ с получением **XY-FAP-02**. Последующее введение радиоактивной метки ^{111}In и очистка ВЭЖХ приводила к получению радиоактивно меченного продукта, [^{111}In]-**XY-FAP-02**.

На фиг.2 показана ингибирующая активность **XY-FAP-01** для человеческого рекомбинантного FAP. Ингибирующую активность **XY-FAP-01** определяли с использованием набора для флуорогенного анализа FAP. Ферментативная активность человеческого рекомбинантного FAP на нативном субстрате ингибировалась зависимым от концентрации образом под действием **XY-FAP-01**. Были получены полулогарифмические кривые ингибиторной активности **XY-FAP-01**, и определенное значение K_i для **XY-FAP-01** составляло 1,26 нМ.

На фиг.3А, фиг. 3В и на фиг.3С показана оценка активности связывания и специфичности *in vitro* **XY-FAP-01** и [^{111}In]-**XY-FAP-02**. На фиг.3А показано зависимое от концентрации поглощение **XY-FAP-01** различными клеточными линиями. Клетки, инкубированные с различными концентрациями (от 50 нМ до 0,78 нМ) **XY-FAP-01**, визуализировали с помощью системы для визуализации LI-COR Pearl Impulse Imager для оценки поглощения агента различными FAP-позитивными и FAP-негативными клеточными линиями (слева). Получали кривые зависимости доза-ответ для поглощения **XY-FAP-01** в FAP-позитивные клеточные линии (NCIH2228, U87 и SKMEL24) и FAP-негативные клеточные линии (PC3, NCIH226 и HCT116) (справа). На фиг.3В показано ингибирование поглощения **XY-FAP-01** в FAP-позитивные клеточные линии. Клетки, инкубированные с 25 нМ **XY-FAP-01**, инкубировали с различными концентрациями ингибитора DPPIV и FAP, талабостата, или только ингибитора DPPIV, ситаглиптина. Измеряли поглощение **XY-FAP-01**, и получали полулогарифмические кривые зависимости ингибитор-ответ для талабостата и ситаглиптина. На фиг.3С показано поглощение [^{111}In]-**XY-FAP-02** в FAP-позитивные U87 и FAP-негативные клеточные линии PC3. Клетки инкубировали с 1 мккюри [^{111}In]-**XY-FAP-02** и промывали холодным PBS. Измеряли радиоактивность клеточных осадков и нормализовали на инкубированную дозу.

На фиг.4 представлена таблица, показывающая биораспределение [^{111}In]-**XY-FAP-01** в тканях *ex vivo* у мышей с опухолями. Через 5 мин, 0,5 ч, 2 ч, 6 ч и 12 ч после введения 10 мккюри [^{111}In]-**XY-FAP-01**, мышей NOD/SKID с опухолевыми ксенотрансплантатами U87 и PC3 подвергали эвтаназии и отбирали образцы тканей для анализа биораспределения. Дополнительно, мышам, которым совместно вводили немеченый **XY-FAP-02** и 10 мккюри [^{111}In]-**XY-FAP-01**, подвергали эвтаназии через 6 ч после инъекции

для исследования влияния блокирования на поглощение радиоактивно меченного соединения. Данные представлены в виде среднего значения± стандартное отклонение.

^aСравнение среднего значения % ID/г в опухоли РС3 против опухоли U87 с использованием t-критерия Стьюдента показало достоверную разницу между двумя группами через 5 мин, 0,5 ч, 2 ч и 6 ч после введения ($p < 0,0001$). Достоверных различий между двумя группами не наблюдали при исследовании блокирования через 6 ч.

^bСравнение среднего значения % ID/г в опухоли РС3 против опухоли U87 с использованием t-критерия Стьюдента показало достоверную разницу между двумя группами через 12 ч после введения ($p=0,0006$). ^ct-критерий Стьюдента, используемый для сравнения % ID/г между опухолью РС3 и опухолью U87 через 6 ч после инъекции, показал достоверную разницу между % ID/г в опухолях в исследовании блокирования через 6 ч по сравнению с результатами нормального биораспределения через 6 ч ($p < 0,0001$);

На фиг.5А и на фиг.5В показана зависимость активность-время для биораспределения *ex vivo* [¹¹¹In]-XY-FAP-02. На фиг.5А показаны кривые активности ткани в зависимости от времени (ТАС) для [¹¹¹In]-XY-FAP-02 в опухоли U87, опухоли РС3 и крови. На фиг.5В показано соотношение % ID/г между опухолью U87 и опухолью РС3, кровью и мышцами (мм) в зависимости от времени.

На фиг.6 показана последовательная NIRF-визуализация XY-FAP-01 у мышей с опухолями. Мышам NOD/SKID с FAP-позитивными опухолевыми ксенотрансплантатами U87 (желтые кружки) и FAP-негативными РС3 (красные кружки) вводили 10 нмоль XY-FAP-01 в хвостовую вену с последующей последовательной NIRF-визуализацией с использованием системы для визуализации LI-COR Pearl Impulse Imager. Представлены репрезентативные изображения через 0,5 ч, 1 ч, 2,5 ч и 4 ч после инъекции.

На фиг.7 на верхних панелях показаны ОФЭКТ-КТ изображения [¹¹¹In]-XY-FAP-02 через 30 мин, 2 ч, 6 ч и 24 ч после инъекции самкам мышей NOD/SKID, несущих опухолевые ксенотрансплантаты U87 и РС3.

На фиг.8 на верхних панелях показаны трехмерные ОФЭКТ-КТ изображения [¹¹¹In]-XY-FAP-02 через 30 мин, 2 ч, 6 ч и 24 ч после инъекции самкам мышей NOD/SKID, несущих опухолевые ксенотрансплантаты U87 и РС3.

Подробное описание изобретения

Раскрытый здесь предмет изобретения далее будет описан более подробно со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых показаны некоторые, но не все варианты осуществления раскрытого здесь предмета изобретения. По тексту одинаковые числа относятся к одинаковым элементам. Раскрытый здесь предмет изобретения может быть воплощен во многих различных формах и не должен рассматриваться как ограниченный вариантами осуществления, изложенными здесь; скорее, эти варианты осуществления представлены для того, чтобы настоящее раскрытие удовлетворяло применимым юридическим требованиям. Действительно, многие модификации и другие варианты осуществления раскрытого здесь предмета изобретения, описанного в данном документе,

будут понятны специалистам в данной области техники, к которой относится раскрытый здесь предмет изобретения, используя преимущества идей изобретения, представленных в предшествующем описании и связанных фигурах. Следовательно, следует понимать, что раскрытый здесь предмет изобретения не должен ограничиваться раскрытыми конкретными вариантами осуществления, и что модификации и другие варианты осуществления предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения.

I. Визуализирующие и радиотерапевтические агенты, нацеленные на фибробласт-активирующий белок- α (FAP- α)

FAP- α представляет интегральную мембранную сериновую протеазу типа II, относящуюся к семейству пролилолигопептидаз, которые отличаются способностью расщеплять пептидную связь Pro-AA (где AA представляет любую аминокислоту). Было показано, что он играет роль при раке за счет модификации биологически активных сигнальных пептидов посредством указанной ферментативной активности (Kelly et al., 2005; Edosada et al., 2006). Экспрессию FAP- α детектировали на поверхности фибробластов в строме, окружающей более 90% эпителиальных злокачественных опухолей, включая, не ограничиваясь этим, рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, поджелудочной железы и тому подобное, а также воспалительные заболевания, включая, не ограничиваясь этим, артрит, фиброз и тому подобное, и который практически не экспрессируется в нормальных тканях. Следовательно, визуализирующие и радиотерапевтические агенты, специфически нацеленные на FAP- α , имеют клиническое значение.

FAP- α находится в виде гомодимера для выполнения своей ферментативной функции. Сообщалось об ингибиторах, избирательно нацеленных на FAP- α (Lo et al., 2009; Tsai et al., 2010; Ryabtsova et al., 2012; Poplawski et al., 2013; Jansen et al., 2013; Jansen et al., 2014). Раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает, частично, FAP- α -селективную нацеливающую группу, которая может быть модифицирована оптическим красителем, хелатным комплексом радиоактивного металла и другими радиоактивно мечеными простетическими группами, обеспечивая тем самым платформу для визуализации и радиотерапии, нацеленной на FAP- α .

Радионуклидная молекулярная визуализация, включая позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), является наиболее отработанной методикой молекулярной визуализации без ограничений в проникновении в ткани. Благодаря своим преимуществам, высокой чувствительности и возможности количественного определения, радионуклидная молекулярная визуализация играет важную роль в клинических и доклинических исследованиях (Youn et al., 2012; Chen et al., 2014). Многие радионуклиды, в первую очередь β - и альфа-излучатели, исследовали для таргетной радиоиммунотерапии, и они включают как радиоактивные галогены, так и радиоактивные металлы (см. таблицу 1 с типичными терапевтическими радионуклидами).

Репрезентативные терапевтические радионуклиды

излучатели β -частиц	^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{212}Pb
излучатели α -частиц	^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{212}Pb
излучатели оже-электронов	^{125}I , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In

Высокоэффективная и специфически связывающая группа, нацеленная на FAP- α , позволяет использовать ее в ядерной визуализации и радиотерапии. Раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает первый синтез агентов для ядерной визуализации и радиотерапии на основе этой группы с двойным нацеливанием на FAP- α .

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает активные и селективные низкомолекулярные (LMW) лиганды FAP- α , т. е. селективный ингибитор FAP- α , конъюгированный с нацеливающей группой, доступной для модификации оптическими красителями и радиоактивной меткой, включая хелаты металлов и комплексы металлов, которые обеспечивают оптическую визуализацию *in vivo*, ядерную визуализацию (оптическую, ПЭТ и ОФЭКТ) и радиотерапию с применением FAP- α . Важно отметить, что раскрытые здесь соединения можно модифицировать, например, конъюгировать с метками без существенной потери их активности. Раскрытый здесь подход позволяет удобно метить лиганд FAP- α оптическими красителями и изотопами для ПЭТ или ОФЭКТ, включая, не ограничиваясь этим, ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{18}F , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I , ^{124}I , для применений с визуализацией, связанной с FAP- α . Кроме того, раскрытый здесь подход допускает введение радиоактивной метки в лиганд FAP- α радиотерапевтическим изотопом, включая, не ограничиваясь этим, ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{125}I , ^{131}I , ^{211}At , ^{111}In , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{212}Pb и ^{67}Ga , для радиотерапии, связанной с FAP- α .

В конкретном варианте осуществления был синтезирован оптический агент, конъюгированный с IRDye-800CW (**XY-FAP-01**), и он показал селективное поглощение *in vitro* на FAP- α + клеточной линии U87 и *in vivo* на FAP- α + опухоли U87 и четко обнаруживал опухоль. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения лиганд, меченный ^{111}In (**XY-FAP-02- ^{111}In**), был успешно получен с высоким выходом и чистотой из его предшественника с хелатом металла. Результаты исследования *in vivo* показали четкое поглощение радиоактивного индикатора опухолью у мышей с FAP- α -позитивными опухолями U87 с минимальным неспецифическим захватом органами, что позволяет получать специфические изображения опухолей, экспрессирующих FAP- α . Раскрытую здесь нацеливающую на FAP- α группу можно адаптировать для применения с оптическими красителями и радиоизотопами, известными в данной области, для визуализации и терапевтических применений, нацеленных на FAP- α .

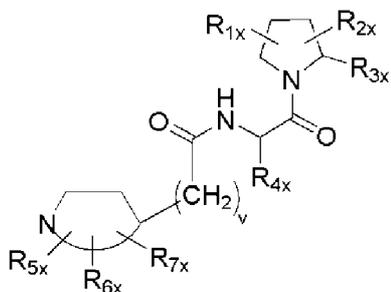
Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает соединение общей структуры формулы (I):



где: А представляет нацеливающую на FAP-α группу; В представляет любую оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации, ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии; и L представляет линкер, имеющий бифункциональные свойства, адаптированный для образования химической связи с В и А.

Репрезентативные нацеливающие на FAP-α группу раскрыты в публикации заявки на патент США № US2014/0357650, касающейся новых ингибиторов FAP, выданной Jansen et al., опубликованной 4 декабря 2014 г.; в патенте США № 9346814 на новые ингибиторы FAP, выданный Jansen et al., 24 мая 2016 г.; и международной патентной публикации PCT № WO 2013/107820 на новые ингибиторы FAP, выданной Jansen et al., опубликованной 25 июля 2013 г., каждый из этих документов в полном объеме включен здесь посредством ссылки.

Более конкретно, в патенте США № 9346814, выданном Jansen et al., раскрыты ингибиторы FAP-α формулы (X) или их стереоизомер, таутомер, рацемат, соль, гидрат или сольват, которые подходят для применения с раскрытым здесь предметом изобретения:



(X);

где:

R_{1x} и R_{2x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, атома галогена, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила;

R_{3x} выбран из группы, состоящей из H, $-CN$, $-B(OH)_2$, $-C(O)$ алкила, $-C(O)$ арила-, $-C=C-C(O)$ арила, $-C=C-S(O)_2$ арила, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-PO_3H_2$ и 5-тетразолила;

R_{4x} является H;

R_{5x} , R_{6x} и R_{7x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, оксо, атома галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-S-C_{1-6}$ алкила, $-NR_{8x}R_{9x}$, $-OR_{12x}$, $-Het_2$ и $-Ar_2$; где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-OH$ и атома галогена;

R_{8x} , R_{9x} и R_{12x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, атома галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-S-C_{1-6}$ алкила и $-Ar_3$;

R_{10x} , R_{11x} , R_{13x} и R_{14x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, атома галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила; Ar_1 , Ar_2 и Ar_3 каждый независимо представляет 5- или 6-членный ароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где каждый из Ar_1 , Ar_2 и Ar_3 необязательно и независимо замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-NR_{10x}R_{11x}$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила;

Het₂ представляет 5- или 6-членный неароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где Het₂ необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из -NR_{13x}R_{14x}, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила и -S-C₁₋₆алкила; v равно 0, 1, 2 или 3; и

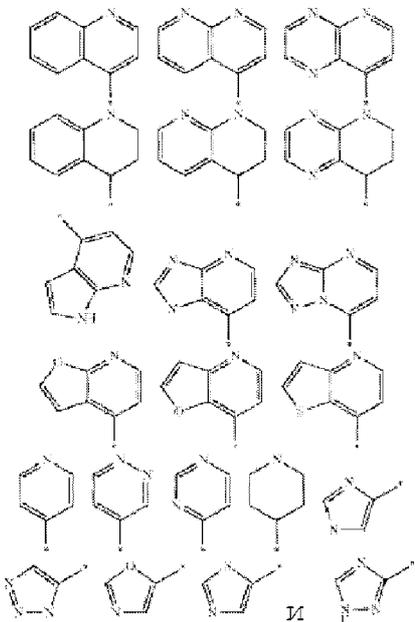


представляет 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, где указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S.



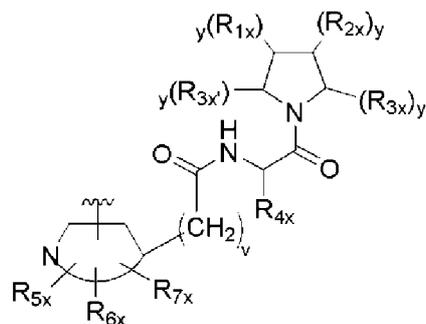
В конкретных вариантах осуществления выбран из группы, состоящей

из:



где * обозначает точку присоединения 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла к -(CH₂)_v-.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления А представляет нацеливающую на FAP-α группу, имеющую структуру:



(X');

где каждый y независимо представляет целое число, выбранное из группы,

состоящей из 0, 1 и 2;

R_{1x} , R_{2x} и R_{3x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, атома галогена, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила;

R_{3x} выбран из группы, состоящей из H, $-CN$, $-B(OH)_2$, $-C(O)$ алкила, $-C(O)$ арила-, $-C=C-C(O)$ арила, $-C=C-S(O)_2$ арила, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-PO_3H_2$ и 5-тетразолила;

R_{4x} является H;

R_{5x} , R_{6x} и R_{7x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, оксо, атома галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-S-C_{1-6}$ алкила, $-NR_{8x}R_{9x}$, $-OR_{12x}$, $-Het_2$ и $-Ar_2$; где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-OH$ и атома галогена;

R_{8x} , R_{9x} и R_{12x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, атома галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-S-C_{1-6}$ алкила и $-Ar_3$;

R_{10x} , R_{11x} , R_{13x} и R_{14x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, атома галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила; Ar_1 , Ar_2 и Ar_3 каждый независимо представляет 5- или 6-членный ароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где каждый из Ar_1 , Ar_2 и Ar_3 необязательно и независимо замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-NR_{10x}R_{11x}$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила;

Het_2 представляет 5- или 6-членный неароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где Het_2 необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из $-NR_{13x}R_{14x}$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-S-C_{1-6}$ алкила;

v равно 0, 1, 2 или 3; и



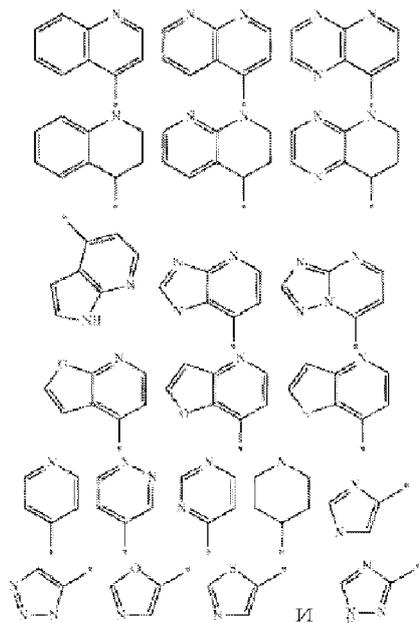
представляет 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, где указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S;

где  обозначает точку присоединения лиганда, связывающего FAP-а, к линкеру, например L, или репортерной группе, такой как оптическая или радиоактивно меченная функциональная группа, подходящая для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации, ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии, где точка присоединения может иметь место через любой из атомов углерода 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

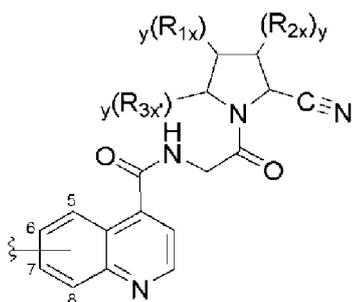


В конкретных вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей

из:

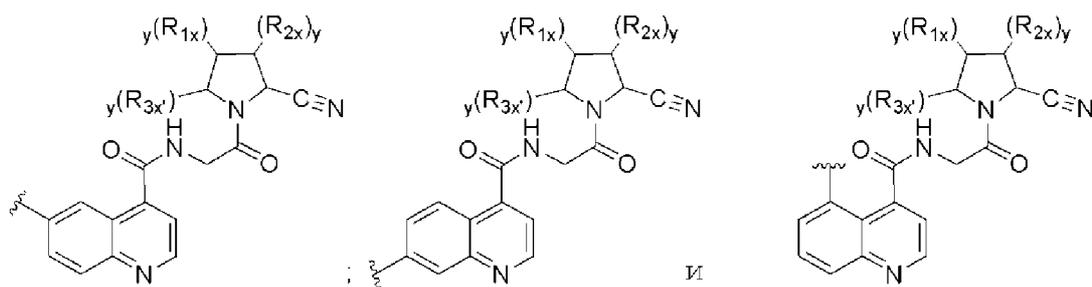


В некоторых вариантах осуществления А представляет нацеливающую на FAP- α группу, имеющую структуру:

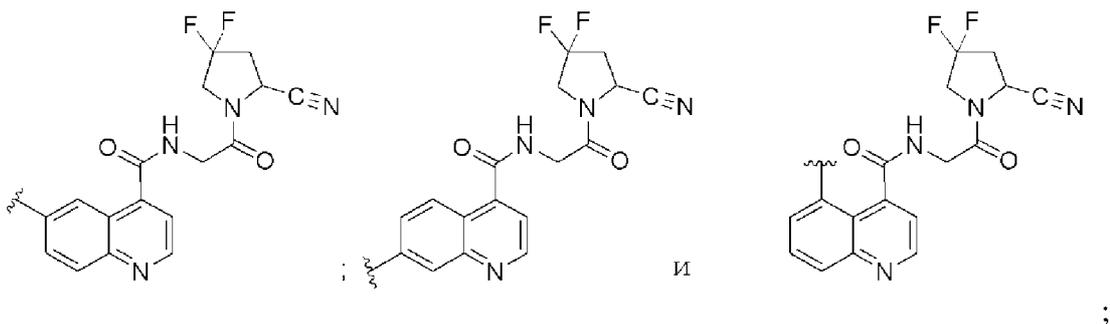


где y , R_{1x} , R_{2x} и R_{3x} имеют значения, определенные выше; ξ — обозначает точку присоединения лиганда, связывающего FAP- α , к линкеру, например L, или репортерной группе, такой как оптическая или радиоактивно меченная функциональная группа, подходящая для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации, ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии, где точка присоединения может иметь место через любой из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В конкретных вариантах осуществления А выбрана из группы, состоящей из:

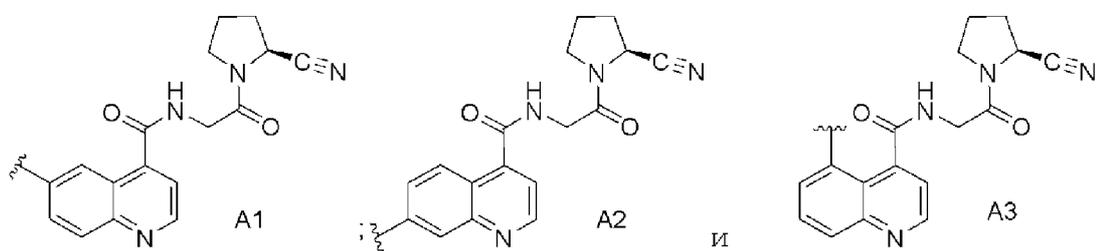


В более конкретных вариантах осуществления А выбрана из группы, состоящей из:

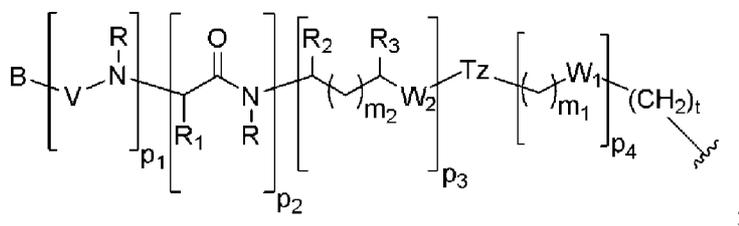


и его стереоизомеров.

В еще более конкретных вариантах осуществления А выбрана из группы, состоящей из:

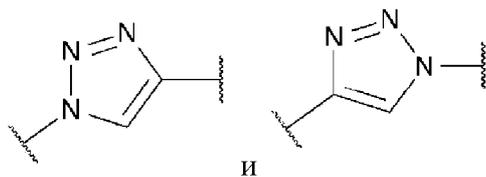


В некоторых вариантах осуществления комбинация L и В может быть представлена:



где субъединицы, связанные с элементами p_1 , p_2 , p_3 и p_4 , могут находиться в любом порядке; t представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; p_1 , p_3 и p_4 каждый независимо равен 0 или 1; p_2 представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и когда p_2 равно 2 или 3, то каждый R_1 является одинаковым или разным; m_1 и m_2 каждый представляет целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6; W_1 выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -C(=O)-NR- и -NR-C(=O)-; W_2 выбран из группы, состоящей из связи, -S-, -CH₂-C(=O)-NR-, -C(O)-, -NRC(O)-, -NR'C(O)NR-, -NRC(S)NR'₂-, -NRC(O)O-, -OC(O)NR-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NR-C(O)-, -C(O)O-, -(O-CH₂-CH₂)_q- и -(CH₂-CH₂-O)_q-, где q выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; каждый R или R' независимо представляет H, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил и -OR₄, где R₄ выбран из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного

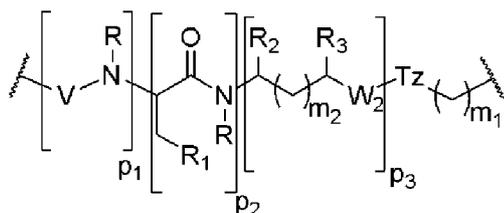
гетероциклоалкила, где q имеет значения, определенные выше; T_z представляет триазольную группу, которая может присутствовать или отсутствовать и, если она присутствует, то выбрана из группы, состоящей из:



и ;каждый R_1 независимо представляет H, C_1-C_6

алкил, C_3-C_{12} арил, $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ арил, $-C_4-C_{16}$ алкиларил или $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$ алкиларил; R_2 и R_3 каждый независимо представляет H и $-CO_2R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} арила и C_4-C_{16} алкиларила, где, когда один из R_2 или R_3 представляет CO_2R_5 , то тогда другой представляет H; V выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(S)-$ и $-OC(O)-$; W представляет любую оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации или ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления L имеет следующую общую структуру:



где p_1 , p_2 , p_3 , m_1 , m_2 , q , t , T_z , W_2 , R , R_1 , R_2 , R_3 и V имеют значения, определенные выше.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из $-L_1-$, $-L_2-$, $-L_3-$ и $-L_1-L_2-L_3-$, где:

L_1 представляет $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$;

L_2 представляет $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$; и

L_3 представляет $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$;

где каждый q независимо представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и R и R_5 имеют значения, определенные выше.

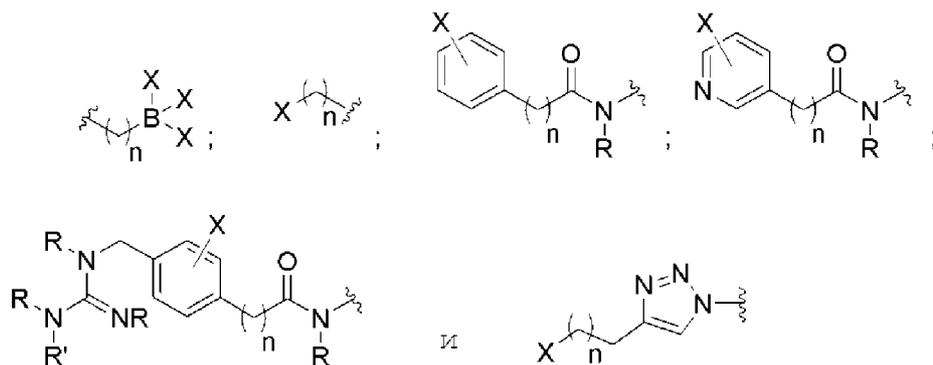
В конкретных вариантах осуществления L представляет:

$-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$ или $-NR-(CH_2)_q-O-$;

где каждый q и R имеют значения, определенные выше; и R_6 представляет H или $-COOR_5$.

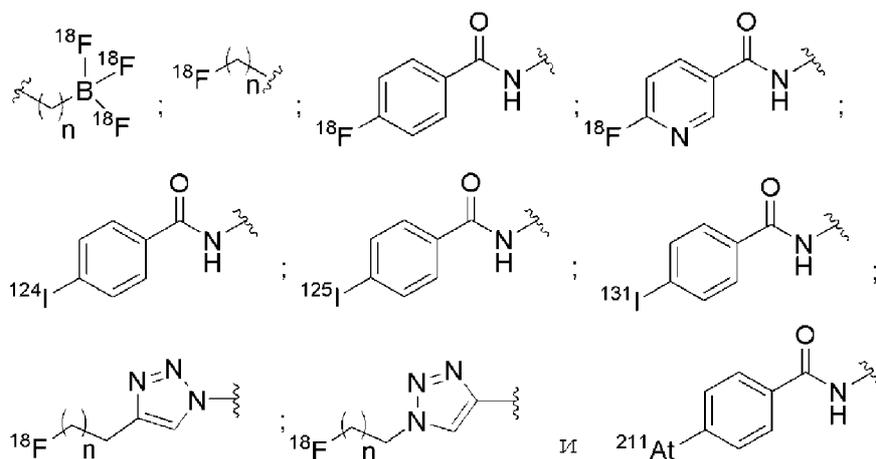
В еще более конкретных вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из:

группы включают, не ограничиваясь этим:

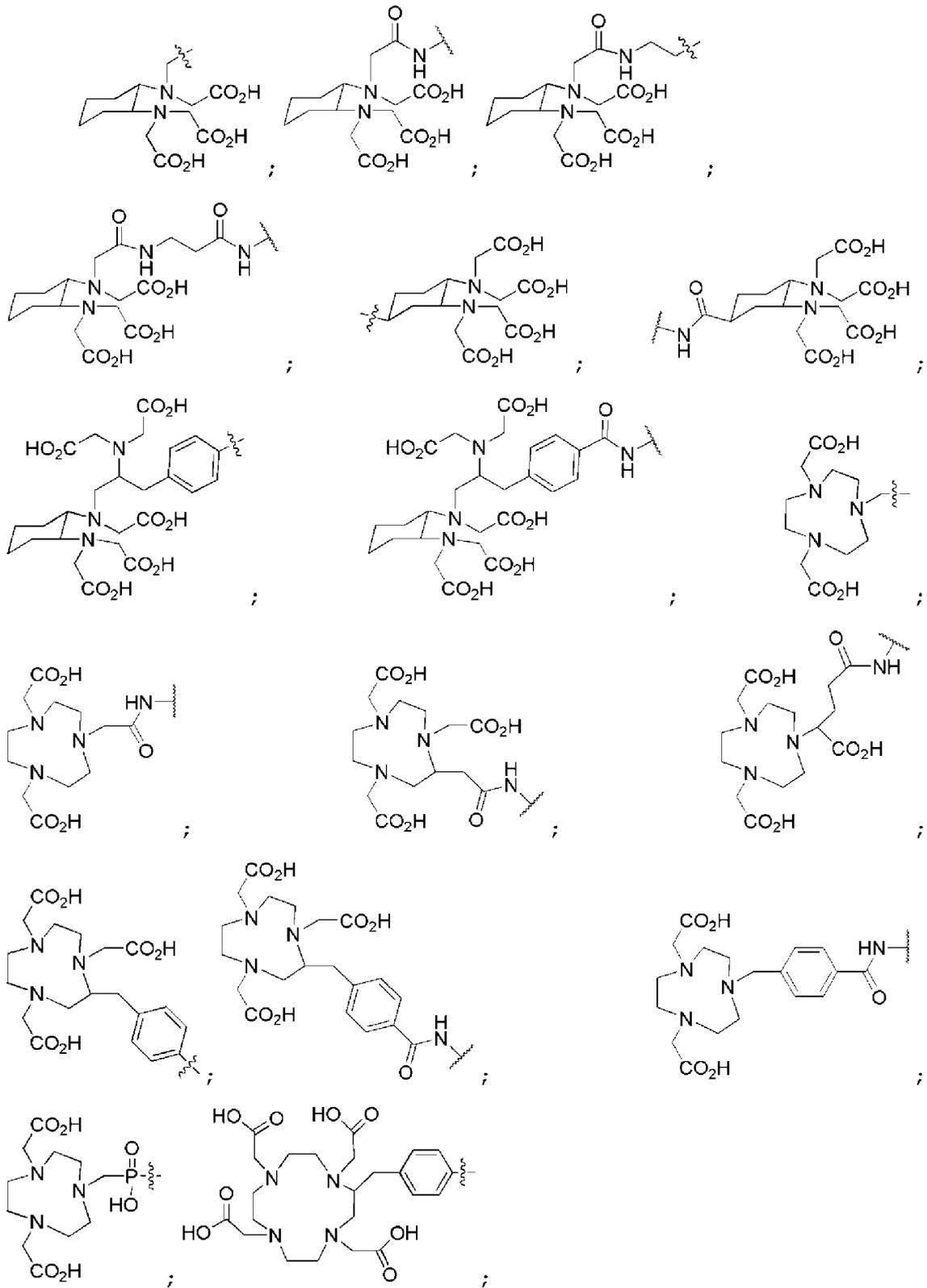


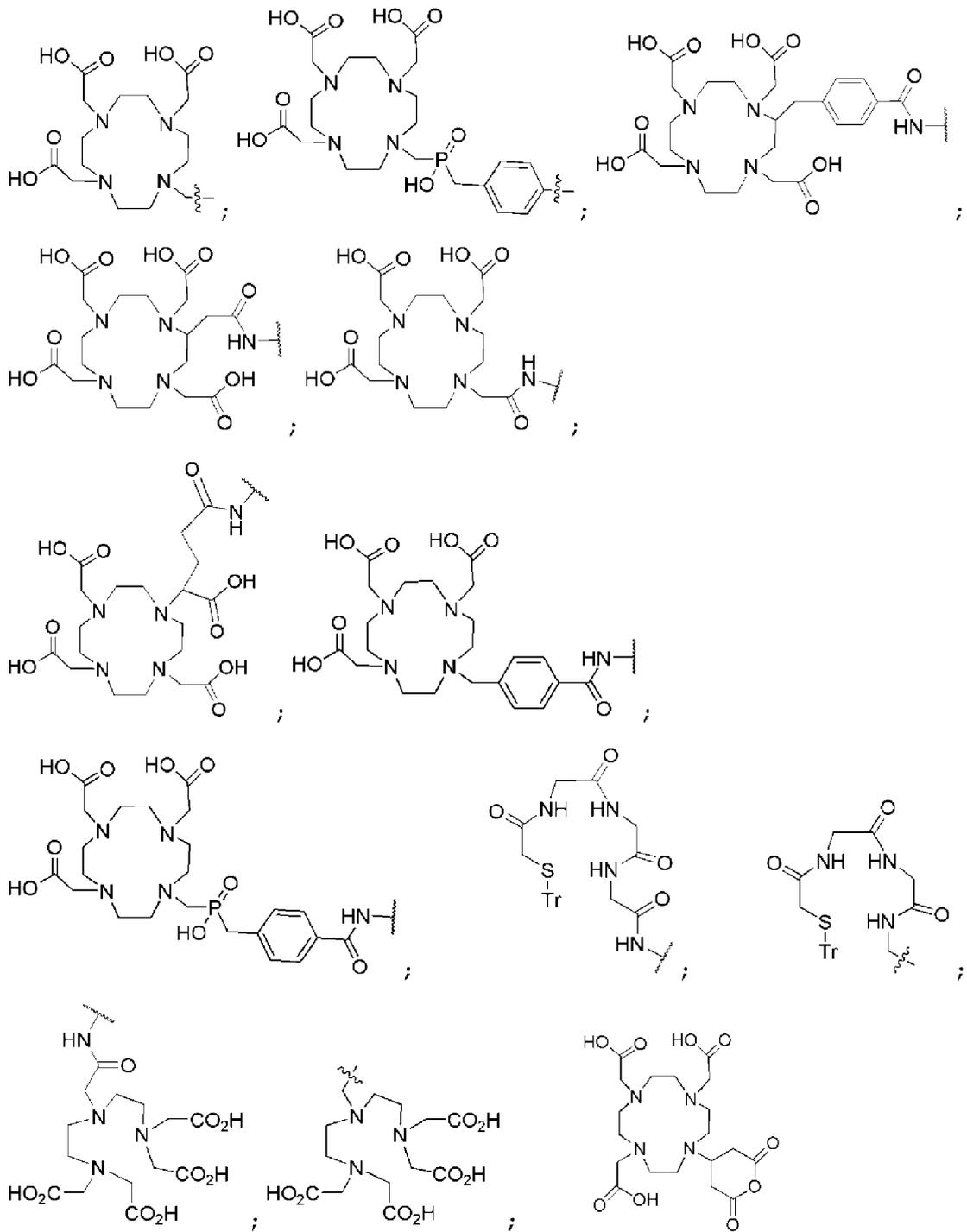
где каждый X независимо представляет радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I и ^{211}At ; каждый R и R' имеет значения, определенные выше; и каждый n независимо представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

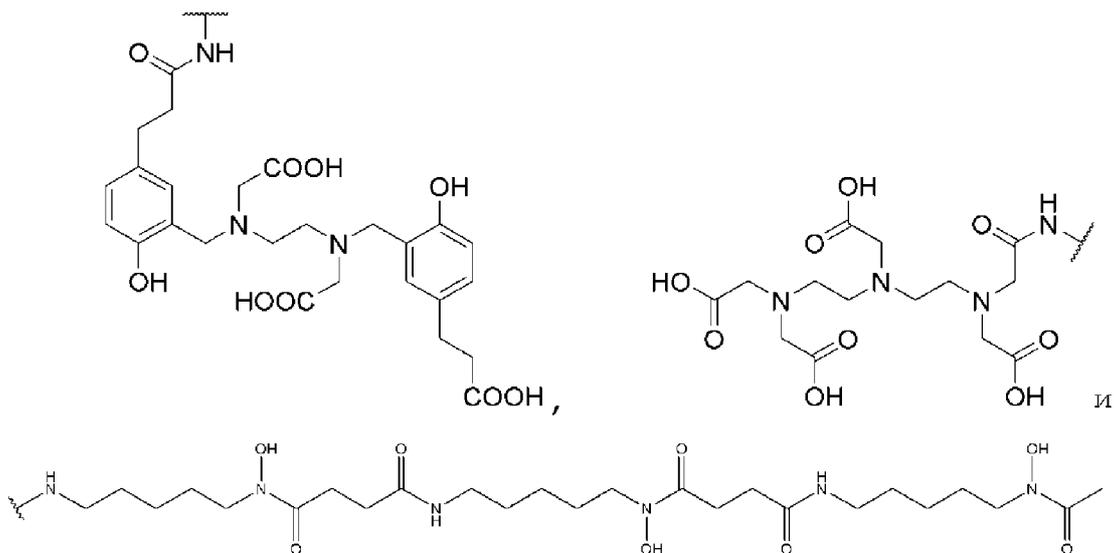
В более конкретных вариантах осуществления радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:



В еще одних вариантах осуществления В включает хелатообразующий агент. Типичные хелатообразующие агенты включают, не ограничиваясь этим:

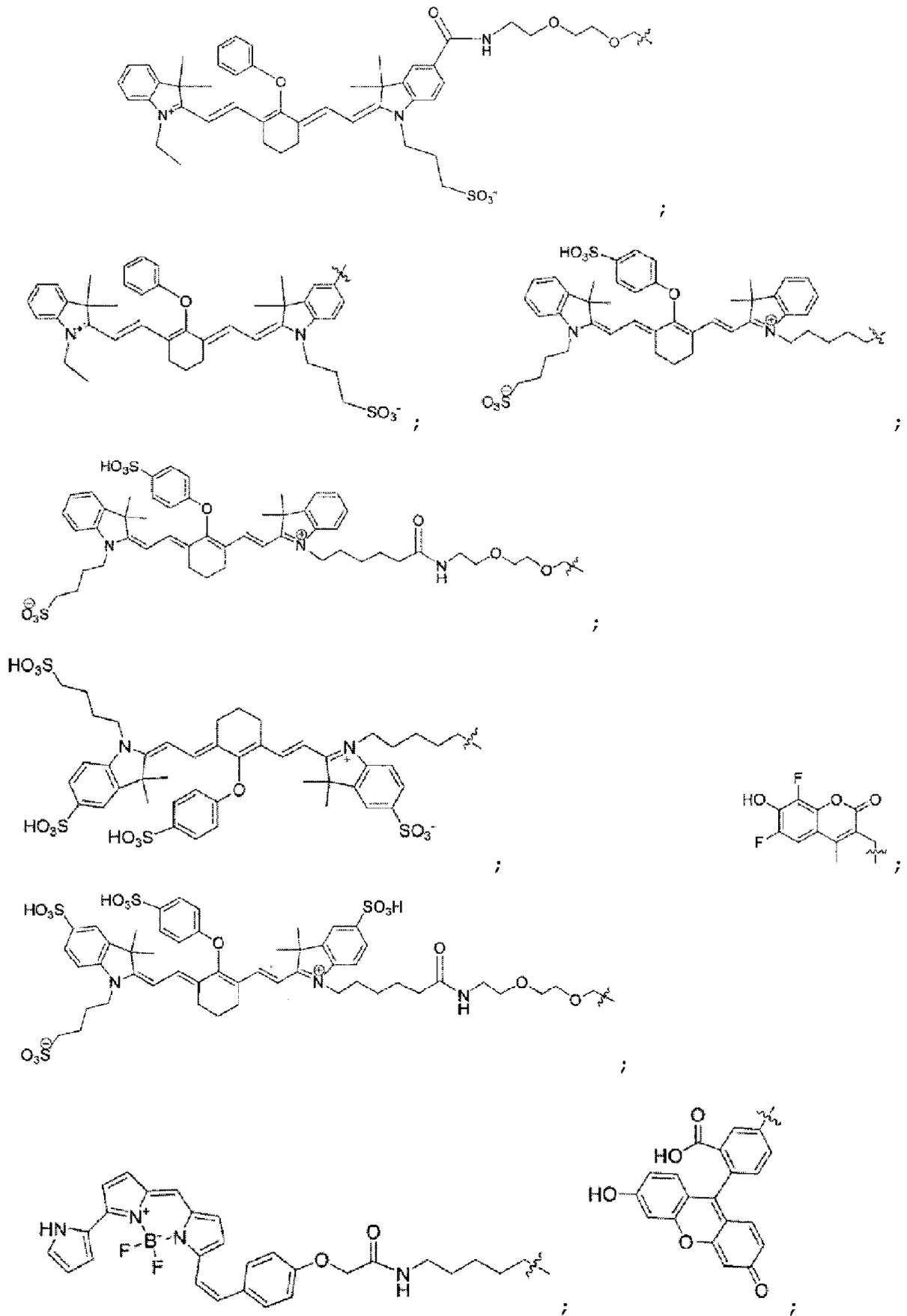


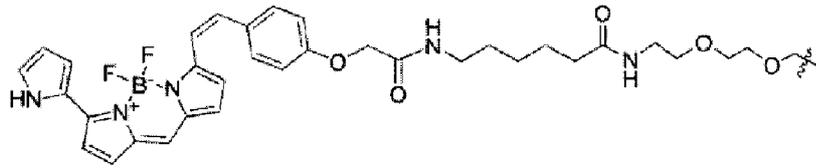




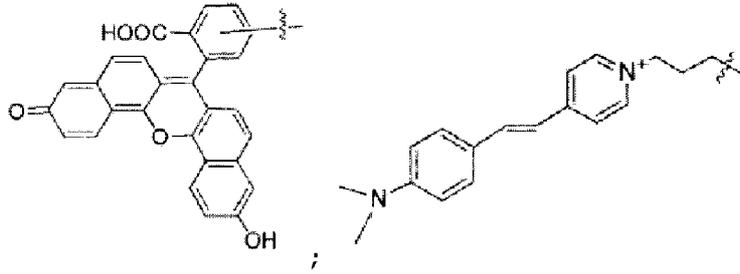
В некоторых вариантах осуществления В содержит оптический краситель, например, в конкретных вариантах осуществления, флуоресцентный краситель. В некоторых вариантах осуществления фрагмент флуоресцентного красителя включает карбоцианин, индокарбоцианин, оксакарбоцианин, тиакарбоцианин и мероцианин, полиметин, кумарин, родамин, ксантен, флуоресцеин, бор-дипиррометан (BODIPY), Cy5, Cy5.5, Cy7, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, AlexaFluor660, AlexaFluor680, AlexaFluor700, AlexaFluor750, AlexaFluor790, Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780, DyLight547, Dylight647, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750, IRDye 800CW, IRDye 800RS, IRDye 700DX, ADS780WS, ADS830WS и ADS832WS.

Репрезентативные оптические красители включают, не ограничиваясь этим:



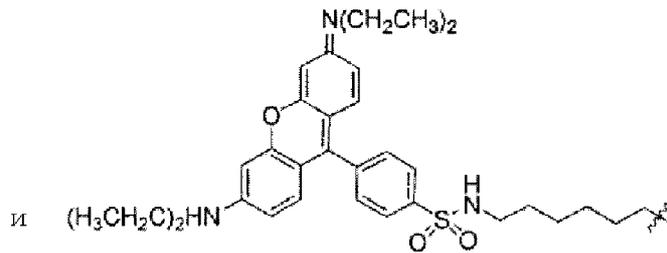


;



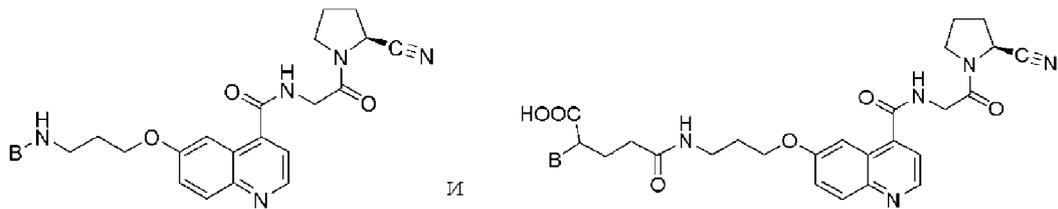
;

;



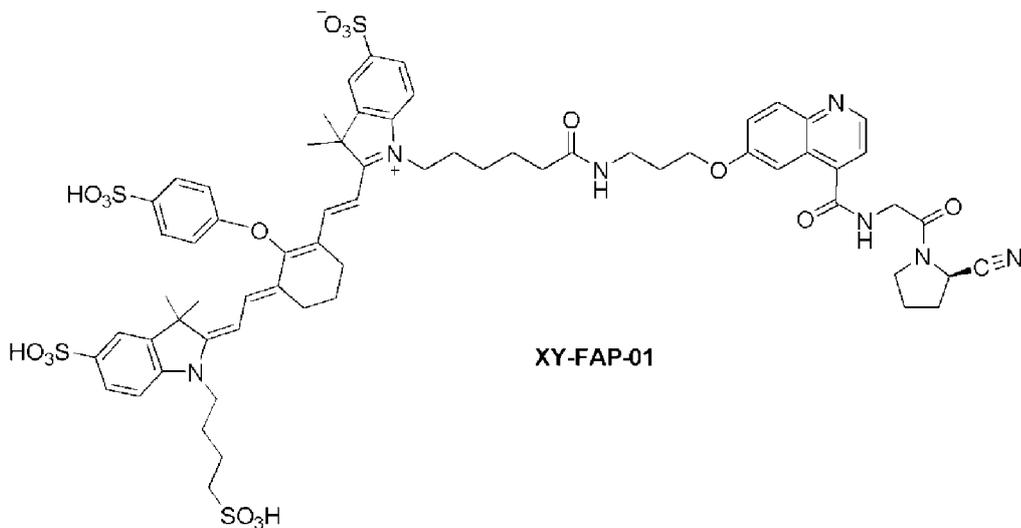
и

В некоторых вариантах осуществления раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из:



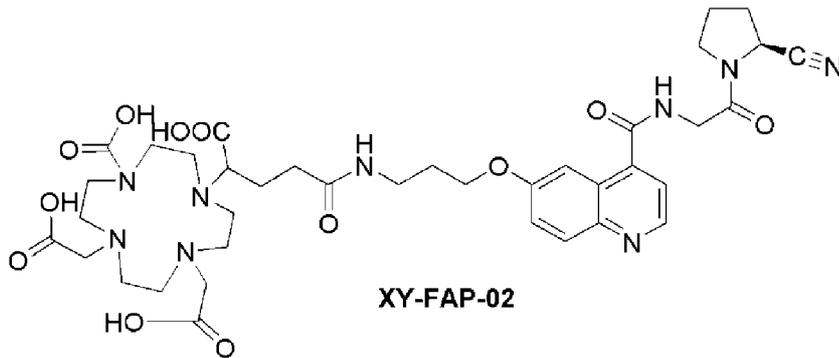
и

В конкретных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



XY-FAP-01

; и



В. Фармацевтические композиции и введение

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, эксципиентом или адьювантом. Специалист в данной области поймет, что фармацевтические композиции включают фармацевтически приемлемые соли или гидраты соединений, описанных выше.

Фармацевтически приемлемые соли, обычно хорошо известны специалистам в данной области техники и включают соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных здесь. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, то можно получить основно-аддитивные соли взаимодействием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, в неразбавленном виде или в подходящем инертном растворителе, или посредством ионного обмена, в результате чего один основной противоион (основание) в ионном комплексе замещается другим. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического amino или магния, или аналогичные соли.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, то можно получить кислотно-аддитивные соли взаимодействием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, в неразбавленном виде или в подходящем инертном растворителе, или посредством ионного обмена, в результате чего один кислый противоион (кислота) в ионном комплексе замещается другим. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная, фосфорная, одноосновная, двухосновная, серная, одноосновная, иодистоводородная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, суберовая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому

подобное. Также включаются соли аминокислот, такие как аргинат, и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и тому подобное (см., например, Berge et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям превращаться в основно-аддитивные или кислотно-аддитивные соли.

Следовательно, фармацевтически приемлемые соли, подходящие для применения с раскрытым здесь предметом изобретения, включают, в качестве примера, но не в качестве ограничения, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, цитрат, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат или теоклат. Другие фармацевтически приемлемые соли можно найти, например, в монографии Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20-e ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В терапевтических и/или диагностических применениях соединения по настоящему изобретению можно формулировать для различных способов введения, включая системное и местное, или локальное введение. Методы и составы обычно можно найти в монографии Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В зависимости от конкретных патологических состояний, подвергаемых лечению, такие агенты можно формулировать в виде жидких или твердых лекарственных форм, и вводить системно или локально. Агенты могут быть доставлены, например, в форме с продолжительным или замедленным высвобождением, известной специалистам в данной области. Методы формуляции и введения можно найти в монографии Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Подходящие пути могут включать пероральное, буккальное введение, введение с помощью ингаляционного спрея, сублингвальное, ректальное, трансдермальное, интравагинальное, трансмукозальное, интраназальное или кишечное введение; парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые интрацеребральные инъекции, внутривенные, внутрисуставные, интратернальные, интрасиновиальные инъекции, инъекции в печень, в очаг поражения, внутричерепные, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции, или другие способы доставки.

Для инъекции агенты по изобретению можно формулировать и развести в водных растворах, таких как физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для такого трансмукозального введения в составе используются пенетранты, подходящие для барьера, через который

имеет место проникновение. Такие пенетранты обычно известны в данной области.

Применение фармацевтически приемлемых инертных носителей для формуляции соединений, раскрытых здесь, для практики раскрытия в дозах, подходящих для системного введения, находится в пределах объема раскрытия. При правильном выборе носителя и подходящей производственной практики композиции по настоящему изобретению, в частности композиции, формулированные в виде растворов, можно вводить парентерально, например, внутривенной инъекцией. Соединения можно легко формулировать с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области, в дозировках, подходящих для перорального введения. Такие носители позволяют формулировать соединения по изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и тому подобное для перорального приема субъектом (например, пациентом), подлежащим лечению.

Для интраназальной или ингаляционной доставки агенты по изобретению также можно формулировать способами, известными специалистам в данной области техники, и они могут включать, например, не ограничиваясь этим, солюбилизующие, разбавляющие или диспергирующие соединения, такие как физиологический раствор; консерванты, такие как бензиловый спирт; усилители всасывания; и фторуглероды.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем раскрытии, включают композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения предполагаемой цели. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного здесь. Как правило, соединения по изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей примерами доз, которые можно использовать, являются дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день. Неограничивающая дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, которого лечат, массы тела субъекта, которого лечат, биодоступности соединения(й), всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) токсичности соединения(й), а также предпочтения и опыта лечащего врача.

В дополнение к активным ингредиентам данные фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, включающие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, пригодные для фармацевтического применения. Препараты, формулированные для перорального введения, могут находиться в форме таблеток, драже, капсул или растворов.

Фармацевтические препараты для перорального применения можно получить объединением активных соединений с твердыми эксципиентами, необязательно измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, с получением ядер таблеток или

драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, например кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС) и/или поливинилпирролидон (PVP: повидон). При желании могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже покрывают подходящими оболочками. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и/или диоксид титана, глазирующие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для идентификации или различения различных комбинаций доз активного соединения в оболочки таблеток или драже могут быть добавлены красители или пигменты.

Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы из двух частей, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы из двух частей могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ). Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы.

С. Способы визуализации с использованием соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций

В некоторых вариантах осуществления раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает способ визуализации заболевания или расстройства, связанного с фибробласт-активирующим белком- α (FAP- α), включающий введение соединения формулы (I), где соединение формулы (I) содержит оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации или ОФЭКТ-визуализации; и получение изображения.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления раскрытый здесь предмет изобретения обеспечивает способ визуализации одной или более клеток, органов или тканей, где способ включает воздействие на клетки или введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) с оптической или радиоизотопной меткой, подходящей для визуализации. В некоторых вариантах осуществления один или более органов или тканей включают ткань предстательной железы, ткань почки, ткань головного мозга, сосудистую ткань или ткань опухоли.

Способы визуализации по изобретению являются подходящими для визуализации

любого физиологического процесса или функции, в которых участвует FAP- α , например, для идентификации областей тканей или мишеней, которые демонстрируют или экспрессируют высокие концентрации FAP- α . Физиологические процессы, в которых принимает участие FAP- α , включают, не ограничиваясь этим: (a) пролиферативные заболевания (включая, не ограничиваясь этим, рак); (b) ремоделирование ткани и/или хроническое воспаление (включая, не ограничиваясь этим, фиброзные заболевания, заживление ран, келоидное образование, остеоартрит, ревматоидный артрит и связанные с ним нарушения, включая деградацию хряща); и (c) эндокринологические заболевания (включая, не ограничиваясь, нарушения метаболизма глюкозы).

В некоторых вариантах осуществления радиоактивно меченное соединение является стабильным *in vivo*.

В некоторых вариантах осуществления радиоактивно меченное соединение детектируют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

В некоторых вариантах осуществления оптическую репортерную группу детектируют с помощью флуоресцентного метода, такого как флуоресцентная микроскопия.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь соединения быстро выводятся из тканей организма, что предотвращает длительное воздействие излучения радиоактивно меченого соединения, введенного субъекту. Как правило, раскрытые здесь соединения выводятся из организма менее чем за 24 ч. Более типично, раскрытые здесь соединения выводятся из организма менее чем за 16 ч, 12 ч, 8 ч, 6 ч, 4 ч, 2 ч, 90 мин или 60 мин. Типичные соединения элиминируются в течение примерно от 60 мин до примерно 120 мин. В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь соединения являются стабильными *in vivo*, так что по существу полностью, например, более чем примерно 50%, 60%, 70%, 80% или 90% инъецированного соединения не метаболизируется в организме до выделения.

Кроме того, для применений *in vitro*, таких как диагностические и исследовательские применения *in vitro*, образцы биологических жидкостей и клеток вышеуказанных субъектов будут подходящими для применения, такие как образцы млекопитающих, в частности, приматов, такие образцы человека, как кровь, моча или ткани, или образцы животных, кровь, моча или ткани, упомянутых для применения в ветеринарии.

Другие варианты осуществления обеспечивают наборы, содержащие соединение формулы (I). В определенных вариантах осуществления набор обеспечивает упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления упакованная фармацевтическая композиция будет содержать предшественники реакции, необходимые для получения соединения формулы (I) при комбинации с меченым радиоактивным изотопом предшественником. Другие упакованные фармацевтические композиции

дополнительно содержат элементы, включающие, по меньшей мере, одно из: инструкции по получению соединений формулы (I) из поставляемых предшественников, инструкции по применению композиции для визуализации клеток или тканей, экспрессирующих FAP- α .

В некоторых вариантах осуществления обеспечивается набор, содержащий примерно от 1 до примерно 30 мкюри меченого радионуклидом визуализирующего агента, описанного выше, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Визуализирующий агент и носитель могут находиться в растворе или в лиофилизированной форме. Когда визуализирующий агент и носитель в наборе находятся в лиофилизированной форме, то набор может необязательно содержать стерильную и физиологически приемлемую среду для восстановления, такую как вода, физиологический раствор, забуференный физиологический раствор и тому подобное. Набор может обеспечить соединение формулы (I) в растворе или в лиофилизированной форме, и эти компоненты набора могут необязательно содержать стабилизаторы, такие как NaCl, силикат, фосфатные буферы, аскорбиновую кислоту, гентизиновую кислоту и тому подобное. Дополнительная стабилизация компонентов набора может быть обеспечена в этом варианте осуществления, например, включением восстановителя в устойчивой к окислению форме. Определение и оптимизация таких стабилизаторов и способов стабилизации находятся в пределах уровня квалификации специалистов в данной области.

В некоторых вариантах осуществления набор обеспечивает предшественник, не меченный радиоактивным изотопом, который следует комбинировать с радиоактивно меченым реагентом на месте.

Специалист в данной области может использовать визуализирующие агенты в соответствии с раскрытыми здесь способами. Изображения можно получить благодаря различиям в пространственном распределении визуализирующих агентов, которые аккумулируются на месте при контактировании с FAP- α . Пространственное распределение может быть измерено с использованием любых средств, подходящих для конкретной метки, например, гамма-камер, ПЭТ-сканеров, ОФЭКТ-сканеров и т.п. Степень накопления визуализирующего агента можно определить количественно с использованием известных способов количественного определения радиоактивного излучения или флуоресценции. В особенно пригодном подходе к визуализации используют более одного визуализирующего агента для проведения одновременных исследований.

В общем, субъекту вводят детектируемое эффективное количество визуализирующего агента по изобретению. «Детектируемое эффективное количество» визуализирующего агента определяется как количество, достаточное для получения приемлемого изображения с использованием оборудования, которое доступно для клинического применения. Детектируемое эффективное количество визуализирующего агента можно вводить более чем в одной инъекции. Детектируемое эффективное

количество визуализирующего агента по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как степень чувствительности субъекта, возраст, пол и масса тела субъекта, наличие идиосинкразических реакций у субъекта, и дозиметрия. Детектируемые эффективные количества визуализирующего агента также могут варьироваться в зависимости от оборудования и факторов, связанных с пленкой. Оптимизация таких факторов вполне соответствует уровню специалистов в данной области. Количество визуализирующего агента, используемого для диагностических целей, и продолжительность визуализирующего исследования будут зависеть от радионуклида, используемого для мечения агента, массы тела пациента, природы и тяжести патологического состояния, которое лечат, характера терапевтических методов лечения, которые пациент перенес, и идиосинкразических реакций у пациента. В конечном итоге лечащий врач определит количество визуализирующего агента для каждого отдельного пациента и продолжительность визуализирующего исследования.

D. Способы лечения заболеваний или расстройств, связанных с FAP-α, с использованием соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций

В еще одних вариантах осуществления раскрытые здесь соединения формулы (I) можно использовать для лечения субъекта, страдающего одним или более FAP-α-связанным заболеванием или расстройством, включая, не ограничиваясь этим: (a) пролиферацию (включая, не ограничиваясь этим, рак); (b) ремоделирование ткани и/или хроническое воспаление (включая, не ограничиваясь этим, фиброзные заболевания, заживление ран, келоидное образование, остеоартрит, ревматоидный артрит и связанные с ним нарушения, включая деградацию хряща); и (c) эндокринологические заболевания (включая, не ограничиваясь, нарушения метаболизма глюкозы).

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или более заболеваний или расстройств, связанных с FAP-α, выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, включая, не ограничиваясь этим, рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичника, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак почки, рак легкого, меланому, фибросаркому, саркомы костей и соединительной ткани, почечно-клеточный рак, гигантоклеточную опухоль, плоскоклеточный рак и аденокарциному; заболеваний, характеризующихся ремоделированием ткани и/или хроническим воспалением; расстройств, связанных с эндокринологической дисфункцией; и нарушения свертываемости крови.

В общем, «эффективное количество» активного агента или средства для доставки активного агента относится к количеству, необходимому для обеспечения желаемой биологической ответной реакции. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество агента или средства могут варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, агент, подлежащий доставке, состав фармацевтической композиции, ткань-мишень, и тому подобное.

В еще одних вариантах осуществления способ может быть осуществлен на практике в условиях *in vitro* или *ex vivo* введением и предпочтительно смешиванием

соединения и клеток(клеток) или опухоли(опухолей) в контролируемой среде, такой как культуральная чашка или пробирка. Способ можно применять на практике *in vivo*, и в этом случае контактирование означает воздействие на мишень у субъекта, по меньшей мере, одного соединения согласно раскрытому здесь предмету изобретения, введением соединения субъекту любым подходящим путем. В соответствии с раскрытым здесь предметом изобретения контактирование может включать введение, воздействие и тому подобное соединения в месте, удаленном от клеток, с которыми необходимо контактировать, и обеспечение возможности для организма субъекта, естественным путем (например, диффузией) или индуцированным человеком (например, перемешиванием), движения жидкостей, приводящего к контактированию соединения и мишени.

Субъект, которого лечат с помощью раскрытых здесь способов в их многочисленных вариантах осуществления, желательно представляет человека, хотя следует понимать, что способы, описанные здесь, эффективны в отношении всех видов позвоночных, которые подразумеваются для включения в термин «субъект». Следовательно, «субъект» может включать человека-субъекта для медицинских целей, таких как лечение имеющегося патологического состояния или заболевания или профилактическое лечение для предупреждения возникновения патологического состояния или заболевания, или животного-субъекта (отличного от человека) для медицинских, ветеринарных целей или исследовательских целей. Подходящие животные-субъекты включают млекопитающих, в том числе, не ограничиваясь этим, приматов, например людей, обезьян, человекообразных обезьян и тому подобное; представителей подсемейства Бычьи, например крупный рогатый скот, волов и т.п.; представителей рода Бараны, например овцы и т.п.; представителей подсемейства Козьи, например козы и т.п.; представителей семейства Свиные, например свиньи, боровы и тому подобное; представителей семейства Лошадиные, например лошади, ослы, зебры и тому подобное; представителей семейства Кошачьи, включая диких и домашних кошек; представителей семейства Собачьи, в том числе собаки; представителей отряда Зайцеобразные, в том числе кролики, зайцы и т.п.; и грызуны, в том числе мыши, крысы и тому подобное. Животное может представлять трансгенное животное. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, включая, не ограничиваясь этим, эмбрионов, новорожденных, младенцев, подростков и взрослых субъектов. Кроме того, «субъект» может включать пациента, страдающего или с подозрением на наличие патологического состояния или заболевания. Таким образом, термины «субъект» и «пациент» используются здесь взаимозаменяемо. В некоторых вариантах субъектом является человек. В еще одних вариантах субъект не является человеком.

Как здесь используется, термин «лечение» может включать изменение в противоположную сторону, облегчение, подавление прогрессирования, предотвращение или уменьшение вероятности развития заболевания или патологического состояния, по отношению к которому применяется такой термин, или одного или нескольких симптомов или проявлений такого заболевания или патологического состояния.

«Профилактика» относится к предупреждению возникновения заболевания, патологического состояния или симптома или проявления такового или ухудшения тяжести такового. Следовательно, раскрытые здесь соединения можно вводить профилактически для предупреждения или снижения частоты возникновения или рецидива заболевания или патологического состояния.

II. Определения

Несмотря на то, что здесь используются конкретные термины, они применяются только в общем и описательном смысле, и не в целях ограничения. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистами в области техники, к которой относится данный описанный здесь предмет изобретения.

Несмотря на то, что следующие термины по отношению к соединениям формулы (I), как полагают, хорошо понятны специалистам в данной области, последующие определения приводятся для облегчения пояснения раскрытого здесь предмета изобретения. Эти определения предназначены для того, чтобы дополнить и иллюстрировать, а не исключить определения, которые будут очевидны для специалистов в данной области техники при рассмотрении настоящего раскрытия.

Термины «замещенный», независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, и заместитель, как используется в данном документе, относятся к возможности, как понятно специалистам в данной области техники, изменять одну функциональную группу на другую функциональную группу в молекуле, при условии, что валентность всех атомов сохраняется. Когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель может быть одинаковым или разным в каждом положении. Заместители также могут быть дополнительно замещены (например, заместитель арильной группы может иметь другой заместитель, такой как другая арильная группа, которая дополнительно замещена в одном или более положениях).

В тех случаях, когда замещающие группы или связывающие группы определяются их обычными химическими формулами, записанными слева направо, то они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые можно получить при записи структуры справа налево, например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ эквивалентно $-\text{OCH}_2-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ эквивалентно $-\text{OC}(=\text{O})-$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ эквивалентно $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ и т.п.

Когда используется термин «независимо выбранный», то указанные заместители (например, группы R, такие как группы R_1 , R_2 и тому подобное, или переменные, такие как «m» и «n»), могут быть идентичными или разными. Например, оба R_1 и R_2 могут быть замещенными алкилами, или R_1 может представлять атом водорода, а R_2 может быть замещенным алкилом и тому подобное.

Артикли «a», «an» или «a(n)» при использовании по отношению к группе заместителей, здесь означают, по меньшей мере, один. Например, когда соединение замещено «an» алкилом или арилом, то соединение обязательно замещено, по меньшей

мере, одним алкилом и/или, по меньшей мере, одним арилом. Кроме того, когда группа замещена заместителем R, то группу можно назвать «R-замещенной». Когда группа является R-замещенной, то группа замещена, по меньшей мере, одним заместителем R, и каждый заместитель R необязательно является различным.

Названное «R» или группа, как правило, будет иметь структуру, которая известна в данной области техники как соответствующая группе, имеющей это название, если здесь не указано иное. В целях иллюстрации некоторые типичные группы «R», как указано выше, определены ниже.

Описание соединений по настоящему изобретению ограничено правилами химической связи, известными специалистам в данной области. Следовательно, когда группа может быть замещена одним или более из ряда заместителей, то такие замещения выбираются таким образом, чтобы соответствовать правилам химической связи и обеспечивать соединения, которые являются стабильными по своей природе и/или известны специалистам с обычной квалификацией в данной области, как нестабильные в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные и нескольких известных физиологических условиях. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединен к остальной части молекулы через кольцевой гетероатом в соответствии с правилами химической связи, известными специалистам в данной области, что позволяет избежать получение нестабильных по своей природе соединений.

Если четко не определено иное, то выражение «замещающая группа», как используется в данном документе, включает функциональную группу, выбранную из одной или более следующих групп, которые определены в данном документе следующим образом.

Как здесь используется, термин углеводород относится к любой химической группе, содержащей водород и углерод. Углеводород может быть замещенным или незамещенным. Как известно специалистам в данной области техники, все валентности должны быть удовлетворены при осуществлении любых замен. Углеводород может быть ненасыщенным, насыщенным, разветвленным, неразветвленным, циклическим, полициклическим или гетероциклическим. Иллюстративные углеводороды дополнительно определены здесь ниже и включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, аллил, винил, н-бутил, трет-бутил, этинил, циклогексил и тому подобное.

Термин «алкил» сам по себе или в качестве части другого заместителя означает, если не указано иное, углеводородную группу с прямой (т.е. неразветвленной) или разветвленной цепью, ациклическую или циклическую углеводородную группу или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной, и может включать двух- и поливалентные группы, имеющие указанное число атомов углерода (т. е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода). В конкретных вариантах осуществления термин «алкил» включительно относится к C₁₋₂₀, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17

18, 19 и 20 атомов углерода, линейным (т. е. «с прямой цепью»), разветвленным или циклическим, насыщенным или, по меньшей мере, частично и в некоторых случаях полностью ненасыщенным (т.е. алкенильным и алкинильным) углеводородным радикалам, полученным из углеводородной группы, содержащей от одного до двадцати атомов углерода посредством удаления одного атома водорода.

Репрезентативные насыщенные углеводородные группы включают, не ограничиваясь этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, н-гептил, н-октил, н-децил, н-ундецил, додецил, циклогексил, (циклогексил) метил, циклопропилметил и их гомологи и изомеры.

«Разветвленная» относится к алкильной группе, в которой низшая алкильная группа, такая как метил, этил или пропил, присоединена к линейной алкильной цепи. «Низший алкил» относится к алкильной группе, имеющей от 1 до примерно 8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкил), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. «Высший алкил» относится к алкильной группе, имеющей примерно от 10 до примерно 20 атомов углерода, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления «алкил» относится, в частности, к C₁₋₈ алкилам с прямой цепью. В еще одних вариантах осуществления «алкил» относится, в частности, к C₁₋₈ алкилам с разветвленной цепью.

Алкильные группы могут быть необязательно замещены («замещенный алкил») одним или несколькими заместителями алкильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. Термин «заместитель алкильной группы» включает, не ограничиваясь этим, алкил, замещенный алкил, атом галогена, алкиламино, ариламино, ацил, гидроксил, арилоксил, алкоксил, алкилтио, арилтио, аралкилоксил, аралкилтио, карбоксил, алкоксикарбонил, оксо и циклоалкил. Вдоль алкильной цепи необязательно могут быть вставлены один или более атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместителем на азоте является водород, низший алкил (также называемый здесь «алкиламиноалкилом») или арил.

Таким образом, как здесь используется, термин «замещенный алкил» включает алкильные группы, имеющие значение, определенное выше, в которых один или более атомов или функциональных групп алкильной группы замещены другим атомом или функциональной группой, включая, например, алкил, замещенный алкил, атом галогена, арил, замещенный арил, алкоксил, гидроксил, нитро, амино, алкиламино, диалкиламино, сульфат и меркапто.

Термин «гетероалкил» сам по себе или в комбинации с другим термином означает, если не указано иное, стабильную углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью или циклическую углеводородную группу или их комбинации, состоящую, по меньшей мере, из одного атома углерода и, по меньшей мере, одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, и где атомы азота, фосфора и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть

необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) O, N, P, S и Si могут размещаться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, по которому алкильная группа присоединена к остатку молекулы. Примеры включают, не ограничиваясь этим, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{O-CH}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ и $-\text{CN}$. До двух или трех гетероатомов могут располагаться последовательно, например $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$.

Как описано выше, гетероалкильные группы, используемые здесь, включают такие группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, такие как $-\text{C(O)NR}'$, $-\text{R}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}$, $-\text{S(O)R}$ и/или $-\text{S(O)}_2\text{R}'$. Следует понимать, что там, где указан «гетероалкил», за которым следует перечисление конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{NR}'\text{R}''$ или тому подобных, то термины гетероалкил и $-\text{NR}'\text{R}''$ не являются избыточными или взаимно исключаящими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы приводятся для большей ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» не следует толковать в данном документе как исключаящий определенные гетероалкильные группы, такие как $-\text{NR}'\text{R}''$ или тому подобное.

Термины «циклический» и «циклоалкил» относятся к неароматической моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода, например 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть необязательно частично ненасыщенной. Циклоалкильная группа также может быть необязательно замещена заместителем алкильной группы, как здесь определено, оксо и/или алкиленом. Вдоль циклической алкильной цепи необязательно могут быть вставлены один или более атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместителем на азоте является водород, незамещенный алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, обеспечивая таким образом гетероциклическую группу. Типичные моноциклические циклоалкильные кольца включают циклопентил, циклогексил и циклогептил. Полициклические циклоалкильные кольца включают адамантил, октагидронафтил, декалин, камфору, камфан и норадамантил, и конденсированные кольцевые системы, такие как дигидро- и тетрагидронафталин и тому подобное.

Как здесь используется, термин «циклоалкилалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей значение, определенное выше, которая присоединена к основной части молекулы через алкильную группу, также имеющую значение, определенное выше. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилметил и циклопентилэтил.

Термины «циклогетероалкил» или «гетероциклоалкил» относятся к неароматической кольцевой системе, ненасыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, такой как 3-10-членная замещенная или незамещенная циклоалкильная кольцевая система, включающей один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными, и выбраны из группы, состоящей из атома азота (N), кислорода (O), серы (S), фосфора (P) и кремния (Si), и необязательно могут включать

одну или несколько двойных связей.

Циклогетероалкильное кольцо может быть необязательно конденсировано или иным образом присоединено к другим циклогетероалкильным кольцам и/или неароматическим углеводородным кольцам. Гетероциклические кольца включают кольца, содержащие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из атомов кислорода, серы и азота, в которых гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления термин «гетероциклический» относится к неароматическому 5-, 6- или 7-членному кольцу или полициклической группе, где, по меньшей мере, один атом кольца представляет гетероатом, выбранный из O, S и N (где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены), включая, не ограничиваясь этим, би- или трициклическую группу, содержащей конденсированные шестичленные кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из атомов кислорода, серы и азота, где (i) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, каждое 6-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, и каждое 7-членное кольцо имеет от 0 до 3 двойных связей, (ii) гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, (iii) гетероатом азота необязательно может быть кватернизован, и (iv) любое из вышеуказанных гетероциклических колец может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом. Типичные циклогетероалкильные кольцевые системы включают, не ограничиваясь этим, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидил, пиперазинил, индолинил, хинуклидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиadiaзинанил, тетрагидрофуранил и тому подобное.

Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил» сами по себе или в комбинации с другими терминами представляют, если не указано иное, циклические варианты «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Кроме того, в гетероциклоалкиле гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, не ограничиваясь этим, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и тому подобное. Примеры гетероциклоалкила включают, не ограничиваясь этим, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и тому подобное. Термины «циклоалкилен» и «гетероциклоалкилен» относятся к двухвалентным производным циклоалкила и гетероциклоалкила соответственно.

Ненасыщенная алкильная группа представляет группу, имеющую одну или несколько двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, не ограничиваясь этим, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры. Алкильные группы, которые ограничены углеводородными группами, называются «гомоалкилом».

Более конкретно, как здесь используется, термин «алкенил» относится к одновалентной группе, полученной из углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, включающей C_{1-20} , имеющей, по меньшей мере, одну двойную углерод-углеродную связь за счет удаления одной молекулы водорода. Алкенильные группы включают, например, этенил (т. е. винил), пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, пентенил, гексенил, октенил, алленил и бутадиенил.

Как здесь используется, термин «циклоалкенил» относится к циклическому углеводороду, содержащему, по меньшей мере, одну двойную углерод-углеродную связь. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептатриенил и циклооктенил.

Как здесь используется, термин «алкинил» относится к одновалентной группе, полученной из C_{1-20} углеводорода с линейной или разветвленной цепью с указанным числом атомов углерода, содержащей, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры «алкинила» включают этинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-пропинил, пентинил, гексинил и гептинил и тому подобное.

Термин «алкилен» сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к двухвалентной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, полученной из алкильной группы, имеющей от 1 до примерно 20 атомов углерода, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть прямой, разветвленной или циклической. Алкиленовая группа также может быть необязательно ненасыщенной и/или замещенной одним или более «заместителями алкильной группы». Вдоль алкиленовой группы необязательно может быть вставлен один или более атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота (также называемых здесь «алкиламиноалкилом»), где заместитель на азоте представляет собой алкил, имеющий значение, определенное выше. Репрезентативные алкиленовые группы включают метилен ($-CH_2-$); этилен ($-CH_2-CH_2-$); пропилен ($-(CH_2)_3-$); циклогексилен ($-C_6H_{10}-$); $-CH=CH-CH=CH-$; $-CH=CH-CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH=CHCH_2-$; $-CH_2C\equiv CCH_2-$; $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$; $-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$, где каждый из q и r независимо представляет целое число от 0 до примерно 20, например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, и R представляет атом водорода, низший алкил; метилendiоксил ($-O-CH_2-O-$); и этилендиоксил ($-O-(CH_2)_2-O-$). Алкиленовая группа может содержать примерно от 2 до примерно 3 атомов углерода и может дополнительно содержать 6-20 атомов углерода. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, где группы, имеющие 10 или менее атомов углерода, являются некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно имеющую восемь или менее атомов углерода.

Термин «гетероалкилен» сам по себе или в качестве части другого заместителя

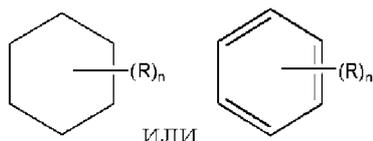
означает двухвалентную группу, полученную из гетероалкила, примерами которого являются, не ограничиваясь этим, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. В гетероалкиленовых группах гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленоксо, алкилендиоксо, алкиленамино, алкилендиамино и тому подобное). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых связывающих групп ориентация связывающей группы не обозначена направлением, в котором записана формула связывающей группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ представляет как $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$, так и $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$.

Термин «арил» означает, если не указано иное, ароматический углеводородный заместитель, который может представлять одно кольцо или несколько колец (например, от 1 до 3 колец), которые конденсированы вместе или ковалентно связаны. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до четырех гетероатомов (в каждом отдельном кольце в случае нескольких колец), выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены и атом(ы) азота необязательно кватернизован. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через углерод или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. Термины «арилен» и «гетероарилен» относятся к двухвалентным формам арила и гетероарила соответственно.

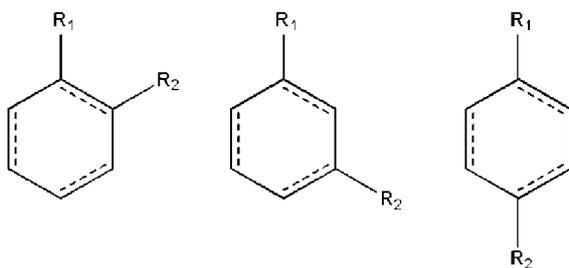
Для краткости термин «арил», когда применяется в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил), включает как арильные, так и гетероарильные кольца, имеющие значения, определенные выше. Таким образом, подразумевается, что термины «арилалкил» и «гетероарилалкил» включают такие группы, в которых арильная или гетероарильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенэтил, пиридилметил, фурилметил и тому подобное), включая такие алкильные группы, в которых атом углерода (например, метиленовая группа) замещен, например, атомом кислорода (например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и тому подобное). Однако как здесь используется, термин «галогенарил» предназначен для охвата только арилов, замещенных одним или более атомами галогена.

Когда гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил включает определенное число членов (например, «3-7-членный»), то термин «член» относится к атому углерода или гетероатому.

Кроме того, структура, в общем, представленная формулой:



в контексте настоящего описания относится к кольцевой структуре, например, не ограничиваясь этим, 3-углерод, 4-углерод, 5-углерод, 6-углерод, 7-углерод и тому подобное, алифатическому и/или ароматическому циклическому соединению, включая насыщенную кольцевую структуру, частично насыщенную кольцевую структуру и ненасыщенную кольцевую структуру, содержащую заместитель группы R, где группа R может присутствовать или отсутствовать, и, когда она присутствует, то одна или более групп R каждая может быть замещенной на одном или нескольких доступных атомах углерода кольцевой структуры. Наличие или отсутствие группы R и количество групп R определяется значением переменной «n», которая представляет собой целое число, обычно имеющее значение в диапазоне от 0 до числа атомов углерода в кольце, доступных для замещения. Каждая группа R, если их больше одной, замещена на доступном атоме углерода кольцевой структуры, а не на другой группе R. Например, приведенная выше структура, где n равно 0-2, будет включать группы соединений, включая, но не ограничиваясь:



и тому подобное.

Пунктирная линия, представляющая связь в циклической (кольцевой) структуре, указывает на то, что связь может присутствовать или отсутствовать в кольце. То есть, пунктирная линия, представляющая связь в циклической кольцевой структуре, указывает, что кольцевая структура выбрана из группы, состоящей из насыщенной кольцевой структуры, частично насыщенной кольцевой структуры и ненасыщенной кольцевой структуры.

Символ () обозначает место присоединения группы к остатку молекулы.

Когда указанный атом ароматического кольца или гетероциклического ароматического кольца определяется как «отсутствующий», то указанный атом заменяется прямой связью.

Подразумевается, что каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «циклоалкил и «гетероциклоалкил», «арил», «гетероарил», «фосфонат» и «сульфонат», а также их двухвалентные производные) включает как замещенные, так и

незамещенные формы указанной группы. Необязательные заместители для каждого типа группы приведены ниже.

Заместители для алкильных, гетероалкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных одновалентных и двухвалентных производных групп (включая группы, часто называемые алкиленом, алкенилом, гетероалкиленом, гетероалкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, циклоалкенилом и гетероциклоалкенилом) могут представлять одно или более из множества различных групп, выбранных, не ограничиваясь этим, из: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, атома галогена, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ и $-NO_2$ в количестве от 0 до $(2m'+1)$, где m' представляет общее число атомов углерода в таких группах. R' , R'' , R''' и R'''' каждый может независимо означать атом водорода, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил (например, арил, замещенный 1-3 атомами галогена), замещенный или незамещенный алкил, алкоксигруппы или тиоалкоксигруппы или арилалкильные группы. Как здесь используется, термин «алкоксигруппа» представляет алкил, присоединенный к остальной части молекулы через двухвалентный кислород. Когда соединение по изобретению включает, например, более чем одну группу R , то в качестве каждой из групп R независимо выбирают любую группу R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более чем одна из этих групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, то они могут объединяться с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, подразумевается, что $-NR'R''$ включает, не ограничиваясь этим, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалист в данной области поймет, что термин «алкил» подразумевает включение групп, включающих атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, таких как галогеналкил (например, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$) и ацил (например, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ и тому подобное).

Аналогично заместителям, описанным для алкильных групп выше, примерные заместители для арильных и гетероарильных групп (а также их двухвалентных производных) варьируют и выбраны, например, из: атома галогена, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ и $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, фтор(C_1 - C_4)алкокс и фтор(C_1 - C_4)алкила в количестве от 0 до общего числа открытых валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R' , R'' , R''' и R'''' могут быть независимо выбраны из атома водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение по изобретению

включает, например, более одной группы R, то в качестве каждой из групп R независимо выбирают любую группу R', R'', R''' и R''''', когда присутствует более чем одна из этих групп.

Два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно образовывать кольцо формулы $-TC(O)-(CRR')_q-U-$, где T и U независимо представляют $-NR-$, $-O-$, $-CRR'$ - или одинарную связь, и q представляет целое число от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют CRR' -, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ - или одинарную связь, и r является целым числом от 1 до 4.

Одна из одинарных связей нового кольца, образованного таким образом, может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-(CRR')_s-X'(C''R''''')_d-$, где s и d независимо представляют целые числа от 0 до 3, и X' представляет $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'$ -. Заместители R, R', R'' и R''' могут быть независимо выбраны из атома водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

Как здесь используется, термин «ацил» относится к группе органической кислоты, в которой $-OH$ карбоксильной группы заменен другим заместителем, и имеет общую формулу $RC(=O)-$, где R представляет алкил, алкенил, алкинил (арильную, карбоциклическую, гетероциклическую или ароматическую гетероциклическую группу, имеющие значения, определенные выше). Как таковой, термин «ацил» конкретно включает арилацильные группы, такие как 2-(фуран-2-ил)ацетил) и 2-фенилацетил. Конкретные примеры ацильных групп включают ацетил и бензоил. Подразумевается, что ацильные группы включают амиды, $-RC(=O)NR'$, сложные эфиры, $-RC(=O)OR'$, кетоны, $-RC(=O)R'$ и альдегиды, $-RC(=O)H$.

Термины «алкоксил» или «алкокси» используются здесь взаимозаменяемо и относятся к насыщенной (т.е. алкил-О-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-О- и алкинил-О-) группе, присоединенной к исходной молекулярной группе через атом кислорода, где термины «алкил», «алкенил» и «алкинил» имеют значения, определенные выше, и могут включать C_{1-20} линейные, разветвленные или циклические, насыщенные или ненасыщенные оксо-углеводородные цепи включительно, включая, например, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и н-пентоксил, неопентоксил, н-гексоксил и тому подобное.

Как здесь используется, термин «алкоксиалкил» относится к алкил-О-алкиловому эфиру, например, метоксиэтильной или этоксиметильной группе.

«Арилоксил» относится к группе арил-О-, где арильная группа имеет значение, определенное выше, включая замещенный арил. Как здесь используется, термин

«арилоксил» может относиться к фенилоксилилу или гексилоксилилу и алкилу, замещенному алкилу, галогену или алкоксилилу, замещенному фенилоксилом или гексилоксилом.

«Аралкил» относится к арилалкильной группе, где арил и алкил имеют значения, определенные выше, и включает замещенный арил и замещенный алкил. Типичные аралкильные группы включают бензил, фенилэтил и нафтилметил.

«Аралкилоксил» относится к группе аралкил-О-, где аралкильная группа имеет значение, определенное выше. Типичной аралкилоксильной группой является бензилоксил, т. е. $C_6H_5-CH_2-O-$. Аралкилоксильная группа может быть необязательно замещена.

«Алкоксикарбонил» относится к группе алкил-О-С(=О)-. Типичные алкоксикарбонильные группы включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

«Арилоксикарбонил» относится к группе арил-О-С(=О)-. Типичные арилоксикарбонильные группы включают фенокси- и нафтоксикарбонил.

«Аралкоксикарбонил» относится к группе аралкил-О-С(=О)-. Типичной аралкоксикарбонильной группой является бензилоксикарбонильная группа.

«Карбамоил» относится к амидной группе формулы $-C(=O)NH_2$. «Алкилкарбамоил» относится к группе $R'RN-C(=O)-$, где один из R и R' представляет атом водорода, и другой из R и R' представляет алкил и/или замещенный алкил, как определено ранее. «Диалкилкарбамоил» относится к группе $R'RN-C(=O)-$, где каждый из R и R' независимо представляет алкил и/или замещенный алкил, как определено ранее.

Термин «карбонилдиоксил», используемый в данном описании, относится к карбонатной группе формулы $-O-C(=O)-OR$.

«Ацилоксил» относится к группе ацил-О-, где ацил имеет значение, определенное выше.

Термин «амино» относится к группе $-NH_2$ и также относится к азотсодержащей группе, известной в данной области техники, полученной из аммиака заменой одного или более водородных радикалов органическими радикалами. Например, термины «ациламино» и «алкиламино» относятся к определенным N-замещенным органическим радикалам с ацильными и алкильными заместителями соответственно.

Как здесь используется, термин «аминоалкил» относится к аминогруппе, ковалентно связанной с алкиленовым линкером. Более конкретно, термины «алкиламино», «диалкиламино» и «триалкиламино», относятся к одной, двум или трем соответственно алкильным группам, имеющим значения, определенные выше, присоединенным к исходному молекулярному фрагменту через атом азота. Термин алкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NHR'$, где R' представляет алкильную группу, имеющую значение, определенное выше; в то время как термин диалкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NR'R''$, где R' и R'' каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Термин триалкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NR'R''R'''$, где R', R'' и R''' каждый независимо выбран из группы, состоящей

из алкильных групп. Кроме того, R' , R'' и R''' , взятые вместе, могут необязательно представлять $-(CH_2)_k-$, где k представляет собой целое число от 2 до 6. Примеры включают, не ограничиваясь этим, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил, метилэтиламино, изопропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламино.

Аминогруппа представляет $-NR'R''$, где R' и R'' обычно выбраны из атома водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

Термины «алкилтиоэфир» и «тиоалкоксил» относятся к насыщенной (т. е., алкил-S-) или ненасыщенной (т. е. алкенил-S- и алкинил-S-) группе, присоединенной к основной части молекулы через атом серы. Примеры тиоалкоксильных групп включают, не ограничиваясь этим, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио и тому подобное.

«Ациламино» относится к группе ацил-NH-, где ацил имеет значение, определенное выше. «Ароиламино» относится к группе ароил-NH-, где ароил имеет значение, определенное выше.

Термин «карбонил» относится к группе $-C(=O)-$ и может включать альдегидную группу, представленную общей формулой $R-C(=O)H$.

Термин «карбоксил» относится к группе $-COOH$. Такие группы также относятся здесь к «карбоновой кислоте».

Как здесь используется, термины «атом галогена», «галогенид» или «галоген» относятся к атому фтора, хлора, брома и йода. Кроме того, такие термины, как «галогеналкил», подразумевают включение моногалогеналкила и полигалогеналкила. Например, термин «галоген(C_1-C_4)алкил» означает, не ограничиваясь этим, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и тому подобное.

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

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной группой $-OH$.

Термин «меркапто» относится к группе $-SH$.

Как здесь используется, термин «оксо» означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода или другим элементом.

Термин «нитро» относится к группе $-NO_2$.

Термин «тио» относится к описанному выше соединению, в котором атом углерода или кислорода заменен атомом серы.

Термин «сульфат» относится к группе $-SO_4$.

Термин «тиогидроксил» или «тиол», как здесь используется, относится к группе формулы $-SH$.

Более конкретно, термин «сульфид» относится к соединению, имеющему группу формулы $-SR$.

Термин «сульфон» относится к соединению, имеющему сульфонильную группу -S(O₂)R.

Термин «сульфоксид» относится к соединению, имеющему сульфинильную группу -S(O)R.

Термин уреидо относится к уреидной группе формулы -NH-CO-NH₂.

По тексту описания и в формуле изобретения конкретная химическая формула или название должны охватывать все таутомеры, конгенеры и оптические и стереоизомеры, а также рацемические смеси, где такие изомеры и смеси существуют.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые можно определить в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или, как D- или L- для аминокислот, и отдельные изомеры включаются в объем настоящего раскрытия. Соединения по настоящему изобретению не включают соединения, о которых известно в данной области, что они являются слишком нестабильными для синтеза и/или выделения. Подразумевается, что настоящее изобретение включает соединения в рацемической, скалемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)- и (S)- или D- и L-изомеры можно получить с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделить с использованием обычных методик. Когда соединения, описанные здесь, содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то подразумевается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры.

Если не указано иное, то структуры, изображенные здесь, также подразумевают включение всех стереохимических форм структуры; т. е. R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров и диастереомеров соединений по настоящему изобретению входят в объем раскрытия.

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, где все такие таутомерные формы соединений находятся в пределах объема раскрытия. Как здесь используется, термин «таутомер» относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые находятся в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

Как здесь используется, термин «мономер» относится к молекуле, которая может подвергаться полимеризации, обеспечивая, таким образом, составляющие звенья в основной структуре макромолекулы или полимера.

«Полимер» представляет молекулу с высокой относительной молекулярной массой, структура которой по существу включает многократное повторение звеньев, полученных из молекул с низкой относительной молекулярной массой, т. е. мономера.

«Дендример» представляет высоко разветвленные макромолекулы звездообразной формы с нанометровыми размерами.

Как здесь используется, термин «олигомер» включает несколько мономерных звеньев, например, в отличие от полимера, который потенциально может содержать неограниченное количество мономеров. Димеры, тримеры и тетрамеры являются неограничивающими примерами олигомеров.

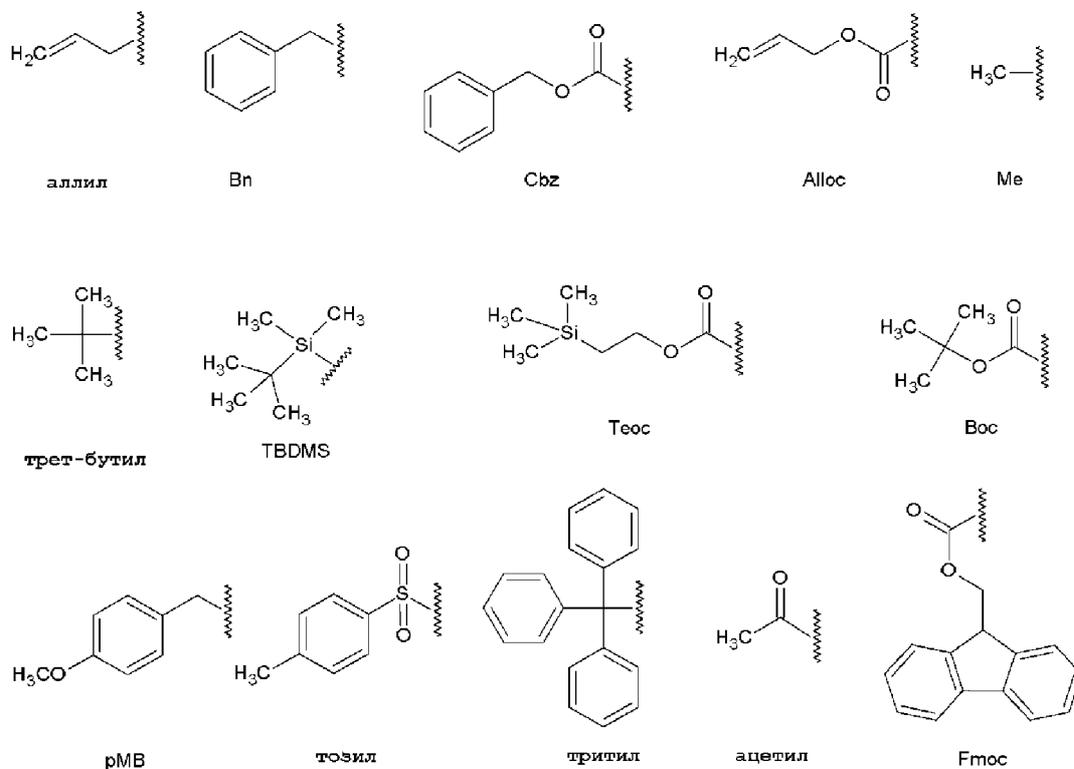
Термин «защитная группа» относится к химическим группам, которые блокируют некоторые или все реакционноспособные группы соединения и препятствуют участию таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена, например, к группам, приведенным и описанным в монографии T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). Может быть преимущественным, когда используются разные защитные группы, чтобы каждая (другая) защитная группа удалялась разными средствами. Защитные группы, которые расщепляются в совершенно разных условиях реакции, позволяют дифференциально удалять такие защитные группы. Например, защитные группы можно удалить кислотой, основанием и гидрогенолизом. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются лабильными к кислоте, и их можно использовать для защиты карбокси- и гидроксид-реактивных групп в присутствии аминогрупп, защищенных группами Cbz, которые удаляются гидрогенолизом, и групп Fmoc, которые являются лабильными к основаниям. Карбоксильная группа и гидроксид-реактивные группы могут блокироваться лабильными к основанию группами, такими как, без ограничения, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных лабильными к кислоте группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые являются одновременно стабильными к кислотам и основаниям, но удаляются гидролитически.

Карбоксильную группу и гидроксид-реактивные группы также можно блокировать гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные к образованию водородных связей с кислотами, могут блокироваться лабильными к основанию группами, такими как Fmoc. Реакционноспособные карбоксильные группы могут быть блокированы удаляемыми при окислении защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как одновременно имеющиеся аминогруппы можно блокировать силилкарбаматами, лабильными к фторид-иону.

Аллил-блокирующие группы пригодны в присутствии защитных групп для кислот и оснований, поскольку первые являются стабильными и могут быть впоследствии удалены в присутствии металлических или p_i -кислотных катализаторов. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты можно снять защиту с помощью реакции, катализируемой палладием (0), в присутствии защитных групп лабильного к кислоте трет-бутилкарбамата или лабильного к основанию ацетата амина. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. Пока остаток прикреплен к смоле, эта функциональная

группа блокирована и не может вступать в реакции. После высвобождения из смолы функциональная группа становится способной реагировать.

Типичные блокирующие/защитные группы включают, не ограничиваясь следующими группами:



В соответствии с давней конвенцией о патентном праве артикли «a», «an» и «the» относятся к «одному или более» при использовании в данной заявке, включая формулу изобретения. Таким образом, например, ссылка на «субъекта» включает множество субъектов, если контекст явно не диктует иное (например, множество субъектов) и так далее.

В данном описании и формуле изобретения термины «содержать», «содержит» и «содержащий» используются для охвата, не исключающего включения, если контекст не диктует иное. Аналогичным образом, термин «включать» и его грамматические варианты предназначены не для ограничения, так что перечисление элементов в списке не исключает других подобных элементов, которые могут быть заменены или добавлены к перечисленным элементам.

Для целей настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения, если не указано иное, то все числа, выражающие количества, размеры, размеры, пропорции, формы, составы, параметры, проценты, числа, характеристики и другие числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать во всех случаях как модифицированные термином «примерно», даже если термин «примерно» может явно не указываться в значении, количестве или диапазоне. Следовательно, если не указано иное, то числовые параметры, приведенные в нижеследующем описании и прилагаемой формуле изобретения, не являются и не должны быть точными, а могут быть

примерными и/или составлять больше или меньше по желанию, отражая допустимое отклонение, коэффициенты пересчета, округление, погрешность измерений и тому подобное, а также другие факторы, известные специалистам в данной области техники, в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены раскрытым здесь предметом изобретения. Например, термин «примерно», когда он относится к значению, может означать, что он охватывает вариации, в некоторых вариантах осуществления $\pm 100\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 50\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 20\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 10\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 5\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 1\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,5\%$ и в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,1\%$ от указанного количественного значения, поскольку такие вариации являются подходящими для осуществления раскрытых способов или применения раскрытых композиций.

Кроме того, термин «примерно» при использовании по отношению к одному или более числам или числовым диапазонам следует понимать как относящийся ко всем таким числам, включая все числа в диапазоне, и изменяет этот диапазон посредством расширения границ выше и ниже числовых значений. Перечисление числовых диапазонов конечными точками включает все числа, например целые числа, включая их дробные доли, относящиеся к этому диапазону (например, перечисление от 1 до 5 включает 1, 2, 3, 4 и 5, а также дробные доли, например, 1,5, 2,25, 3,75, 4,1 и т.п.) и любой диапазон в этом диапазоне.

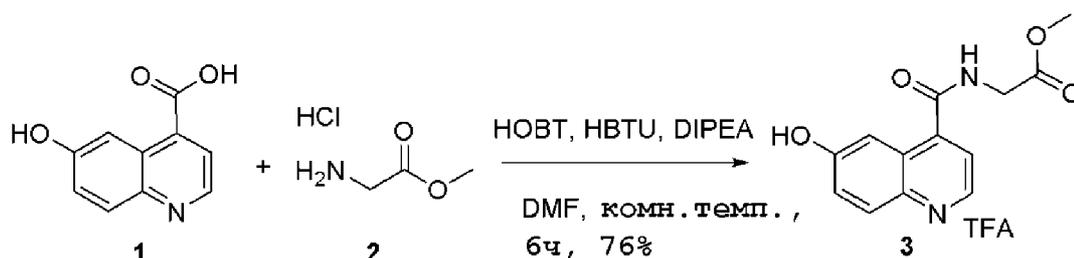
Примеры

Следующие примеры включены для предоставления указания для специалистов в данной области техники для практического применения репрезентативных вариантов осуществления раскрытого здесь предмета изобретения. В свете настоящего раскрытия и общего уровня специалистов в данной области техники, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что следующие примеры предназначены только в качестве примера и что многочисленные изменения, модификации и преобразования могут использоваться, не отступая от объема раскрытого здесь предмета изобретения. Описание синтеза и конкретные примеры, которые следуют, предназначены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом получение соединений по изобретению другими способами.

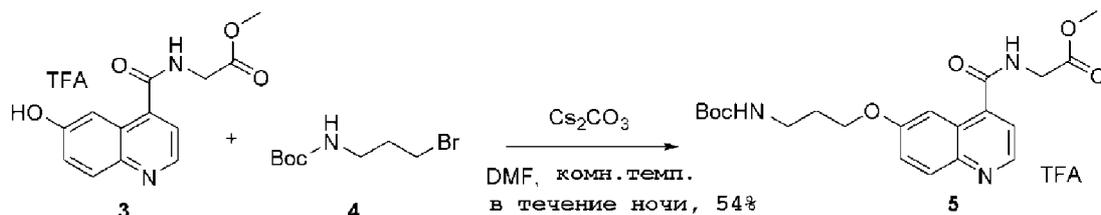
Пример 1

Экспериментальные процедуры

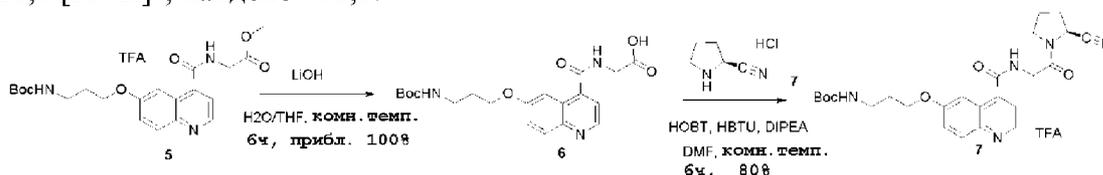
1.1 Синтез XY-FAP-01.



Метил (6-гидроксихинолин-4-карбонил)глицинат (3): 6-гидроксихинолин-4-карбоновую кислоту (1) 210 мг (1,1 ммоль), метилглицината гидрохлорид (2) 143 мг (1,1 ммоль), НВТУ 420 мг (1,1 ммоль) и НОВт 170 мг (1,1 ммоль) растворяли в 12 мл сухого ДМФА. К раствору добавляли 0,77 мл DIPEA (4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После удаления растворителя в вакууме смесь загружали на картридж C18 массой 25 г (Silicycle, Канада) и продукт очищали в градиенте смеси MeCN/вода/ТФК (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). Получали 290 мг продукта 3 в виде желтого порошка с выходом 76%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,69 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 3H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 172,4, 160,9, 145,1, 143,7, 129,7, 129,4, 128,3, 121,8, 119,6, 112,4, 109,1, 56,8, 44,8. MS: рассчитано для [C₁₃H₁₃N₂O₄]⁺, 261,3 [M+H]⁺; найдено 261,1.

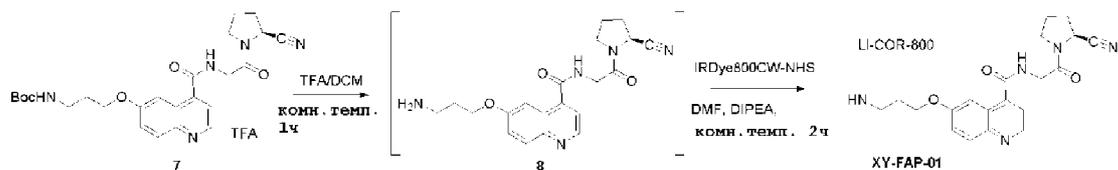


Метил (6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-4-карбонил)глицинат (5): метил (6-гидроксихинолин-4-карбонил) глицинат (3) 360 мг (1,0 ммоль), трет-бутил(3-бромпропил) карбамат (4) 500 мг (2,1 ммоль) растворяли в 20 мл ДМФА. К раствору добавляли 1 г Cs₂CO₃ (3,0 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме и оставшуюся смесь загружали на картридж C18 массой 25 г (Silicycle, Канада). Продукт очищали в градиенте смеси MeCN/вода/ТФК (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). Получали 270 мг продукта 5 с выходом 54%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,68-8,37 (м, 2H), 8,02 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,40 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,94 (шир. с, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 4,27-4,18 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,44-3,30 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 170,1, 167,2, 158,4, 144,7, 142,3, 128,4, 126,1, 124,7, 119,1, 103,7, 79,5, 60,4, 52,5, 41,4, 37,7, 29,3, 28,4. MS: рассчитано для [C₂₁H₂₈N₃O₆]⁺, 418,5 [M+H]⁺; найдено 418,3.



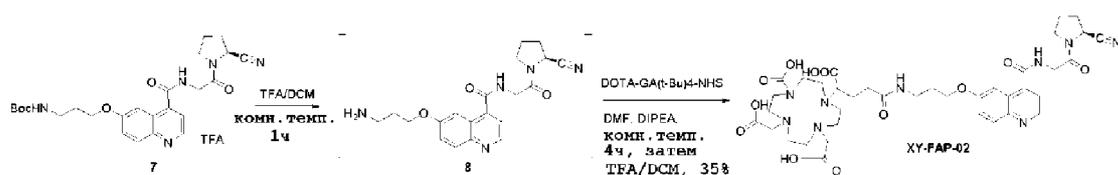
трет-Бутил (S)-3-((4-((2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропилкарбамат (7): соединение 5 110 мг (0,21 ммоль) и LiOH 30 мг (1,2 ммоль) перемешивали в 4 мл смеси H₂O/THF (1/1) в течение 6 ч. После того как большая часть ТГФ была удалена в вакууме, смесь загружали на картридж C18 массой 25 г (Silicycle, Канада) и элюировали в градиенте смеси MeCN/вода/ТФК (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1) для удаления соли. Полученный продукт 6 смешивали с (S)-

пирролидин-2-карбонитрилом 53 мг (0,4 ммоль), НОВТ 68 мг (0,4 ммоль), НВТУ 152 мг (0,4 ммоль) и DIPEA 0,56 мл (1,6 ммоль) в 10 мл сухого ДМФА. Через 6 ч растворитель удаляли в вакууме и оставшуюся смесь загружали на картридж C18 массой 25 г (Silicycle, Канада). Продукт очищали в градиенте смеси MeCN/вода/ТФК (от 0/100/0,1 до 90/10/0,1). Получали 99 мг соединения 7 с выходом 80%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (с, 1H), 7,95 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 7,68 (шир. с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 5,27 (шир. с, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,17, -4,09 (м, 2H), 3,78-3,64 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,38-2,17 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,35 - 1,27 (м, 2H). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 167,6, 167,5, 157,9, 156,2, 146,3, 130,2, 125,7, 123,7, 119,3, 118,0, 103,3, 79,0, 65,9, 46,8, 45,7, 42,2, 37,6, 29,8, 29,3, 28,4, 25,1. MS: рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5]^+$, 482,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; найдено 482,3.



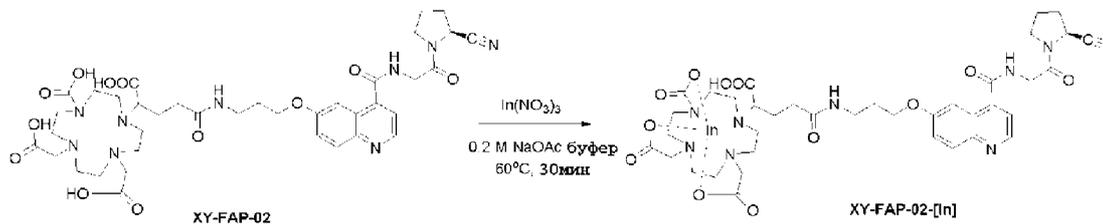
XY-FAP-01. Соединение 7 (1 мг, 1,7 мкмоль) обрабатывали 1 мл раствора ТФК/метиленхлорида (1/1) в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и оставшееся вещество повторно растворяли в 0,5 мл ДМСО. К раствору добавляли 0,5 мг сложного эфира LICOR800CW-NHS (0,43 мкмоль) и 10 мкл Et_3N . Через 1 ч при комнатной температуре растворитель удаляли и продукт очищали ВЭЖХ. Получали 0,5 мг продукта с выходом 85%. Условия ВЭЖХ: колонка Phenomenex, Luna 10×250 мм, 10 мкм. Градиент от 10/90/0,1 MeCN/ H_2O /ТФК до 80/20/0,1 MeCN/ H_2O /ТФК в течение 15 мин со скоростью потока 3 мл/мин. Продукт элюировался через 10,1 мин. MS: рассчитано для $[\text{C}_{66}\text{H}_{76}\text{N}_7\text{O}_{17}\text{S}_4]^+$, 1366,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; найдено 1366,8.

1.2 Синтез XY-FAP-02



2,2',2''-(10-(1-карбокси-4-(((3-(((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота (**XY-FAP-02**): соединение 7 (15 мг, 31,3 мкмоль) обрабатывали 1 мл раствора ТФК/метиленхлорид (1/1) в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и оставшееся вещество повторно растворяли в 0,5 мл ДМФА. К раствору добавляли DIPEA (27 мкл, 156,5 мкмоль) с последующим добавлением по каплям раствора DOTA-GA(t-Bu) $_4$ -NHS (25 мг, 31,3 мкл) в 0,5 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме. С t-Bu-защищенного промежуточного соединения снимали защиту *in situ* без дополнительной очистки с использованием 1 мл смеси ТФК, H_2O и

триэтилсилана (TES) (95:2,5:2,5). Затем реакционную смесь концентрировали и очищали полупрепаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (8,5 мг, выход 33%). МС: рассчитано для $[C_{39}H_{54}N_9O_{12}]^+$, 840,9 $[M+H]^+$; найдено 840,5. ВЭЖХ (10 мм × 250 мм, колонка Phenomenex Luna C18, 10 мкм, подвижная фаза смесь вода/ацетонитрил/ТФК от 95/5/0,1% до 75/25/0,1% в течение 20 мин, скорость потока 5 мл/мин) **XY-FAP-02** элюировался через 11,8 мин.



XY-FAP-02-[In]. $^{113/115}$ Индий (III) 2,2',2''-(10-(1-карбокси-4-((3-((4-((2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил))-2-оксоэтил) карбамоил)хинолин-6-ил)окси)пропил)амино)-4-оксобутил)-1,4,7,10-тетраазазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат (**XY-FAP-02-[In]**): к раствору 2 мг (2,4 моль) **XY-FAP-02** в 1 мл 0,2 М AcONa, добавляли раствор 1,4 мг (4,6 моль) $In(NO_3)_3$ в 0,5 мл воды и нагревали в бане при 60°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь очищали полупрепаративной ВЭЖХ. Получали продукт в виде белого твердого вещества (1,8 мг, выход 79%). МС: рассчитано для $[C_{39}H_{51}N_9O_{12}In]^+$, 951,7 $[M+H]^+$; найдено 952,5. ВЭЖХ (10 мм × 250 мм, колонка Phenomenex Luna C18, 10 мкм, подвижная фаза смесь вода/ацетонитрил/ТФК от 95/5/0,1% до 75/25/0,1% в течение 20 мин, скорость потока 5 мл/мин) **XY-FAP-02-[In]** элюировался через 14,0 мин.

1.3 Способы включения радиоактивной метки. Вкратце, 20 мг раствора **XY-FAP-02** в 20 мл 0,2 М NaOAc добавляли к 10 мл раствора $^{111}InCl_3$ с активностью 4,6 мкюри (Nordion, Ottawa, Канада) и доводили до конечного значения pH 5,5-6. Смесь нагревали на водяной бане при 70°C в течение 30 мин и после завершения реакции разбавляли 200 мл воды для очистки ВЭЖХ. Раствор очищали с использованием колонки Phenomenex 5 мкм C18 Luna 4,6 × 250 мм (Torrance, CA) со скоростью потока 0,6 мл/мин с использованием воды (0,1% TFA) (A) и MeCN (0,1% TFA) (B) в качестве элюирующих растворителей. Раствор 88% A и 12% B в изократическом режиме использовали для очистки, в результате чего получали меченное соединение ^{111}In -**XY-FAP-02**, элюирующее сначала через 18,6 мин, и затем элюировало немеченое исходное вещество через 23,5 мин. 3,2 мкюри меченного соединения получали в виде чистого продукта с выходом 69%. Другую реакцию с идентичными условиями проводили с выходом 74%. Собранную радиоактивность разбавляли 20 мл воды и загружали на активированный картридж с Sep-Pak (WAT020515, Waters, Milford, MA). После того как Sep-Pak промывали 10 мл воды, ^{111}In -**XY-FAP-02** элюировали 1,5 мл этанола. Этанол упаривали в слабом потоке N_2 (до общего объема <50 мкл). Полученный раствор формулировали в физиологическом растворе для исследования изображений и биораспределения.

1.4 Анализ ингибирования FAP. Ингибирующую активность **XY-FAP-01**

определяли с использованием набора для флуорогенного анализа FAP (BPS Bioscience, San Diego, CA). Вкратце, **XY-FAP-01**, субстрат DPP и человеческий рекомбинантный FAP вносили в 96-луночный планшет для инициации ферментативной реакции. Реакционную смесь оставляли на 10 мин при комнатной температуре, и затем измеряли флуоресценцию на многофункциональном ридере для планшетов VICTOR3 V (PerkinElmer Inc., Waltham, MA). Данные нормализовали, и получали полулогарифмические кривые ингибирования для определения значения IC_{50} (концентрация **XY-FAP-01**, при которой активность фермента ингибирована на 50%) для **XY-FAP-01** и последующей константы ингибирования фермента (K_i) с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа. Получение полулогарифмических кривых ингибирования и значений IC_{50} выполняли с использованием GraphPad Prism (San Diego, CA).

1.5 Клеточные линии. Использовали шесть следующих линий опухолевых клеток человека для оценки связывания с FAP: глиобластома (U-87-MG), меланома (SK-MEL-24), рак предстательной железы (PC-3), немелкоклеточный рак легкого (NCI-H2228), колоректальный рак (HCT 116) и плоскоклеточный рак легкого (NCI-H226). По литературным данным было установлено, что клеточные линии U-87-MG, SK-MEL-24 и NCI-H2228 имеют высокий уровень экспрессии FAP [FAP-позитивные(+) линии], в то время как клетки PC-3, NCI-H226 и HCT 116 экспрессировали очень низкие уровни FAP [FAP-негативные(-) линии]. Эти профили экспрессии дополнительно подтверждали проточной цитометрией с использованием APC-конъюгированного антитела против FAP (R & D Systems, Minneapolis, MN) и количественную ПЦР в режиме реального времени. Все клеточные линии получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Manassas, VA).

Клетки U-87-MG культивировали в среде MEM (Corning Cellgro, Manassas, VA), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) и 1% смеси пенициллин-стрептомицин (Corning Cellgro, Manassas, VA), с добавлением бикарбоната натрия (Corning), пирувата натрия (Gibco, Gaithersburg, MD) и незаменимых аминокислот MEM (Gibco). Клетки SK-MEL-24 культивировали в среде MEM, содержащей 15% FBS и 1% смеси пенициллин-стрептомицин, с добавлением бикарбоната натрия, пирувата натрия и незаменимых аминокислот MEM. Клетки PC-3 культивировали в среде Ham's F-12K (Corning Cellgro) с добавлением 10% FBS и 1% смеси пенициллин-стрептомицин. Клетки NCI-H2228, NCI-H226 и HCT 116 культивировали в среде RPMI 1640 (Corning Cellgro) с добавлением 10% FBS и 1% смеси пенициллин-стрептомицин. Все культуры клеток поддерживали при 37°C и 5% двуокиси углерода (CO_2) во влажной атмосфере термостата.

1.6 Исследования поглощения клетками. Все исследования поглощения клетками и специфического связывания выполняли в трех повторностях для гарантии воспроизводимости. Клетки отделяли с использованием 0,05% трипсина (Corning), ресуспендировали в аликвотных порциях по 1 млн. клеток в буфере для связывания и инкубировали с различными концентрациями (от 50 нМ до 0,78 нМ) **XY-FAP-01** в течение

1 ч при 37°C и 5% CO₂. Для оценки специфического поглощения **XY-FAP-02** клетки предварительно блокировали FAP и специфическим ингибитором DPP-IV (Val-boroPro, MilliporeSigma, Burlington, MA) или специфическим ингибитором DPP-IV (Sitagliptin, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Dallas, TX) в различных концентрациях (от 10⁻¹⁰ М до 10⁻⁴ М) перед инкубацией с 25 нМ раствора **XY-FAP-02** в буфере для связывания в течение 1 ч при 37°C и 5% CO₂. Поглощение клетками останавливали промыванием клеток ледяным PBS (1x) три раза. Клетки ресуспендировали в буфере для связывания и переносили в 96-луночный планшет для визуализации. Изображения получали с помощью системы для визуализации LI-COR Pearl Impulse Imager (Lincoln, NE), используя длину волны возбуждения 785 нм и детектирование при длине волны излучения при 800 нм. Изображения анализировали с использованием программного обеспечения LI-COR Pearl Impulse (версия 2.0) и интенсивность флуоресценции корректировали с учетом фонового сигнала и нормализовали на площадь лунки.

Также оценивали клеточное поглощение ¹¹¹In-**XY-FAP-02** в клетки. Аликвотные порции клеток (1 млн.) инкубировали с 1 мккюри ¹¹¹In-**XY-FAP-02** в физиологическом растворе в течение 30 мин при 37°C и 5% CO₂. Клетки трижды промывали холодным PBS (1x), и активность клеточных осадков измеряли на счетчике гамма-квантов 1282 CompuGamma CS (Pharmacia/LKB Nuclear, Inc., Gaithersburg, MD). Процент поглощения введенной активности рассчитывали сравнением с образцами стандартной дозы.

1.7. Инфракрасная флуоресценция (NIRF) для получения изображений мелких животных. NIRF-изображения получали на системе для визуализации LI-COR Pearl Impulse Imager, используя длину волны возбуждения 785 нм и длину волны детектирования 800 нм. Мышей, использованных для визуализирующих исследований, анестезировали 3% изофлураном (об./об.) и поддерживали на анестезии 1,5% изофлураном во время процедуры визуализации. Мышам NOD/SKID, несущим опухолевые ксенотрансплантаты FAP+ U-87-MG и FAP- PC-3, вводили 10 нмоль **XY-FAP-01** в хвостовую вену, и изображения получали через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 2,5 ч и через 4 ч после введения индикатора. Данные отображались и анализировались с использованием программного обеспечения LI-COR Pearl Impulse (версия 2.0).

1.8. ОФЭКТ-КТ изображения мелких животных. Исследования ОФЭКТ-КТ выполняли на мышах NOD/SKID с опухолевыми ксенотрансплантатами FAP+ U-87-MG и FAP- PC-3. Для исследования изображений мышей анестезировали 3% изофлураном перед тем, как поместить на ложе сканера, и поддерживали в тепле с помощью внешнего источника света. Уровни изофлурана снижали до 1,5% для остальной части процедуры визуализации. После того, как мышам вводили 300 мккюри ¹¹¹In-**XY-FAP-02** в 200 мкл физиологического раствора, проводили визуализацию ОФЭКТ-КТ с использованием КТ-оборудованного сканера Gamma Medica-Ideas SPECT (Northridge, CA) на указанные временные точки (30 мин, 2 ч, 6 ч и 24 ч) после введения радиоактивного индикатора. КТ-сканирование проводили в конце каждого ОФЭКТ-сканирования для совместной анатомической регистрации. Полученные наборы данных восстанавливали с

использованием предоставленного программного обеспечения Gamma Medica-Ideas, и конечную визуализацию данных и генерацию изображений получали с использованием программного обеспечения Amira® (FEI, Hillsboro, OR).

1.9 Биораспределение *ex-vivo*. Мышам NOD/SKID с опухолевыми ксенотрансплантатами FAP+ U-87-MG и FAP- PC-3 вводили 10 мккюри ¹¹¹In-XY-FAP-02 в 200 мкл физиологического раствора в хвостовую вену. Через 5 мин, 30 мин, 2 ч, 6 ч и 12 ч после инъекции мышам (n=4) подвергали эвтаназию асфиксией с использованием CO₂, и сразу же отбирали образцы крови с помощью пункции сердца. Кроме того, для анализа биораспределения отбирали образцы сердца, легких, печени, желудка, поджелудочной железы, селезенки, жира, почки, тонкого кишечника, толстого кишечника, мочевого пузыря, мышцы, бедренной кости, ксенотрансплантата FAP+ U-87-MG и ксенотрансплантата FAP-PC-3. Образец каждой ткани взвешивали и измеряли радиоактивность с использованием автоматического гамма-счетчика 2480 Wizard² (PerkinElmer, Waltham, MA). Измерения радиоактивности корректировали на распад и сравнивали с образцами стандартного разведения начальной дозы для расчета процента введенной дозы на грамм (% ID/g).

Для исследования блокирования мышам (n=5 на группу) совместно вводили немеченый XY-FAP-02 (50 мкг на мышь) и 10 мккюри ¹¹¹In-XY-FAP-02 в 200 мкл физиологического раствора. Мыши (n=5), которым инъецировали 10 мккюри ¹¹¹In-XY-FAP-02 в 200 мкл физиологического раствора, служили контролем. Через 6 ч после инъекции мышам подвергали эвтаназию, отбирали образцы тканей и измеряли радиоактивность с помощью гамма-счетчика лунок.

1.10 Анализ данных. Данные выражали в виде среднего значения±стандартное отклонение (SD). Для анализа использовали программное обеспечение Prism (GraphPAD, San Diego, CA), и статистическую значимость рассчитывали с использованием двустороннего критерия Стьюдента. Значение P < 0,05 принимали за статистически значимое.

1.11 Модель опухолевого ксенотрансплантата. Самкам мышам NOD/SCID в возрасте 6 недель подкожно вводили в верхний левый и правый бок 1 млн. клеток U87 (FAP+) и клеток PC3 (FAP-) в среде RPMI 1640 с добавлением 1% FBS. Проводили наблюдение за мышами в отношении размера опухолей и использовали для оптической или ОФЭКТ/КТ визуализации, когда размер опухоли достигал примерно 100 мм³.

Пример 2

Репрезентативные результаты

2.1. Анализ ингибирования FAP. XY-FAP-01 проявил высокую аффинность связывания с человеческим рекомбинантным FAP. Константа ингибирования фермента (K_i) для данного соединения была определена как равная 1,26 нМ.

2.2 Исследование поглощения клетками. FAP-позитивные клеточные линии показали зависимое от концентрации поглощение XY-FAP-01, тогда как FAP-негативные клеточные линии не показали достоверного связывания XY-FAP-01 при всех

концентрациях (см., например, фиг. 3А). Насыщенное связывание **XY-FAP-01** наблюдали при концентрации 25 нМ, которую затем использовали в качестве основной концентрации для всех исследований с ингибированием связывания. При предварительном блокировании с помощью FAP и специфического ингибитора DPP-IV связывание **XY-FAP-01** достоверно ингибировалось в FAP-позитивных клетках (фиг.3В). Интересно, что данный феномен не наблюдали в FAP-позитивных клеточных линиях, предварительно заблокированных только специфическим ингибитором DPP-IV. Эти результаты дополнительно подтверждают специфичность **XY-FAP-01** для FAP через DPP-IV, поскольку блокирование DPP-IV не приводило к изменению активности связывания **XY-FAP-01**.

Сходную специфичность наблюдали с радиоактивным аналогом $^{111}\text{In-XY-FAP-02}$. FAP-позитивная клеточная линия, U-87-MG, показала более 30% поглощение введенной радиоактивной дозы после инкубации, тогда как FAP-негативная клеточная линия, PC-3, имела поглощение на уровне 0,01% от введенной дозы (фиг. 3С). В совокупности, эти результаты подтверждают специфичность **XY-FAP-01** и $^{111}\text{In-XY-FAP-02}$ при участии FAP *in vitro*.

2.3 Биораспределение *ex-vivo*. Результаты по биораспределению *ex-vivo* $^{111}\text{In-XY-FAP-02}$ коррелировали с полученными данными по визуализации (фиг.4). Первоначально активность пула крови была очень высокой: более 10% ID/г через 30 мин после инъекции. По мере клиренса соединения видно, что активность пула крови достоверно снижалась через 2 ч распределения и оставалась ниже 5% ID/г через 2 ч после инъекции (фиг. 5А). Высокую активность также наблюдали в поджелудочной железе, тонком кишечнике и мочевом пузыре на 2 ч после введения. Поглощение позитивной опухолью достигало максимума через 30 мин после инъекции и оставалось между 13-11% ID/г до 6 ч. Вымывание из опухоли наблюдали через 12 ч после инъекции, при этом % ID/г снижался до уровня ниже 5%. PC-3, FAP-негативный ксенотрансплантат, имел менее чем 3,5% ID/г на все временные точки.

Совместная инъекция немеченого соединения с $^{111}\text{In-XY-FAP-02}$ приводила к достоверному блокированию поглощения меченного индикатора в ксенотрансплантаты U-87, при этом % ID/г снижался с 11,20% без блокирования до 0,27% с блокированием ($p < 0,0001$). Кроме того, блокирование немеченым соединением приводило к достоверному падению % ID/г во всех тканях, для которых большинство значений составляло менее 0,1%. Это снижение поглощения, скорее всего, связано с блокированием неспецифического связывания индикатора с нецелевыми тканями и блокированием специфического связывания FAP в ксенотрансплантатах U-87.

2.4. Флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне (NIRF) мелких животных. NIRF-визуализация **XY-FAP-01** показала специфическое поглощение индикатора в ксенотрансплантат U-87-MG уже через 30 мин после инъекции (фиг.6). Через 1 ч распределения наблюдали клиренс индикатора через мочевой пузырь с удерживаемым поглощением индикатора в FAP-позитивном ксенотрансплантате.

Поглощение индикатора сохранялось в FAP-положительном ксенотрансплантате после четырех часов распределения. Напротив, на всех временных точках визуализации не наблюдали достоверного поглощения индикатора в FAP-негативную опухоль.

Литературные ссылки

Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в описании, указывают уровень специалистов в данной области, к которой относится раскрытый здесь предмет изобретения. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие ссылки (например, веб-сайты, базы данных и т. д.), упомянутые в описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, заявка на патент, патент и другие ссылка была конкретно и индивидуально указана для включения посредством ссылки. Понятно, что, хотя в настоящем документе упоминается ряд патентных заявок, патентов и других ссылок, такая ссылка не является допущением того, что любой из этих документов является частью общих знаний в данной области техники. В случае противоречия между описанием и любой из включенных ссылок, преимущественное значение имеет описание (включая любые ее изменения, которые могут быть основаны на включенной ссылке). Стандартные принятые в данной области значения терминов используются здесь, если не указано иное. Стандартные сокращения для различных терминов используются здесь.

Allinen M., Beroukhi R., Cai L., Brennan C., Lahti-Domenici J., Huang H., Porter D., Hu M., Chin L., Richardson A, Schnitt S, Sellers WR, Polyak K. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*, 2004 Jul;6(1):17-32.

Bae S., Park C.W., Son H.K., Ju H.K., Paik D., Jeon C.J., Koh G.Y., Kim J., Kim H. Fibroblast activation protein alpha identifies mesenchymal stromal cells from human bone marrow. *Br. J. Haematol.*, 2008 Sep; 142(5):827-30.

Chen Z.Y., Wang Y.X., Lin Y., Zhang J.S., Yang F., Zhou Q.L., Liao Y.Y. Advance of molecular imaging technology and targeted imaging agent in imaging and therapy. *Biomed. Res. Int.*, 2014; 2014:819324. PMID: PMC3943245.

Coenen H.H., Elsinga P.H., Iwata R., Kilbourn M.R., Pillai M.R., Rajan M.G., Wagner H.N., Jr. Zaknun J.J. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nuclear medicine and biology*, 2010; 37:727-740.

Coenen H.H., Elsinga P.H., Iwata R., Kilbourn M.R., Pillai M.R., Rajan M.G., Wagner H.N., Jr. Zaknun J.J. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nuclear medicine and biology.*, 2010; 37:727-740. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 2012; 53:1883-1891.

Edosada C.Y., Quan C., Tran T., Pham V., Wiesmann C., Fairbrother W., Wolf B.B. Peptide substrate profiling defines fibroblast activation protein as an endopeptidase of strict Gly(2)-Pro(1)-cleaving specificity. *FEBS Lett.*, 2006 Mar 6;580(6):1581-6.

Fischer E., Chaitanya K., Wuest T. et al. Radioimmunotherapy of fibroblast activation

protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies. *Clin Cancer Res.*, 2012;18:6208-6218.

Franco O.E., Shaw A.K., Strand D.W., Hayward S.W. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev. Biol.*, 2010 Feb;21(1):33-9.

Garin-Chesa P., Old L.J., Rettig W.J. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990 Sep;87(18):7235-9. PMID: PMC54718.

Jansen K., Heirbaut L., Cheng J.D., Joossens J., Ryabtsova O., Cos P., Maes L., Lambeir A.M., De Meester I., Augustyns K., Van der Veken P. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2013 Mar 18;4(5):491-6.

Jansen K., Heirbaut L., Verkerk R., Cheng J.D., Joossens J., Cos P., Maes L., Lambeir A.M., De Meester I., Augustyns K., Van der Veken P. Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein (FAP). *J. Med. Chem.*, 2014 Apr 10;57(7):3053-74.

Kelly T. Fibroblast activation protein- α and dipeptidyl peptidase IV (CD26): cell-surface proteases that activate cell signaling and are potential targets for cancer therapy. *Drug Resist. Updat.*, 2005 Feb-Apr;8(1-2):51-8.

Kraman M., Bambrough P.J., Arnold J.N., Roberts E.W., Magiera L., Jones J.O., Gopinathan A., Tuveson D.A., Fearon D.T. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science*, 2010 Nov 5;330(6005):827-30.

Laverman P., van der Geest T., Terry S.Y., Gerrits D., Walgreen B., Helsen M.M., Nayak T.K., Freimoser-Grundschober A., Waldhauer I., Hosse R.J., Moessner E., Umana P., Klein C., Oyen W.J., Koenders M.I., Boerman O.C. Immuno-PET and Immuno-SPECT of Rheumatoid Arthritis with Radiolabeled Anti-Fibroblast Activation Protein Antibody Correlates with Severity of Arthritis. *J. Nucl. Med.*, 2015 May;56(5):778-83.

Lo P.C., Chen J., Stefflova K., Warren M.S., Navab R., Bandarchi B., Mullins S., Tsao M., Cheng J.D., Zheng G. Photodynamic molecular beacon triggered by fibroblast activation protein on cancer-associated fibroblasts for diagnosis and treatment of epithelial cancers. *J. Med. Chem.*, 2009 Jan 22;52(2):358-68.

Poplawski S.E., Lai J.H., Li Y., Jin Z., Liu Y., Wu W., Wu Y., Zhou Y., Sudmeier J.L., Sanford D.G., Bachovchin W.W. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J. Med. Chem.*, 2013 May 9;56(9):3467-77.

Reilly R.M., Lam K., Chan C., Levine M. Advancing Novel Molecular Imaging Agents from Preclinical Studies to First-in-Humans Phase I Clinical Trials in Academia-A Roadmap for Overcoming Perceived Barriers. *Bioconjugate chemistry*, 2015; 26:625-632.

Rettig W.J., Garin-Chesa P., Healey J.H., Su S.L., Ozer H.L., Schwab M., Albino A.P., Old L.J. Regulation and heteromeric structure of the fibroblast activation protein in normal and transformed cells of mesenchymal and neuroectodermal origin *Cancer Res.*, 1993 Jul 15;53(14):3327-35.

Ryabtsova O., Jansen K., Van Goethem S., Joossens J., Cheng J.D., Lambeir A.M., De Meester I., Augustyns K., Van der Veken P. Acylated Gly-(2-cyano)pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP)-selectivity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012 May 15;22(10):3412-7.

Scanlan M.J., Raj B.K., Calvo B., Garin-Chesa P., Sanz-Moncasi M.P., Healey J.H., Old L.J., Rettig W.J. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994 Jun 7;91(12):5657-61.

Scott A.M., Wiseman G., Welt S., Adjei A., Lee F.T., Hopkins W., Divgi C.R., Hanson L.H., Mitchell P., Gansen D.N., Larson S.M., Ingle J.N., Hoffman E.W., Tanswell P., Ritter G., Cohen L.S., Bette P., Arvay L., Amelsberg A., Vlock D., Rettig W.J., Old L.J. A Phase I dose-escalation study of sibtrotuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer. *Clin Cancer Res.*, 2003 May;9(5):1639-47.

Tsai T.Y., Yeh T.K., Chen X., Hsu T., Jao Y.C., Huang C.H., Song J.S., Huang Y.C., Chien C.H., Chiu J.H., Yen S.C., Tang H.K., Chao Y.S., Jiaang W.T. Substituted 4-carboxymethylpyroglutamic acid diamides as potent and selective inhibitors of fibroblast activation protein. *J. Med. Chem.*, 2010 Sep 23;53(18):6572-83.

Tuxhorn J.A., Ayala G.E., Smith M.J., Smith V.C., Dang T.D., Rowley D.R. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res.*, 2002 Sep;8(9):2912-23.

Welt S., Divgi C.R., Scott A.M., Garin-Chesa P., Finn R.D., Graham M., Carswell E.A., Cohen A., Larson S.M., Old L.J. et al, Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J. Clin. Oncol.*, 1994 Jun;12(6):1193-203.

Youn H., Hong K. In vivo noninvasive small animal molecular imaging. *Osong Public Health Res Perspect.*, 2012; 3:48-59. PMID: PMC3738683.

Yu D.M., Yao T.W., Chowdhury S., Nadvi N.A., Osborne B., Church W.B., McCaughan G.W., Gorrell M.D. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. *FEBS J.*, 2010 Mar;277(5):1126-44.

Публикация заявки на патент США US2014/0357650 на новые ингибиторы FAP, Jansen et al., опубликованная 4 декабря 2014.

Патент США № 9346814 на новые ингибиторы FAP, Jansen et al., выданный 24 мая 2016.

PCT международная публикация заявки WO 2013/107820 на новые ингибиторы FAP, Jansen et al., опубликованная 25 июля 2013.

Несмотря на то, что вышеуказанный предмет изобретения был описан в некоторых деталях посредством иллюстрации и примеров для ясности понимания, специалистам в данной области техники будет понятно, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



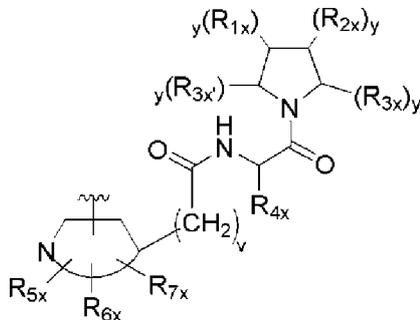
где:

A представляет нацеливающую на FAP-α группу;

B представляет любую оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации, ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии; и

L представляет линкер, имеющий бифункциональные свойства, адаптированный для образования химической связи с B и A.

2. Соединение по п.1, где A представляет нацеливающую на FAP-α группу, имеющую структуру:



где каждый y независимо представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

R_{1x}, R_{2x} и R_{3x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, атома галогена, C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила и -S-C₁₋₆алкила;

R_{3x} выбран из группы, состоящей из H, -CN, -B(OH)₂, -C(O)алкила, -C(O)арила-, -C=C-C(O)арила, -C=C-S(O)₂арила, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂ и 5-тетразолила;

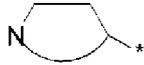
R_{4x} является H;

R_{5x}, R_{6x} и R_{7x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, -OH, оксо, атома галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -S-C₁₋₆алкила, -NR_{8x}R_{9x}, -OR_{12x}, -Het₂ и -Ar₂; где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из -OH и атома галогена;

R_{8x}, R_{9x} и R_{12x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, -OH, атома галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -S-C₁₋₆алкила и -Ar₃;

R_{10x}, R_{11x}, R_{13x} и R_{14x} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, -OH, атома галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила и -S-C₁₋₆алкила; Ar₁, Ar₂ и Ar₃ каждый независимо представляет 5- или 6-членный ароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где каждый из Ar₁, Ar₂ и Ar₃ необязательно и независимо замещен 1-3 заместителями, выбранными из -NR_{10x}R_{11x}, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила и -S-C₁₋₆алкила;

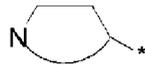
Het₂ представляет 5- или 6-членный неароматический моноцикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; где Het₂ необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из -NR_{13x}R_{14x}, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила и -S-C₁₋₆алкила; v равно 0, 1, 2 или 3; и

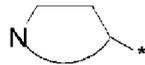


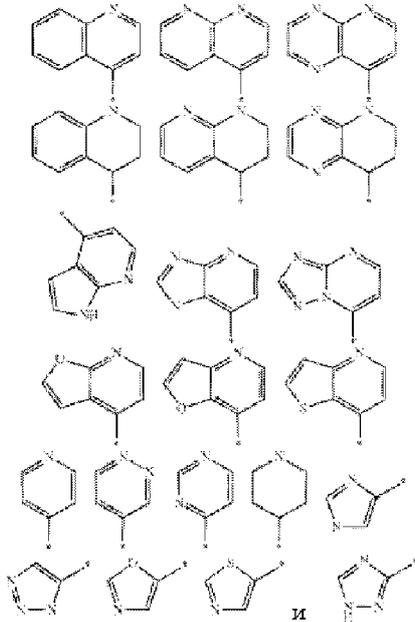
представляет 5-10-членный N-содержащий ароматический или неароматический моно- или бициклический гетероцикл, где указанный гетероцикл необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S;

где  обозначает точку присоединения лиганда, связывающего FAP-α, к линкеру L или репортерной группе B, где точка присоединения может иметь место через любой из атомов углерода 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла;

и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

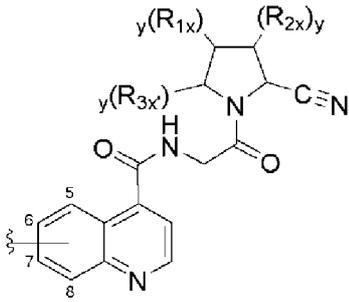


3. Соединение по п.2, где  выбран из группы, состоящей из:



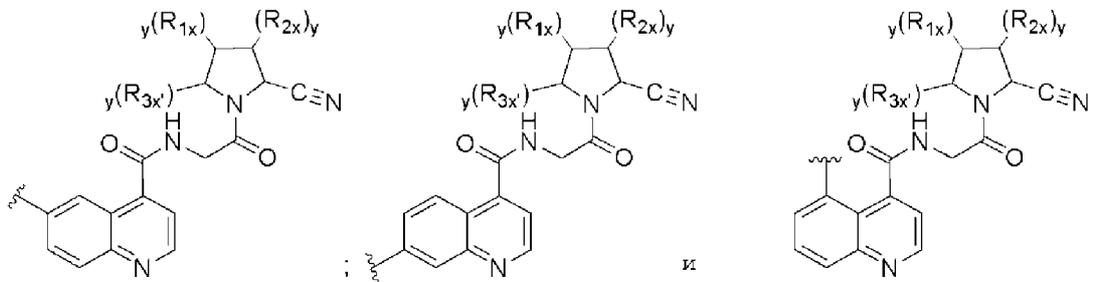
где * обозначает точку присоединения 5-10-членного N-содержащего ароматического или неароматического моно- или бициклического гетероцикла к -(CH₂)_v-.

4. Соединение по п.2, где A представляет нацеливающую на FAP-α группу, имеющую структуру:

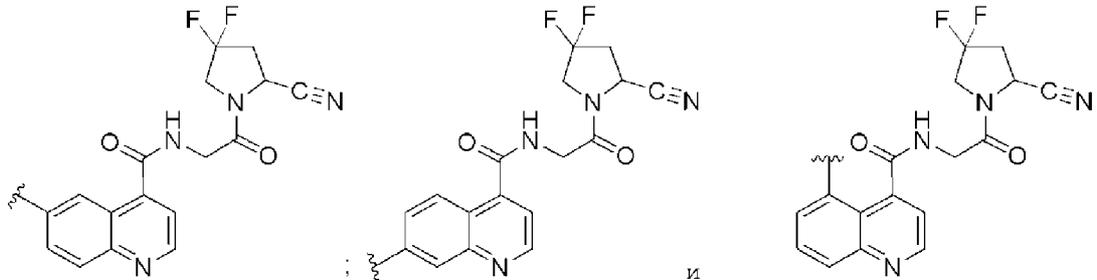


где  обозначает точку присоединения лиганда, связывающего FAP- α , к линкеру L или репортерной группе В, где точка присоединения может иметь место через любой из атомов углерода 5, 6, 7 или 8 его хинолинильного кольца; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п.4, где А выбрана из группы, состоящей из:

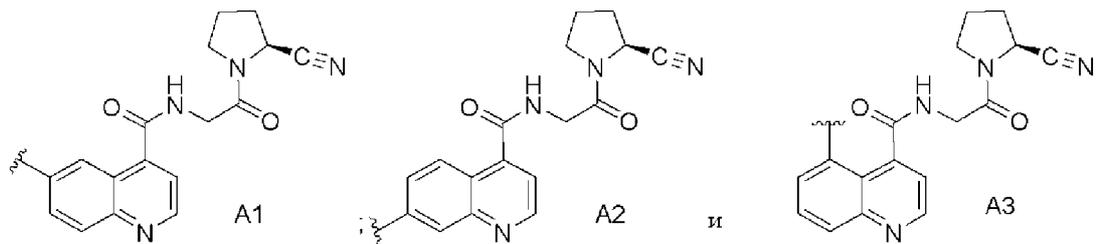


6. Соединение по п.5, где А выбрана из группы, состоящей из:

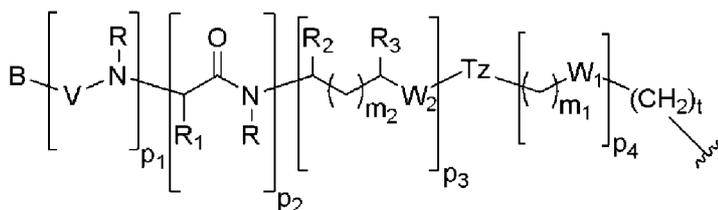


и ее стереоизомеры.

7. Соединение по п.5, где А выбрана из группы, состоящей из:



8. Соединение по любому из пп.1-7, где L и В выбраны из группы, состоящей из (a), (b), (c) или (d):



(a)

где:

p_1 , p_2 , p_3 и p_4 , могут находиться в любом порядке;

t представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

p_1 , p_3 и p_4 каждый независимо равен 0 или 1;

p_2 представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3, и когда p_2 равно 2 или 3, то каждый R_1 является одинаковым или разным;

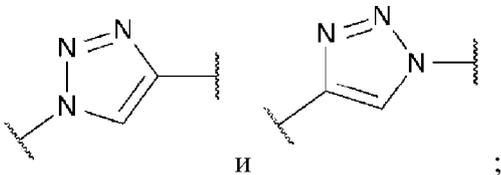
m_1 и m_2 каждый представляет целое число, независимо выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

W_1 выбран из группы, состоящей из связи, $-S-$, $-C(=O)-NR-$ и $-NR-C(=O)-$;

W_2 выбран из группы, состоящей из связи, $-S-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=O)-NR-$, $-C(O)-$, $-NRC(O)-$, $-NR'C(O)NR-$, $-NRC(S)NR'_2-$, $-NRC(O)O-$, $-OC(O)NR-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NR-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-(O-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_q-$ и $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-O)_q-$, где q выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

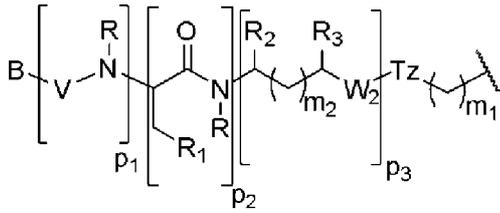
каждый R или R' независимо представляет H , алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил и $-OR_4$, где R_4 выбран из группы, состоящей из H , алкила, замещенного алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила, где q имеет значения, определенные выше;

T_z представляет триазольную группу, которая может присутствовать или отсутствовать и, если она присутствует, то выбрана из группы, состоящей из:



каждый R_1 независимо представляет H , C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} арил, $-(\text{CH}_2)_q-C_3-C_{12}$ арил, $-C_4-C_{16}$ алкиларил или $-(\text{CH}_2)_q-C_4-C_{16}$ алкиларил; R_2 и R_3 каждый независимо представляет H и $-\text{CO}_2R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} арила и C_4-C_{16} алкиларила, где, когда один из R_2 или R_3 представляет CO_2R_5 , то тогда другой представляет H ;

V выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(S)-$ и $-OC(O)-$;



(b)

где p_1 , p_2 , p_3 , m_1 , m_2 , q , t , T_z , W_2 , R , R_1 , R_2 , R_3 и V имеют значения, определенные выше;

(c) $-L_1-$, $-L_2-L_3-$ и $-L_1-L_2-L_3-$, где:

L_1 представляет $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_q-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_q-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-$;

L_2 представляет $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{COOR}_5)-\text{NR}-$; и

L_3 представляет $-(\text{O}=\text{C})-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-$;

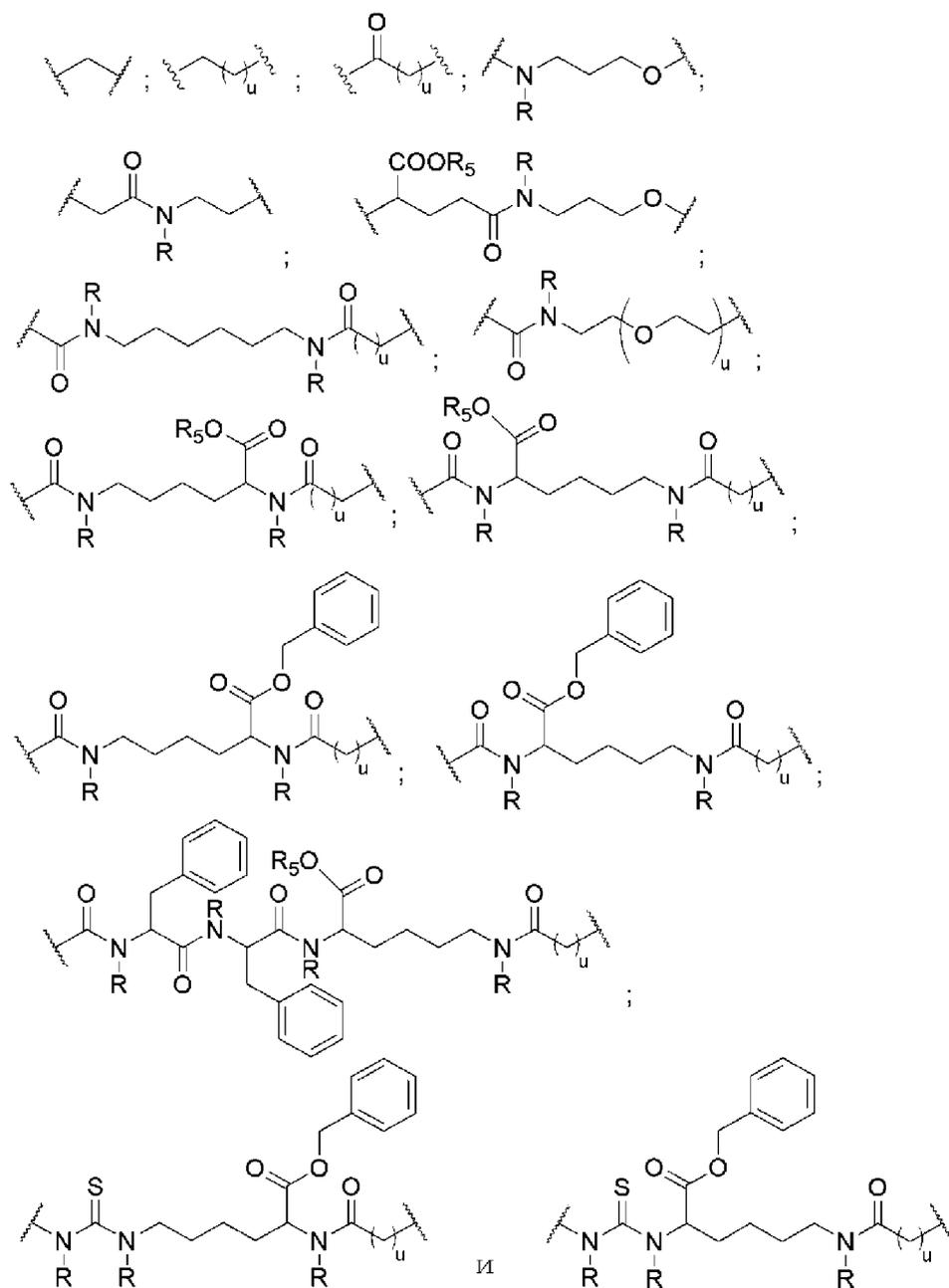
где каждый q независимо представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и R и R_5 имеют значения, определенные выше;

(d) $\text{B}-(\text{CR}_6\text{H})_q-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ или $\text{B}-\text{NR}-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$;

где каждый q и R имеют значения, определенные выше; и R_6 представляет H или $-\text{COOR}_5$; и

B представляет любую оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации, ОФЭКТ-визуализации или радиотерапии; и его стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли.

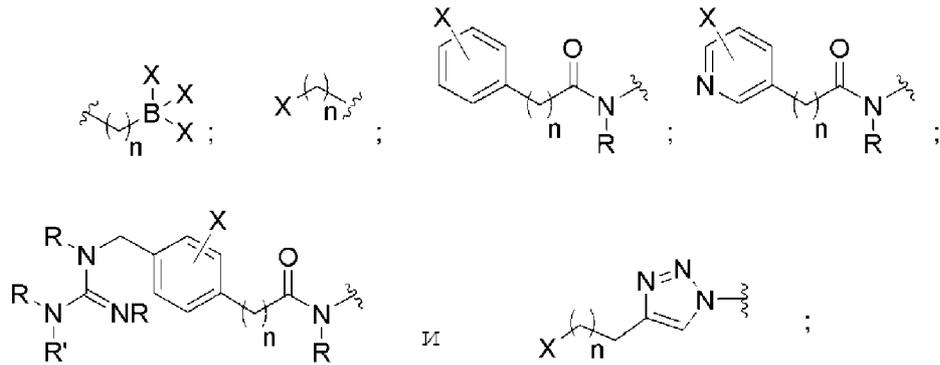
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где L выбран из группы, состоящей из:



где u представляет целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8; и R и R_5 имеют значения, определенные выше.

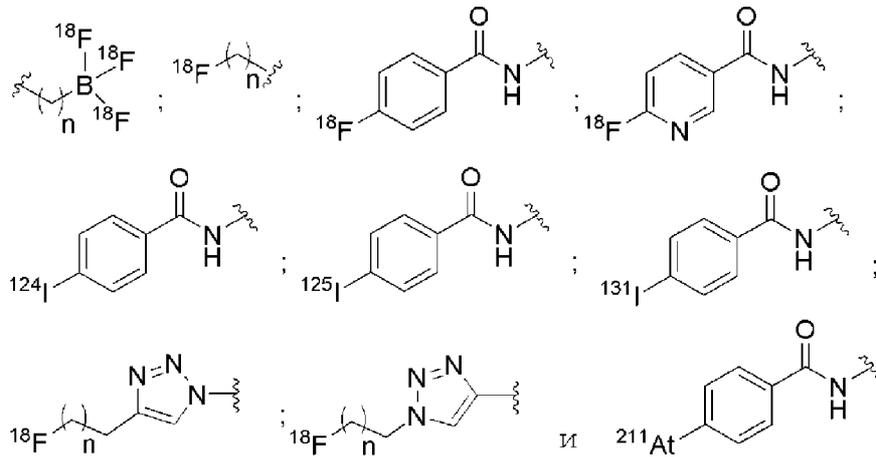
10. Соединение по любому из пп.1-9, где V представляет радиоактивно меченную простетическую группу, содержащую радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I и ^{211}At .

11. Соединение по п.10, где радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:



где каждый X независимо представляет радиоизотоп, выбранный из группы, состоящей из ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I и ^{211}At ; каждый R и R' имеет значения, определенные выше; и каждый n независимо представляет целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

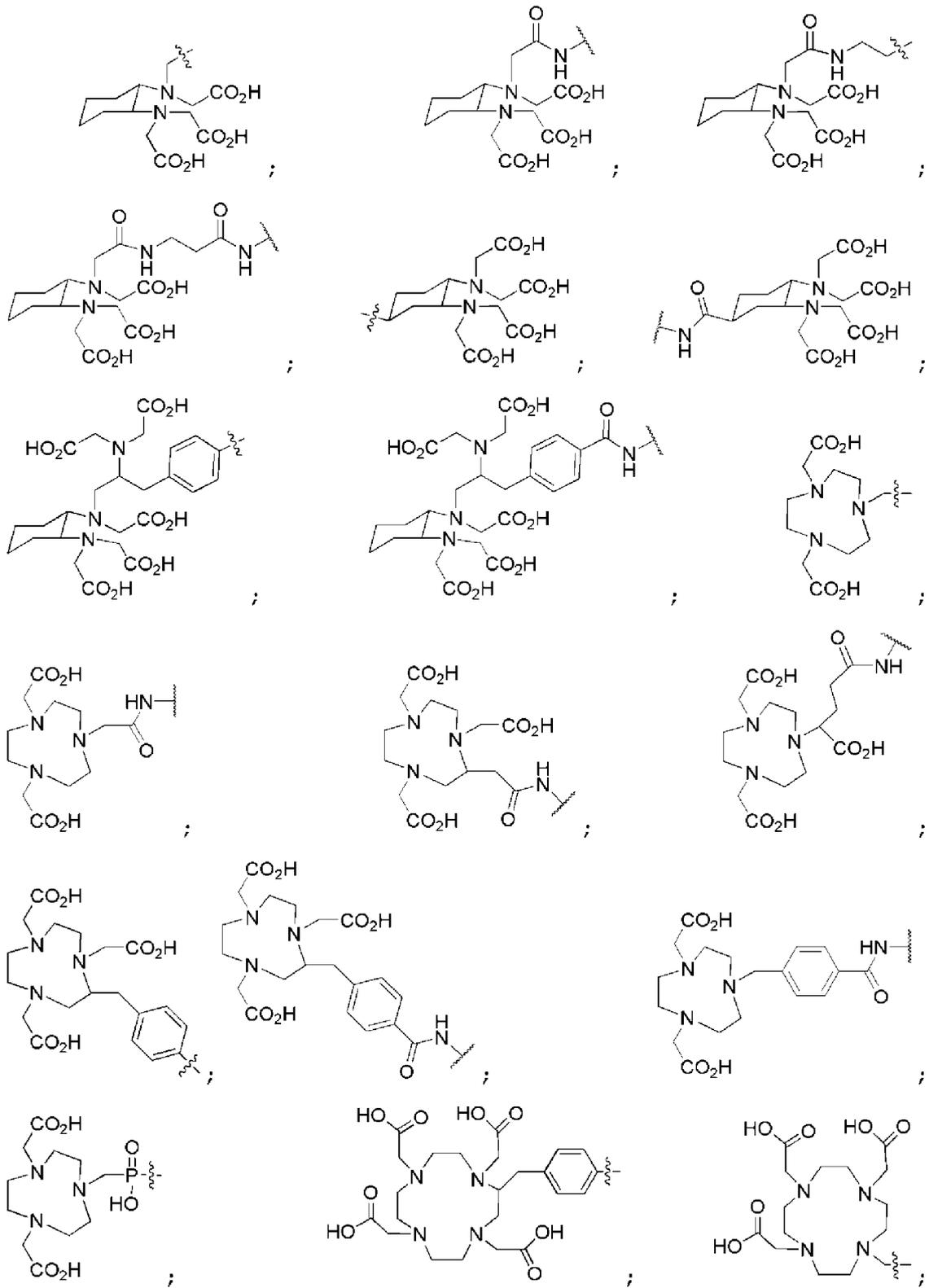
12. Соединения по п.11, где радиоактивно меченная простетическая группа выбрана из группы, состоящей из:

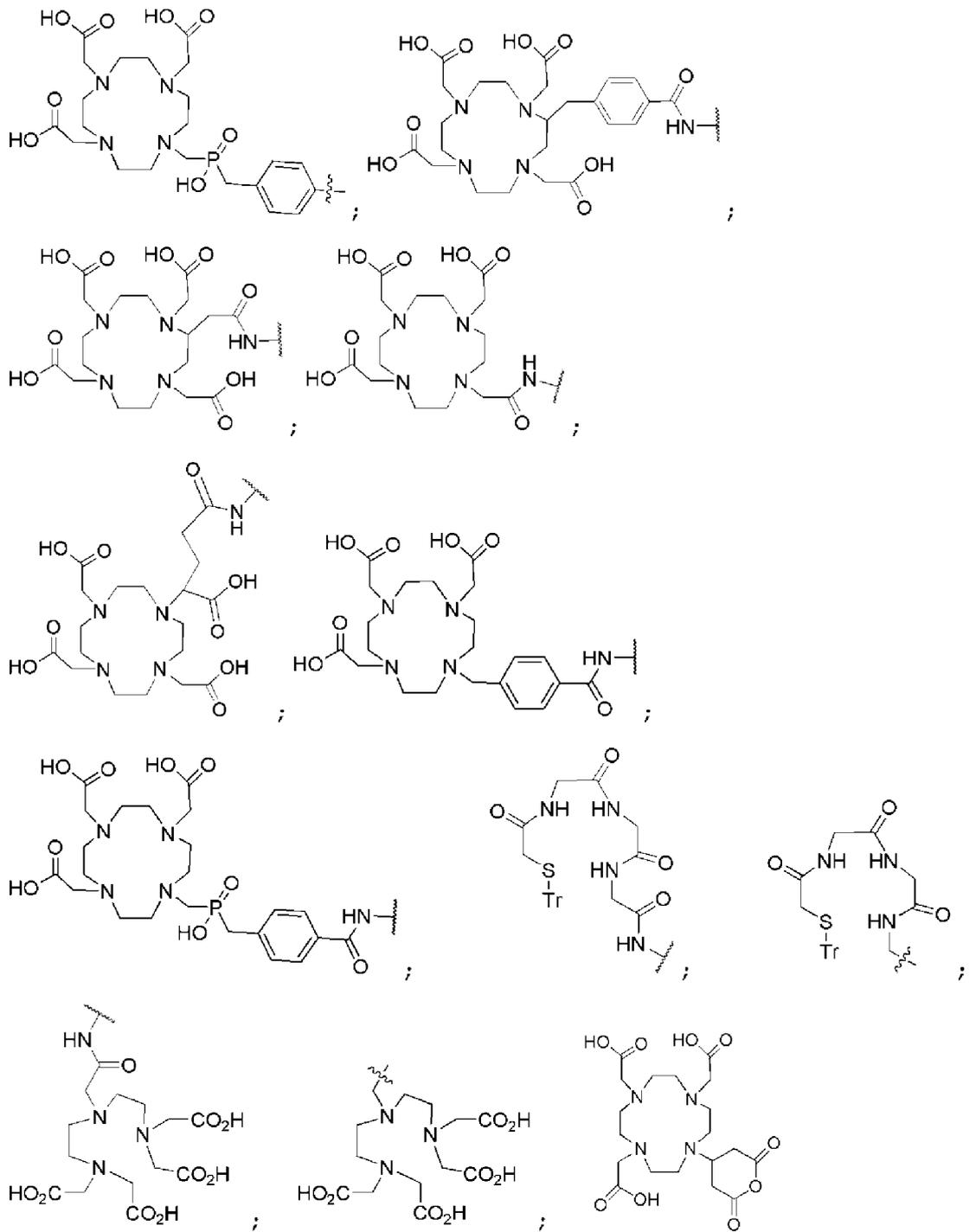


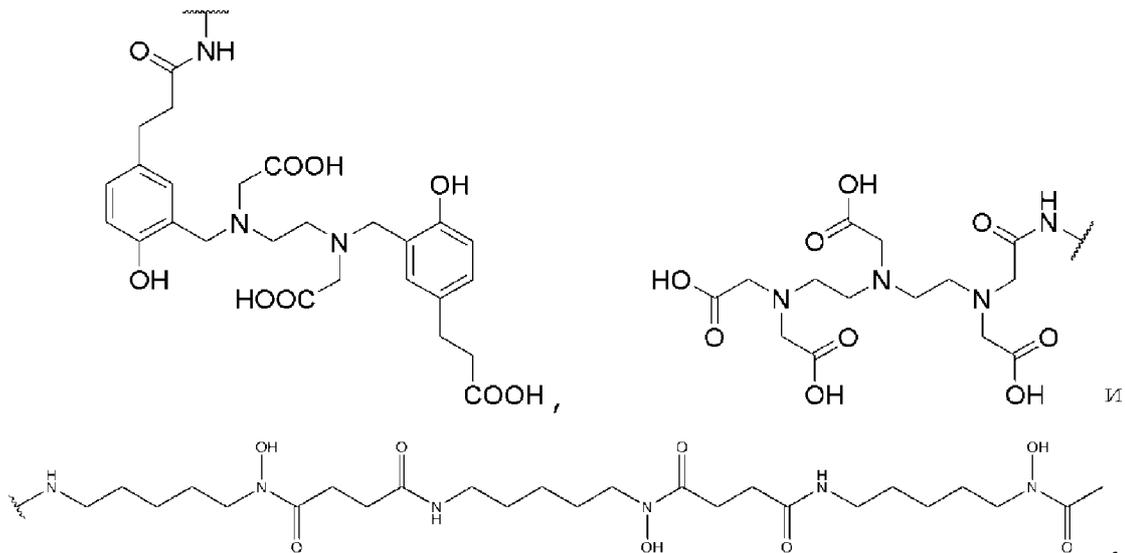
13. Соединение по любому из пп.1-9, где В включает хелатообразующий агент.

14. Соединение по п.13, где хелатообразующий агент выбран из группы, состоящей

из:





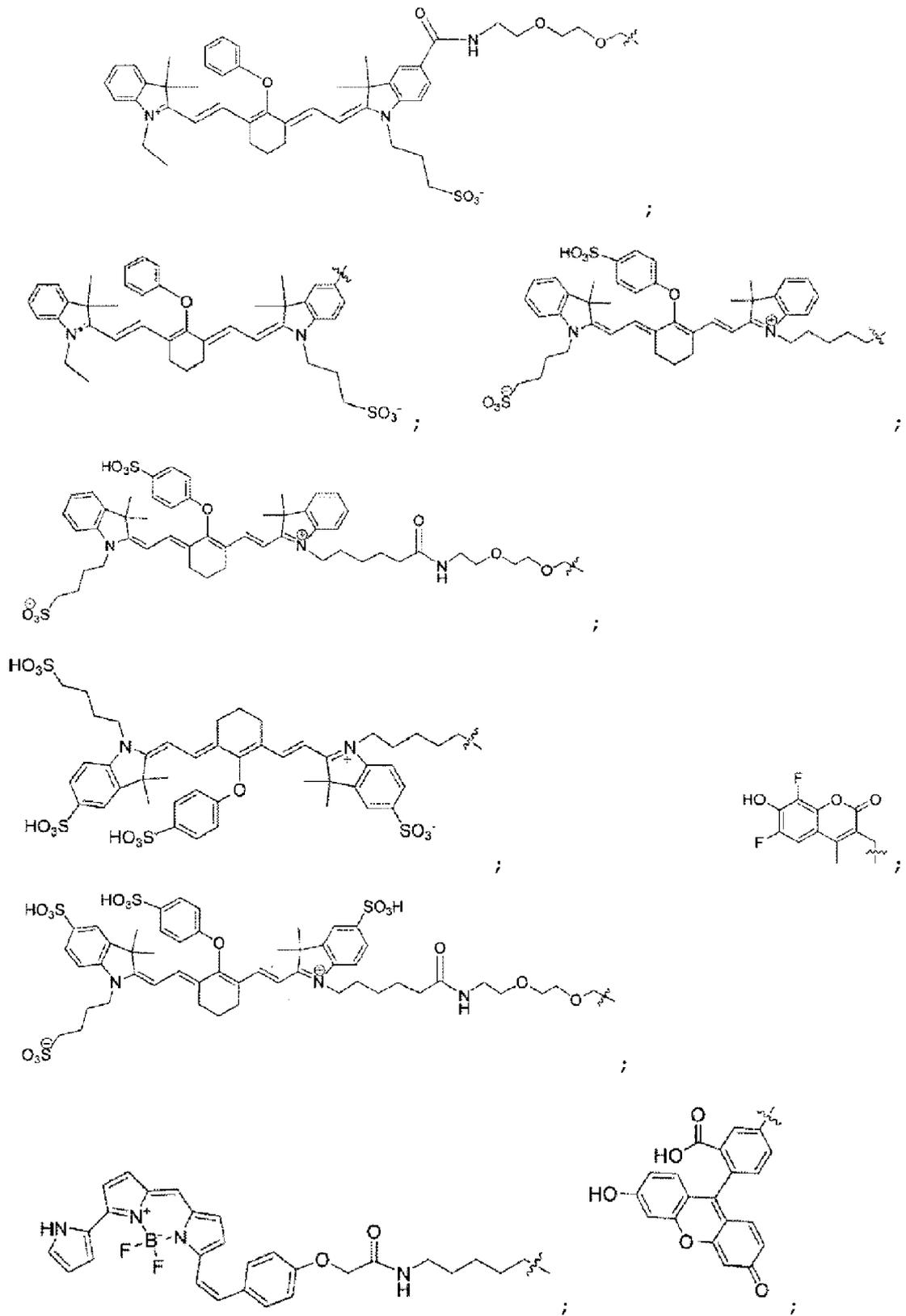


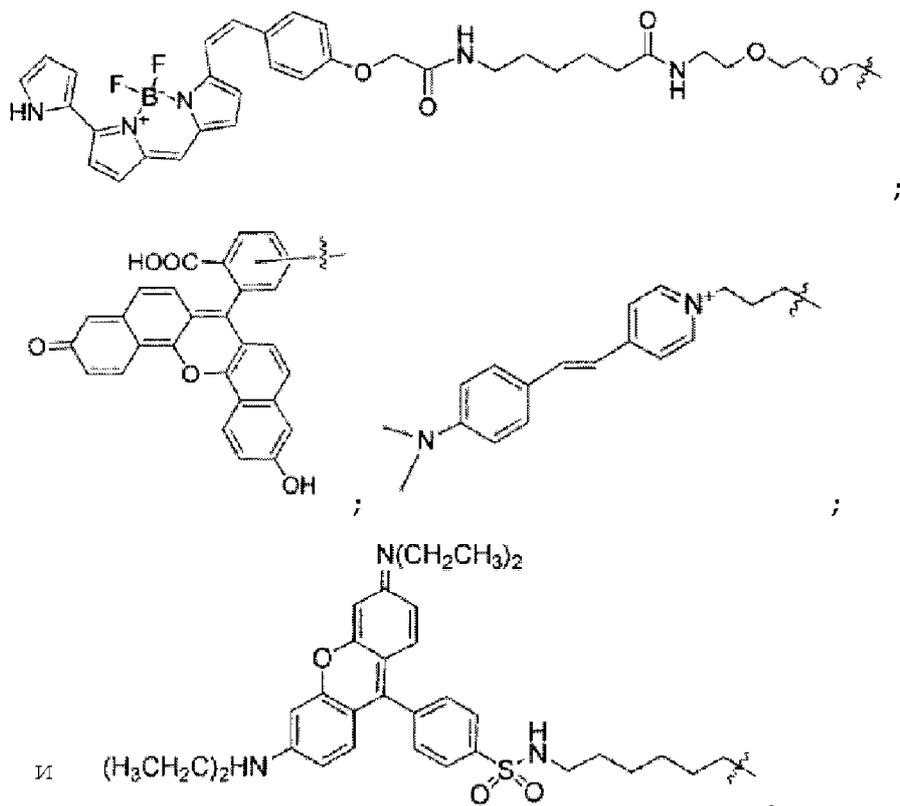
15. Соединение по любому из пп.1-9, где В включает оптический краситель.

16. Соединение по п.15, где оптический краситель включает флуоресцентный краситель.

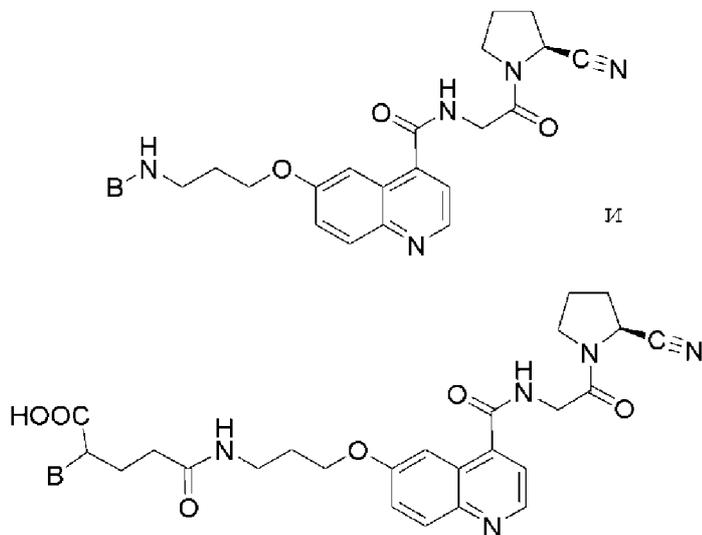
17. Соединение по п.16, где флуоресцентный краситель выбран из группы, состоящей из карбоцианина, индокарбоцианина, оксакарбоцианина, тиакарбоцианина и мероцианина, полиметина, кумарина, родамина, ксантена, флуоресцеина, бордипиррометана (BODIPY), Cy5, Cy5.5, Cy7, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, AlexaFluor660, AlexaFluor680, AlexaFluor700, AlexaFluor750, AlexaFluor790, Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780, DyLight547, Dylight647, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750, IRDye 800CW, IRDye 800RS, IRDye 700DX, ADS780WS, ADS830WS и ADS832WS.

18. Соединение по п.15, где оптический краситель выбран из группы, состоящей из:

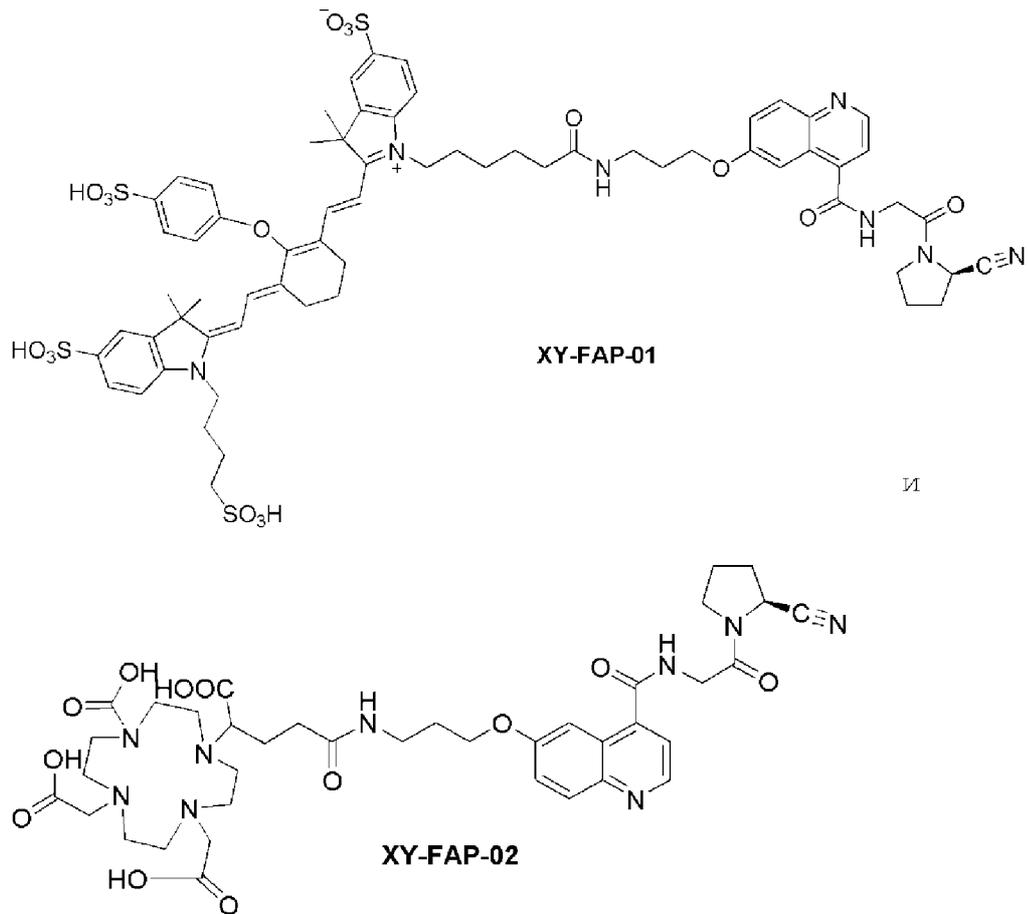




19. Соединение по пп.1-9, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



20. Соединение по п.19, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-20.

22. Композиция по п.21, дополнительно включающая один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или адъювантов.

23. Способ визуализации заболевания или расстройства, связанного с фибробласт-активирующим белком- α (FAP- α), где способ включает введение субъекту соединения по любому из пп.1-20 или фармацевтической композиции по п.21, где соединение формулы (I) содержит оптическую или радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для оптической визуализации, ПЭТ-визуализации или ОФЭКТ-визуализации; и получение изображения.

24. Способ ингибирования фибробласт-активирующего белка- α (FAP- α), где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-20 или фармацевтической композиции по п.21.

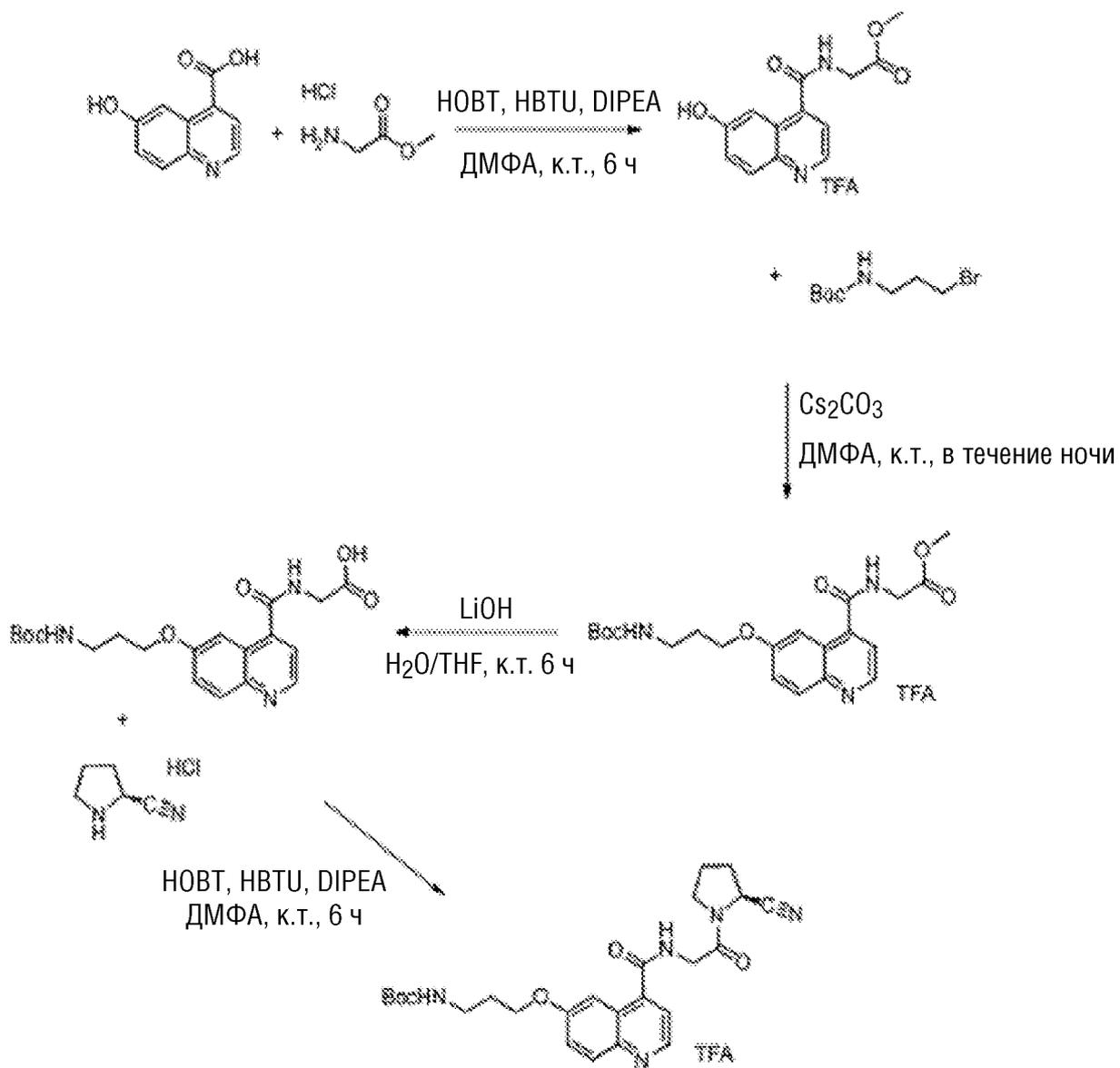
25. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с фибробласт-активирующим белком- α (FAP- α), где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в его лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-20 или фармацевтической композиции по п.21, где соединение формулы (I) содержит радиоактивно меченную функциональную группу, подходящую для радиотерапии.

26. Способ по п.25, где (FAP- α)-связанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания; заболеваний,

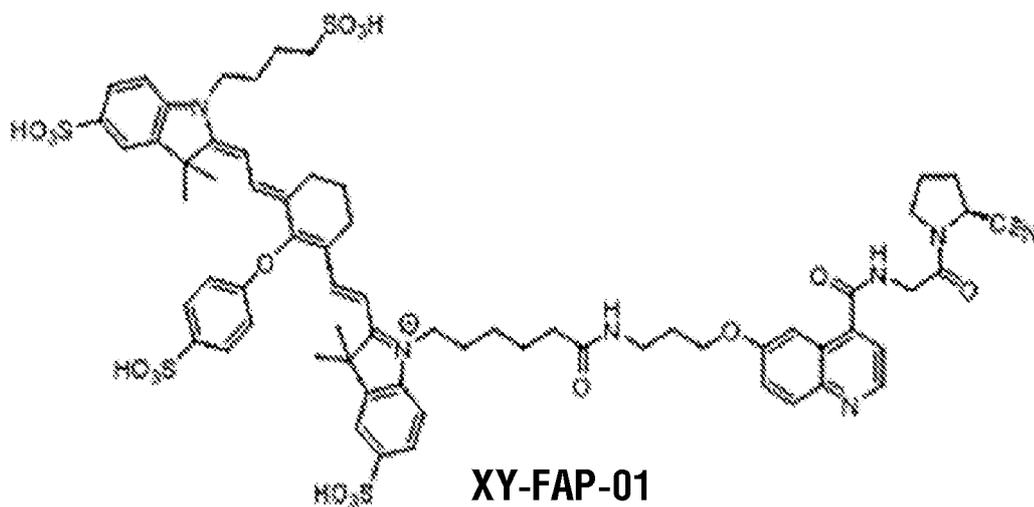
характеризующихся ремоделированием ткани и/или хроническим воспалением; расстройств, связанных с эндокринологической дисфункцией; и нарушения свертываемости крови.

27. Способ по п.26, где пролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака яичника, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака почки, рака легкого, меланомы, фибросаркомы, саркомы костей и соединительной ткани, почечно-клеточного рака, гигантоклеточной опухоли, плоскоклеточного рака и аденокарциномы.

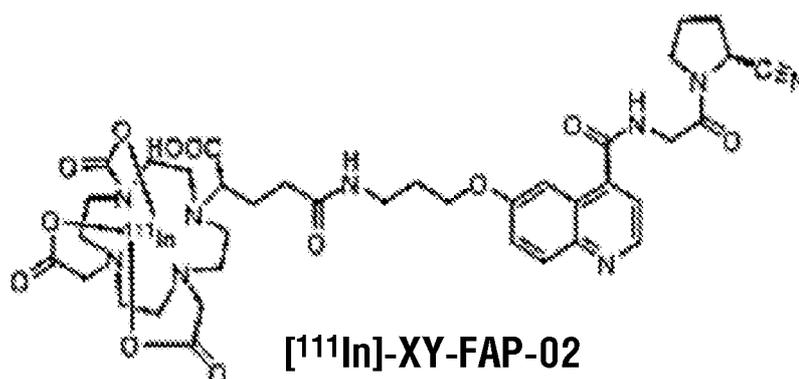
ФИГ.1А



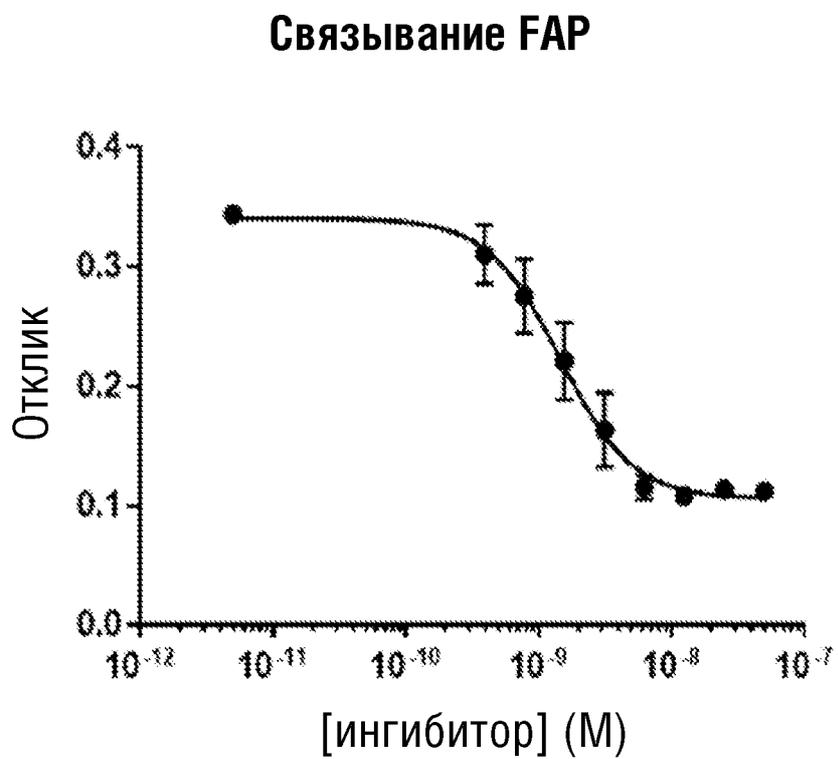
ФИГ.1В



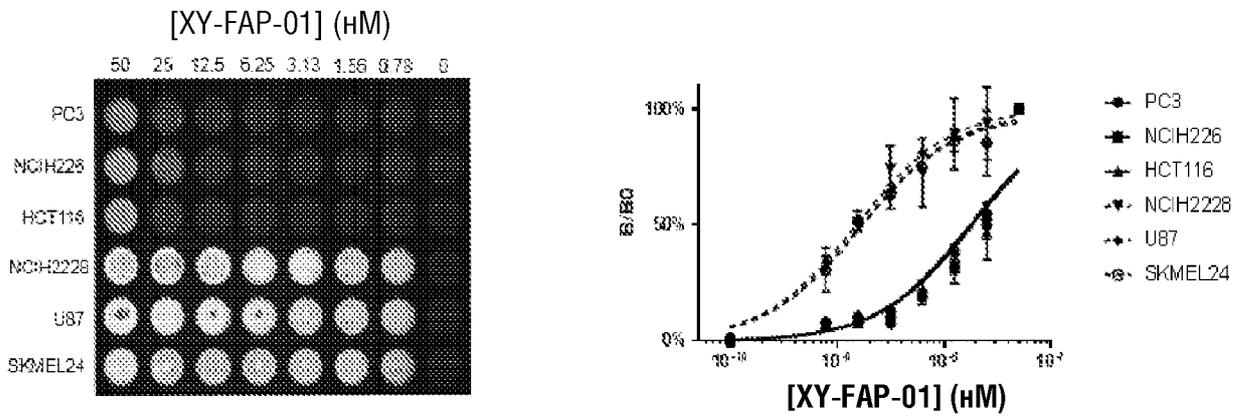
ФИГ.1С



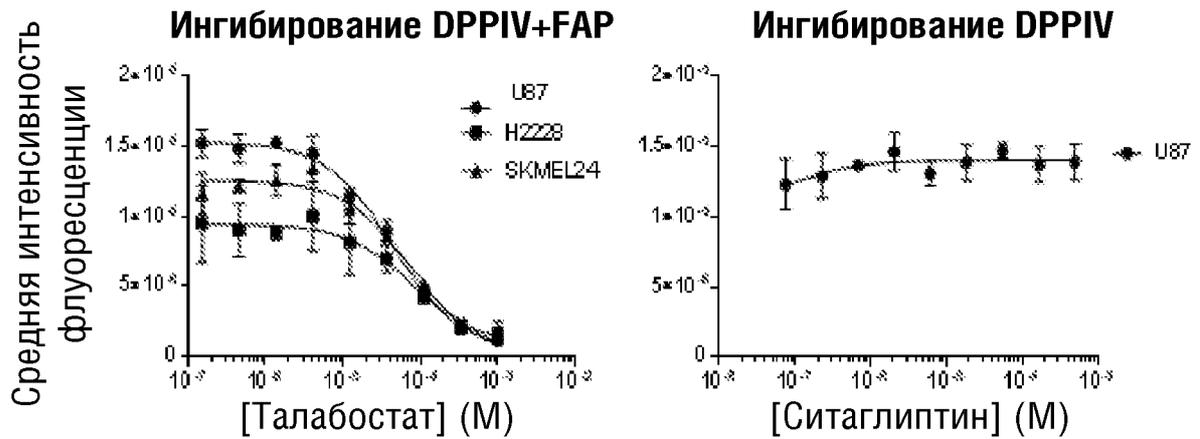
ФИГ.2



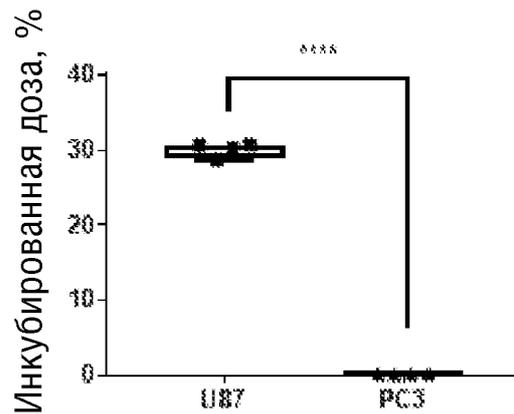
ФИГ.3А



ФИГ.3В



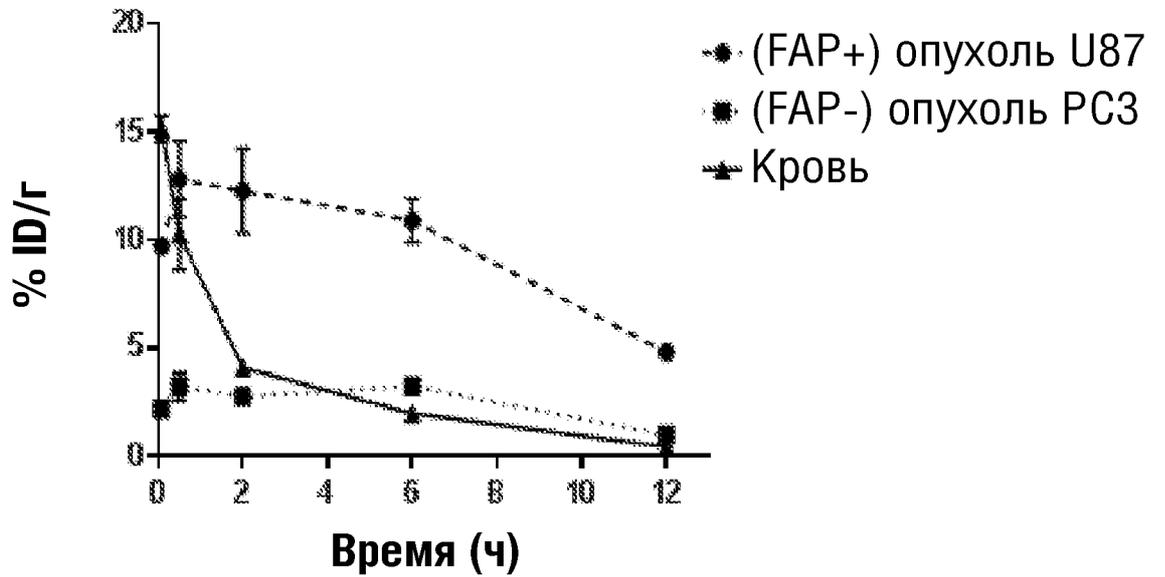
ФИГ.3С



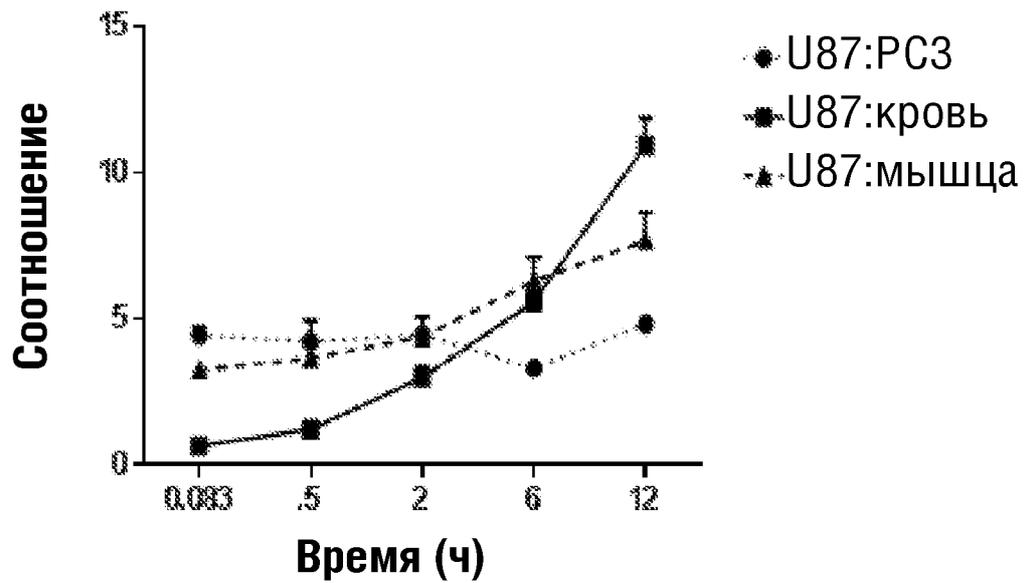
ФИГ.4

	5 мин (n=3)	0.5 ч (n=4)	2 ч (n=3)	6 ч (n=4)	6 ч - блокирование (n=4)	12 ч (n=4)
кровь	15.13 ± 0.62	10.64 ± 1.54	4.10 ± 0.39	2.01 ± 0.18	0.02 ± 0.001	0.42 ± 0.04
сердце	6.68 ± 0.99	4.98 ± 0.71	2.61 ± 0.09	1.07 ± 0.09	0.02 ± 0.002	0.46 ± 0.04
легкие	6.99 ± 1.37	5.60 ± 0.89	2.59 ± 0.32	1.36 ± 0.13	0.04 ± 0.005	0.39 ± 0.03
печень	6.32 ± 0.77	4.90 ± 0.59	2.58 ± 0.09	2.51 ± 0.09	0.33 ± 0.058	1.66 ± 0.22
желудок	3.28 ± 0.46	2.62 ± 0.20	1.69 ± 0.14	1.19 ± 0.15	0.06 ± 0.032	0.34 ± 0.05
поджелудочная железа	14.54 ± 1.66	12.14 ± 2.85	8.11 ± 0.34	3.28 ± 0.27	0.03 ± 0.005	1.15 ± 0.52
селезенка	2.93 ± 0.25	2.48 ± 0.47	1.77 ± 0.27	1.54 ± 0.19	0.06 ± 0.008	1.10 ± 0.13
жир	0.74 ± 0.09	0.73 ± 0.13	0.61 ± 0.19	0.45 ± 0.16	0.02 ± 0.017	0.15 ± 0.08
почка	4.60 ± 0.57	3.56 ± 0.18	1.95 ± 0.06	1.79 ± 0.21	1.16 ± 0.158	0.73 ± 0.05
тонкий кишечник	8.80 ± 1.97	8.41 ± 1.35	3.64 ± 0.45	1.66 ± 0.22	0.09 ± 0.052	0.76 ± 0.14
толстый кишечник	4.67 ± 0.42	4.57 ± 0.57	2.98 ± 0.27	1.97 ± 0.47	0.36 ± 0.342	0.55 ± 0.04
мочевой пузырь	2.96 ± 0.95	13.60 ± 8.80	8.94 ± 6.48	3.41 ± 0.84	1.04 ± 0.466	2.26 ± 0.57
мышца	3.00 ± 0.22	3.53 ± 0.16	2.80 ± 0.07	1.79 ± 0.15	0.02 ± 0.005	0.60 ± 0.03
бедренная кость	4.76 ± 0.12	5.83 ± 0.72	4.95 ± 0.60	3.91 ± 0.70	0.08 ± 0.021	1.38 ± 0.20
U87	9.71 ± 0.24 ^a	12.89 ± 1.45 ^a	12.28 ± 1.95 ^a	11.20 ± 1.03 ^a	0.27 ± 0.019 ^b	4.57 ± 0.54 ^b
PC3	2.20 ± 0.20	3.10 ± 0.57	2.75 ± 0.11	3.40 ± 0.34	0.11 ± 0.024 ^c	0.95 ± 0.06
U87:PC3	4.43 ± 0.31	4.23 ± 0.72	4.46 ± 0.62	3.30 ± 0.14	2.61 ± 0.440	4.82 ± 0.28
U87:кровь	0.64 ± 0.04	1.22 ± 0.07	3.00 ± 0.38	5.58 ± 0.36	18.07 ± 1.197	10.94 ± 0.93
U87:мышца	3.25 ± 0.26	3.66 ± 0.44	4.38 ± 0.66	6.29 ± 0.82	11.81 ± 2.086	7.68 ± 0.97

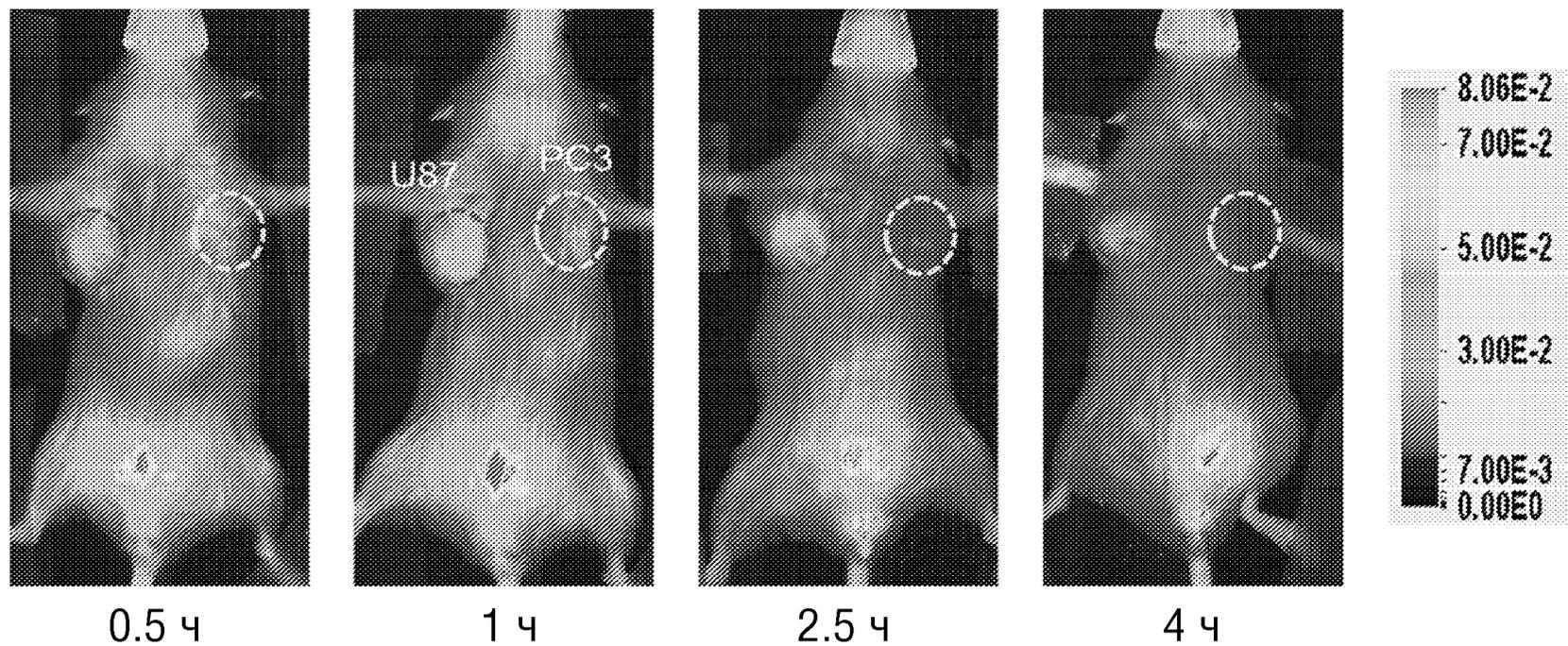
ФИГ.5А



ФИГ.5В



ФИГ.6



ФИГ.7



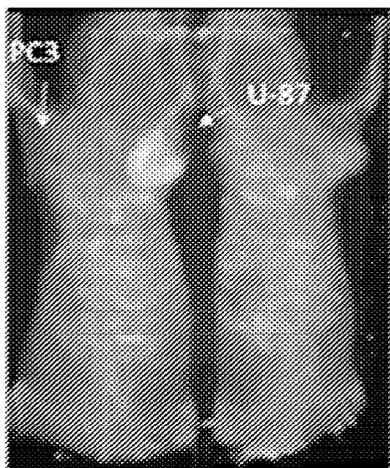
30 МИН

2 Ч

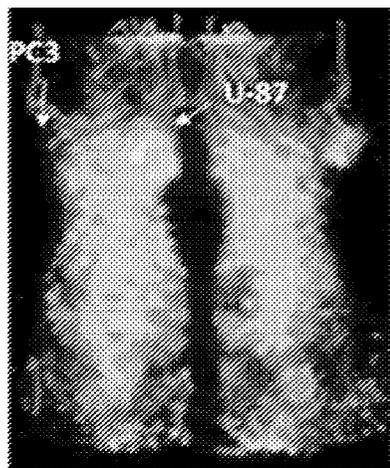
6 Ч

24 Ч

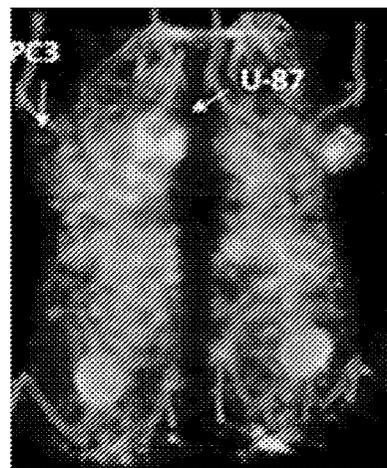
ФИГ.8



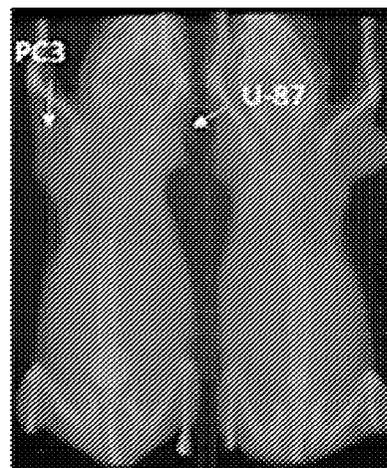
30 МИН



2 Ч



6 Ч



12 Ч