

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091876** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2020.12.10

(51) Int. Cl. *C07D 257/02* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*A61K 51/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.02.06

---

(54) **НАЦЕЛЕННЫЕ НА PSMA РАДИОГАЛОГЕНИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ  
МОЧЕВИНЫ-ПОЛИАМИНОКАРБОКСИЛАТОВ ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ РАКА**

---

(31) 62/626,993

(72) Изобретатель:

(32) 2018.02.06

**Помпер Мартин Г., Миз Ронни К.,**

(33) US

**Кумар Вивек, Рэй Сенджита,**

(86) PCT/US2019/016821

**Залутски Майкл, Ваидьянатан**

(87) WO 2019/157037 2019.08.15

**Ганесан (US)**

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС  
ЮНИВЕРСИТИ; ДЬЮК  
ЮНИВЕРСИТИ (US)**

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Описаны низкомолекулярные радиогалогенированные ингибиторы PSMA и их комплексы металлов и их применение в радиовизуализации и радиотерапии для лечения связанных с PSMA заболеваний, включая рак предстательной железы. Также описана комбинация низкомолекулярных радиогалогенированных ингибиторов PSMA с конкурирующим PSMA лигандом для снижения накопления радиогалогенированного ингибитора PSMA вне мишени.

**A1**

**202091876**

**202091876**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

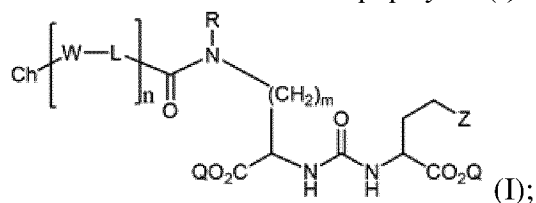
2420-564779EA/032

### НАЦЕЛЕННЫЕ НА PSMA РАДИОГАЛОГЕНИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕВИНЫ-ПОЛИАМИНОКАРБОКСИЛАТОВ ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ РАКА УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

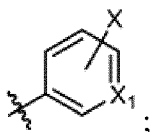
Рак предстательной железы является ведущим видом рака среди населения США и второй по значимости причиной смерти от рака у мужчин. Терапия местнораспространенного заболевания остается спорной, и появляется все больше разнородных вариантов. В настоящее время разрабатываются высокочувствительные низкомолекулярные агенты визуализации рака предстательной железы, использующие простатспецифический мембранный антиген (PSMA) в качестве мишени. PSMA является маркером андрогеннезависимого заболевания, который также экспрессируется на солидной (непростатической) опухолевой неоваскуляризации. Агенты визуализации на основе PSMA известны в данной области, однако радиотерапевтические агенты на основе PSMA могут проявлять нежелательные побочные эффекты, такие как нефротоксичность и сухость во рту.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения представляет собой соединение формулы (I):



где: Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ; Q представляет собой H или защитную группу; m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5; R независимо представляет собой H или  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ; при этом  $\text{R}^1$  представляет собой:

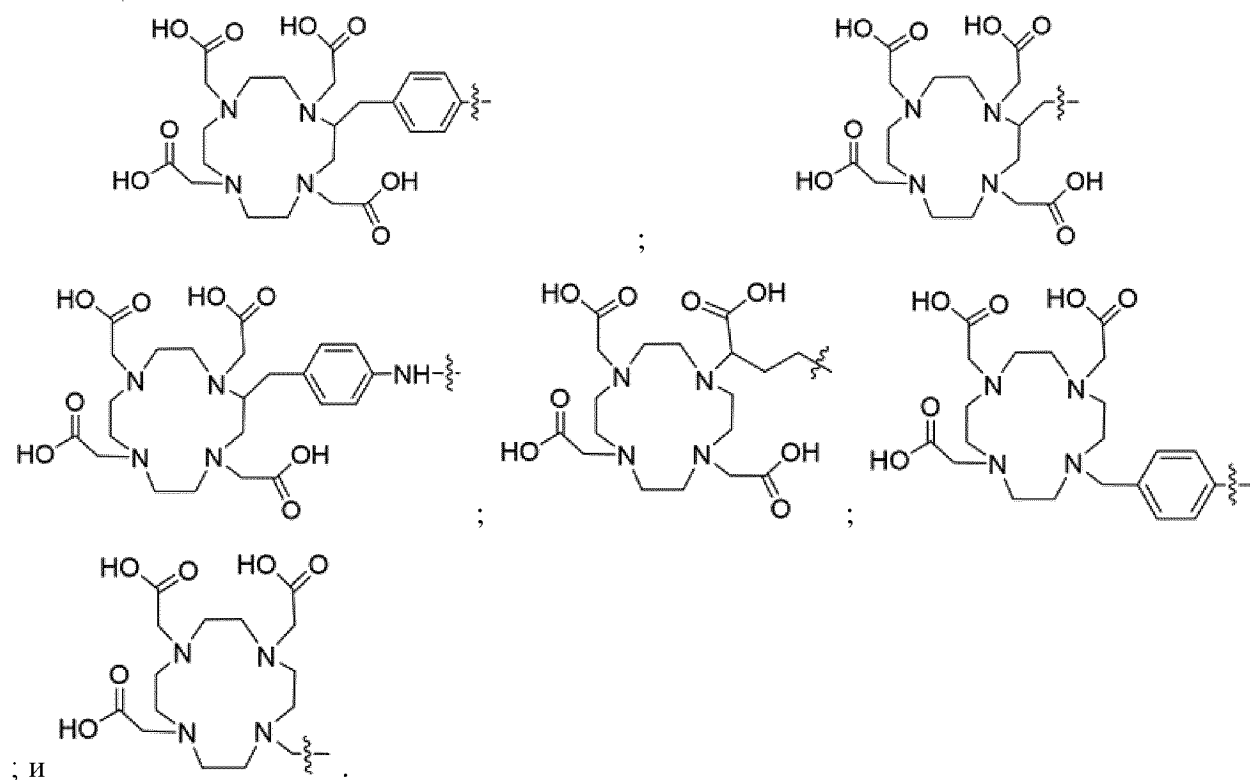


где  $\text{X}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$ , или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1-\text{C}_4$  алкил; где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; или X представляет собой галоген, когда по меньшей мере один L представляет собой замещенный арилен; L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилена,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  циклоалкилена и арилена, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным; W выбран из группы, состоящей из  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$  и  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ ; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными;  $\text{R}^2$  представляет собой H или  $\text{C}_1-\text{C}_4$  алкил; n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из

1, 2 и 3; Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и его фармацевтически приемлемые соли.

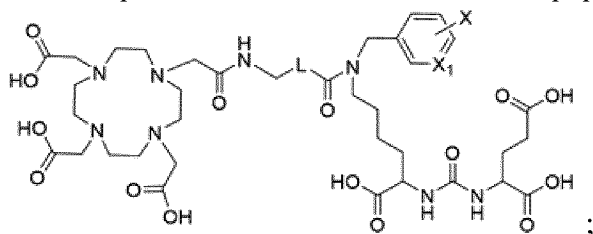
В специфических аспектах X выбран из группы, состоящей из  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{80\text{m}}\text{Br}$ . В еще более специфических аспектах X представляет собой  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$ . В определенных аспектах, когда по меньшей мере один L замещен ариленом, X представляет собой галоген.

В еще более специфических аспектах хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:



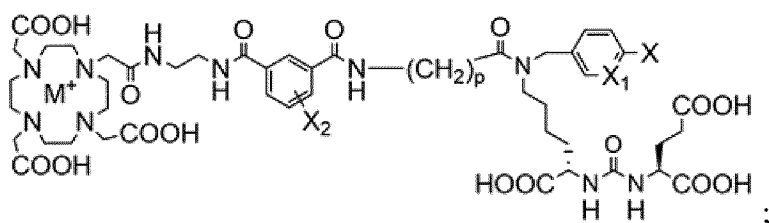
В определенных аспектах хелатирующий металл агент включает металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc. В других определенных аспектах металл представляет собой  $^{175}\text{Lu}$ .

В специфических аспектах соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



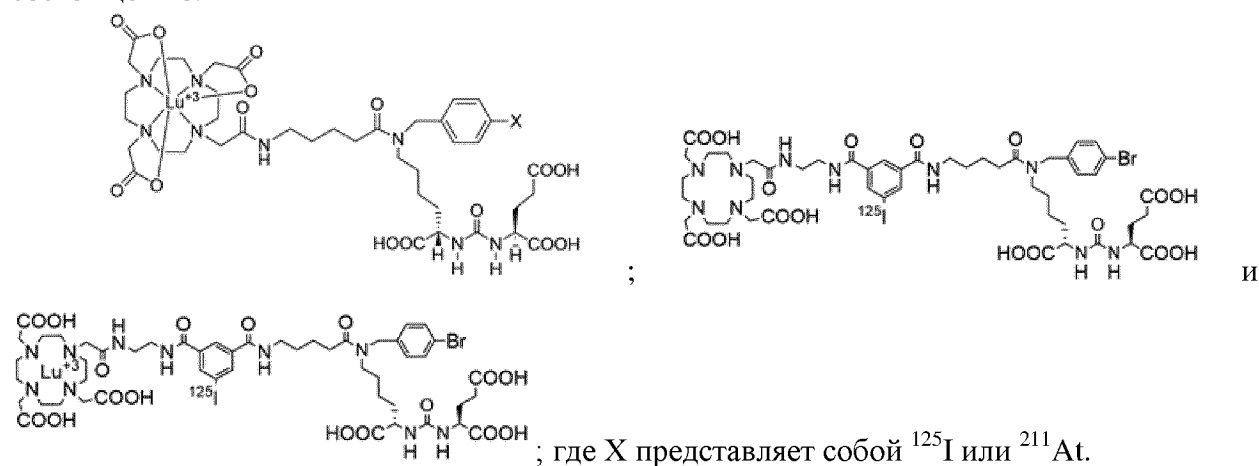
где L выбран из  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилена; где  $\text{X}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$ , или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил; и где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата.

В других специфических аспектах соединение по п.1, где соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



где:  $p$  является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6; и  $X$  представляет собой галоген;  $X_1$  представляет собой  $-CR^3$ ,  $-C-X$  или  $N$ , при этом  $R^3$  представляет собой  $H$  или  $C_1-C_4$  алкил; и  $X_2$  выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; и где  $M^+$  представляет собой металл, который может присутствовать или может отсутствовать. В определенных аспектах  $M^+$  представляет собой металл, выбранный из группы, состоящей из:  $Y$ ,  $Lu$ ,  $Tc$ ,  $Zr$ ,  $In$ ,  $Sm$ ,  $Re$ ,  $Cu$ ,  $Pb$ ,  $Ac$ ,  $Bi$ ,  $Al$ ,  $Ga$ ,  $Re$ ,  $Ho$  и  $Sc$ , и их радиоизотопов.

В еще более специфических аспектах соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



В других аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает способ лечения одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, причем способ включает приведение в контакт одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, с эффективным количеством соединения формулы (I).

В определенных аспектах одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, выбраны из группы, состоящей из следующего: опухоль или клетка предстательной железы, метастазированная опухоль или клетка предстательной железы, опухоль или клетка легкого, опухоль или клетка почки, глиобластома, опухоль или клетка поджелудочной железы, опухоль или клетка мочевого пузыря, саркома, меланома, опухоль или клетка молочной железы, опухоль или клетка толстой кишки, половая клетка, феохромоцитомы, опухоль или клетка пищевода, опухоль или клетка желудка, и их сочетания.

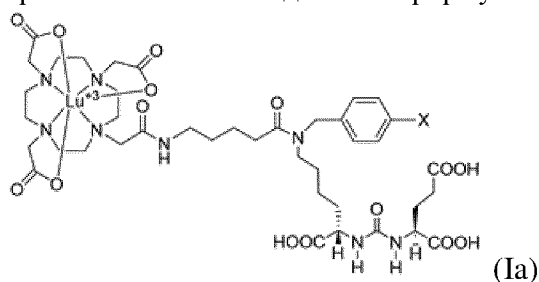
В специфических аспектах способ также включает введение блокирующего агента в комбинации с соединением формулы (I), где блокирующий агент уменьшает накопление соединения формулы (I) в одной или более экспрессирующих PSMA клетках в органе, не являющемся мишенью. В еще более специфических аспектах не являющийся мишенью

орган выбран из группы, состоящей из крови, желудка, селезенки, щитовидной железы, слюнной железы, слезной железы и почки.

В определенных аспектах блокирующий агент включает блокирующий агент на основе PSMA. В других определенных аспектах блокирующий агент на основе PSMA представляет собой соединение формулы (I), где соединение не является радиогалогенированным, при этом соединение формулы (I), используемое в качестве блокирующего агента, и соединение формулы (I), используемое в качестве терапевтического агента, могут быть одинаковыми или различными.

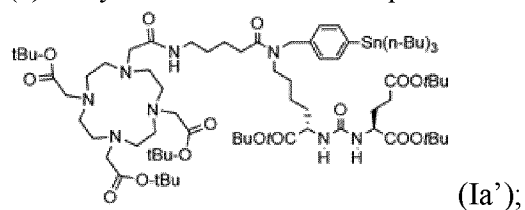
В некоторых аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает способ визуализации одной или более опухолей или клеток с помощью простатспецифического мембранного антигена (PSMA), причем способ включает приведение в контакт одной или более опухолей или клеток с эффективным количеством соединения формулы (I) и получение изображения, где X соединения формулы (I) представляет собой  $^{124}\text{I}$ , и визуализация включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

В еще одних аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает одnoreакторный многостадийный способ синтеза для получения радиотерапевтического соединения формулы (Ia):

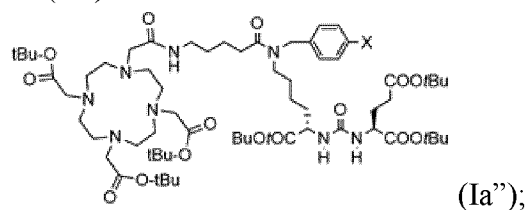


где X представляет собой радиогалогенид, причем способ включает:

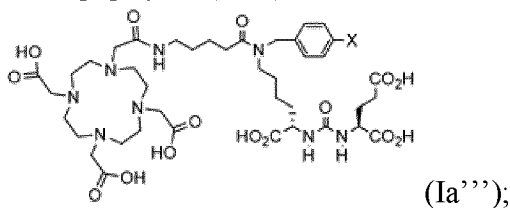
(a) получение соединения-предшественника формулы (Ia’):



(b) приведение в контакт соединения-предшественника формулы (Ia’) с раствором, содержащим радиогалогенид и N-хлорсукцинимид, с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты с образованием радиогалогенированного соединения-предшественника формулы (Ia’’):



(с) приведение в контакт радиогалогенированного соединения-предшественника формулы (Ia'') с трифторуксусной кислотой с образованием радиогалогенированного соединения формулы (Ia'''):



(d) приведение в контакт радиогалогенированного соединения формулы (Ia''') с NaOAc и Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> с образованием радиотерапевтического соединения формулы (Ia).

В еще одних аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одних аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает набор для лечения одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, причем набор содержит соединение формулы (I). В специфических аспектах набор также содержит блокирующий агент.

Определенные аспекты раскрываемого в настоящем описании объекта изобретения были изложены выше, которые адресуются в целом или частично рассматриваемым здесь объектом изобретения, другие аспекты станут очевидны в ходе дальнейшего описания вместе с сопровождающими примерами и чертежами, как это лучше всего описано ниже.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Патент или материалы заявки содержат по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии публикации данного патента или патентной заявки с цветными чертежами будут предоставлены Ведомством при получении запроса и необходимой оплаты.

Описав таким образом раскрываемый в настоящем описании объект изобретения в общих чертах, обратимся теперь к прилагаемым фигурам, которые не обязательно изображены в масштабе и на которых:

на фиг.1A, фиг.1B, фиг.1C, фиг.1D, фиг.1E и фиг.1F представлено биораспределение (% ID/г) [<sup>125</sup>I]2 и [<sup>125</sup>I/<sup>211</sup>At]3 с блокатором (DCIbZL(YC-1-27)) и без него;

на фиг.1G представлена химическая структура [<sup>125</sup>I]2;

на фиг.1H представлена химическая структура [<sup>125</sup>I/<sup>211</sup>At]3;

На фиг.2 представлены результаты обработки [<sup>211</sup>At]VK0290-Lu (3,7 МБк, 100 мкКи) у бестимусных мышей, несущих ксенотрансплантаты как PSMA+ (PiP), так и PSMA- (flu) опухоли. Было обработано 5 мышей; и

на фиг.3A и фиг.3B показано, что [<sup>211</sup>At]VK-02-90-Lu демонстрирует дозозависимую эффективность. На фиг.3A представлена SC модель PSMA+ PC3-PIP и PSMA- PC3-flu модель. Увеличение объема опухоли более чем в 4 раза расценивали как

смерть животных. На фиг.3В представлена метастатическая модель PSMA+PC3ML/PSMA/fLuc.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Раскрываемый в настоящем описании объект изобретения теперь будет описан более подробно ниже со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых показаны некоторые, но не все варианты осуществления рассматриваемого здесь объекта изобретения. Одинаковыми ссылочными номерами обозначаются аналогичные элементы во всем тексте описания. Раскрываемый в настоящем описании объект изобретения может быть воплощен во многих различных формах и не должен рассматриваться как ограниченный вариантами осуществления, изложенными в данном документе; скорее, эти варианты осуществления предусмотрены, чтобы данное раскрытие соответствовало применяемым юридическим требованиям. Действительно, многие модификации и другие варианты изложенного здесь объекта изобретения, раскрываемого в настоящей заявке, будут понятны специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение, с учетом преимущества идей предшествующих описаний. Поэтому должно быть понятно, что раскрываемый здесь объект изобретения нельзя ограничивать описанными конкретными вариантами осуществления, и что модификации и другие варианты осуществления, как подразумевается, включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

#### I. НАЦЕЛЕННЫЕ НА PSMA РАДИОГАЛОГЕНИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕВИНЫ ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ РАКА

Разработано множество высокоаффинных радиогалогенированных ингибиторов PSMA на основе мочевины, которые селективно визуализируют опухоли предстательной железы в экспериментальных моделях. Благодаря благоприятному фармакокинетическому профилю этого класса соединений, т.е. низкому неспецифическому связыванию, отсутствию метаболизма *in vivo* и разумному времени пребывания в опухоли, предполагается, что стратегия, принятая для молекулярной визуализации, может быть распространена и на молекулярную радиотерапию. Данный подход аналогичен подходу радиоиммунотерапии (RIT), который оказался чрезвычайно успешным при лечении лимфомы с помощью двух коммерческих продуктов, интегрированных в обычном порядке в клиническую практику. RIT, однако, сопряжена с аналогичными трудностями, что и использование радиоактивно меченных антител для визуализации, включая длительное время циркуляции, непредсказуемые биологические эффекты и периодическая необходимость в стратегиях предварительного нацеливания. Кроме того, антитела могут иметь меньший доступ к опухолям, чем низкомолекулярные агенты, с которыми можно манипулировать фармакологически.

Однако разработка низкомолекулярных радиотерапевтических агентов сильно отличается от разработки радиофармпрепаратов для визуализации тем, что для радиотерапевтических агентов желательны более длительное время пребывания в опухоли, а также более короткое время пребывания в органе, не являющемся мишенью.

Радиотерапевтические галогены включают излучающие оже-электроны радионуклиды  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{80\text{m}}\text{Br}$ , излучатели бета-частиц  $^{131}\text{I}$  и  $^{77}\text{Br}$  и излучатель альфа-частиц  $^{211}\text{At}$ . I-124 представляет собой излучатель позитронов, а агенты, меченные I-124, позволят проводить ПЭТ-визуализацию и индивидуальную дозиметрию у пациентов до начала радиотерапии соответствующим агентом, меченным радиотерапевтическим нуклидом. Астат-211 обладает привлекательными свойствами для радиофармацевтической терапии, включая период полураспада 7,2 ч и 100% излучение  $\alpha$ -частиц за распад. Астат-211 также не имеет дочерних элементов, испускающих альфа-частицы, которые могут ускользать из молекулы-мишени, что может привести к чрезмерной дозе облучения здоровых органов. Первоначальные эксперименты на мышах с использованием мочевины, меченной I-125/I-131 и At-211, продемонстрировали высокоспецифическое поглощение PSMA-положительной опухолью, но при этом показывали медленный почечный клиренс, что может приводить к нефротоксичности. Международная заявка на патент PCT WO2017070482 A2 на имя Pomper et al., опубликованная 27 апреля 2017, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки во всей своей полноте. Кроме того, меченые At-211 мочевины значительно накапливались в желудке, что является симптомом свободного At-211.

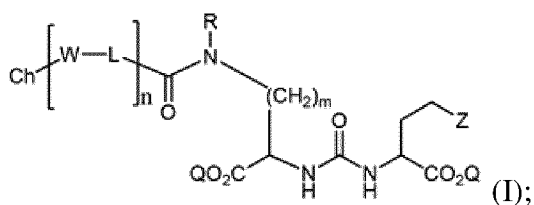
Конъюгаты DOTA-мочевина в комплексе с радиоактивным металлом также демонстрируют высокоспецифическое поглощение PSMA-положительной опухолью, но проявляют быструю почечную экскрецию. См. международную заявку на патент PCT WO2017165473 A1 на имя Pomper et al., опубликованную 28 апреля 2017, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки во всей своей полноте. Раскрываемый в настоящем описании объект изобретения относится к получению и биораспределению у мышей меченных радиоактивным иодом и радиоактивным астатом конъюгатов DOTA-мочевины с комплексированными ионами нерадиоактивных металлов и без них.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, раскрываемый в настоящем описании объект изобретения относится к радиоактивному мечению DOTA-мочевины радиоактивным йодом и/или At-211 с использованием нового предшественника трибутилолова с последующим комплексообразованием нерадиоактивного лютеция. Радиохимия была сведена к многостадийному однореакторному синтезу с единственной очисткой конечного продукта с помощью ВЭЖХ. Весь процесс достаточно прост для автоматизации в ходе обычного производства. Химическая реакционная способность At-211 снижается со временем, предположительно из-за изменения химического состояния в результате радиолитического распада. Мечение радиоактивным изотопом At-211 с выдерживанием в течение 18 ч для имитации переноса радионуклида от места получения к месту синтеза радиоактивной метки также было успешным, таким образом, описываемая здесь химия осуществима с использованием At-211, полученного в удаленном месте.

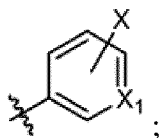
#### *A. Соединения формулы (I)*

В некоторых вариантах осуществления раскрываемый в настоящем описании объект изобретения представляет собой соединение формулы (I):



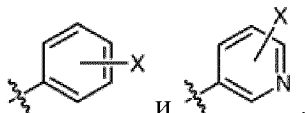


где: Z представляет собой тетразол или CO<sub>2</sub>Q; Q представляет собой H или защитную группу; m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5; R независимо представляет собой H или -CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>; при этом R<sup>1</sup> представляет собой:



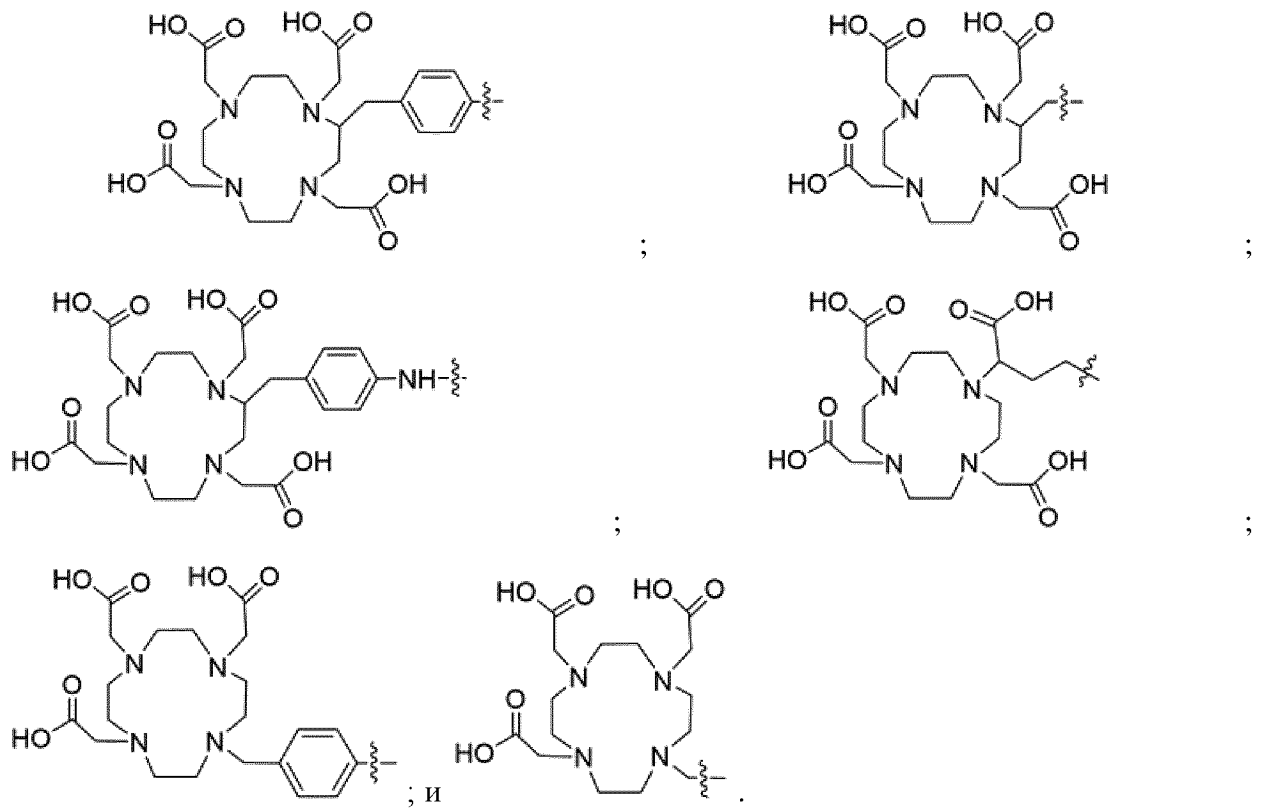
где X<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>3</sup>, -C-X, или N, при этом R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; или X представляет собой галоген, когда по меньшей мере один L представляет собой замещенный арилен; L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкилена, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> циклоалкилена и арилена, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным; W выбран из группы, состоящей из -NR<sup>2</sup>-(C=O)-, -NR<sup>2</sup>-(C=S)-, -(C=O)-NR<sup>2</sup>- и -(C=S)-NR<sup>2</sup>-; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными; R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2 и 3; Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и его фармацевтически приемлемые соли.

В специфических вариантах осуществления R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из:



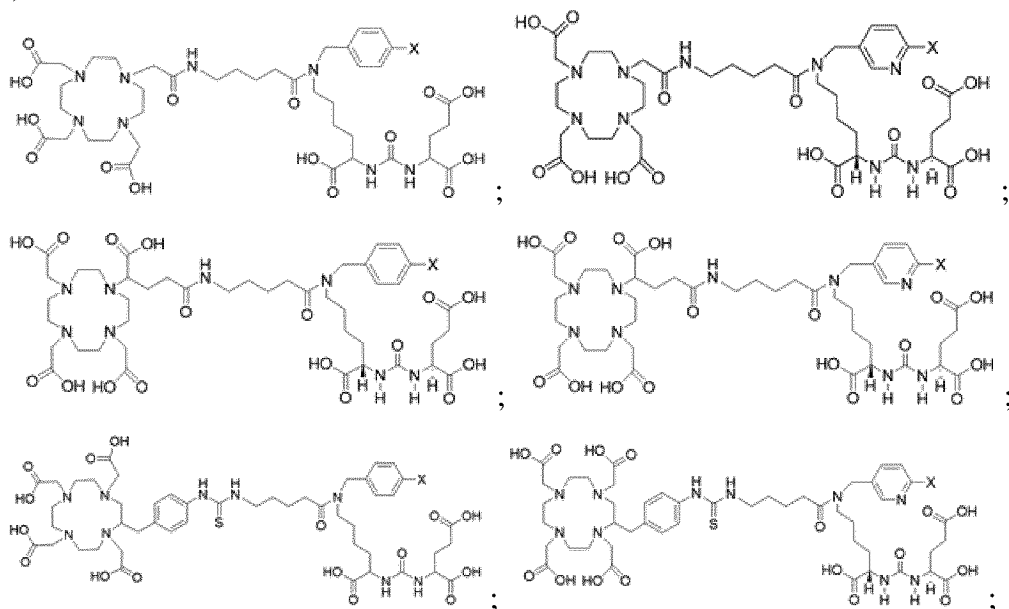
В еще более специфических вариантах осуществления X выбран из группы, состоящей из <sup>125</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>77</sup>Br и <sup>80m</sup>Br. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один L замещен ариленом, и X представляет собой галоген.

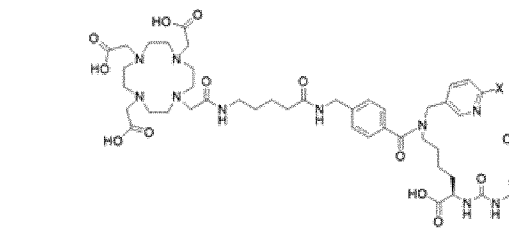
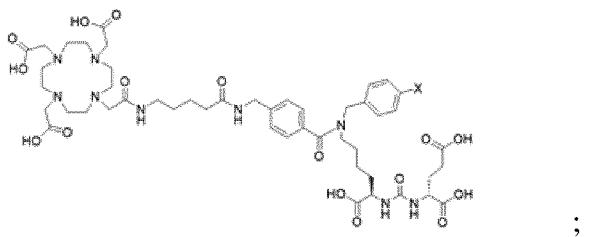
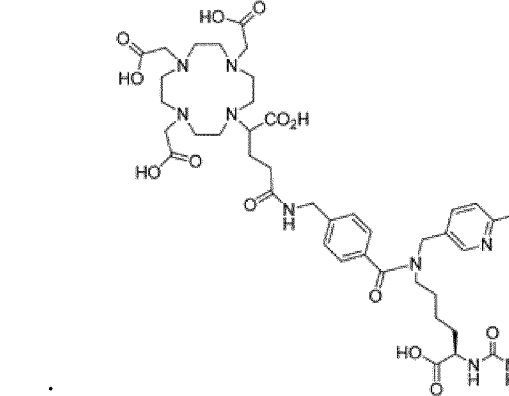
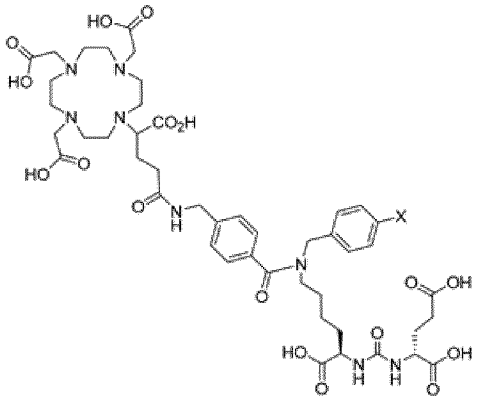
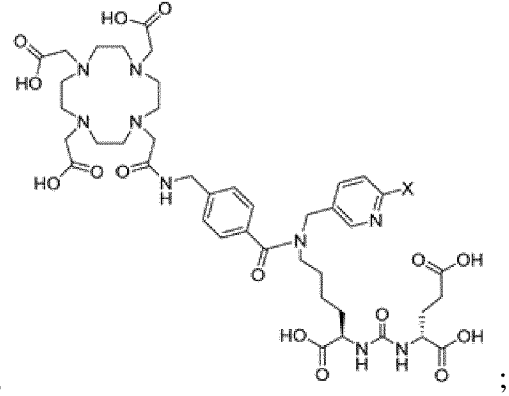
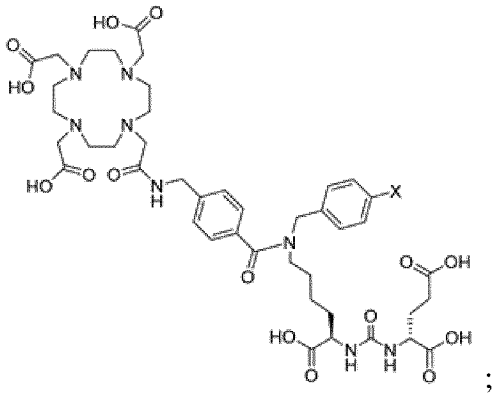
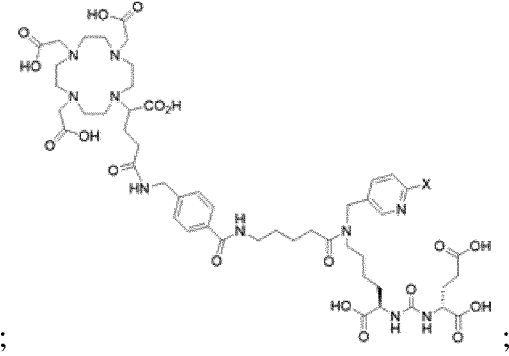
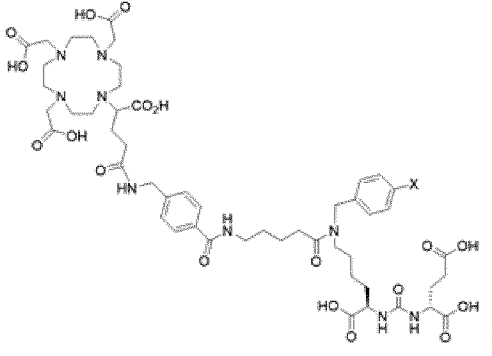
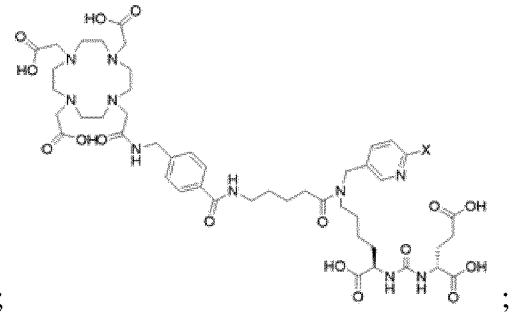
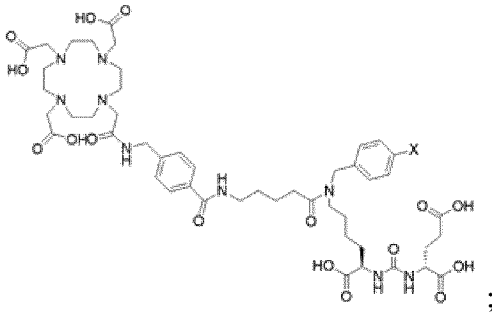
В еще более специфических вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:

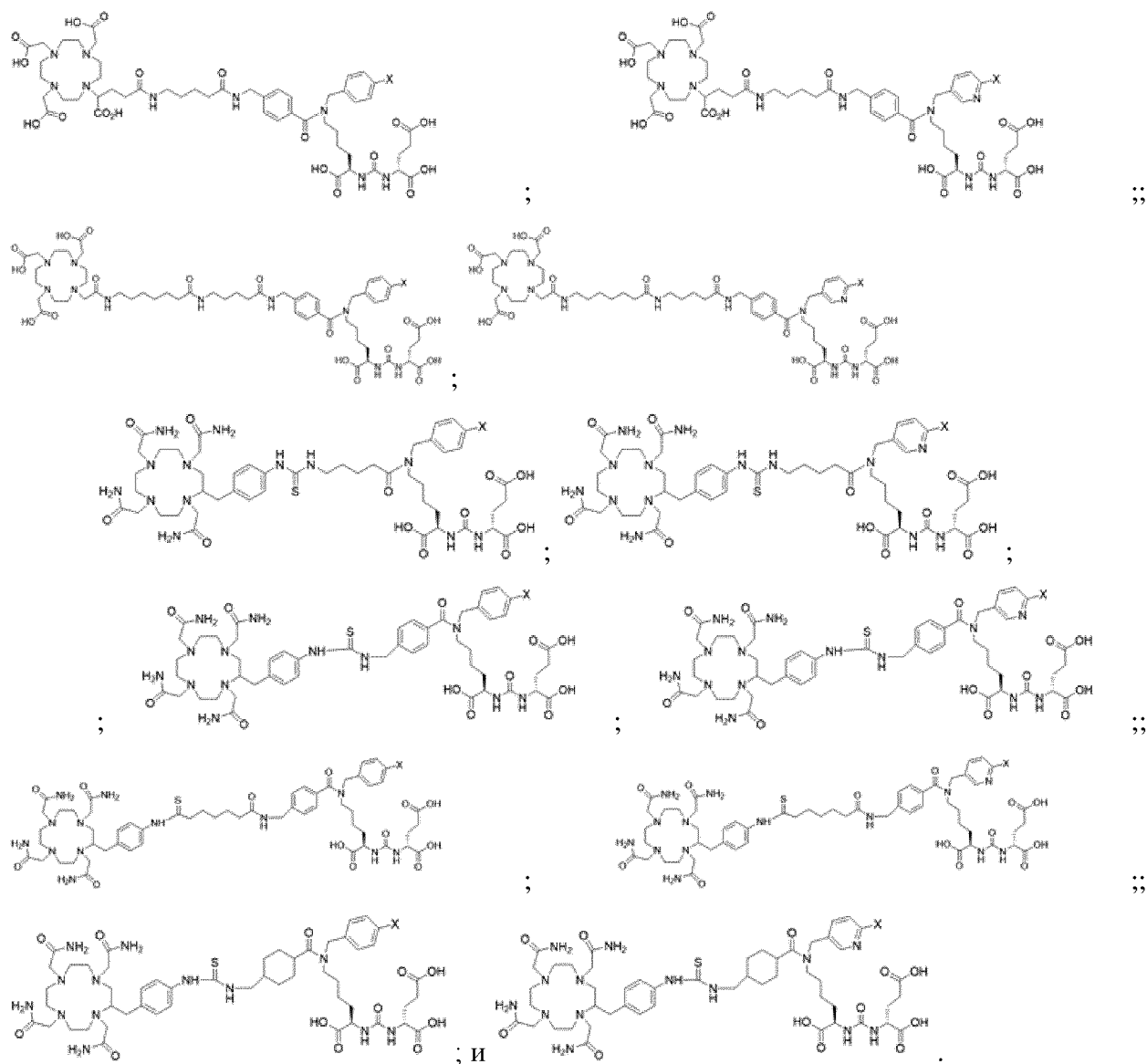


В определенных вариантах осуществления хелатирующий металл агент включает металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc, и их радиоизотопов. В других определенных вариантах осуществления металл представляет собой  $^{175}\text{Lu}$ .

В специфических вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

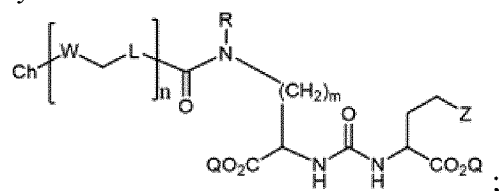




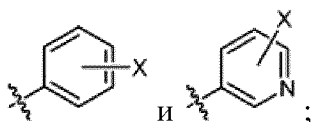


В других специфических вариантах осуществления X представляет собой  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую формулу:

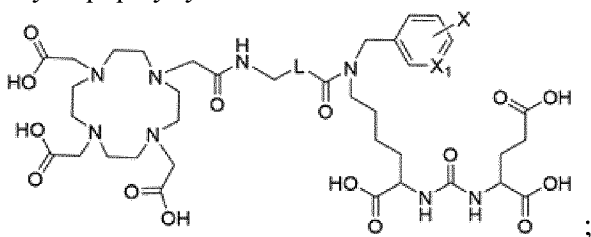


где: Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ; Q представляет собой H или защитную группу; m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5; R независимо представляет собой H или  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ;  $\text{R}^1$  выбирают из группы, состоящей из:



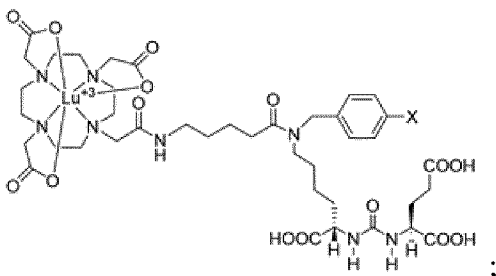
где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилена, включающего C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкилен, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкилена, включающего C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> циклоалкилен, и арилена; W выбран из группы, состоящей из -NR<sup>2</sup>-(C=O)-, -NR<sup>2</sup>-(C=S)-, -(C=O)-NR<sup>2</sup>- и -(C=S)-NR<sup>2</sup>-; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными; R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, включающий C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> алкил; n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2 и 3; Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и его фармацевтически приемлемые соли.

В специфических вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



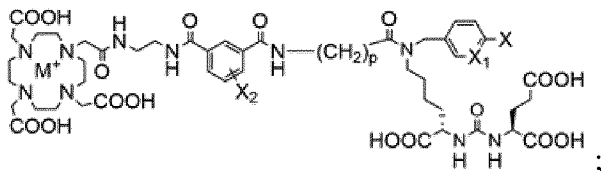
где L выбран из C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкилена; где X<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>3</sup>, -C-X, или N, при этом R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; и где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата.

В других специфических вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:



где X представляет собой <sup>125</sup>I или <sup>211</sup>At.

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



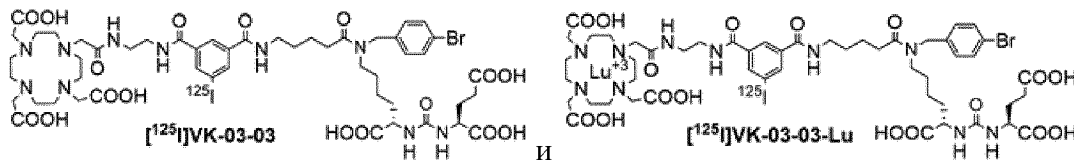
где: p является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

и

X представляет собой галоген; X<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>3</sup>, -C-X или N, при этом R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; и X<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; и где M<sup>+</sup> представляет

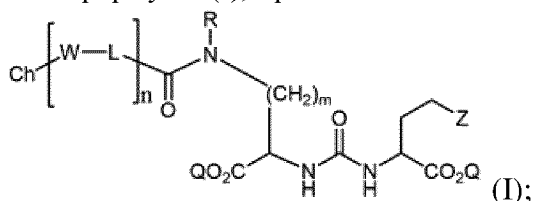
собой металл, который может присутствовать или может отсутствовать. В специфических вариантах осуществления  $M^+$  представляет собой металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc, и их радиоизотопов.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

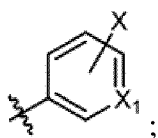


### *B. Способы лечения опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA*

В некоторых вариантах осуществления раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает способ лечения одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, причем способ включает приведение в контакт одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, с эффективным количеством соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) включает:

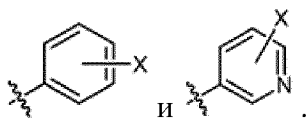


где: Z представляет собой тетразол или  $CO_2Q$ ; Q представляет собой H или защитную группу; m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5; R независимо представляет собой H или  $-CH_2-R^1$ ; при этом  $R^1$  представляет собой:



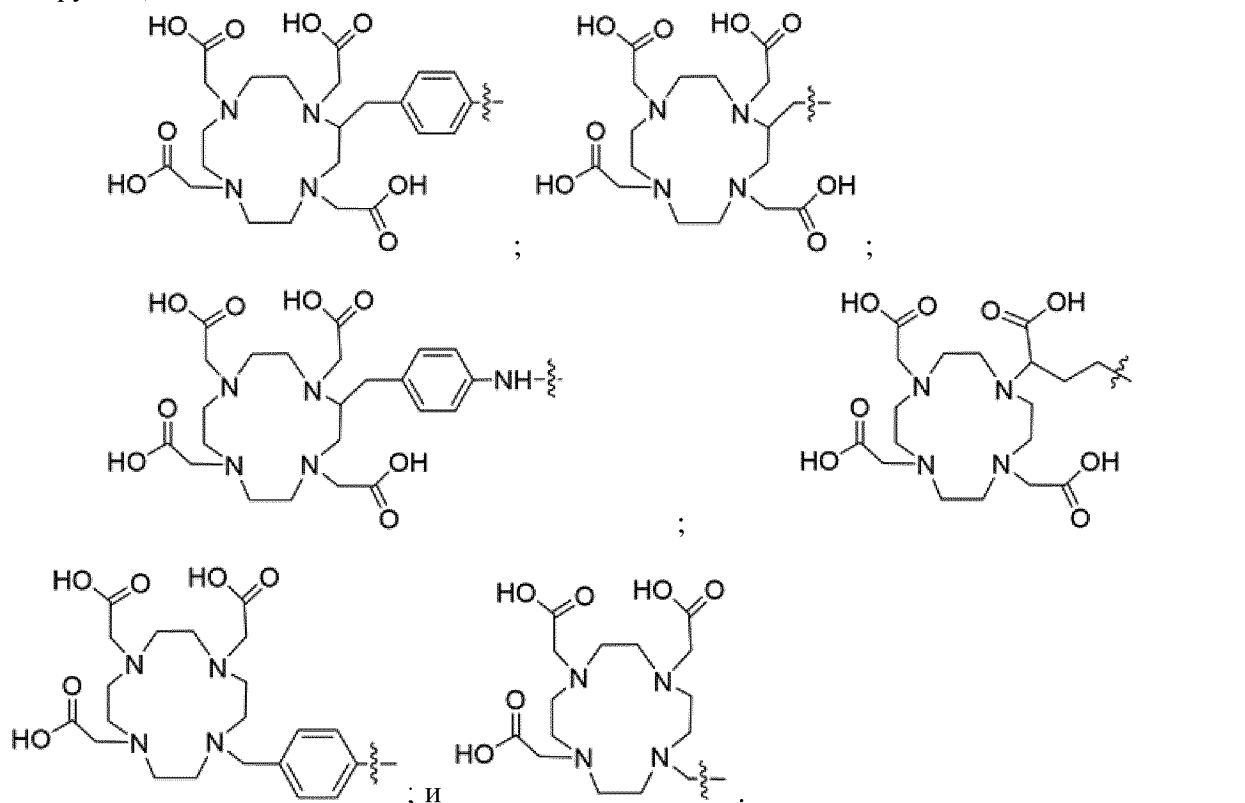
где  $X_1$  представляет собой  $-CR^3$ ,  $-C-X$ , или N, при этом  $R^3$  представляет собой H или  $C_1-C_4$  алкил; где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; или X представляет собой галоген, когда по меньшей мере один L представляет собой замещенный арилен; L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из  $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5$  и  $C_6$  алкилена,  $C_3, C_4, C_5$  и  $C_6$  циклоалкилена и арилена, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным; W выбран из группы, состоящей из  $-NR^2-(C=O)-$ ,  $-NR^2-(C=S)-$ ,  $-(C=O)-NR^2-$  и  $-(C=S)-NR^2-$ ; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными;  $R^2$  представляет собой H или  $C_1-C_4$  алкил; n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2 и 3; Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и его фармацевтически приемлемые соли.

В специфических вариантах осуществления  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из:



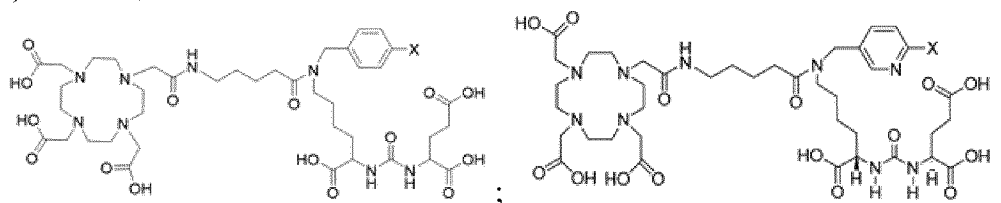
В еще более специфических вариантах осуществления X выбран из группы, состоящей из  $^{125}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{80\text{m}}\text{Br}$ . В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один L замещен ариленом, и X представляет собой галоген.

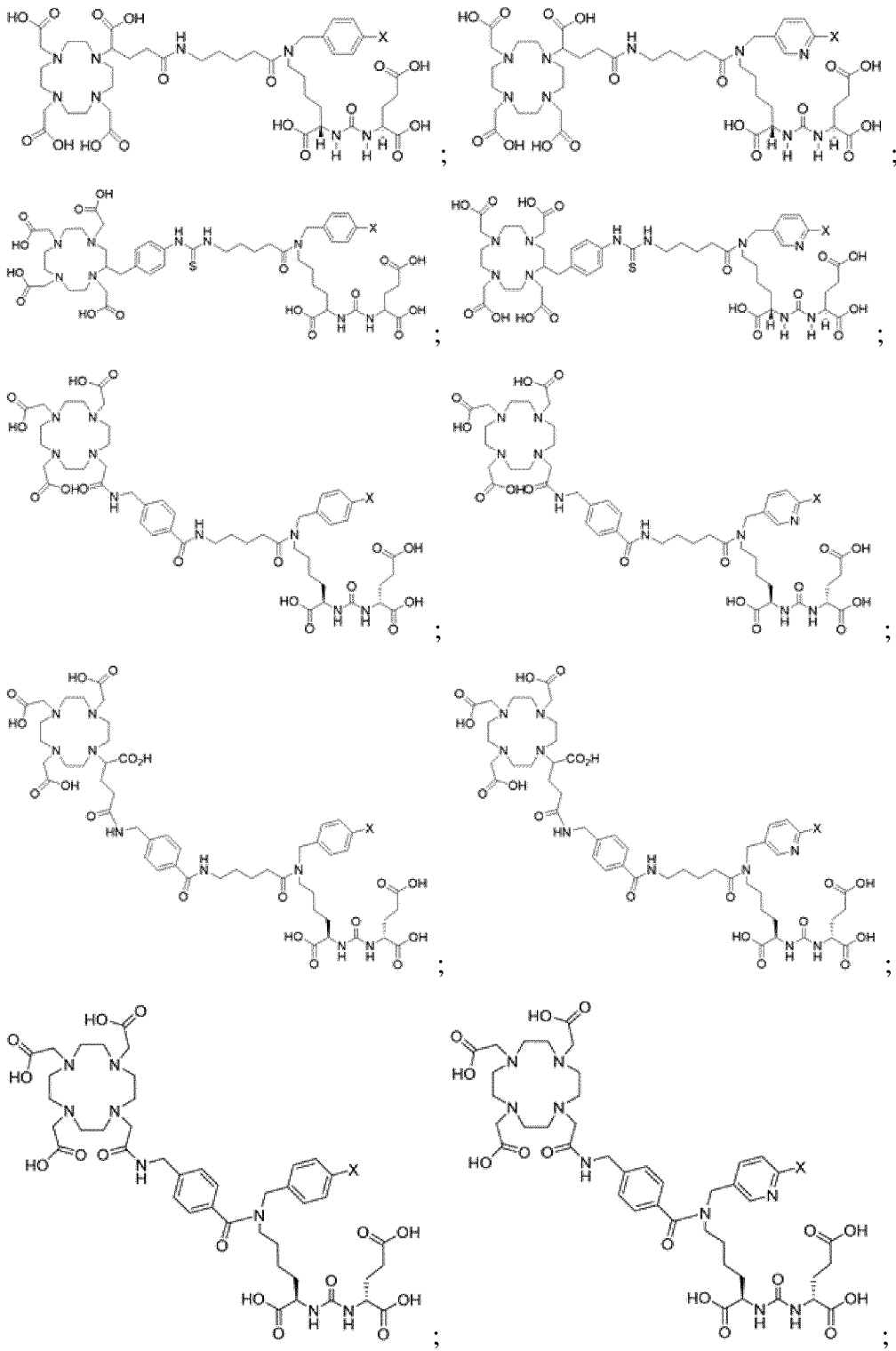
В еще более специфических вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:



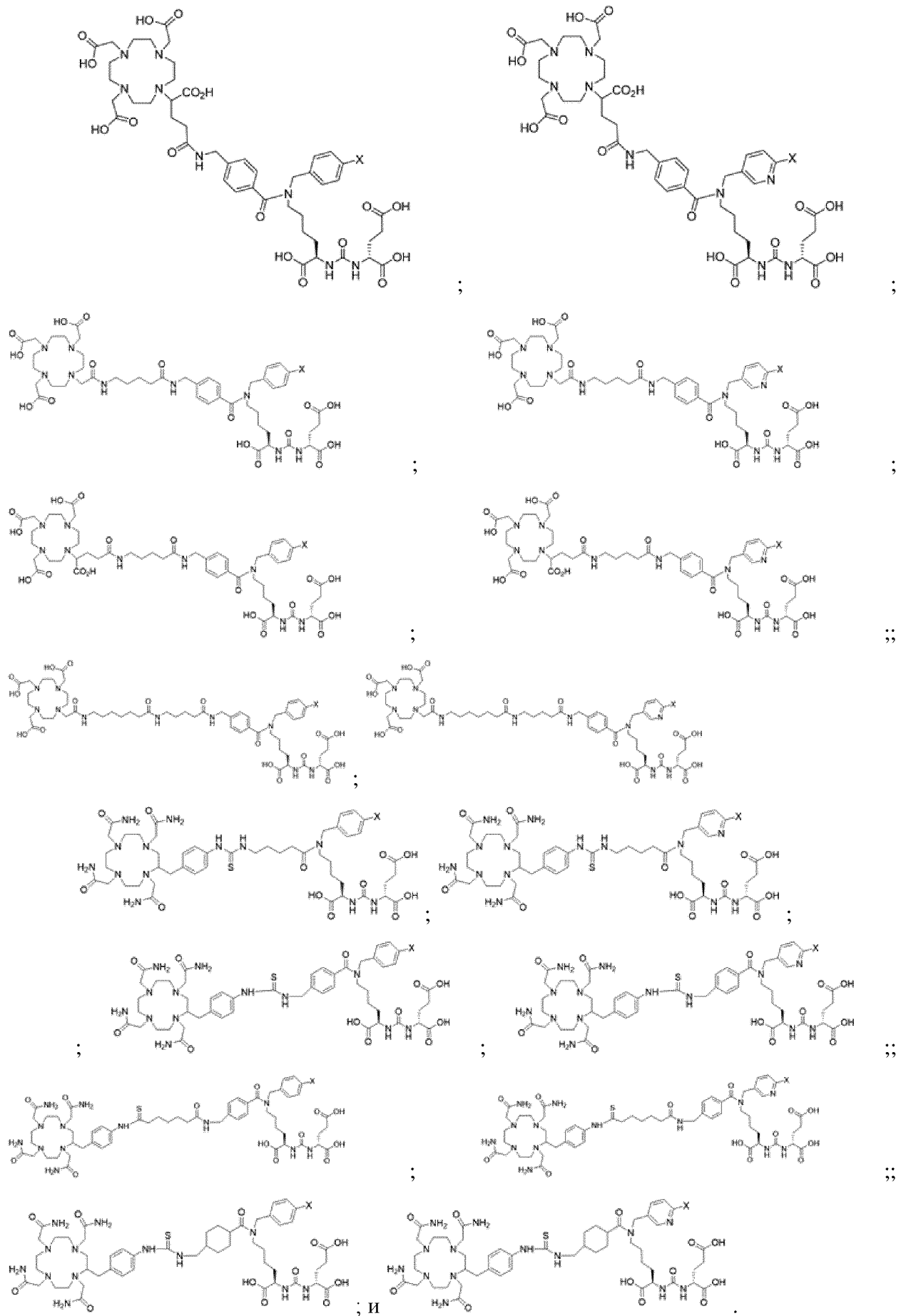
В определенных вариантах осуществления хелатирующий металл агент включает металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc, и их радиоизотопов. В других определенных вариантах осуществления металл представляет собой  $^{175}\text{Lu}$ .

В специфических вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



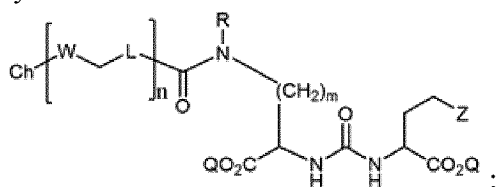




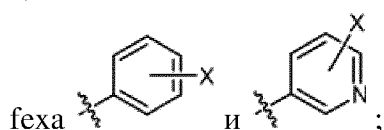


В других специфических вариантах осуществления X представляет собой  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую формулу:

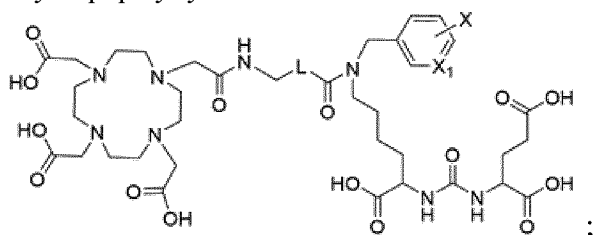


где: Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ; Q представляет собой H или защитную группу; m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5; R независимо представляет собой H или  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ;  $\text{R}^1$  выбирают из группы, состоящей из:



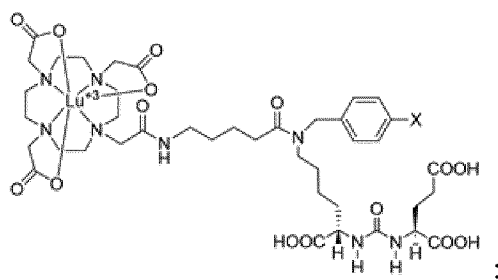
где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилена, включающего  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилен,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкилена, включающего  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  циклоалкилен, и арилена; W выбран из группы, состоящей из  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$  и  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ ; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными;  $\text{R}^2$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил, включающий  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  и  $\text{C}_4$  алкил; n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2 и 3; Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и фармацевтически приемлемые соли этого.

В специфических вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



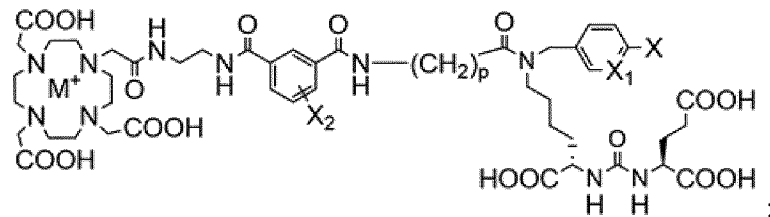
где L выбран из  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилена; где  $\text{X}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$ , или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил; и где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата.

В других специфических вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:



где X представляет собой  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$ .

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет следующую формулу:

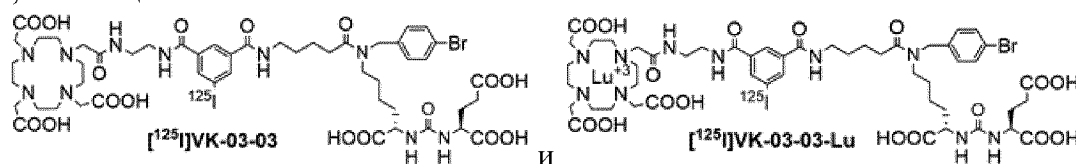


где: p является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

и

X представляет собой галоген;  $X_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$  или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил; и  $X_2$  выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; и где  $\text{M}^+$  представляет собой металл, который может присутствовать или может отсутствовать. В специфических вариантах осуществления  $\text{M}^+$  представляет собой металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc, и их радиоизотопов.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, выбраны из группы, состоящей из следующего: опухоль или клетка предстательной железы, метастазированная опухоль или клетка предстательной железы, опухоль или клетка легкого, опухоль или клетка почки, глиобластома, опухоль или клетка поджелудочной железы, опухоль или клетка мочевого пузыря, саркома, меланома, опухоль или клетка молочной железы, опухоль или клетка толстой кишки, половая клетка, феохромоцитомы, опухоль или клетки пищевода, опухоль или клетка желудка, и их сочетания.

В определенных вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, представляют собой опухоль или клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток,

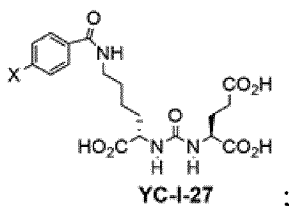
экспрессирующих PSMA, находятся *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*. В специфических вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, присутствуют у субъекта. В еще более специфических вариантах осуществления субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения приводит к ингибированию роста опухоли.

В определенных вариантах осуществления способ также включает введение блокирующего агента в комбинации с соединением формулы (I), где блокирующий агент представляет собой конкурирующий лиганд PSMA, который уменьшает накопление соединения формулы (I) в одной или более экспрессирующих PSMA клетках в органе, не являющемся мишенью. В специфических вариантах осуществления не являющийся мишенью орган выбран из группы, состоящей из крови, желудка, селезенки, щитовидной железы, слюнной железы, слезной железы и почки. В еще более специфических вариантах осуществления не являющийся мишенью орган представляет собой почку или слюнную железу.

В определенных вариантах осуществления блокирующий агент включает блокирующий агент на основе PSMA, например, конкурирующий лиганд PSMA. В других определенных вариантах осуществления блокирующий агент на основе PSMA представляет собой соединение формулы (I), которое не является радиогалогенированным, при этом соединение формулы (I), используемое в качестве блокирующего агента, и соединение формулы (I), используемое в качестве терапевтического агента, могут быть одинаковыми или различными.

В специфических вариантах осуществления блокирующий агент на основе PSMA представляет собой:



и родственные соединения, раскрытые в публикации международной заявки на патент PCT WO/2017/070482 на имя Pomper et al., опубликованной 27 апреля 2017, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки во всей своей полноте, где X представляет собой галоген, включая йод.

Термин «комбинация» используется в самом широком смысле и означает, что субъекту вводят по меньшей мере два агента, в частности соединение формулы (I) и, необязательно, один или более других агентов, например, блокирующий агент. В частности, термин «в комбинации» относится к одновременному введению двух (или более) агентов для лечения, например, одного болезненного состояния. В контексте настоящего описания агенты можно комбинировать и вводить в одной лекарственной форме, можно вводить в виде отдельных лекарственных форм одновременно, или можно

вводить в виде отдельных лекарственных форм, которые вводятся последовательно. В таких вариантах осуществления блокирующий агент может вводиться одновременно с радиотерапевтическим соединением формулы (I) или перед введением радиотерапевтического соединения формулы (I). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, блокирующий агент вводят одновременно с радиотерапевтическим соединением формулы (I), в некоторых вариантах осуществления за 30 мин до введения соединения формулы (I), и в некоторых вариантах осуществления, за 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мин до введения соединения формулы (I).

Используемые здесь термины «лечить», «подвергать лечению», «лечение» и тому подобное означают снижение, подавление, ослабление, уменьшение, приостановку основной причины заболевания, нарушения или состояния или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания, нарушения, состояния и/или симптомов, связанных с ними. Термины «лечить», «подвергать лечению», «лечение» и тому подобные, используемые в данном описании, могут относиться к лечебной терапии, профилактической терапии и превентивной терапии. Лечение, введение или терапия могут быть последовательными или периодическими. Последовательное лечение, введение или терапия относится к лечению по меньшей мере ежедневно, без перерыва в лечении на один или более дней. Периодическое лечение или введение, или лечение или введение периодическим образом, означает лечение, которое не является последовательным, однако достаточно циклично по характеру. Лечение в соответствии с описанными здесь способами может привести к полному облегчению или излечению от заболевания, нарушения или состояния или к частичному облегчению одного или более симптомов заболевания, нарушения или состояния, и может быть временным или постоянным. Термин «лечение» также охватывает профилактику, терапию и излечение.

Термин «приведение в контакт» означает любое действие, которое приводит по меньшей мере к одному соединению, содержащему лечебный агент раскрываемого в настоящем описании объекта изобретения, который физически контактирует по меньшей мере с одной или более опухолью или клетками, экспрессирующими PSMA. Приведение в контакт может включать воздействие на опухоли или клетки, экспрессирующие PSMA, соединения в количестве, достаточном для того, чтобы привести к контакту по меньшей мере одного соединения с по меньшей мере одной опухолью или клеткой, экспрессирующей PSMA.

Под «агентом» подразумевается соединение формулы (I) или другой агент, например, пептид, молекула нуклеиновой кислоты или другое низкомолекулярное соединение, вводимое в комбинации с соединением формулы (I).

В частности, термин «терапевтический агент» означает вещество, которое может влиять на функцию организма. Такой агент может быть, например, природным, полусинтетическим или синтетическим агентом. Например, терапевтический агент может быть лекарственным средством, нацеленным на определенную функцию организма.

Терапевтический агент также может быть антибиотиком или питательным веществом. Терапевтический агент может снижать, подавлять, ослаблять, уменьшать, приостанавливать или стабилизировать развитие или прогрессирование заболевания, нарушения или состояния в организме хозяина.

Как правило, «эффективное количество» активного агента относится к количеству, необходимому для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество агента или препарата может варьировать в зависимости от таких факторов, как желаемый биологический ответ, применяемый агент, состав фармацевтической композиции, ткань-мишень и тому подобное.

В других вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, выбраны из группы, состоящей из следующего: опухоль или клетка предстательной железы, метастазированная опухоль или клетка предстательной железы, опухоль или клетка легкого, опухоль или клетка почки, глиобластома, опухоль или клетка поджелудочной железы, опухоль или клетка мочевого пузыря, саркома, меланома, опухоль или клетка молочной железы, опухоль или клетка толстой кишки, половая клетка, феохромоцитомы, опухоль или клетка пищевода, опухоль или клетка желудка, и их сочетания. В более конкретных вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, представляют собой опухоль или клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, находятся *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*. В специфических вариантах осуществления одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, присутствуют у субъекта.

«Субъектом», подвергаемым лечению описанными здесь способами, во многих вариантах их осуществления, является, желательно, человек, хотя следует понимать, что описанные здесь способы эффективны в отношении всех видов позвоночных, которые предполагается включать в термин «субъект». Соответственно, термин «субъект» может включать человека для медицинских целей, таких как лечение существующего состояния или заболевания или профилактическое лечение для предотвращения возникновения состояния или заболевания, или животное для медицинских, ветеринарных целей или относящихся к развитию целей. Подходящие животные субъекты включают млекопитающих, включая, без ограничения, следующих: приматы, например люди, обезьяны, человекообразные обезьяны и тому подобное; крупный рогатый скот, например домашний скот, быки и тому подобное; овечьи, например, овцы и тому подобное; козы, например козы и тому подобное; свиньи, например, поросята, кабаны и тому подобное; лошадиные, например, лошади, ослы, зебры и тому подобное; кошачьи, в том числе дикие и домашние кошки; псовые, в том числе собаки; зайцеобразные, в том числе кролики, зайцы и тому подобное; и грызуны, в том числе мыши, крысы и тому подобное. Животное может быть трансгенным животным. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, включая, без ограничения, эмбриональных, неонатальных,

младенческих, ювенильных и взрослых субъектов. Кроме того, «субъект» может включать пациента, страдающего каким-либо состоянием или заболеванием или у которого подозревают их наличие. Таким образом, термин «субъект» и «пациент» используются здесь взаимозаменяемо. Термин «субъект» также относится к организму, ткани, клетке или набору клеток от субъекта.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выводится из почек субъекта примерно за 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления описанные здесь способы используют соединения, которые являются стабильными *in vivo*, так что по существу все, например, более чем примерно 50%, 60%, 70%, 80% или более предпочтительно 90% введенного путем инъекции соединения не метаболизируется организмом до выведения. В других вариантах осуществления соединения, содержащие агент визуализации, стабильно *in vivo*.

В конкретных вариантах осуществления способ приводит к ингибированию роста опухоли. Используемый здесь термин «ингибирование» или «уменьшение» и их грамматические производные относятся к способности агента блокировать, частично блокировать, препятствовать, уменьшать, редуцировать или дезактивировать биологическую молекулу, путь или механизм действия. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что термин «ингибировать» охватывает полную и/или частичную потерю активности, например потерю активности по меньшей мере на 10%, в некоторых вариантах осуществления, потерю активности по меньшей мере на 20%, 30%, 50%, 75%, 95%, 98% и до 100% включительно.

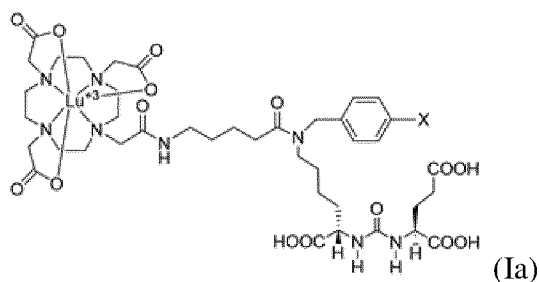
В других конкретных вариантах осуществления соединения формулы (I) полностью занимает связывающую полость опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA.

#### *C. Способы визуализации опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA*

В некоторых аспектах раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает способ визуализации одной или более опухолей или клеток с помощью простатспецифического мембранного антигена (PSMA), причем способ включает приведение в контакт одной или более опухолей или клеток с эффективным количеством соединения формулы (I) и получение изображения, где X соединения формулы (I) представляет собой  $^{124}\text{I}$ , и визуализация включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

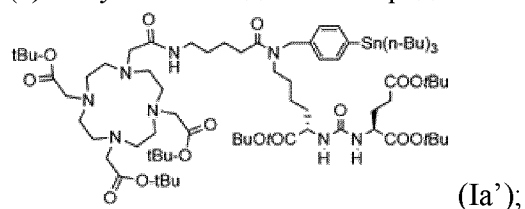
#### *D. Однореакторный многостадийный способ синтеза*

В некоторых вариантах осуществления раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает однореакторный многостадийный способ синтеза для получения радиотерапевтического соединения формулы (Ia):

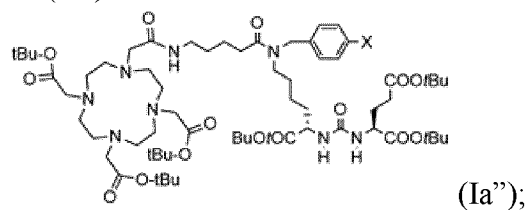


где X представляет собой радиогалогенид, причем способ включает:

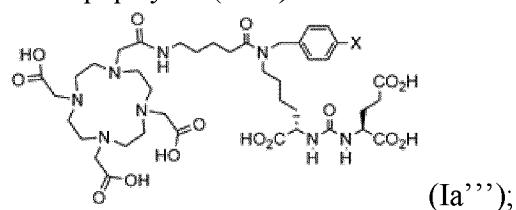
(а) получение соединения-предшественника формулы (Ia’):



(b) приведение в контакт соединения-предшественника формулы (Ia’) с раствором, содержащим радиогалогенид и N-хлорсукцинимид, с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты с образованием радиогалогенированного соединения-предшественника формулы (Ia’’):



(с) приведение в контакт радиогалогенированного соединения-предшественника формулы (Ia’’) с трифторуксусной кислотой с образованием радиогалогенированного соединения формулы (Ia’’’):



(d) приведение в контакт радиогалогенированного соединения формулы (Ia’’’) с NaOAc и Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> с образованием радиотерапевтического соединения формулы (Ia).

В некоторых вариантах осуществления однореакторный многостадийный способ синтеза дополнительно включает в себя стадию гашения (d) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). В других вариантах осуществления однореакторный многостадийный способ синтеза дополнительно включает в себя очистку радиотерапевтического соединения формулы (Ia) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В некоторых вариантах осуществления однореакторного многостадийного способа синтеза радиогалогенид выбран из группы, состоящей из <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>77</sup>Br и <sup>80m</sup>Br. В некоторых других конкретных вариантах осуществления однореакторного



многостадийного способа синтеза радиогалогенид представляет собой йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или аstat-211 ( $^{211}\text{At}$ ).

*Е. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения формулы (I)*

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, включающую одно соединение формулы (I), взятое отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтические композиции включают фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных выше. Фармацевтически приемлемые соли обычно хорошо известны специалистам в данной области и включают соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в данном документе. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно кислотные функциональности, аддитивные соли оснований можно получить взаимодействием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, чистого или в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена, при этом один основной противоион (основание) в ионном комплексе замещается другим. Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей основания включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобную соль.

Если соединения настоящего изобретения содержат относительно основные функциональности, аддитивные соли кислот можно получить взаимодействием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, чистой или в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена, при этом один кислотный противоион (кислота) в ионном комплексе замещается другим. Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислот включают соли, производные таких неорганических кислот, как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислота и тому подобное, а также соли, производные относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, пробковая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены такие соли аминокислот, как аргинат и тому подобное, и соли таких органических кислот, как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и тому подобное (см., например, Berge et al, «Pharmaceutical Salts», Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые специфические соединения настоящего изобретения содержат и основные, и кислотные функциональности, что позволяет превращать данные соединения в аддитивные соли оснований или кислот.

Соответственно, фармацевтически приемлемые соли, подходящие для использования с раскрываемым в настоящем описании объектом изобретения, включают, в качестве примера, но не ограничения, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат, карбонат, цитрат, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, 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 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В терапевтических и/или диагностических применениях соединения изобретения могут быть изготовлены для различных способов введения, включая системное и локализованное введение. Способы и лекарственные формы как правило, можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В зависимости от конкретных подлежащих лечению состояний, такие агенты могут быть изготовлены в виде жидких или твердых лекарственных форм и введены системно или локально. Агенты могут доставляться, например, в форме пролонгированного или замедленного высвобождения, как известно специалистам в данной области. Способы приготовления и введения можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Подходящие способы введения могут включать парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, интрамедуллярные инъекции, а также внутрибололочные, прямые интравентрикулярные, внутривенные, внутрисуставные, внутристернальные, внутрисиновиальные, внутripеченочные, внутриочаговые, внутричерепные, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции или другие способы доставки.

Для инъекции агенты по изобретению могут быть получены и разбавлены в водных растворах, например, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для такого трансмукозального введения в препарате используют пенетранты, соответствующие барьеру, через который необходимо проникать. Такие пенетранты широко известны в данной области техники.

Использование фармацевтически приемлемых инертных носителей для получения соединений, раскрытых в данном описании для практического применения изобретения, в дозировках, подходящих для системного введения, входит в объем данного изобретения. При правильном выборе носителя и подходящей производственной практике композиции настоящего изобретения, в частности, приготовленные в виде растворов, можно вводить парентерально, например, путем внутривенной инъекции.

Фармацевтические композиции, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в

количестве, эффективном для достижения ими предполагаемой цели. Определение эффективных количеств находится в пределах возможностей специалистов в данной области, особенно в свете представленного здесь подробного описания. Как правило, соединения по изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей 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 являются примерами доз, которые можно использовать. Неограничивающая доза представляет собой от 10 до 30 мг в день. Точная доза будет зависеть от способа введения, формы, в которой соединение вводится, подлежащего лечению субъекта, массы тела подлежащего лечению субъекта, биодоступности соединения (соединений), всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ADME), токсичности соединения (соединений), а также от предпочтений и опыта лечащего врача.

В дополнение к активным ингредиентам, эти фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, включающие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически.

В определенных вариантах осуществления раскрываемый в настоящем описании объект изобретения предусматривает набор для лечения одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, причем набор содержит соединение формулы (I). В других конкретных вариантах осуществления набор также содержит блокирующий агент.

## II. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Хотя в настоящем описании используются специфические термины, они используются только в общем и описательном смысле, а не в целях ограничения. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит описываемый здесь объект изобретения.

Хотя следующие термины применительно к соединениям формулы (I), как полагают, хорошо известны специалистам в данной области, следующие определения приводятся для облегчения объяснения раскрываемого в настоящем описании объекта изобретения. Эти определения призваны дополнить и проиллюстрировать, а не исключить определения, которые будут очевидны специалисту в данной области при рассмотрении настоящего изобретения.

Термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно», и «заместитель», используемые в настоящем документе, относятся к способности, как понятно специалисту в данной области, менять одну функциональную группу на другую функциональную группу в молекуле, при условии, что валентность всех атомов сохраняется. Когда более чем одна позиция в любой данной структуре может быть замещена более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель является либо одинаковым, либо разным в каждой позиции. 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 положений).

Если группы заместителей или связывающие группы определяются их обычными химическими формулами, записанными слева направо, - они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые могут быть результатом 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 тому подобное.

Когда используется термин «независимо выбранный», упомянутые заместители (например, группы R, такие как группы  $R_1$ ,  $R_2$  и тому подобное, или переменные, такие как «m» и «n»), могут быть одинаковыми или различными. Например, как  $R_1$ , так и  $R_2$  могут быть замещенными алкилами, или  $R_1$  может быть водородом, а  $R_2$  может быть замещенным алкилом, и тому подобное.

Термины единственного числа при использовании в отношении группы заместителей в данном документе означают «по меньшей мере один». Например, когда соединение замещено алкилом или арилом, соединение необязательно замещено по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом. Кроме того, если фрагмент замещен заместителем R, группа может называться «R-замещенной». Когда фрагмент является R-замещенным, фрагмент замещен по меньшей мере одним R-заместителем, и каждый R-заместитель является необязательно различным.

Указанный «R» или группа, как правило, будет иметь структуру, которая известна в данной области техники как соответствующая группе с таким названием, если не указано иное. В целях иллюстрации некоторые репрезентативные группы «R», указанные выше, определены ниже.

Описание соединений настоящего изобретения ограничено принципами образования химической связи, известными специалистам в данной области. Соответственно, когда группа может быть замещена одним или более заместителями из ряда заместителей, такие замещения выбраны таким образом, чтобы они соответствовали принципам образования химической связи, и для получения соединений, которые не являются нестабильными по своей природе и/или будут известны специалисту в данной области как вероятно нестабильные в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные и некоторые известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединяется к остальной части молекулы через кольцевой гетероатом в соответствии с принципами образования химической связи, известными специалистам в данной области, что позволяет избежать нестабильных по своей природе соединений.

Если явно не определено иное, то «группа-заместитель», используемая в данном описании, включает функциональную группу, выбранную из одного или более следующих фрагментов, которые определены здесь:

Термин «углеводород», используемый в данном описании, относится к любой химической группе, содержащей водород и углерод. Углеводород может быть

замещенным или незамещенным. Как известно специалистам в данной области, все валентности должны быть удовлетворены при осуществлении любых замен. Углеводород может быть ненасыщенным, насыщенным, разветвленным, неразветвленным, циклическим, полициклическим или гетероциклическим. Типичные углеводороды дополнительно определены в данном документе ниже и включают, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, аллил, винил, *n*-бутил, трет-бутил, этинил, циклогексил, и тому подобное.

Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, обозначает, если не утверждается иное, линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную цепь, ациклическую или циклическую углеводородную группы, или их комбинацию, которые могут быть полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными и могут включать ди- и поливалентные группы, имеющие обозначенное количество атомов углерода (т.е. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> означает от одного до десяти атомов углерода, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода). В специфических вариантах осуществления термин «алкил» относится к C<sub>1-20</sub> включительно, в том числе к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 атомам углерода, линейные (т.е. «прямолинейные»), разветвленные или циклические, насыщенные или по меньшей мере, частично, а в некоторых случаях полностью ненасыщенные (т.е., алкенильные и алкинильные) углеводородные радикалы, получены из углеводородного фрагмента, содержащего от одного до двадцати атомов углерода, путем удаления одиночного атома водорода.

Характерные насыщенные углеводородные группы включают, без ограничения, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, втор-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, втор-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-децил, *n*-ундецил, додецил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и их гомологи и изомеры.

«Разветвленный» относится к алкильной группе, где низшая алкильная группа, такая как метил, этил или пропил, присоединена к линейной алкильной цепи. «Низший алкил» относится к алкильной группе, содержащей от 1 до примерно 8 атомов углерода (т.е. C<sub>1-8</sub> алкил), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. «Высший алкил» относится к алкильной группе, имеющей от примерно 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 термин «алкил» относится, в частности, к C<sub>1-8</sub> алкилам с прямой цепью. В других вариантах осуществления «алкил» относится, в частности, к C<sub>1-8</sub> алкилам с разветвленной цепью.

Алкильные группы необязательно могут быть замещены («замещенный алкил») одним или более заместителями алкильных групп, которые могут быть одинаковыми или различными. Термин «заместитель алкильной группы» включает, без ограничения, алкил, замещенный алкил, галоген, ариламино, ацил, гидроксил, арилоксил, алкоксил, алкилтио, арилтио, аралкилоксил, аралкилтио, карбоксил, алкоксикарбонил, оксо и циклоалкил. Вдоль алкильной цепи необязательно может быть вставлен один или более атомов

кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где азотный заместитель представляет собой водород, низший алкил (также называемый здесь «алкиламиноалкил») или арил.

Таким образом, в данном описании термин «замещенный алкил» включает алкильные группы, как определено в данном документе, в которых один или более атомов или функциональных групп алкильной группы заменены другим атомом или функциональной группой, включая, например, алкил, замещенный алкил, галоген, арил, замещенный арил, алкоксил, гидроксил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, сульфат и меркапто.

Термин «гетероалкил», сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, стабильную прямую или разветвленную цепь, или циклическую углеводородную группу, или их сочетания, состоящие 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 необязательно быть окислены, и гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Гетероатом (гетероатомы) O, N, P и S, и Si могут быть локализованы в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, без ограничения,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , и  $-\text{CN}$ . До двух или трех гетероатомов может располагаться последовательно, например,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  и  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

Как описано выше, гетероалкильные группы, как используется в описании, включают группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, как например,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$  и/или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ . При упоминании «гетероалкила» после перечисления определенных гетероалкильных групп, таких как  $-\text{NR}'\text{R}$  или тому подобное, следует понимать, что термины гетероалкил и  $-\text{NR}'\text{R}''$  не являются дублирующими или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы перечисляются для того, чтобы увеличить ясность. Так, термин «гетероалкил» не следует интерпретировать в данном описании как исключаящий конкретные 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 примерно 3 до примерно 10 атомов углерода, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Циклоалкильная группа необязательно может быть частично ненасыщенной. Циклоалкильная группа также может быть необязательно замещена заместителем алкильной группы, как определено в данном описании, оксо и/или алкиленом. Вдоль циклической алкильной цепи необязательно может быть вставлен один или более атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместитель азота представляет собой водород, незамещенный алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, образуя таким

образом гетероциклическую группу. Типичные моноциклические циклоалкильные кольца включают циклопентил, циклогексил и циклогептил. Полициклические циклоалкильные кольца включают адамантил, октагидронафтил, декалин, камфору, камфан и норадамантил, а также конденсированные кольцевые системы, такие как дигидро- и тетрагидронафталин и тому подобное.

Термин «циклоалкилалкил», используемый в данном описании, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая присоединена к фрагменту исходной молекулы через алкильную группу, также как определено 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, включающая один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбираются из группы, состоящей из азота (N), кислорода (O), серы (S), фосфора (P) и кремния (Si), и необязательно могут включать одну или более 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 кислорода, серы и азота, где гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окислены, и гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления термин гетероциклический относится к неароматическому 5-, 6- или 7-членному кольцу или полициклической группе, где по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из O, S и N (где гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окислены), включая, без ограничения, би- или трициклическую группу, содержащую конденсированные шестичленные кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из 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 необязательно быть окислены, (iii) гетероатом азота необязательно может быть кватернизован, и (iv) любое из указанных выше гетероциклических колец может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом. Типичные циклогетероалкильные кольцевые системы включают, без ограничения, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидил, пиперазинил, индолинил, хинуклидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиадиазинанил, тетрагидрофуранил и тому подобное.

Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», сами по себе или в сочетании с другими терминами, представляют, если не указано иное, циклические варианты «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Кроме того, для гетероциклоалкила гетероатом может

занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и тому подобное. Примеры гетероциклоалкила включают, без ограничения, 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. Соответственно, «циклоалкилен» может включать  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилен, включая  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  циклоалкилен, как например, циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен и циклогексилен, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным.

Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или более двойных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, без ограничения, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, и более высокомолекулярные гомологи и изомеры. Алкильные группы, которые ограничены углеводородными группами, называются «гомоалкил».

В частности, термин «алкенил», используемый в данном описании, относится к одновалентной группе, производной от  $C_{1-20}$ , включая  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{15}$ ,  $C_{16}$ ,  $C_{17}$ ,  $C_{18}$ ,  $C_{19}$  и  $C_{20}$ , включающей линейный или разветвленный углеводородный фрагмент, имеющий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод 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.

Термин «циклоалкенил», используемый в данном описании, относится к циклическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиен, циклогексенил, 1,3-циклогексадиен, циклогептенил, циклогептатриенил и циклооктенил.

Термин «алкинил», используемый в данном описании, относится к одновалентной группе, производной от линейного или разветвленного  $C_{1-20}$  углеводорода с заданным числом атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры «алкинила» включают этинильные, 2-пропинильные (пропаргиловые), 1-пропинильные, пентинильные, гексинильные и гептинильные группы и тому подобное.

Термин «алкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к линейной или разветвленной двухвалентной алифатической углеводородной группе, производной от 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 называются здесь «алкиламиноалкил»), где заместитель азота представляет собой алкил, как описано ранее. Примеры алкиленовых групп включают метилен ( $-\text{CH}_2-$ ); этилен ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); пропилен ( $-(\text{CH}_2)_3-$ ); циклогексилен ( $-\text{C}_6\text{H}_{10}-$ );  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}_s\text{CCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_r-$ , где каждый из  $q$  и  $r$  независимо представляет собой 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  $\text{R}$  представляет собой водород или низший алкил; метилendiоксил ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ); и этилendiоксил ( $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ ). Алкиленовая группа может иметь примерно от 2 до 3 атомов углерода и может дополнительно иметь 6-20 атомов углерода. Обычно алкильная (или алкиленовая) группа имеет от 1 до 24 атомов углерода, причем эти группы, имеющие 10 или менее атомов углерода, представлены в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения. Выражение «низший алкил» или «низший алкилен» означают алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно имеющую восемь или менее атомов углерода.

Термин «гетероалкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентную группу, полученную из гетероалкила, например, без ограничения,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . Для гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленоксо, алкилендиоксо, алкиленамино, алкилендиамино и тому подобное). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых связующих групп не подразумевается ориентация связующей группы в том направлении, в котором нарисована формула связующей группы. Например, формула  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$  представляет как  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ , так и  $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$ .

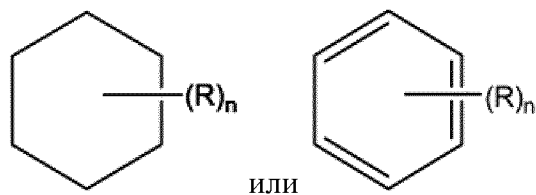
Термин «арил» означает, если не утверждается иное, ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от 1 до 3 колец), которые сконденсированы или связаны ковалентно. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до четырех гетероатомов (в каждом отдельном кольце в случае нескольких колец), выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ , где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом (атомы) азота необязательно кватернизованы. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Неограничивающие примеры арильной и гетероарильной группы 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 перечисленных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбирают из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. Термины «арилен» и «гетероарилен» относятся к двухвалентным формам арила и гетероарила, соответственно.

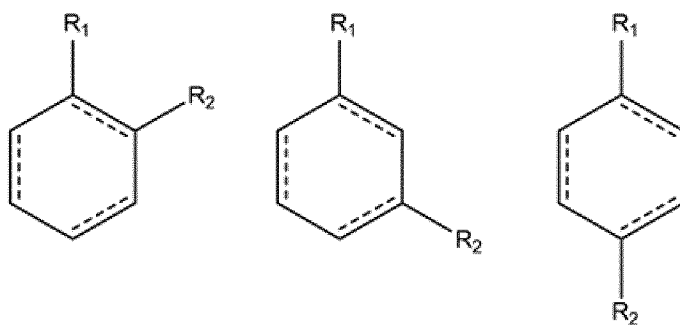
Для краткости термин «арил», когда его используют в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиоокси, арилалкил), включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, подразумевается, что термины «арилалкил» и «гетероарилалкил» включают те группы, в которых арильная или гетероарильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенэтил, пиридилметил, фурилметил и тому подобное), включая и те 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 термин «галогенарил», используемый в данном описании, предназначен для охвата только арилов, замещенных одним или более галогенами.

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

Кроме того, структура, представленная в общем виде формулой:




как используется в данном описании, относится к кольцевой структуре, например, без ограничения, 3-углеродному, 4-углеродному, 5-углеродному, 6-углеродному, 7-углеродному и тому подобному алифатическому и/или ароматическому кольцевому соединению, включая насыщенную кольцевую структуру, частично насыщенную кольцевую структуру и ненасыщенную кольцевую структуру, содержащую замещающую группу R, где группа R может присутствовать или отсутствовать и, в случае присутствия, одна или более групп R могут быть замещены у одного или более доступных атомов углерода кольцевой структуры. Наличие или отсутствие группы R и количество групп R определяется значением переменной «n», которая представляет собой целое число, обычно имеющее значение от 0 до числа атомов углерода в кольце, доступных для замещения. Каждая группа R, если их более одной, замещается на доступном атоме углерода кольцевой структуры, а не на другой группе R. Например, приведенная выше структура, где n составляет от 0 до 2, будет включать группы соединений, включающие, без ограничения:



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 на то, что кольцевая структура выбрана из группы, состоящей из насыщенной кольцевой структуры, частично насыщенной кольцевой структуры и ненасыщенной кольцевой структуры.

Символ (  ) обозначает точку присоединения фрагмента к остальной части молекулы.

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

Каждый из указанных 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 представлены ниже.

Заместители для алкильных, гетероалкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных одновалентных и двухвалентных производных групп (включая те группы, которые часто обозначаются как алкилен, алкенил, гетероалкилен, гетероалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил и гетероциклоалкенил) могут быть одной или более из множества групп, выбранных, без ограничения, из следующих:  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , -галоген,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  и  $-NO_2$  в диапазоне от нуля до  $(2m' + 1)$ , где  $m'$  представляет собой общее число атомов углерода в таких группах. Каждый из  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  и  $R''''$  может независимо относиться к водороду, замещенной или незамещенной гетероалкильной, замещенной или незамещенной циклоалкильной, замещенной или незамещенной гетероциклоалкильной, замещенной или незамещенной арильной (например, арил, замещенный 1-3 галогенами), замещенной или незамещенной алкильной, алкокси или тиоалкокси группам или арилалкильным группам. В данном описании термин «алкокси» представляет собой алкил, присоединенный к

остальной части молекулы через двухвалентный кислород. Если соединение настоящего изобретения включает более одной группы R, например, каждая из групп R независимо выбрана как каждая группа R', R'', R''' и R''', когда присутствует более одной из этих групп. Если R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с данным атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, подразумевается, что -NR'R'' включает, без ограничения, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалисту в данной области будет ясно, что термин «алкил», подразумевает включение групп, содержащих связь атомов углерода с группами, отличными от атомов водорода, такими как галогеналкил (например, -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) и ацил (например, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, и тому подобное).

Подобно заместителям, описанным выше для алкильных групп, примеры заместителей для арильных и гетероарильных групп (а также их двухвалентных производных) являются различными и выбраны, например, из: галогена, -OR', -NR'R'', -SR', SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -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'')=NR'' -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN и -NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, фтор(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, и фтор(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, в количестве от нуля до общего числа открытых валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R', R'', R''' и R'''' могут быть независимо выбраны из 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. Если соединение настоящего изобретения включает более одной группы R, например, каждая из групп R независимо выбрана как каждая группа R', R'', R''' и R''', когда присутствует более одной из этих групп.

Два из заместителей на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно образовывать кольцо формулы -T-C(O)-(CRR')<sub>q</sub>-U-, где T и U независимо представляют собой -NR-, -O-, -CRR'- или простую связь, и q является целым числом от 0 до 3. В качестве альтернативы, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть заменены заместителем формулы -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, где A и B независимо представляют -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- или простую связь, и r является целым числом от 1 до 4.

Одна из простых связей образованного таким образом нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. В качестве альтернативы, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть заменены заместителем формулы -(CRR')<sub>s</sub>-X'-(C''R''')<sub>d</sub>-, где s и d независимо являются целыми числами от 0 до 3, и X' представляет собой -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- или -S(O)<sub>2</sub>NR'-. Заместители R, R', R'' и R''' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила,

замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

В настоящем описании термин «ацил» относится к группе органической кислоты, в которой ОН карбоксильной группы был заменен другим заместителем, и имеет общую формулу  $RC(=O)-$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоциклическую, гетероциклическую или ароматическую гетероциклическую группу, как определено в настоящем описании). Таким образом, термин «ацил» в частности включает ариладельные группы, такие как 2-(фуран-2-ил)ацетил- и 2-фенилацетильная группа. Конкретные примеры ацильных групп включают ацетил и бензоил. Ацильные группы также предполагают включение амидов,  $-RC(=O)NR'$ , сложных эфиров,  $-RC(=O)OR'$ , кетонов,  $-RC(=O)R'$  и альдегидов,  $-RC(=O)H$ .

Термины «алкоксил» или «алкокси» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к насыщенной (т.е. алкил-О-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-О- и алкинил-О-) группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, при этом термины «алкил», «алкенил» и «алкинил» являются такими, как описано ранее, и могут включать  $C_{1-20}$  включительно, линейные, разветвленные или циклические, насыщенные или ненасыщенные оксоуглеводородные цепи, включая, например, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, втор-бутоксил, *трет*-бутоксил, и н-пентоксил, неопентоксил, н-гексоксил и тому подобное.

Термин «алкоксиалкил», используемый в данном описании, относится к простому алкил-О-алкиловому эфиру, например, метоксиэтильной или этоксиметильной группе.

«Арилоксил» относится к арил-О-группе, где арильная группа является такой, как описано ранее, включая замещенный арил. Термин «арилоксил», используемый в данном описании, может относиться к фенилоксилилу или гексилоксилилу, а также к алкилу, замещенному алкилу, галогену или алкоксилзамещенному фенилоксилилу или гексилоксилилу.

«Аралкил» относится к ариалкильной группе, в которой арил и алкил являются такими, как описано ранее, и включают замещенный арил и замещенный алкил. Примеры аралкильных групп включают бензил, фенилэтил и нафтилметил.

«Аралкилоксил» относится к аралкил-О- группе, где аралкильная группа является такой, как описано ранее. Приводимая в качестве примера аралкилоксильная группа представляет собой бензилокси, т.е.  $C_6H_5-CH_2-O-$ . Аралкилоксильная группа может быть необязательно замещенной.

«Алкоксикарбонил» относится к алкил-О- $C(=O)$ -группе. Примеры алкоксикарбонильных групп включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

«Арилоксикарбонил» относится к арил-О- $C(=O)$ -группе. Примеры арилоксикарбонильных групп включают фенокси- и нафтоксикарбонил.

«Аралкоксикарбонил» относится к аралкил-О- $C(=O)$ -группе. Приводимой в качестве примера аралкоксикарбонильной группой является бензилоксикарбонил.

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

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

«Ацилоксил» относится к ацил-О- группе, где ацил является таким, как описано ранее.

Термин «амино» относится к  $-NH_2$  группе, а также относится к азотсодержащей группе, как известно в данной области, полученной из аммиака путем замены одного или более водородных радикалов органическими радикалами. Например, термины «ациламино» и «алкиламино» относятся к конкретным N-замещенным органическим радикалам с ацильными и алкильными группами заместителей, соответственно.

Термин «аминоалкил», используемый в данном описании, относится к аминогруппе, ковалентно связанной с алкиленовым линкером. В частности, термины алкиламино, диалкиламино и триалкиламино, используемые в данном описании, относятся к одной, двум или трем, соответственно, алкильным группам, как определено ранее, присоединенным к фрагменту исходной молекулы через атом азота. Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру  $-NHR'$ , где R' представляет собой алкильную группу, как определено ранее; в то время как термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру  $-NR'R''$ , при этом R' и R'' каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Термин «триалкиламино» относится к группе, имеющей структуру  $-NR'R''R'''$ , при этом R', R'' и R''' каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Кроме того, R', R'' и/или R''', взятые вместе, могут необязательно быть  $-(CH_2)_k-$ , где k является целым числом от 2 до 6. Примеры включают, без ограничения, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил, метилэтиламино, изопропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламино.

Аминогруппа представляет собой  $-NR'R''$ , где R' и R'' обычно выбраны из 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.

Термин «простой алкилтиоэфир» и «тиоалкоксил» относятся к насыщенной (т.е. алкил-S-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-S- и алкинил-S-) группе, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом серы. Примеры тиоалкоксильных фрагментов включают, без ограничения, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио и тому подобное.

«Ациламино» относится к ацил-NH- группе, где ацил является таким, как описано ранее. «Ароиламино» относится к ароил-NH- группе, где ароил является таким, как описано ранее.

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

Термин «карбоксил» относится к группе  $-COOH$ . Такие группы также упоминаются здесь как фрагмент «карбоновой кислоты».

Термины «галоген», «галогенид» или «галоген», используемые в настоящем описании, относятся к группам фтора, хлора, брома и йода. Дополнительно подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин «галоген( $C_1-C_4$ )алкил» включает, без ограничения, 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  $-OH$ -группой.

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

Термин «оксо», используемый в данном описании, означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода или с другим элементом.

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

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

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

Термин «тиогидроксил» или «тиол», используемый в данном описании, относится к группе формулы  $-SH$ .

В частности, термин «сульфид» относится к соединению, имеющему группу формулы  $-SR$ .

Термин «сульфон» относится к соединению, имеющему сульфонильную группу  $-S(O_2)R$ .

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

Термин «уреидо» относится к группе мочевины формулы  $-NH-CO-NH_2$ .

По всему описанию и формуле изобретения определенная химическая формула или название будут охватывать все таутомеры, родственные соединения, оптические и стереоизомеры, а также рацемические смеси, где существуют такие изомеры и смеси.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут иметь асимметричные атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантимеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или как D- или L- для аминокислот, и отдельные изомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения настоящего изобретения не включают соединения,

которые, как известно, 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 могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием традиционных способов. Если описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, - подразумевается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Если не указано иное, подразумевается, что изображенные здесь структуры включают все стереохимические формы структуры; т.е. конфигурации R и S для каждого асимметричного центра. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси настоящих соединений находятся в пределах объема изобретения.

Для специалиста в данной области будет очевидно, что определенные соединения данного изобретения могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений находятся в диапазоне объема изобретения. Термин «таутомер», используемый в данном описании, относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

Если не утверждается иное, структуры, приведенные в данном описании, также предполагают включение соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие приведенные в данном описании структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием, или замену углерода  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенным углеродом, входят в объем данного изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут также содержать искусственные соотношения атомных изотопов одного или более атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или астат-211 ( $^{211}\text{At}$ ). Все изотопные варианты соединений настоящего изобретения, радиоактивные или не радиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде солей. Настоящее описание включает такие соли. Примеры применимых солевых форм включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты (например (+)-тартраты, (-)-тартраты) или их смеси, включая рацемические смеси, сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Также включены аддитивные соли оснований, такие как соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния, или подобная соль. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно основные функциональности, аддитивные соли кислот можно получить взаимодействием



нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, чистой или в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена. Примеры приемлемых аддитивных солей кислот включают соли, производные таких неорганических кислот, как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислота и тому подобное, а также соли, производные органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, пробковая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены такие соли аминокислот, как аргинат и тому подобное, и соли таких органических кислот, как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и тому подобное. Некоторые специфические соединения настоящего изобретения содержат и основные, и кислотные функциональности, что позволяет превращать данные соединения в аддитивные соли оснований или кислот.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать во многих кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных настоящим изобретением, и предполагается, что они входят в объем настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам, настоящее изобретение относится к соединениям, которые находятся в форме пролекарства. Описанные здесь пролекарственные соединения представляют собой соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, обеспечивая соединения настоящего изобретения. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут быть медленно превращены в соединения настоящего изобретения при помещении в резервуар пластыря для трансдермального применения с подходящим ферментом или химическим реагентом.

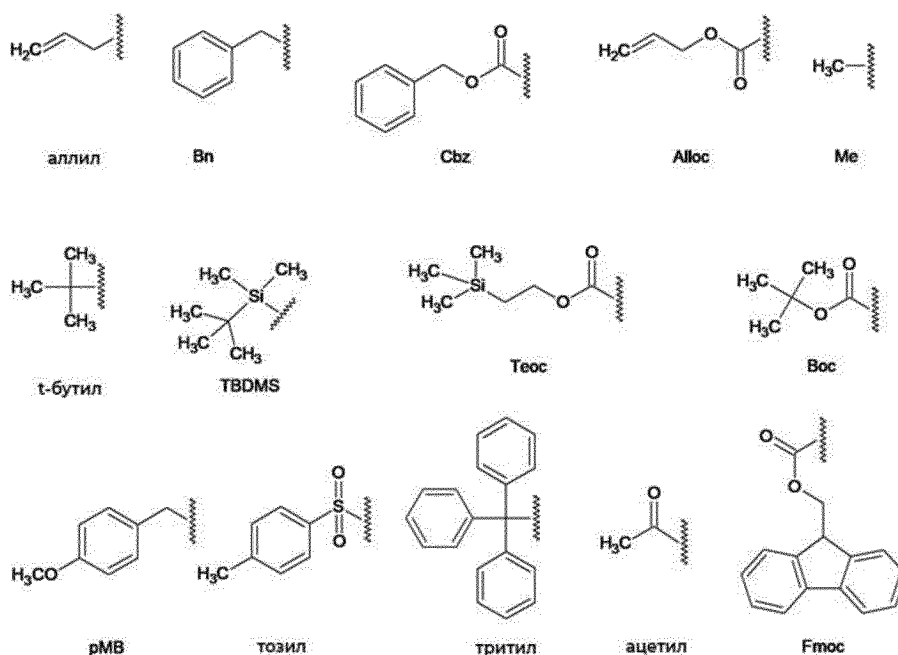
Термин «защитная группа» относится к химическим фрагментам, которые блокируют некоторые или все реакционные группы соединения и предотвращают их участие в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена, например, к фрагментам, перечисленным и описанным в T. W. Greene, P.G.M. Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). При использовании различных защитных групп может быть выгодно, чтобы каждая (различная) защитная группа удалялась различными средствами. Защитные группы, которые отщепляются в совершенно разных условиях реакции, позволяют осуществлять дифференцированное удаление таких защитных групп. Например, защитные группы могут быть удалены с помощью кислоты, основания и гидрогенолиза. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацетал и трет-бутилдиметилсилил являются кислотно-неустойчивыми и могут использоваться для защиты карбокси и гидроксильных групп в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz группами, которые могут быть удалены гидрогенолизом, и Fmoc группами, которые являются неустойчивыми к основаниям. Карбоксильные и гидроксильные группы могут быть блокированы группами, неустойчивыми к основаниям, такими как, без ограничения, метил, этил и ацетил в присутствии аминов, блокированных группами, неустойчивыми к кислотам, такими как трет-бутилкарбамат или карбаматы, которые являются устойчивыми как к кислоте, так и к основанию, но могут быть удалены гидролитически.

Карбоксильные и гидроксильные группы также могут быть блокированы гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, тогда как аминные группы, способные образовывать водородные связи с кислотами, могут быть блокированы неустойчивыми к основаниям группами, например, Fmoc. Реакционноспособные группы карбоновой кислоты могут быть блокированы удаляемыми окислением защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как сосуществующие аминные группы могут быть блокированы карбаматами силила, неустойчивыми к фторидам.

Аллильные защитные группы являются эффективными в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку первые являются стабильными и впоследствии могут быть удалены с помощью металлических или пи-кислотных катализаторов. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты можно снять защиту с помощью катализируемой Pd(0) реакции в присутствии неустойчивого к кислоте трет-бутилкарбамата или неустойчивых к основаниям защитных групп ацетамина. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. Пока остаток присоединен к смоле, эта функциональная группа блокируется и не может вступать в реакцию. После высвобождения из смолы функциональная группа может реагировать.

Типичные блокирующие/защитные группы включают, без ограничения, следующие фрагменты:



В соответствии с принятой патентной практикой формы слов единственного числа, используемые в данной заявке, а также в формуле изобретения, означают «один или более». Так, например, ссылка на «субъект» включает в себя множество субъектов, если контекст явным образом не указывает на противоположное, (например, множество субъектов), и тому подобное.

Во всем данном описании и формуле изобретения термины «содержать», «содержит» и «содержащий» используются в неисключительном смысле, кроме случаев, когда из контекста следует иное. Аналогичным образом, термин «включать» и его грамматические варианты не являются ограничивающими, в связи с чем перечисление элементов в перечне не является исключением других аналогичных элементов, которые могут замещать или дополнять перечисленные элементы.

Для целей данного описания и прилагаемой формулы изобретения, если не указано иное, все числа, выражающие величины, размеры, размерности, соотношения, формы, составы, параметры, процентные содержания, количества, характеристики и другие числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях выражением «примерно», даже если термин «примерно» может явно не фигурировать вместе со значением, количеством или диапазоном. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, указанные в нижеследующем описании и прилагаемой формуле изобретения, не являются и не должны быть точными, но могут быть приблизительными и/или большими или меньшими при необходимости, отражая допуски, коэффициенты преобразования, округление, ошибку измерения и тому подобное, а также другие факторы, известные специалистам в данной области, в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены в соответствии с настоящим изобретением. Например, термин «примерно» при ссылке на значение 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 значения, поскольку такие вариации подходят для осуществления раскрываемых способов или применения раскрываемых композиций.

Кроме того, термин «примерно», когда он используется в связи с одним или более числами или числовыми диапазонами, следует понимать как относящийся ко всем таким числам, включая все числа в диапазоне, и модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. Перечисление числовых диапазонов по конечным точкам включает все числа, например, целые числа, включая их дробные значения, входящие в этот диапазон (например, перечисление от 1 до 5 включает 1, 2, 3, 4 и 5, а также их дробные значения, например 1,5; 2,25; 3,75; 4,1 и тому подобное) и любой поддиапазон в пределах этого диапазона.

В приведенных ниже примерах предполагается, что следующие термины имеют следующее значение: ACN: ацетонитрил, DCM: дихлорметан, DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин, DMF: диметилформамид, ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография, HRMS: масс-спектрометрия высокого разрешения LRMS: масс-спектрометрия низкого разрешения, NCS: N-хлорсукцинимид, NHS: N-гидроксисукцинимид, ЯМР: ядерный магнитный резонанс, PMB: п-метоксибензил, КТ: комнатная температура, TEA: триэтиламин, TFA: трифторуксусная кислота, и TSTU: O-(N-сукцинимидил)-N, N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат.

#### ПРИМЕРЫ

Следующие ниже примеры включены, чтобы обеспечить руководство специалисту в данной области техники для практического применения репрезентативных вариантов осуществления раскрываемого в настоящем описании объекта изобретения. В свете настоящего описания и общего уровня знаний в данной области техники специалистам будет понятно, что приведенные ниже примеры предназначены только для иллюстрации, и что могут использоваться многочисленные изменения, модификации и варианты без отступления от объема раскрываемого здесь объекта изобретения. Описания синтеза и конкретные примеры, приведенные ниже, предназначены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом возможность получения соединений изобретения другими способами.

#### ПРИМЕР 1

##### Краткий обзор

В репрезентативном примере меченное I-125 и At-211 соединение DOTA-мочевины VK-02-90 продемонстрировало высокоспецифическое поглощение PSMA-положительной опухоли у мышей. Поглощение почками через 1 час высокое, но выводится гораздо быстрее, чем радиогалогенированные мочевины. В дополнение к этому, радиоактивность в желудке очень низкая, что указывает на то, что  $[^{211}\text{At}]\text{VK-02-90}$  стабилен *in vivo* в отличие от предыдущих меченных At-211 мочевины и почти всех меченных At-211 малых

молекул. Комплекс лютеция [ $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$ ] VK-02-90 демонстрирует гораздо более низкое начальное поглощение (1 ч) почками и слезными железами по сравнению с вариантом, не содержащим комплекса лютеция.

В противоположность этому, [ $^{125}\text{I}$ ] VK03-03, который имеет [ $^{125}\text{I}$ ] йодфенильный фрагмент в линкерном фрагменте, также имеет высокое и пролонгированное поглощение опухолью, однако, в отличие от [ $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$ ] VK-02-90, радиоактивность в почках со временем не исчезает. [ $^{125}\text{I}$ ] VK03-03 также имеет более медленный клиренс из слезной железы, чем [ $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$ ] VK-02-90. Комплекс лютеция [ $^{125}\text{I}$ ] VK03-03 демонстрирует высокое и пролонгированное поглощение опухолью и действительно обеспечивает умеренный клиренс из почек и слезной железы, но не в такой степени, как при использовании комплекса лютеция [ $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$ ] VK-02-90.

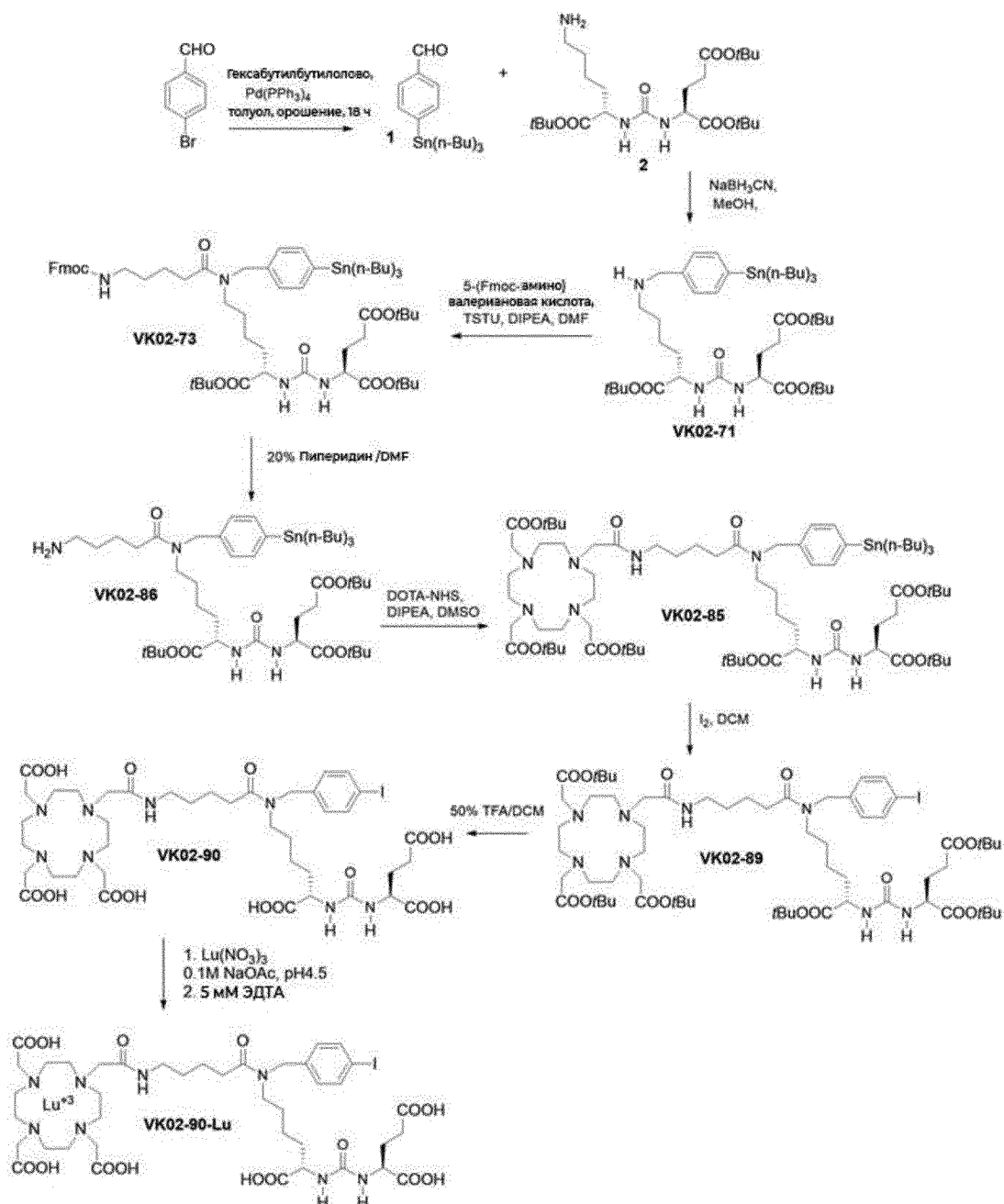
Данное сравнение VK-02-90 и VK-03-03 показывает, как изменение структуры нефармакофорной части агента, в данном случае линкера между DOTA и лизин-глутамат мочевиной, может влиять на поглощение и удерживание нацеленной на PSMA метки в нормальных тканях.

Совместная инъекция небольшого количества (0,25-0,5 нмоль) нерадиоактивной мочевины или DOTA-мочевины с [ $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$ ] VK-02-90-Lu дополнительно снижает поглощение радиоактивности почками и слезными железами, которые являются проблемными нормальными органами для радиотерапевтической терапии. Взятые вместе, меченное I-125 и At-211, соединение DOTA-мочевина VK-02-90-Lu, введенное с небольшим количеством нерадиоактивного ингибитора PSMA, вызывает биораспределение у мышей, которое очень благоприятно для нацеленной на PSMA радиотерапевтической терапии (РФТ) и представляет собой важный шаг вперед в разработке агента РФТ для лечения рака предстательной железы. При применении у пациентов оно может обеспечить эффективную альфа-лучевую терапию рака предстательной железы, которая устраняет или значительно снижает побочные эффекты РФТ с альфа-излучателями, а именно нефротоксичность и сухость во рту.

## ПРИМЕР 2

Синтез нерадиоактивного VK-02-90 и VK-02-90-Lu и радиогалогенированного предшественника VK-02-85

Ниже приводится схема синтеза репрезентативных соединений VK-02-90, VK-02-90-Lu и VK-02-85.



**4-(Трибутилстанил)бензальдегид(1)** получали как описано в Sessler, J.L., Wang, B., Harriman, A., Photoinduced energy transfer in associated, but noncovalently-linked photosynthetic model systems, JACS, 117, 704-714 (1995).

**Ди-трет-бутил(((S)-1-(трет-бутокси)-1-оксо-6-((4-(трибутилстанил)бензил)амино)гексан-2-ил)карбамоил)-L-глутамат (VK02-71):** Раствор 4-(трибутилстанил)бензальдегида (0,500 г, 1,26 ммоль, в 5 мл MeOH) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору мочевины (2) (0,614 г, 1,26 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0-5 °C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,318 г, 5,05 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ и концентрировали под вакуумом. Очистка колоночной флэш-хроматографией с элюированием смесью 40-50% EtOAc/гексаны давала 0,537 г (49%) маслянистого материала.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 7,48 (д,  $J=10,0$  Гц,

2H), 7,36 (д, J=5,0 Гц, 2H), 5,92 (м, 1H), 5,73 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 2H), 2,87-2,84 (м, 2H), 2,29 (т, J=5,0 Гц, 2H), 1,91-1,87 (м, 1H), 1,80-1,78 (м, 1H), 1,72-1,70 (м, 2H), 1,59-1,55 (м, 1H), 1,53-1,49 (м, 5H), 1,45-1,41 (м, 27H), 1,34-1,26 (м, 7H), 1,25-1,22 (м, 3H), 1,05-1,02 (м, 6H), 0,86 (т, J=5,0 Гц, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 173,4, 172,5, 172,4, 172,2, 157,8, 143,9, 137,2, 137,0, 129,2, 82,6, 81,8, 80,6, 53,8, 53,5, 53,1, 51,9, 46,9, 31,7, 31,6, 29,7, 29,0, 28,1, 28,0, 27,3, 26,9, 26,1, 22,9, 13,7, 9,6. ESMS m/z: 868,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Три-трет-бутил-(15S,19S)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,9,17-триоксо-10-(4-трибутилстаннил)бензил)-2-окса-4,10,16,18-тетраазагеникозан-15,19,21-трикарбоксилат (VK02-73):** Смесь 5-(Fmoc-амино)валериановой кислоты (0,019 г, 0,06 ммоль), TSTU (0,017 г, 0,06 ммоль) и DIPEA (0,015 г, 0,11 ммоль) перемешивали в DMF (1 мл) при КТ в течение 1 ч. Амин (VK02-71, 0,05 г, 0,06 ммоль) добавляли по каплям после разбавления DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с элюированием смесью 40-50% EtOAc/гексаны, что давало 0,537 г (47%) маслянистого материала.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 7,76 (д, J=10,0 Гц, 3H), 7,60 (д, J=5,0 Гц, 3H), 7,40 (м, 4H), 7,31 (м, 4H), 4,99 (ушир.с, 1H), 4,40 (м, 3H), 4,21 (м, 1H), 3,23 (кв, J=5,0 Гц, 3H), 2,83 (м, 5H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 4H), 1,65-1,62 (м, 4H), 1,55-1,52 (м, 4H), 1,45-1,42 (м, 14H), 1,36-1,23 (м, 20H), 1,11-1,01 (м, 4H), 0,97 (д, J=5,0 Гц, 1H), 0,90-0,86 (м, 11H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 169,2, 168,4, 156,5, 144,0, 141,3, 136,9, 127,7, 127,0, 125,1, 119,9, 66,5, 47,3, 40,3, 34,7, 31,6, 30,9, 29,7, 29,1, 28,1, 28,0, 27,4, 27,3, 25,6, 25,3, 22,7, 21,8, 18,8, 14,2, 13,7, 11,5, 9,6. ESMS: m/z 1208 (M - H+Na)<sup>+</sup>.

**Ди-трет-бутил(((S)-6-(5-амино-N-(4-(трибутилстаннил)бензил)пентанамидо)-1-(трет-бутокси)-1-оксогексан-2-ил)карбамоил)-L-глутамат (VK02-86):** Раствор 20% пиперидин/DMF (2,5 мл) добавляли к VK02-73 (0,317 г, 0,27 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{NH}_4\text{OH}$ , лиофилизировали с получением 0,190 г (74%) маслянистого продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 7,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,25 (м, 1H), 6,14-6,11 (м, 1H), 4,61-4,49 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,68 (м, 1H), 2,49-2,36 (м, 2H), 2,35-2,30 (м, 3H), 2,06-2,04 (м, 1H), 1,87-1,73 (м, 8H), 1,60-1,49 (м, 7H), 1,43-1,42 (м, 27H), 1,35-1,27 (м, 8H), 1,05-1,00 (м, 6H), 0,87 (т, J=10,0 Гц, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 173,9, 173,0, 172,8, 172,7, 157,5, 157,3, 141,3, 140,7, 137,0, 136,7, 136,2, 127,5, 125,8, 81,9, 81,8, 81,4, 80,6, 53,6, 52,9, 50,6, 47,8, 46,6, 45,1, 40,5, 32,7, 31,8, 29,7, 29,2, 29,1, 28,1, 27,4, 27,2, 26,9, 22,5, 21,9, 13,7, 9,6. ESMS: m/z 967,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Три-трет-бутил-(14S,18S)-2,8,16-триоксо-9-(4-(трибутилстаннил)бензил)-1-(4,7,10-трис-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)-3,9,15,17-тетраазаикозан-14,18,20-трикарбоксилат (VK02-85):** реакцию смесь DOTA-NHS-сложный эфир (0,028 г, 0,03 ммоль), VK02-86 (0,030 г, 0,03 ммоль) и DIPEA (0,040 г, 0,31 ммоль) перемешивали в DMSO (1 мл) при КТ в течение 3 ч. Реакционную

смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 1,5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением 0,024 г (51%) маслянистого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,40 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=10,0 Гц, 1H), 6,56-6,52 (м, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H), 5,59 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,50 (д, J=10,0 Гц, 2H), 4,30-4,21 (м, 2H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 3H), 3,22-3,12 (м, 5H), 2,84 (м, 6H), 2,39 (м, 2H), 2,33-2,25 (м, 6H), 2,04-2,01 (м, 3H), 1,85 (м, 1H), 1,69-1,58 (м, 4H), 1,57-1,47 (м, 10H), 1,44-1,38 (м, 59H), 1,34-1,26 (м, 9H), 1,03-0,98 (м, 6H), 0,85 (т, J=10,0 Гц, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 173,5, 173,1, 172,9, 172,5, 172,4, 172,1, 171,4, 171,3, 169,7, 157,1, 157,0, 141,1, 140,5, 137,5, 136,9, 136,6, 136,5, 127,4, 125,8, 82,2, 81,9, 81,8, 81,7, 81,6, 56,0, 55,7, 53,2, 53,1, 52,9, 50,9, 48,1, 46,9, 45,5, 39,2, 39,1, 32,8, 32,6, 31,8, 31,7, 30,9, 29,1, 28,1, 28,0, 27,9, 27,8, 27,4, 26,6, 25,6, 22,6, 22,5, 22,4, 13,7, 9,6. ESMS: m/z 1518,8 (M-H)<sup>+</sup>.

**Три-трет-бутил-(14S,18S)-9-(4-йодбензил)-2,8,16-триоксо-1-(4,7,10-трис-(2-трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)-3,9,15,17-тетраазаикозан-14,18,20-трикарбоксилат (VK02-89):**

Йод (0,012 г) добавляли к раствору VK02-85 (0,049 г, 0,032 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, сушили, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 1,5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением 0,029 г (66%) желтоватого маслянистого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,65 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=10,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=10,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,54 (м, 1H), 5,22 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,50 (м, 2H), 4,32-4,25 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,33-3,30 (м, 3H), 3,22-3,15 (м, 4H), 2,86 (м, 6H), 2,65-2,52 (м, 3H), 2,42-2,40 (м, 2H), 2,33-2,24 (м, 5H), 2,07-2,04 (м, 3H), 1,86 (м, 3H), 1,70-1,56 (м, 10H), 1,46-1,42 (м, 48H), 1,37-1,20 (м, 8H), 0,92 (т, J=5,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 173,6, 173,1, 172,6, 172,5, 172,4, 172,3, 171,9, 171,4, 157,1, 137,9, 137,6, 131,0, 130,0, 128,3, 92,5, 81,9, 81,8, 81,7, 81,6, 56,0, 55,7, 53,5, 53,1, 52,9, 50,6, 47,9, 47,3, 45,8, 39,1, 32,8, 32,5, 32,3, 31,6, 30,9, 28,8, 28,6, 28,2, 28,11, 28,0, 27,9, 26,8, 22,5, 22,4, 13,6. ESMS: m/z 702,4 (M/2+Na)<sup>+</sup>.

**(14S,18S)-9-(4-йодбензил)-2,8,16-триоксо-1-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)-3,9,15,17-тетраазаикозан-14,18,20-трикарбоновая кислота (VK02-90):** Холодный раствор 50% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли к VK02-89 (0,064 г, 0,05 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали C-18 колоночной хроматографией, элюируя смесью 40-50% ацетонитрил/вода, лиофилизировали с получением 0,030 г (62%) белого твердого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12,65 (ушир.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,69 (д, J=3,0 Гц, 2H), 7,01 (с, 2H), 6,33 (с, 2H), 4,47 (д, J=4,0 Гц, 2H), 4,08 (с, 5H), 3,88 (с, 3H), 3,09 (м, 15H), 2,37 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,91 (с, 1H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,44 (м, 9H), 1,23 (с, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 174,5, 174,4, 174,1, 173,7, 171,9, 158,0, 157,3, 138,4, 137,4, 137,1, 129,9, 128,8, 118,2, 115,8, 92,9, 92,7, 54,7, 54,0, 52,7, 52,2, 52,1,

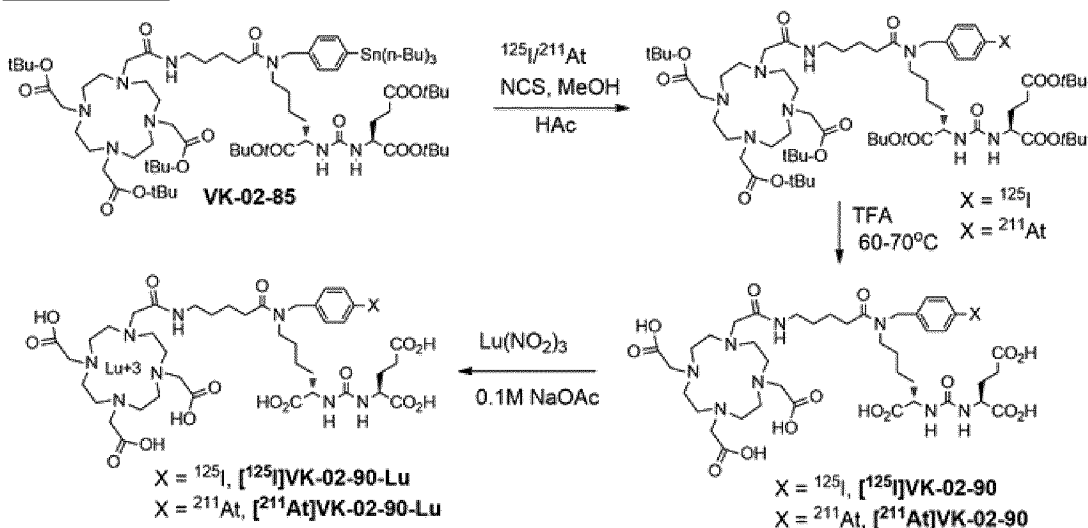


51,7, 50,6, 49,6, 48,2, 47,1, 46,7, 31,8, 31,4, 29,9, 28,4, 27,8, 27,5, 26,7, 22,5, 22,3, 22,2. ESMS:  $m/z$  1021,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>175</sup>Лютеций(III)(14S,18S)-9-(4-йодбензил)-2,8,16-триоксо-1-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)-3,9,15,17-тетраазаикозан-14,18,20-трикарбоновая кислота ([<sup>175</sup>Lu]VK02-90): 7,92 мг (0,008 мкмоль) VK02-90 растворяли в 25 мкл ДМСО и разбавляли 0,2 М NH<sub>4</sub>OAc (1 мл). Добавляли раствор 2,7 мг (0,008 мкмоль) Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O (растворенного в 540 мкл 0,1 М HCl) и нагревали при 70-80 °С в течение 1 ч на водяной бане. Продукт очищали ВЭЖХ с использованием Phenomenex, Luna 10×250 мм, 10 мкм градиент от 20/80/0,1 до 90/10/0,1 MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA, 0-40 мин, поток 15 мл/мин. Продукт элюировали в 4,8 мин. HRESI-MS: рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>LuN<sub>8</sub>O<sub>15</sub> 1193,2547 [M+H]<sup>+</sup>, найдено: 1193,2535.

### ПРИМЕР 3

#### Радиохимия



3.1. Многостадийный синтез с выделением и очисткой на каждой стадии.

#### 3.1.1 Синтез [<sup>125</sup>I]VK-02-90.

200 мкг VK-02-85 растворяли в 100 мкл метанола во флаконе из боросиликатного стекла с завинчивающейся крышкой. К нему добавляли 2 мкл ледяной уксусной кислоты и 7,2 мКи раствор Na<sup>125</sup>I (Perkin Elmer), а затем 25 мкл раствора, состоящего из 1 мг N-хлорсукцинимиды, растворенного в 1 мл метанола. Флакон закрывали крышкой, встряхивали и оставляли стоять на 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали почти до сухости в токе азота при осторожном нагревании. К этому добавляли 200 мкл трифторуксусной кислоты и флакон нагревали при 70 °С в течение 45 мин, затем концентрировали в атмосфере азота, повторно растворяли в 2 мл 20% ацетонитрила в воде и очищали радио-ВЭЖХ (250 × 10 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 50% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 4 мл/м. [<sup>125</sup>I]VK-02-90 (3,6 мКи) элюировали @ 17 мин. [<sup>125</sup>I]VK-02-90 в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB Sep-Pak, промывали 5 мл

воды, сушили потоком азота и элюировали 2 мл этанола. Элюат концентрировали в токе азота.

### 3.1.2 Синтез [ $^{125}\text{I}$ ]VK-02-90-Lu

Этанольный раствор [ $^{125}\text{I}$ ]VK-02-90 концентрировали почти досуха в токе азота. К нему добавляли 150 мкл 0,1 М NaOAc (pH 4,5) и 25 мкл 5 мМ Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> в 0,1 М HCl и перемешивали микропипеткой. Этот раствор нагревали при 70°C в течение 20 мин, гасили 100 мкл 5 мМ ЭДТА, разбавляли 600 мкл воды и очищали с помощью радио-ВЭЖХ (250 × 10 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 40% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 4 мл/м. [ $^{125}\text{I}$ ]VK-02-90-Lu (2,8 мКи) элюировали в 21,5 мин. В этих условиях [ $^{125}\text{I}$ ]VK-02-90 элюировали при 20,5 мин. Удельная активность [ $^{125}\text{I}$ ]VK-02-90-Lu составляла 2000 Ки/ммоль. [ $^{125}\text{I}$ ]VK-02-90-Lu в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 2 мл этанола. Элюат концентрировали в токе азота.

### 3.1.3 Синтез [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90

680 мкг VK-02-85 растворяли в 190 мкл раствора, состоящего из 0,2 мг N-хлорсукцинимид/мл метанола и  $^{211}\text{At}$  (12,0 мКи), во флаконе из боросиликатного стекла с завинчивающейся крышкой. К этому добавляли 2 мкл ледяной уксусной кислоты. Флакон закрывали крышкой, встряхивали и давали постоять 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали почти до сухости в токе азота при осторожном нагревании. К этому добавляли 200 мкл трифторуксусной кислоты и флакон нагревали при 70°C в течение 45 мин, затем концентрировали в атмосфере азота, повторно растворяли в 2 мл 20% ацетонитрила в воде и очищали радио-ВЭЖХ (250 × 10 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 40% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 4 мл/м. [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90 (1,5 мКи) элюировали в 20 мин. [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90 в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 2 мл этанола. Элюат концентрировали в токе азота.

### 3.1.4 Синтез [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu

Этанольный раствор [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90 концентрировали почти досуха в токе азота. К нему добавляли 150 мкл 0,1 М NaOAc (pH 4,5) и 25 мкл 5 мМ Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> в 0,1 М HCl и перемешивали микропипеткой. Этот раствор нагревали при 70°C в течение 20 мин, гасили 100 мкл 5 мМ ЭДТА, разбавляли 600 мкл воды и очищали с помощью радио-ВЭЖХ (250 × 10 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 40% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 4 мл/м. [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu (0,6 мКи) элюировали в 19 мин. [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 2 мл этанола. Элюат концентрировали в токе азота.

### 3.2 Многостадийный однореакторный синтез

#### 3.2.1 Многостадийный однореакторный синтез [<sup>125</sup>I] VK-02-90-Lu

100-160 мкг VK-02-85 помещали во флакон из боросиликатного стекла с завинчивающейся крышкой. К нему добавляли 200 мкл раствора, состоящего из 0,2 мг N-хлорсукцинимид/мл метанола. К этому добавляли 1,3-1,7 мКи Na<sup>125</sup>I (Perkin Elmer), растворенного в 20 мкл воды. Наконец, добавляли 8 мкл ледяной уксусной кислоты и флакон закрывали крышкой, встряхивали и оставляли стоять на 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали почти до сухости в токе азота на нагревательной бане при 57-60 °С. К этому добавляли 200 мкл смеси 95/5 трифторуксусная кислота/вода и флакон нагревали при 60°С в течение 30 мин, затем концентрировали в атмосфере азота на нагревательной бане при 57-60 °С. К этому добавляли 200 мкл 0,1 М NaOAc (рН 4,5) и 30 мкл 5 мМ Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> в 0,1 М HCl и перемешивали микропипеткой. Этот раствор нагревали при 60°С в течение 20 мин, гасили 100 мкл 5 мМ ЭДТА, разбавляли 600 мкл воды и очищали с помощью радио-ВЭЖХ (250 × 4,6 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 40% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 1 мл/м. [<sup>125</sup>I]VK-02-90-Lu элюировали в 22,5 мин. [<sup>125</sup>I]VK-02-90-Lu в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB light Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 0,5 мл этанола.

#### 3.2.2 Многостадийный однореакторный синтез [<sup>211</sup>At]VK-02-90-Lu

200 мкг VK-02-85 помещали во флакон из боросиликатного стекла с завинчивающейся крышкой. К нему добавляли <sup>211</sup>At в 200 мкл раствора, состоящего из 0,2 мг N-хлорсукцинимид/мл метанола. К этому добавляли 8 мкл ледяной уксусной кислоты и флакон закрывали крышкой, встряхивали и оставляли стоять на 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до сухости в потоке азота на нагревательной бане при 60°С. К этому добавляли 200 мкл смеси 95/5 трифторуксусная кислота/вода и флакон нагревали при 60°С в течение 30 мин, затем концентрировали в атмосфере азота на нагревательной бане при 60°С. К этому добавляли 200 мкл 0,1 М NaOAc (рН 4,5) и 30 мкл 5 мМ Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> в 0,1 М HCl и перемешивали микропипеткой. Этот раствор нагревали при 60°С в течение 20 мин, гасили 100 мкл 5 мМ ЭДТА, разбавляли 600 мкл воды и очищали с помощью радио-ВЭЖХ (250 × 4,6 мм, 10 мкм, колонка XTerra C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 40% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 1 мл/м. [<sup>211</sup>At]VK-02-90-Lu элюировали в 16,5-18 мин. [<sup>211</sup>At]VK-02-90-Lu в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB light Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 0,5 мл этанола.

**Таблица 1. Радиохимический выход**

Таблица 1. Радиохимический выход		
Способ мечения	Возраст At-211	Продукт и выход без поправки на распад

А	нет данных	$[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90-Lu}$ 39%
В	нет данных	$[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90-Lu}$ 50-63%
А	Свежий	$[^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$ 9%
А	18 ч после получения	$[^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$ 5%
В	Свежий	$[^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$ 23%
В	18 ч после получения	$[^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$ 15%

Способ А: Очистка ВЭЖХ и выделение как  $[^{125}\text{I}/^{211}\text{At}]\text{VK-02-90}$ , так и  $[^{125}\text{I}/^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$

Способ В: Многостадийный одnoreакторный, очистка ВЭЖХ только  $[^{125}\text{I}/^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$ .

#### ПРИМЕР 4

Исследования биораспределения  $[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90-Lu}$  и  $[^{211}\text{At}]\text{VK-02-90-Lu}$

Как следует из таблицы 2, сравнительное биораспределение  $[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90}$  и  $[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90-Lu}$  демонстрирует более быстрый клиренс  $[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90-Lu}$  из селезенки, слюнных желез, слезных желез и почек.

**Таблица 2. Биораспределение (% введенной дозы/г) меченных I-125 ингибиторов PSMA у бестимусных мышей в возрасте 6-8 недель (25 г) с установленными на боку ксенотрансплантатами как PSMA+PC3-PIP, так и PSMA-PC3-Flu, без холодного блокирующего агента.**

Органы	$[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90}$			$[^{125}\text{I}]\text{VK-02-90-Lu}$		
	1 ч	4 ч	24 ч	1 ч	4 ч	24 ч
кровь	1,1±0,3	0,2±0,03	0,02±0,01	1,2±0,4	0,06±0,06	0,1±0,01
желудок	1,1±0,3	0,4±0,2	0,05±0,03	0,7±0,4	0,1±0,1	0,04±0,01
селезенка	40,2±16,4	4,7±1,2	0,7±0,4	7,4±2,6	0,6±0,2	0,1±0,06
щитовидная железа	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
слюнные железы	5,1±3,4	0,7±0,2	0,3±0,3	1,0±0,3	0,1±0,05	0,03±0,01
слезные железы	17,4±6,0	1,9±0,45	0,5±0,2	4,1±1,3	0,3±0,1	0,06±0,03
почки	194±25	162±36	30,6±14,0	180±36	18,2±4,9	3,3±1,1
Pip (опухоль)	58±14	38±13	51±7	51±8,5	27,8±17	24,0±6,2
Flu (опухоль)	1,4±0,6	0,3±0,06	0,04±0,02	0,9±0,3	0,3±0,5	0,03±0,01

н.д. - нет данных

В таблицах 3, 4 и 5 приведено сравнение действия холодных блокирующих агентов YC-I-27 и VK-02-90 в дозах 0,5, 1,0 и 5 нмоль на биораспределение (% введенной дозы /г) [<sup>125</sup>I]VK-02-90-Lu у 6-8-недельных бестимусных мышей с установленными на боку ксенотрансплантатами PSMA+PC3-PIP и PSMA-PC3-flu, через 1 ч, 4 ч и 24 ч, соответственно.

<b>Таблица 3. Биораспределение через 1 ч</b>							
<b>Орган</b>	<b>Блокатор</b>						
	<b>Нет</b>	<b>YC-I-27</b>	<b>YC-I-27</b>	<b>YC-I-27</b>	<b>VK-02-90</b>	<b>VK-02-90</b>	<b>VK-02-90</b>
		<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>
		<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>
Кровь	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1	1,1±0,2	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1
Желудок	1,7±0,3	1,8±0,2	1,8±0,3	2,2±0,7	0,2±0,1	0,2±0,04	0,2±0,06
Селезенка	4,3±0,9	0,8±0,2	0,6±0,1	0,7±0,1	1,1±0,4	1,1±0,4	0,7±0,2
Слюнные железы	2,3±0,5	3,2±0,7	2,9±0,4	5,1±1,7	0,2±0,03	0,2±0,06	0,3±0,1
Слезные железы	2,1±0,9	0,5±0,1	0,6±0,05	1,1±0,6	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,03
Почки	129±15	4,2±1,3	2,4±0,8	2,3±0,7	9,9±2,5	6,5±0,9	4,2±0,5
PIP опухоль	26,0±3,0	41,8±4,2	29,1±2,4	20,1±2,8	36,7±6,8	35,1±9,0	23,5±4,3
Flu опухоль	1,0±0,2	1,0±0,3	0,8±0,2	0,8±0,2	0,6±0,3	0,5±0,1	0,9±0,3

<b>Таблица 4. Биораспределение через 4 ч</b>							
<b>Орган</b>	<b>Блокатор</b>						
	<b>Нет</b>	<b>YC-I-27</b>	<b>YC-I-27</b>	<b>YC-I-27</b>	<b>VK-02-90</b>	<b>VK-02-90</b>	<b>VK-02-90</b>
		<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>
		<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>	<b>нмоль</b>
Кровь	0,3±0,2	0,4±0,06	0,4±0,05	0,4±0,1	0,02±0,01	0,2±0,01	0
Желудок	0,8±0,5	1,3±0,2	1,2±0,2	1,6±0,4	0,06±0,0	0,1±0,03	0,1±0,04

Таблица 3. Биораспределение через 1 ч							
Орган	Блокатор						
	Нет	УС-I-27	УС-I-27	УС-I-27	VK-02-90	VK-02-90	VK-02-90
		0,5 нмоль	1,0 нмоль	5 нмоль	0,5 нмоль	1,0 нмоль	5,0 нмоль
					1		
Селезенка	0,6±0,2	0,25±0,0 7	0,2±0,04	0,3±0,0 6	0,2±0,1	0,2±0,1	0,15±0,0 8
Слюнные железы	1,8±0,2	3,3±0,8	3,2±0,7	5,0±1,4	0,08±0,0 4	0,1±0,02	0,05±0,0 2
Слезные железы	0,4±0,2	0,2±0,02	0,2±0,03	0,5±0,5	0,1±0,03	0,1±0,05	0,1±0,1
Почки	9,5±2,5	0,9±0,1	0,6±0,03	0,7±0,1	2,1±0,7	1,4±0,4	0,9±0,3
РП опухоль	27,4±7, 5	24,0±3,2	23,8±1,1	14,3±5, 0	24,8±2,0	27,1±3,6	18,8±2,0
Фу опухоль	0,25±0, 1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,1±0,02	0,1±0,03	0,1±0,01

Таблица 5. Биораспределение через 24 ч

Орган	Блокатор						
	Нет	УС-I-27	УС-I-27	УС-I-27	VK-02-90	VK-02-90	VK-02-90
		0,5 нмоль	1,0 нмоль	5 нмоль	0,5 нмоль	1,0 нмоль	5,0 нмоль
Кровь	0	0,03±0,0 3	0,02±0,01	0,02±0,0 1	0,1±0,01	0	0
Желудок	0,1±0,04	0,1±0,1	0,08±0,03	0,07±0,1	0,04±0,04	0,03±0,0 2	0,04±0,0 3
Селезенка	0,1±0,05	0,02±0,0 2	0,04±0,02	0,01±0,0 3	0,04±0,01	0	0,01±0,0 3
Слюнные железы	0,2±0,08	0,6±0,5	0,4±0,2	0,4±0,1	0,02±0,01	0	0,01±0,0 1

Таблица 3. Биораспределение через 1 ч								
Орган		Блокатор						
		Нет	УС-I-27	УС-I-27	УС-I-27	VK-02-90	VK-02-90	VK-02-90
			0,5 нмоль	1,0 нмоль	5 нмоль	0,5 нмоль	1,0 нмоль	5,0 нмоль
Слезные железы	0,05±0,0 4	0,03±0,0 4	0,02±0,02	0,01±0,0 2	0,03±0,02	0	0,01±0,0 3	
Почки	1,3±0,7	0,1±0,05	0,08±0,00 5	0,05±0,0 2	0,5±0,2	0,4±0,1	0,2±0,2	
PIP опухоль	18,0±6,0	13,4±3,8	12,6±3,1	6,6±3,2	16,3±4,2	18,3±3,7	10,6±3,2	
Flu опухоль	0,05±0,0 1	0,04±0,0 2	0,03±0,01	0,03±0,0 1	0,04±0,01	0,03±0,0 1	0,02±0,0 1	

В таблице 6, таблице 7 и в таблице 8 представлены биораспределения меченных At-211 соединений, демонстрирующие более низкое поглощение [<sup>211</sup>At]VK-02-90-Lu почками и желудком по сравнению с другими мечеными At-211 ингибиторами PSMA, о которых сообщается в публикации международной заявки на патент PCT WO 2017070482 A2, Pomper et al., опубликованной 27 апреля 2017, через 1 ч, 2-4 ч и 21-24 ч, соответственно.

Таблица 6. Биораспределение через 1 ч (% введенной дозы/г) меченных At-211 ингибиторов PSMA у бестимусных мышей в возрасте 6-8 недель (25 г) с установленными на боку ксенотрансплантатами PSMA+PC3-PIP и PSMA-PC3-flu, с холодным блокирующим агентом и без него.								
Орган	Агент							
	УС-I-27 (без блокатора)	УС-IV-11 (без блокатора)	PSMA-620 (без блокатора)	PSMA-904 (без блокатора)	HS-549 (без блокатора)	[Lu]VK-02-90 (без блокатора)	[Lu]VK-02-90 + (0,25 нмоль УС-I-27)	[Lu]VK-02-90 (0,5 нмоль УС-I-27)
кровь	1,7±0,3	1,8±1,6	1,0±0,2	0,6±0,3	5,5±0,8	0,8±0,2	0,6±0,04	0,5±0,1

**Таблица 6. Биораспределение через 1 ч (% введенной дозы/г) меченных At-211 ингибиторов PSMA у бестимусных мышей в возрасте 6-8 недель (25 г) с установленными на боку ксенотрансплантатами PSMA+PC3-PIP и PSMA-PC3-flu, с холодным блокирующим агентом и без него.**

Орган	Агент							
	YC-I-27 (без блоката ра)	YC-IV- 11 (без блоката ра)	PSMA- 620 (без блоката ра)	PSMA- 904 (без блоката ра)	HS-549 (без блоката ра)	[Lu]VK -02-90 (без блоката ра)	[Lu]V K-02- 90 + (0,25 нмоль YC-I- 27)	[Lu]V K-02- 90 (0,5 нмоль YC-I- 27)
желудок	10,1±1, 7	5,4±0,6	2,0±0,4	1,6±0,6	7,1±2,2	0,4±0,1	0,4±0, 2	0,4±0, 2
селезенк а	29±10	8,9±1,3	17,1±3, 7	9,5±2,8	8,8±2,1	2,5±0,9	0,5±0, 4	0,3±0, 4
щитовид ная железа	3,7±1,1	1,6±0,2	0,8±0,2	0,5±0,2	3,2±0,6	н.д.	н.д.	н.д.
слюнные железы	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,5±0,2	0,4±0, 15	0,4±0, 15
слезные железы	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,8±0,9	0,1±0, 4	0
почки	71±12	135±19	103±24	87±15	46,7±8, 2	90±43	5,0±1, 6	2,2±0, 6
PIP (опухоль )	17,9±3, 0	13,8±5, 1	16,5±4, 8	22,7±5, 4	43,2±9, 8	30,6±4, 8	34,2±7, 8	25,4±4, 4
Flu (опухоль )	2,2±0,4	1,4±0,2	1,1±0,2	0,8±0,3	3,5±0,5	0,4±0,2	0,4±0, 1	0,4±0, 1



**Таблица 7. Биораспределение через 2-4 ч (% введенной дозы/г) меченных At-211 ингибиторов PSMA у бестимусных мышей в возрасте 6-8 недель (25 г) с установленными на боку ксенотрансплантатами PSMA+PC3-PIP и PSMA-PC3-flu, с холодным блокирующим агентом и без него.**

Орган	Агент							
	YC-I-27 <sup>a</sup> (без блокатора)	YC-IV-11 <sup>a</sup> (без блокатора)	PSMA-620 <sup>a</sup> (без блокатора)	PSMA-904 <sup>b</sup> (без блокатора)	HS-549 <sup>b</sup> (без блокатора)	[Lu]VK-02-90 <sup>a</sup> (без блокатора)	[Lu]VK-02-90 <sup>a</sup> + (0,25 нмоль YC-I-27)	[Lu]VK-02-90 <sup>a</sup> (0,5 нмоль YC-I-27)
Кровь	1,0±0,1	0,6±0,1	0,3±0,1	0,4±0,0 3	2,9±0,4	0,1±0,0 3	0,2±0,1	0,2±0,1
Желудок	13,3±3,1	8,0±2,3	2,9±0,6	2,9±0,7	14,3±3,2	0,3±0,2	0,5±0,3	0,4±0,05
Селезенка	20,3±3,6	5,8±1,9	3,6±2,4	4,3±2,0	6,1±1,6	0	0,1±0,5	0,8±0,5
Щитовидная железа	3,8±1,2	2,0±0,3	0,8±0,2	1,0±0,3	4,1±2,0	н.д.	н.д.	н.д.
Слюнные железы	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,2
Слезные железы	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,3±1,1	0,4±0,4	0
Почки	60±12	70±43	78±39	88±11	40±15	2,1±0,6	1,4±0,3	0,7±0,1
PIP (опухоль)	18,3±2,9	13,3±4,2	18,3±4,3	21,1±6,2	42±7,2	17,1±5,2	27,8±8,7	18,7±5,4
Flu (опухоль)	1,5±0,2	1,1±0,2	0,6±0,2	0,5±0,0 5	2,8±0,6	0,1±0,1	0,1±0,2	0,1±0,04

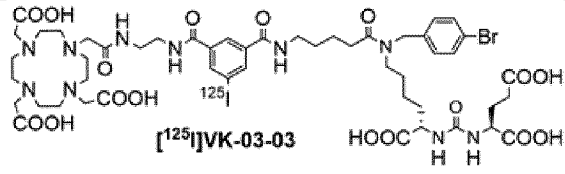
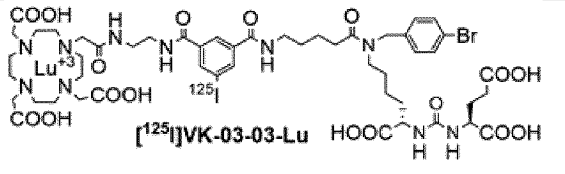
а. 4 ч; б. 2 ч; н.д. - нет данных

**Таблица 8. Биораспределение через 21-24 ч (% введенной дозы/г) меченных At-211 ингибиторов PSMA у бестимусных мышей в возрасте 6-8 недель (25 г) с установленными на боку ксенотрансплантатами PSMA+PC3-PIP и PSMA-PC3-flu, с холодным блокирующим агентом и без него.**

Орган	Агент							
	YC-I-27 <sup>a</sup> (без блокатора)	YC-IV-11 <sup>a</sup> (без блокатора)	PSMA-620 <sup>a</sup> (без блокатора)	PSMA-904 <sup>a</sup> (без блокатора)	HS-549 <sup>a</sup> (без блокатора)	[Lu]VK-02-90 <sup>b</sup> (без блокатора)	[Lu]V K-02-90 <sup>b</sup> + (0,25 нмоль YC-I-27)	[Lu]V K-02-90 <sup>b</sup> (0,5 нмоль YC-I-27)
кровь	0,5±0,05	0,3±0,1	0,1±0,1	0,5±0,1	0,9±0,2	0	0,3±1,0	0,03±0,3
желудок	9,4±3,0	4,3±1,2	1,9±1,0	9,4±2,2	12,6±6,2	0	0,3±0,4	0,4±0,7
селезенка	8,0±2,0	4,2±0,8	0,9±0,4	2,1±0,7	2,3±0,7	0	0	2,5±4,3
щитовидная железа	6,5±2,0	2,2±1,0	0,9±0,1	3,7±1,4	3,8±0,6	н.д.	н.д.	н.д.
слюнные железы	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0	0	0
слезные железы	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0	0	0
почки	57,4±7,4	5,4±15	7,5±1,8	4,4±3,5	2,6±0,8	0,02±0,2	0,3±0,4	0,4±0,5
PIP (опухоль)	31,1±9,8	12,3±3,0	13,6±3,3	12,1±5,0	10,6±9,9	9,5±1,0	15,3±8,0	17,5±7,9
Flu (опухоль)	1,2±0,2	0,6±0,2	0,2±0,1	0,8±0,2	1,1±0,3	0	0,04±0,2	0,2±0,3

21 ч; b. 24 ч; н.д. - нет данных

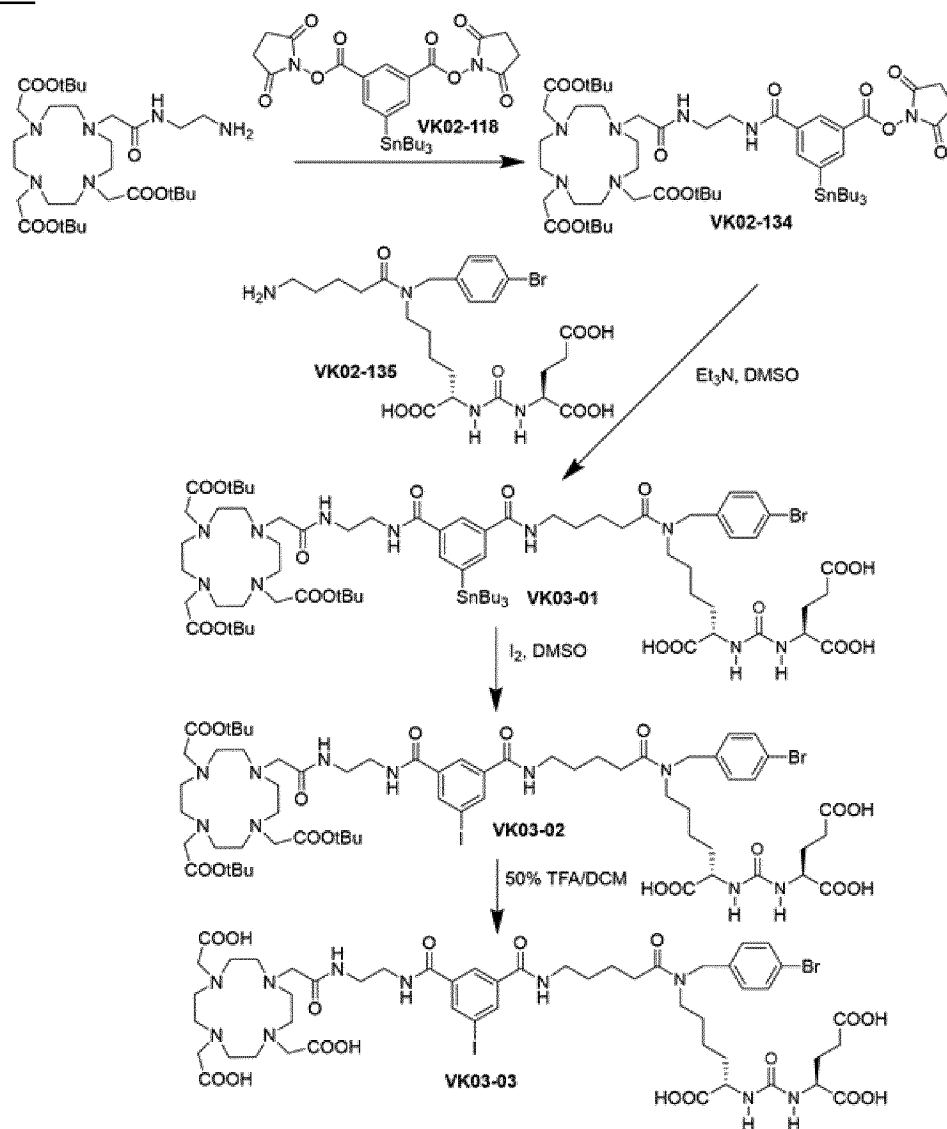
**Таблица 9. Данные по биораспределению для [<sup>125</sup>I]VK-03-03 и [<sup>125</sup>I]VK-03-03-Lu у мышей.**

	 [ <sup>125</sup> I]VK-03-03			 [ <sup>125</sup> I]VK-03-03-Lu		
	1 ч	4 ч	24 ч	1 ч	4 ч	24 ч
кровь	1,6±0,2 6	0,49±0,08	0,09±0,02	2,4±0,4	0,46±0,15	0,09±0,03
сердце	1,6±0,5	0,9±0,03	0,17±0,08	1,8±0,4	0,57±0,27	0,09±0,04
легкие	4,5±0,6	2,3±0,3	0,58±0,2	4,8±0,7	1,56±0,5	0,15±0,05
печень	0,9±0,1 5	0,4±0,2	0,09±0,02	0,9±0,1	0,23±0,05	0,06±0,02
селезенка	70,0±20,4	37,4±8,9	4,9±2,7	46,6±17,2	15,7±7,0	1,2±0,4
поджелудочная железа	1,8±0,2 7	1,5±0,05	0,26±0,07	1,4±0,19	0,82±0,73	0,04±0,02
желудок	1,0±0,1 2	0,95±0,07	0,18±0,06	0,9±0,35	0,41±0,18	0,07±0,02
тонкая кишка	0,76±0,13	0,37±0,08	0,08±0,03	0,76±0,2	0,2±0,05	0,03±0,02
толстая кишка	1,2±0,06	0,58±0,19	0,11±0,06	1,0±0,2	0,26±0,11	0,04±0,005
жир	3,2±0,7	4,1±1,5	0,37±0,28	3,45±1,6	1,5±0,9	0,62±0,8
мускулатура	1,0±0,2	0,64±0,22	0,1±0,05	1,0±0,45	0,32±0,18	0,03±0,02
слюнные железы	5,0±0,8 6	3,5±0,4	0,6±0,1 6	4,1±1,1	1,4±0,46	0,15±0,06
слезные железы	25,4±4,1	15,8±4,9	2,6±0,7 6	18,7±3,5	5,5±2,5	0,7±0,3
почки	132±18,5	165±14,4	141±18,3	145±26,4	199±34	50,4±25,9

мочевой пузырь	5,0±2,9	2,4±0,5	1,6±0,7 5	3,1±1,0	5,5±6,0	2,8±1,4
Flu (опухоль)	2,0±0,7	1,2±0,2 8	0,2±0,0 9	2,3±0,9	0,75±0,27	0,09±0,02
PIR (опухоль)	44,7±12 ,2	57,0±15 ,9	54,1±6, 3	51,9±15,0	60,1±21,0	53,0±8,0

## ПРИМЕР 4

## Синтез нерадиоактивного VK03-03 и радиогалогенированного предшественника VK03-01



Три-трет-бутил-2,2',2''-(10-(2-((2-(3-(((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)карбонил)-5-(трибутилстаннил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат (VK02-134): Реакционную смесь коммерческого 2-аминоэтил-моноамид-ДОТА-трис(т-Бу сложного эфира)ДОТА-амин (0,051 г, 0,07 ммоль), бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-5-(трибутилстаннил)изофталата (VK02-118) (0,048 г, 0,07 ммоль) (G. Vaidyanathan et al. *Bioorg & Med. Chem.* 20(24) 6929-6939, 2012) и Et<sub>3</sub>N (0,022 г, 0,22

ммоль) перемешивали в DMSO при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением 0,032 г (38%) маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8,71 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,91 (ушир.с, 4H), 2,61 (с, 47H, пик сливается с ДМСО), 1,63 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 7H), 1,33-1,23 (м, 12H), 1,11 (т, J=5,0 Гц, 6H), 0,87 (т, J=5,0 Гц, 9H). ESMS: m/z 1150,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**(13S,17S)-8-(4-бромбензил)-1,7,15-триоксо-1-(3-(трибутилстаннил)-5-((2-(2-(4,7,10-трис-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетамидо)этил)карбамоил)фенил)-2,8,14,16-тетраазанонадекан-13,17,19-трикарбоновая кислота (VK03-01):** Реакционная смесь VK02-134 (0,270 г, 0,23 ммоль), VK02-135 (0,138 г, 0,23 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,071 г, 0,70 ммоль) перемешивали в DMSO при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали С-18 колоночной хроматографией, элюируя смесью 70-100% ацетонитрил/вода, лиофилизировали с получением 0,095 г (25%) белого твердого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 8,69-8,55 (м, 3H), 8,31 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,41 (ушир.с, 2H), 7,17-7,14 (м, 1H), 6,36-6,29 (м, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,19 (ушир.с, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,11 (м, 6H), 2,94 (м, 5H), 2,41 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 10H), 1,49 (с, 16H), 1,41 (с, 28H), 1,33-1,28 (м, 11H), 1,14 (т, J=5,0 Гц, 8H), 0,87 (т, J=5,0 Гц, 9H). ESMS: m/z 809,9 (M/2+H)<sup>+</sup>.

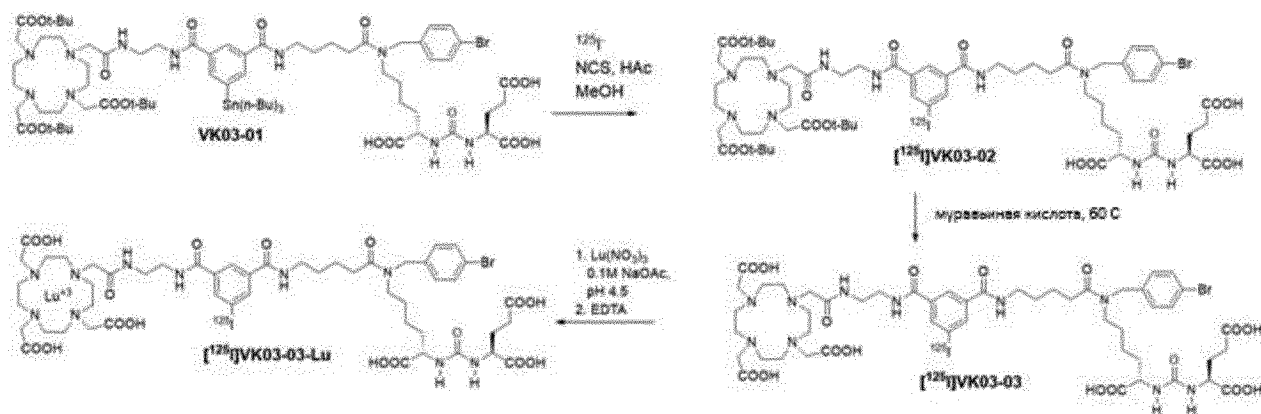
**(13S,17S)-8-(4-бромбензил)-1-(3-йод-5-((2-(2-(4,7,10-трис-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетамидо)этил)карбамоил)фенил)-1,7,15-триоксо-2,8,14,16-тетраазанонадекан-13,17,19-трикарбоновая кислота (VK03-02):** Йод (0,012 г) добавляли к раствору VK03-01 (0,050 г, 0,031 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали и очищали С-18 колоночной хроматографией, элюируя смесью 40-60% ацетонитрил/вода. Коричневый продукт использовали как таковой на следующей стадии. ESMS: m/z 1457,8 (M -H)<sup>+</sup>.

**(13S,17S)-8-(4-Бромбензил)-1-(3-йод-5-((2-(2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетамидо)этил)карбамоил)фенил)-1,7,15-триоксо-2,8,14,16-тетраазанонадекан-13,17,19-трикарбоновая кислота (VK03-03):**

Охлажденный раствор 50% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли к VK03-02 (0,066 г, 0,04 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с использованием колонки С-18. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>CN+D<sub>2</sub>O) δ м.д. 8,24-8,22 (м, 1H), 8,13-8,11 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 4,48 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,16-4,13 (м, 2H), 3,64 (ушир.с, 7H), 3,44 (с, 3H), 3,31 (м, 4H), 3,24-3,14 (м, 10H), 2,41 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 3H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,67-1,42 (м, 9H), 1,38-1,36 (м, 5H), 1,23 (м, 4H). ESMS: m/z 1291,8 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 5

Радиохимия



*Многостадийный синтез с выделением и очисткой на каждой стадии.*

### Синтез $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03}$ .

200 мкг VK03-01 растворяли в 100 мкл метанола во флаконе из боросиликатного стекла с завинчивающейся крышкой. К нему добавляли 2 мкл ледяной уксусной кислоты и 7,0 мКи раствор  $\text{Na}^{125}\text{I}$  (Perkin Elmer), а затем 25 мкл раствора, состоящего из 1 мг N-хлорсукцинимиды, растворенного в 1 мл метанола. Флакон закрывали крышкой, встряхивали и оставляли стоять на 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали почти до сухости в токе азота при осторожном нагревании. К этому добавляли 200 мкл концентрированной муравьиной кислоты и флакон нагревали при 60°C в течение 60 мин, охлаждали, разбавляли до 1 мл водой и очищали радио-ВЭЖХ (250 × 10 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 50% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 4 мл/м.  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03}$  (1,0 мКи) элюировали @ 21,5 мин.  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03}$  в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 2 мл этанола. Элюат концентрировали в токе азота.

### Синтез $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03-Lu}$

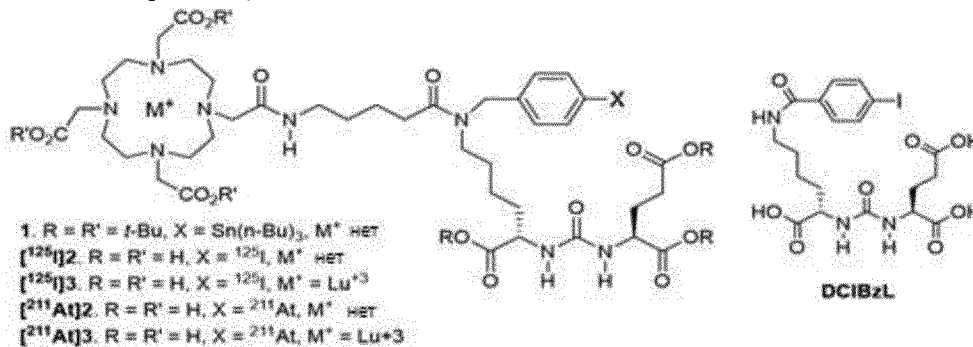
Этанольный раствор  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03}$  (690 мКи) концентрировали почти досуха в токе азота. К нему добавляли 150 мкл 0,1 М NaOAc (pH 4,5) и 25 мкл 5 мМ  $\text{Lu}(\text{NO}_3)_3$  в 0,1 М HCl и перемешивали микропипеткой. Этот раствор нагревали при 60°C в течение 20 мин, гасили 100 мкл 5 мМ ЭДТА, разбавляли 600 мкл воды и очищали с помощью радио-ВЭЖХ (250 × 10 мм, 10 мкм, колонка Phenomenex Luna C18. Вода/ацетонитрил (содержащие по 0,1% TFA). Градиентное элюирование: от 15% ацетонитрила до 50% ацетонитрила в течение 30 мин, поток 4 мл/м.  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03-Lu}$  (270 мКи) элюировали в 22,5 мин. В этих условиях  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03}$  элюировали при 21,5 мин. Удельная активность  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03-Lu}$  составила 645 Ки/ммоль на основании стандартной кривой для  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03}$ .  $[^{125}\text{I}]\text{VK03-03-Lu}$  в мобильной фазе ВЭЖХ разбавляли водой до 20 мл и загружали в Waters Oasis HLB Sep-Pak, промывали 5 мл воды, сушили потоком азота и элюировали 2 мл этанола. Элюат концентрировали в токе азота.

### ПРИМЕР 6

### Результаты

Радиоактивно меченные низкомолекулярные ингибиторы PSMA в настоящее время проходят клинические исследования как средства визуализации и радиотерапевтические агенты при раке предстательной железы (РПЖ). Астат-211 представляет собой радиогалоген с периодом полураспада 7,2 ч, излучающий слабопроникающие альфа-частицы с высокой линейной передачей энергии, хорошо подходящие для лечения микрометастазов РПЖ. Меченые  $^{211}\text{At}$  PSMA-связывающие агенты, известные в данной области, имели недостатком высокое удерживание в почках, что приводило к радиационной нефропатии и деастатированию *in vivo*. Раскрытый здесь объект изобретения предлагает стратегии для решения этих проблем с использованием DOTA-содержащего  $^{211}\text{At}$ - или  $^{125}\text{I}$ - меченного PSMA агента, его нерадиоактивного комплекса Lu и совместной инъекции хорошо охарактеризованного конкурирующего PSMA лиганда, DCIBzL (YC-I-27).

Радиосинтез проводили с использованием одnoreакторной многостадийной последовательности реакций, состоящей из а) радиогалогенирования **1** с помощью  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$  в метаноле, содержащем N-хлорсукцинимид и уксусную кислоту, б) концентрирования, в) кислотного гидролиза с получением  $[\text{}^{125}\text{I}/\text{}^{211}\text{At}]\mathbf{2}$ , и д) комплексообразования металла с нерадиоактивным Lu с получением  $[\text{}^{125}\text{I}/\text{}^{211}\text{At}]\mathbf{3}$ . Конечные соединения очищали с помощью ВЭЖХ. Биораспределение изучали после в/в болюсной инъекции 37 кБк (1 мКи) у бестимусных мышей, несущих боковые ксенотрансплантаты PSMA+ PC3-PIP и PSMA- PC3-flu с совместной инъекцией 0,5 нмоль DCIBzL (YC-I-27) и без нее. Органы собирали через 1 ч, 4 ч и 24 ч после инъекции (n=5 в каждый момент времени).



Радиохимический выход (без поправки на распад) составлял 53-60% для  $[\text{}^{125}\text{I}]\mathbf{3}$  и 12-26% для  $[\text{}^{211}\text{At}]\mathbf{3}$ . Все агенты имели высокое поглощение в PIP-опухолях (10-50% ID/г) при минимальном поглощении в flu-опухолях. Комплексообразование лютеция ( $[\text{}^{125}\text{I}]\mathbf{3}$  по сравнению с  $[\text{}^{125}\text{I}]\mathbf{2}$ ) снижало сохранение радиоактивности в потенциально проблемных тканях: а) почках (K) (4 ч, 162±36 против 18,2±4,9% ID/г; 24 ч, 30,6±14,0 против 3,3±1,1% ID/г); б) слюнных железах (SG) через 1 ч (5,1±3,4 против 1,0±0,3% ID/г); и в) слезных железах (LG) через 1 ч (17,4±6,0 против 4,1±1,3% ID/г). Совместная инъекция DCIBzL с  $[\text{}^{125}\text{I}]\mathbf{3}$  или  $[\text{}^{211}\text{At}]\mathbf{3}$  дополнительно понижала удерживание в K, SG и LG:  $[\text{}^{125}\text{I}]\mathbf{3}$  @ 1 ч, K 4,2±1,3, SG 3,2±0,7, LG 0,5±0,1% ID/г;  $[\text{}^{211}\text{At}]\mathbf{3}$  @ 1 ч, K 2,2±0,6, SG 0,4±0,15% ID/г, LG - ниже предела обнаружения, приводя к отношениям T/K 11, 27 и 44 @ 1 ч, 4 ч и 24 ч; и

отношению T/SG, равному 64 @ 1 ч для [ $^{211}\text{At}$ ]3. Поглощение желудком [ $^{125}\text{I}$ ]3 и [ $^{211}\text{At}$ ]3 было низким и сопоставимым ([ $^{125}\text{I}$ ]3,  $1,8\pm 0,2$ ,  $0,8\pm 0,5$  и  $0,1\pm 0,04\%$  ID/г; [ $^{211}\text{At}$ ]3,  $0,4\pm 0,2$ ,  $0,4\pm 0,05$ ,  $0,4\pm 0,7\%$  ID/г через 1 ч, 4 ч и 24 ч, соответственно, предполагая незначительное деастирование *in vivo*).

Путем объединения содержащего лютеций радиогалогенированного агента с соответствующим конкурирующим PSMA лигандом, ([ $^{211}\text{At}$ ]3 и DCIBzL), удалось получить высокое ( $25,4\pm 4,4\%$  ID/g) и длительное поглощение  $^{211}\text{At}$  в ксенотрансплантатах PSMA+ PC3-PIP с низким уровнем активности в нормальных тканях, включая почки, слюнные железы и слезные железы, без признаков деастирования *in vivo*. Эти результаты представляют собой значительное улучшение по сравнению с ранее описанными мечеными  $^{211}\text{At}$  ингибиторами PSMA и определяют необходимость дальнейшей оценки терапевтического потенциала этой многообещающей комбинированной стратегии.

#### ПРИМЕР 7

##### Нацеленный на PSMA альфа-терапевтический агент с быстрым клиренсом из почек

*7.1 Краткий обзор.* [ $^{211}\text{At}$ ]DCIBzL продемонстрировал высокую эффективность в качестве агента радиофармацевтической терапии (РФТ), нацеленного на PSMA, на доклинических моделях рака предстательной железы (РПЖ) человека, но он вызывал почечную недостаточность из-за своего высокого поглощения и длительного удерживания в почках. См. Kiess et al., 2016. Для повышения терапевтического индекса нацеленных на PSMA агентов на основе  $^{211}\text{At}$  был разработан [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu, и ранее было показано, что он обладает быстрым почечным клиренсом, но при этом демонстрирует стойкое удерживание в PSMA+ опухолях. Mease et al., 2018. Этот пример демонстрирует эффективность и токсичность [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu на экспериментальных моделях РПЖ и на здоровых иммунокомпетентных мышах, соответственно.

*7.2 Способы.* Были созданы две мышинные модели РПЖ человека: подкожная (SC) модель клеток PSMA+ PC3-PIP и PSMA- PC3-flu и метастатическая модель PSMA+ PC3ML/PSMA/fluc у мышей NOD/SCID/IL-2 $\gamma$ -/- (NSG). Каждому животному вводили однократную внутривенную инъекцию различных доз (фиг.3), и развитие опухоли контролировали путем измерения объема SC опухоли или путем осуществления биолюминесцентной визуализации для метастатической модели. Мышам CD-1 вводили индивидуальные дозы 1,48 МБк (40 мкКи), 0,74 МБк (20 мкКи) и 0,244 МБк (6,6 мкКи), и животных наблюдали на предмет долгосрочной токсичности.

*7.3 Результаты.* [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu показал благоприятное специфическое для SC-опухоли поглощение, поскольку коэффициенты опухоль/почка, опухоль/слюнная железа и опухоль/слезная железа через 4 ч после инъекции составляли 2,9, 14,8 и 62,1, соответственно. Эти коэффициенты еще больше улучшились через 24 ч до 14,1, 85,7 и 360,0. Дозозависимый ответ наблюдали в модели PSMA+ PC3-PIP SC, тогда как на модели PSMA- PC3-flu эффекта не было (фиг.3А). Также наблюдался дозозависимый терапевтический эффект [ $^{211}\text{At}$ ]VK-02-90-Lu в метастатической модели (фиг.3В). Для SC



модели потребовались более низкие дозы из-за более высоких уровней PSMA в клетках, чем в метастатической модели. Ни у одного CD-1 животного не было токсичности, связанной с лечением, до 4 месяцев после лечения, измеряемой по общему состоянию здоровья и анализу мочи.

7.4. *Заключение.* [<sup>211</sup>At]VK-02-90-Lu является перспективным кандидатом нацеленной на PSMA РФТ с благоприятным терапевтическим индексом.

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в описании, показывают уровень техники для специалистов в данной области, к которой относится данное изобретение. Все публикации, патентные заявки патенты и патенты включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патентная заявка, патент и другая ссылка была бы специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки. Следует понимать, что, хотя в данном документе упоминается несколько патентных заявок, патентов и других ссылок, такая ссылка не является признанием того, что какой-либо из этих документов является частью общих знаний в данной области техники. В случае противоречия между описанием и любыми включенными ссылками, описание (включая любые поправки к нему, которые могут быть основаны на включенной ссылке) имеет преимущественную силу. В данном документе используются стандартные общепринятые значения терминов, если не указано иное. Также здесь используются стандартные сокращения для различных терминов.

Pomper MG, Zhang J, Kozikowski AP, Musachio JL. Imaging agents and methods of imaging NAALADase of PSMA. Публикация заявки на патент PCT № WO 03/060523.

Pomper MG, Zhang J, Kozikowski AP, Musachio JL. Imaging agents and methods of imaging NAALADase of PSMA. Публикация патентной заявки US № 2004/0054190.

Pomper, M. Pomper, Martin Gilbert; Ray, Sangeeta; Mease, Ronnie C.; Foss, Catherine. Labeled inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA), biological evaluation, and use as imaging agents. Публикация заявки на патент PCT № WO 2009002529.

Pomper MG, Mease RC, Chen Y. Preparation of glutamic acid heterodimer prostate-specific membrane antigen PSMA binding agents for therapeutic and imaging use. Публикация заявки на патент PCT № WO 2010014933.

Pomper, Martin G.; Mease, Ronnie C.; Ray, Sangeeta; Chen, Ying. PSMA-targeting compounds and uses thereof. Публикация заявки на патент PCT № WO 2010108125.

Pomper, Martin G. Mease, Ronnie C., Ray, Sangeeta, Shallal, Hassan. Homomultivalent and heteromultivalent inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) and uses thereof. Публикация заявки на патент PCT № WO 2013082338.

Babich JW, Zimmerman CN, Maresca KP. Heterodimers of glutamic acid. Публикация патентной заявки US № 2008/0193381.

Babich JW, Ziommerman C, Joyal JL, Lu G. Radiolabeled prostate specific membrane antigen inhibitors Публикация патентной заявки US № 2013/0034494.

Low PS, Chelvam V, Kim Y. PSMA binding ligand-linker conjugates and methods for using. Публикации патентных заявок PCT №№ WO 2011/106639, WO 2010/045598, and WO 2009/026177.

Pomper MG, Mease RC, Chen Y, Ray S, Zalutsky M, Vaidyanathan G. Preparation of PSMA targeted radiohalogenated urea peptidomimetics for cancer therapy. Публикация заявки на патент PCT № WO 2017070482.

Ray S, Pomper MG. Prostate-specific membrane antigen targeted high affinity agents for endoradiotherapy of prostate cancer. Публикация заявки на патент PCT № WO 2017165473.

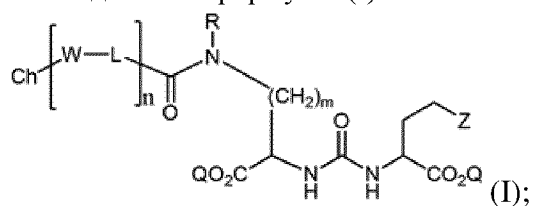
Kiess AP, Minn I, Vaidyanathan G, et al. (2S)-2-(3-(1-Carboxy-5-(4-211At-Astatobenzamido)Pentyl)Ureido)-Pentanedioic Acid for PSMA-Targeted alpha-Particle Radiopharmaceutical Therapy. J Nucl Med. 2016;57:1569-1575.

Mease R, Kang C, Kumar V, et al. Small Molecule Radiohalogenated (125I/211At), DOTA Containing PSMA Inhibitors: Metal Complexation and Competing Inhibitor Improve Biodistribution in Mice. Journal of Nuclear Medicine. 2018;59:537

Хотя описанный выше объект изобретения был подробно описан посредством иллюстрации и примера для ясности понимания, специалистам будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



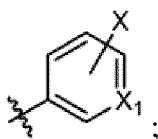
где:

Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ;

Q представляет собой H или защитную группу;

m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5;

R независимо представляет собой H или  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ; при этом  $\text{R}^1$  представляет собой:



где  $\text{X}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$ , или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил;

где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; или X представляет собой галоген, когда по меньшей мере один L представляет собой замещенный арилен;

L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилена,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  циклоалкилена и арилена, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным;

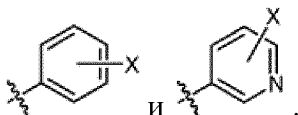
W выбран из группы, состоящей из  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$  и  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ ; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными;

$\text{R}^2$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил;

n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2 и 3;

Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и его фармацевтически приемлемые соли.

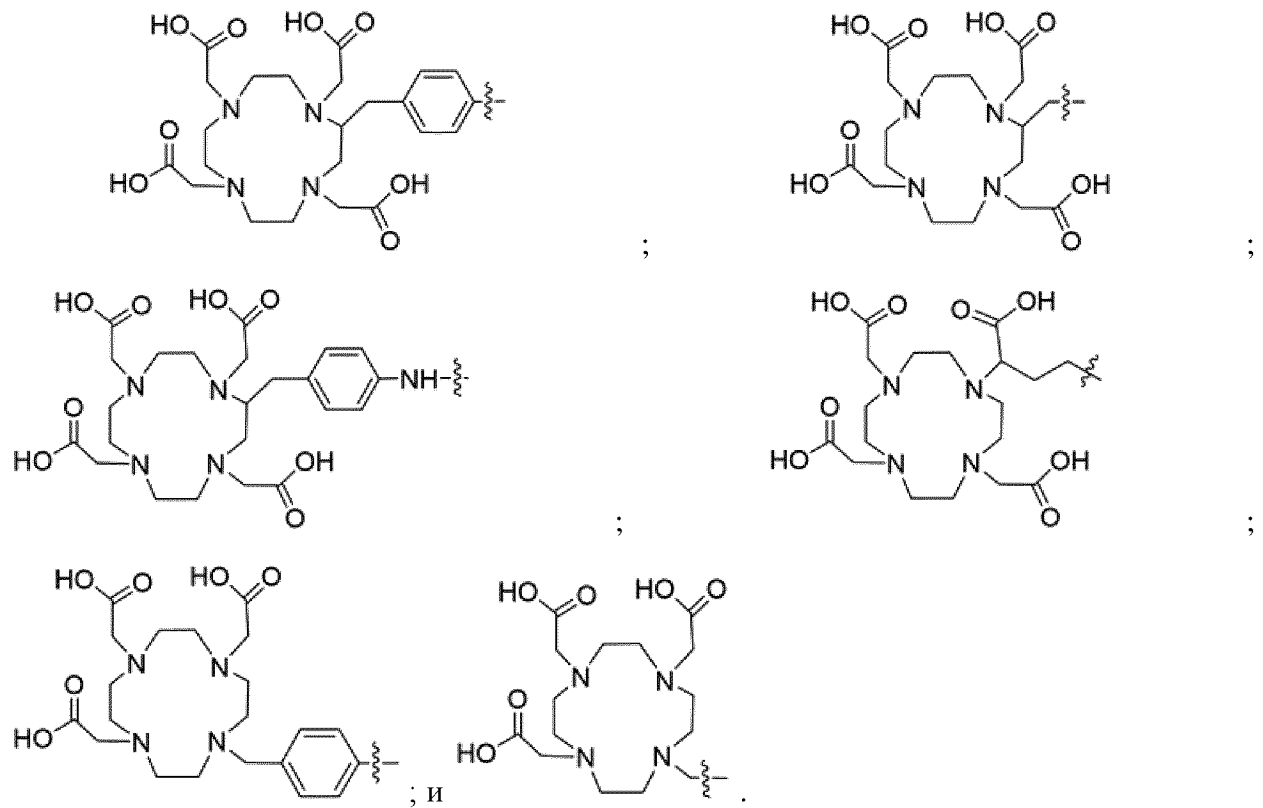
2. Соединение по п. 1, в котором  $\text{R}^1$  выбирают из группы, состоящей из:



3. Соединение по п. 1, в котором X выбран из группы, состоящей из  $^{125}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{80\text{m}}\text{Br}$ .

4. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере один L замещен ариленом, и X представляет собой галоген.

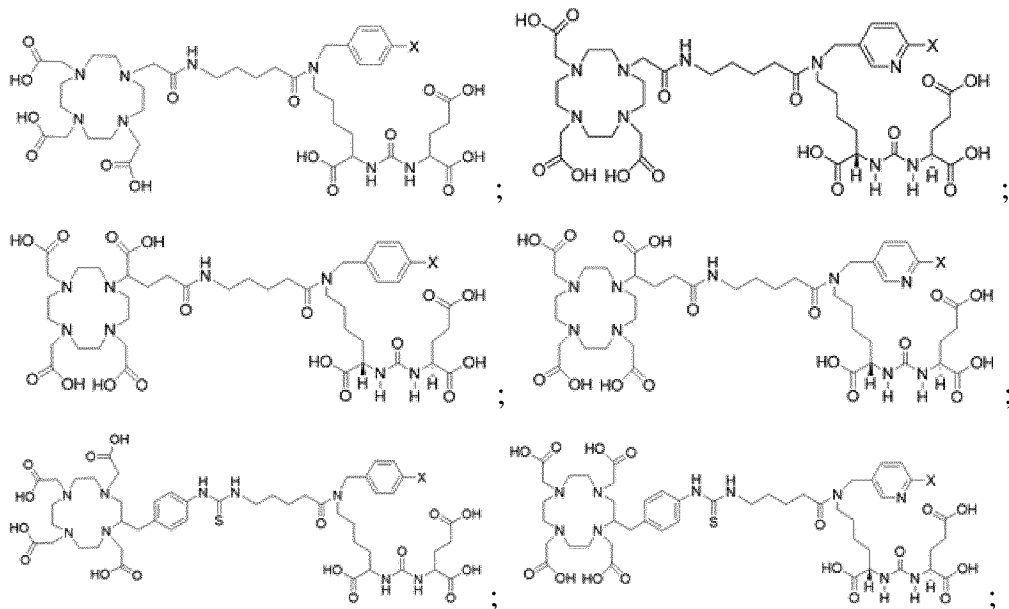
5. Соединение по п. 1, в котором хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из:

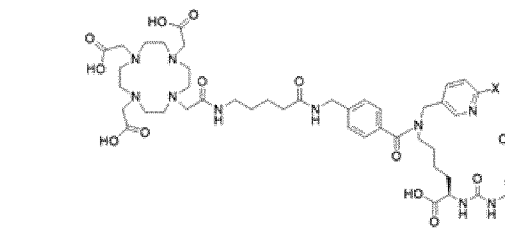
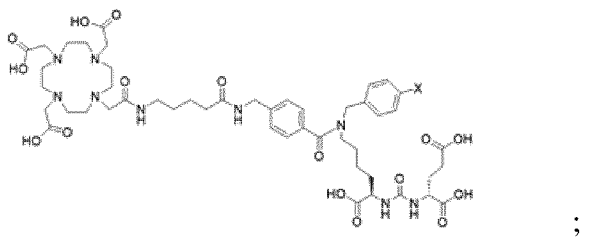
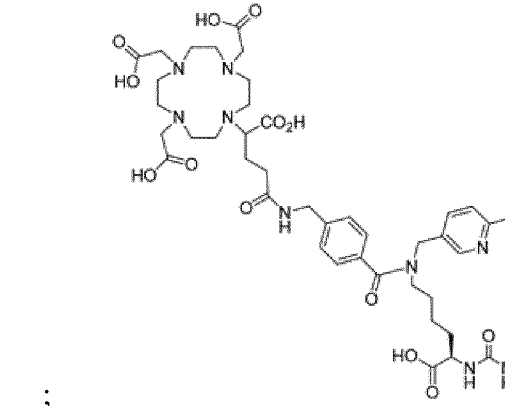
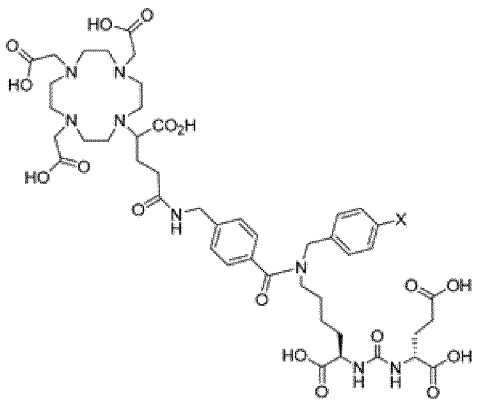
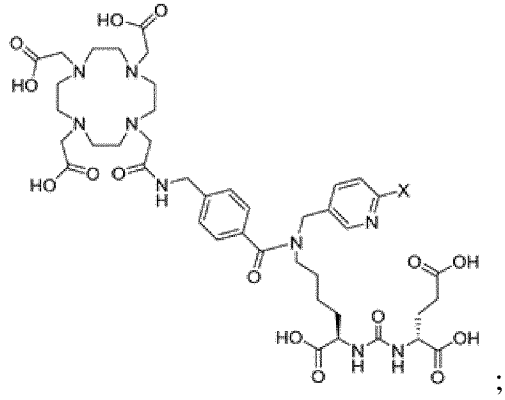
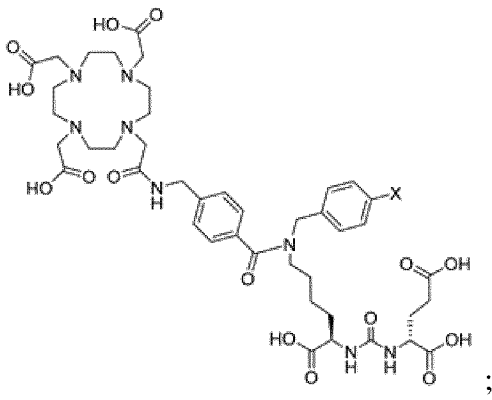
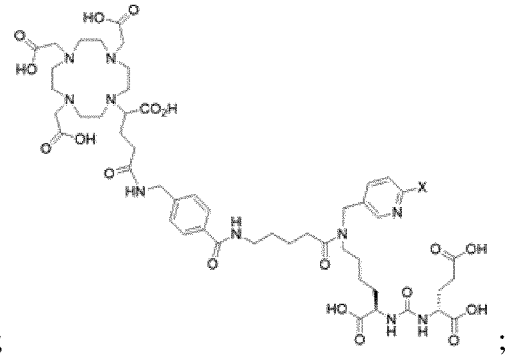
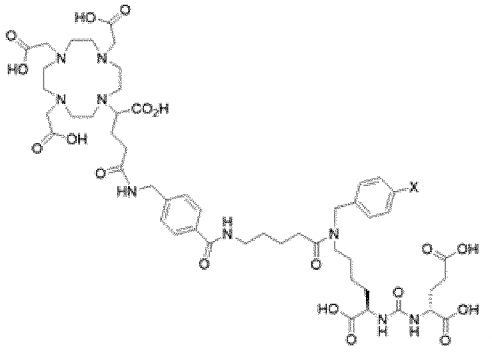
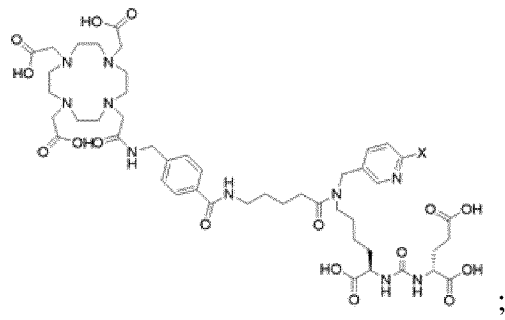
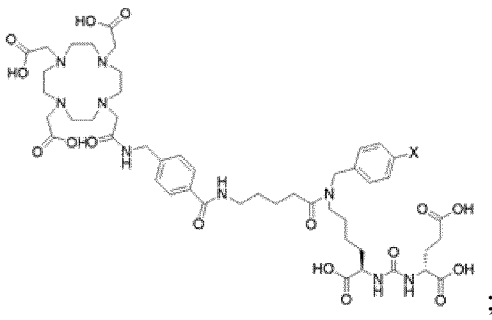


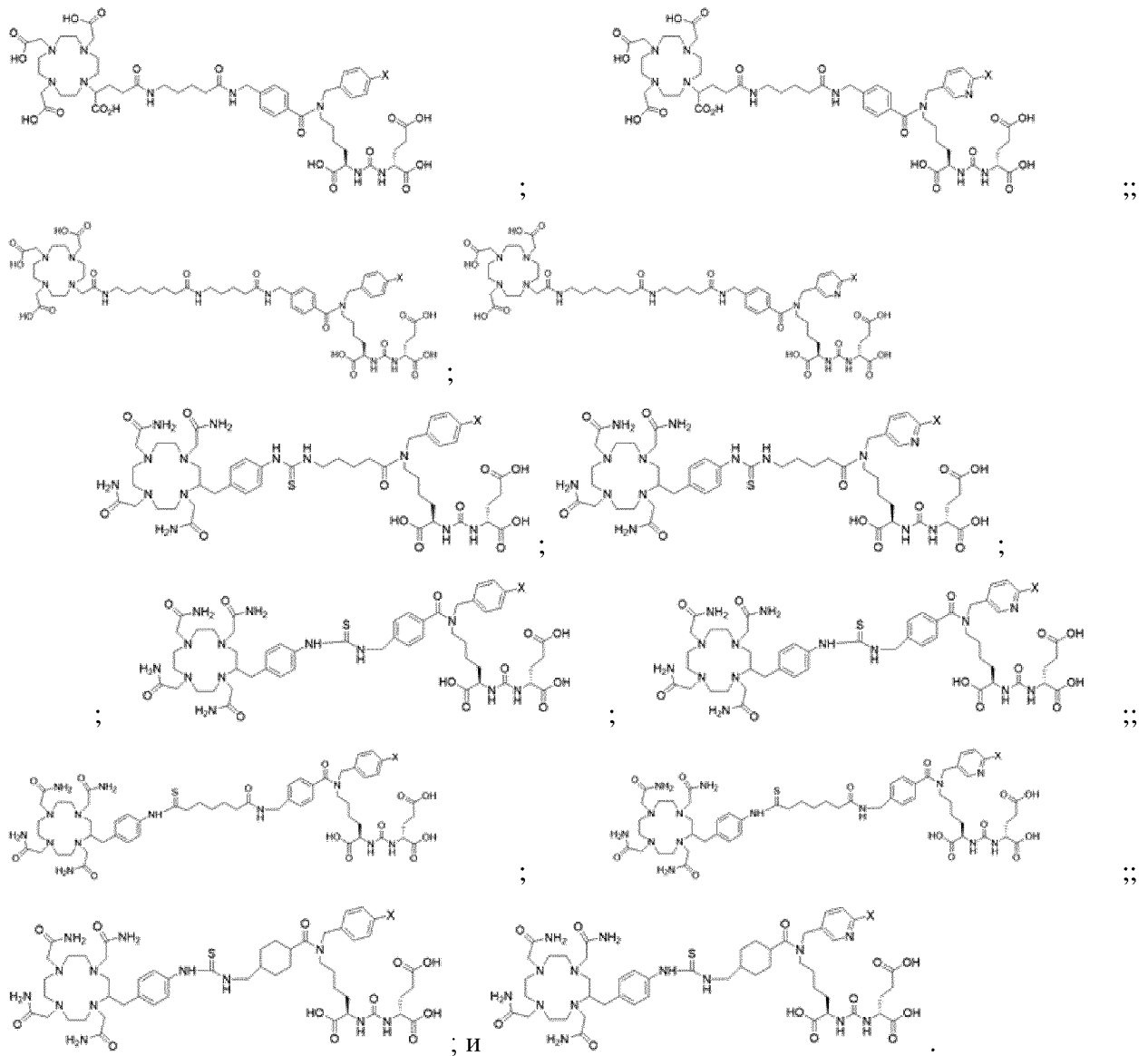
6. Соединение по п.1, в котором хелатирующий металл агент включает металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc, и их радиоизотопов.

7. Соединение по п.6, в котором металл представляет собой  $^{175}\text{Lu}$ .

8. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

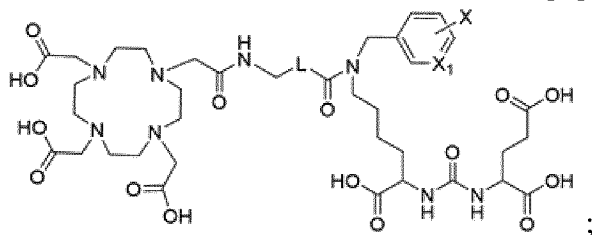






9. Соединение по п.8, в котором X представляет собой  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$ .

10. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) имеет следующую формулу:

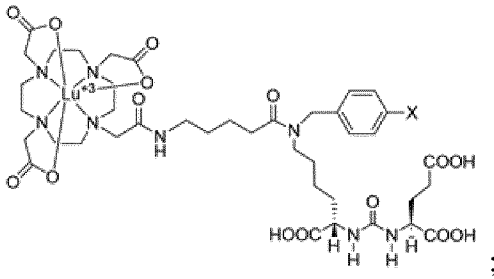


где L выбран из  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилена;

где  $\text{X}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$ , или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил; и

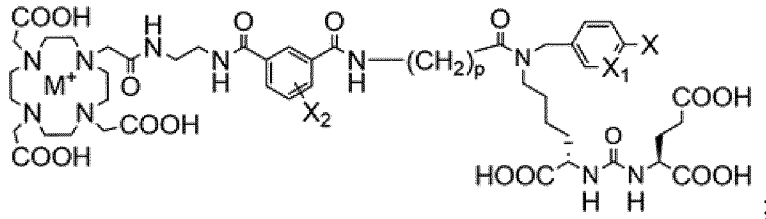
где X выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата.

11. Соединение по п.10, где соединение формулы (I) представляет собой:



где X представляет собой  $^{125}\text{I}$  или  $^{211}\text{At}$ .

12. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



где:

r является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6; и

X представляет собой галоген;

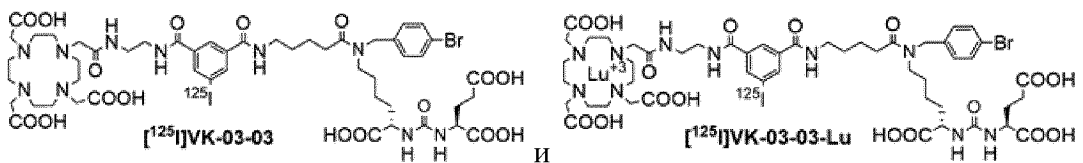
X<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>3</sup>, -C-X или N, при этом R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; и

X<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из радиоизотопа йода, радиоизотопа брома и радиоизотопа астата; и

где M<sup>+</sup> представляет собой металл, который может присутствовать или может отсутствовать.

13. Соединение по п.12, в котором M<sup>+</sup> представляет собой металл, выбранный из группы, состоящей из: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho и Sc, и их радиоизотопов.

14. Соединение по п.12, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



15. Способ лечения одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, причем способ включает приведение в контакт одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, с эффективным количеством соединения по любому из п.п.1-14.

16. Способ по п.15, в котором одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, выбраны из группы, состоящей из следующего: опухоль или клетка предстательной железы, метастазированная опухоль или клетка предстательной железы, опухоль или клетка легкого, опухоль или клетка почки, глиобластома, опухоль или клетка поджелудочной железы, опухоль или клетка мочевого пузыря, саркома,

меланома, опухоль или клетка молочной железы, опухоль или клетка толстой кишки, половая клетка, феохромоцитомы, опухоль или клетка пищевода, опухоль или клетка желудка, и их сочетания.

17. Способ по п.15, в котором одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, представляют собой опухоль или клетку предстательной железы.

18. Способ по п.15, в котором одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, находятся *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*.

19. Способ по п.15, в котором одна или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, присутствуют у субъекта.

20. Способ по п.19, в котором субъектом является человек.

21. Способ по п.15, в котором способ приводит к ингибированию роста опухоли.

22. Способ по п.15, дополнительно включающий в себя введение блокирующего агента в комбинации с соединением формулы (I), где блокирующий агент уменьшает накопление соединения формулы (I) в одной или более экспрессирующих PSMA клетках в органе, не являющемся мишенью.

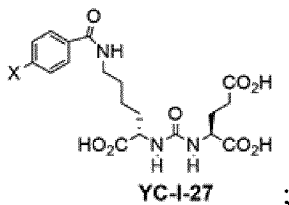
23. Способ по п.22, в котором не являющийся мишенью орган выбран из группы, состоящей из крови, желудка, селезенки, щитовидной железы, слюнной железы, слезной железы и почки.

24. Способ по п.23, в котором не являющийся мишенью орган представляет собой почку или слюнную железу.

25. Способ по п.22, в котором блокирующий агент включает блокирующий агент на основе PSMA.

26. Способ по п.25, в котором блокирующий агент на основе PSMA представляет собой соединение формулы (I), которое не является радиогалогенированным, при этом соединение формулы (I), используемое в качестве блокирующего агента, и соединение формулы (I), используемое в качестве терапевтического агента, могут быть одинаковыми или различными.

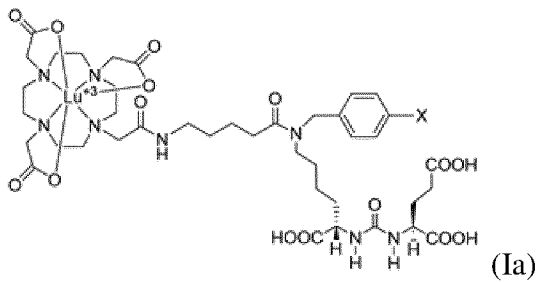
27. Способ по п.25, в котором блокирующий агент на основе PSMA представляет собой:



где X представляет собой галоген.

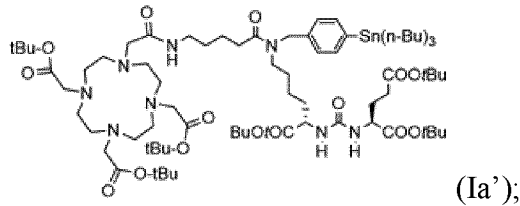
28. Однореакторный многостадийный способ синтеза для получения радиотерапевтического соединения формулы (Ia):



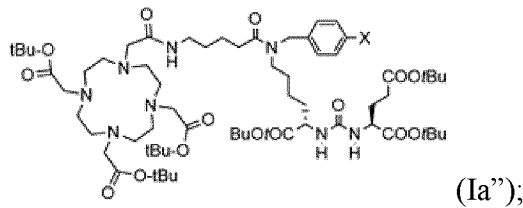


где X представляет собой радиогалогенид, причем способ включает:

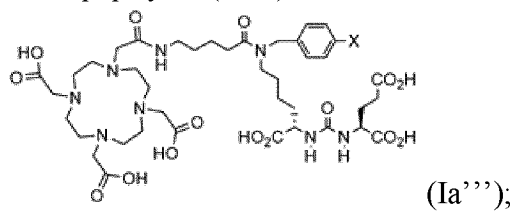
(а) получение соединения-предшественника формулы (Ia’):



(b) приведение в контакт соединения-предшественника формулы (Ia’) с раствором, содержащим радиогалогенид и N-хлорсукцинимид, с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты с образованием радиогалогенированного соединения-предшественника формулы (Ia’’):



(с) приведение в контакт радиогалогенированного соединения-предшественника формулы (Ia’’) с трифторуксусной кислотой с образованием радиогалогенированного соединения формулы (Ia’’’):



(d) приведение в контакт радиогалогенированного соединения формулы (Ia’’’) с NaOAc и Lu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> с образованием радиотерапевтического соединения формулы (Ia).

29. Однореакторный многостадийный способ синтеза по п.28, дополнительно включающий в себя стадию гашения (d) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

30. Однореакторный многостадийный способ синтеза по п.28, дополнительно включающий в себя очистку радиотерапевтического соединения формулы (Ia) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

31. Однореакторный многостадийный способ синтеза по п.28, в котором радиогалогенид выбран из группы, состоящей из <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>77</sup>Br и <sup>80m</sup>Br.

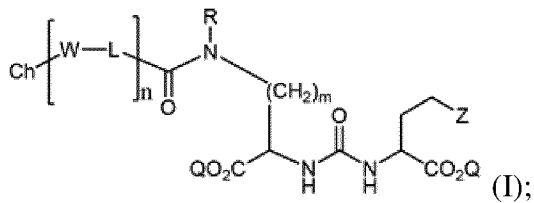
32. Однореакторный многостадийный способ синтеза по п.31, в котором радиогалогенид представляет собой йод-125 (<sup>125</sup>I) или астат-211 (<sup>211</sup>At).

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Набор для лечения одной или более опухолей или клеток, экспрессирующих PSMA, причем набор содержит соединение по п.п.1-14.

35. Набор по п.34, дополнительно содержащий блокирующий агент.

36. Способ визуализации одной или более опухолей или клеток с помощью простатспецифического мембранного антигена (PSMA), причем способ включает приведение в контакт одной или более опухолей или клеток с эффективным количеством соединения формулы (I) и получение изображения, при этом визуализация включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ):



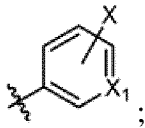
где:

Z представляет собой тетразол или  $\text{CO}_2\text{Q}$ ;

Q представляет собой H или защитную группу;

m является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4 и 5;

R независимо представляет собой H или  $-\text{CH}_2\text{R}^1$ ; при этом  $\text{R}^1$  представляет собой:



где  $\text{X}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^3$ ,  $-\text{C}-\text{X}$ , или N, при этом  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкил;

где X представляет собой  $^{124}\text{I}$ ;

L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкилена,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  циклоалкилена и арилена, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным;

W выбран из группы, состоящей из  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$  и  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ ; при этом в каждом из случаев L и W могут быть одинаковыми или различными;

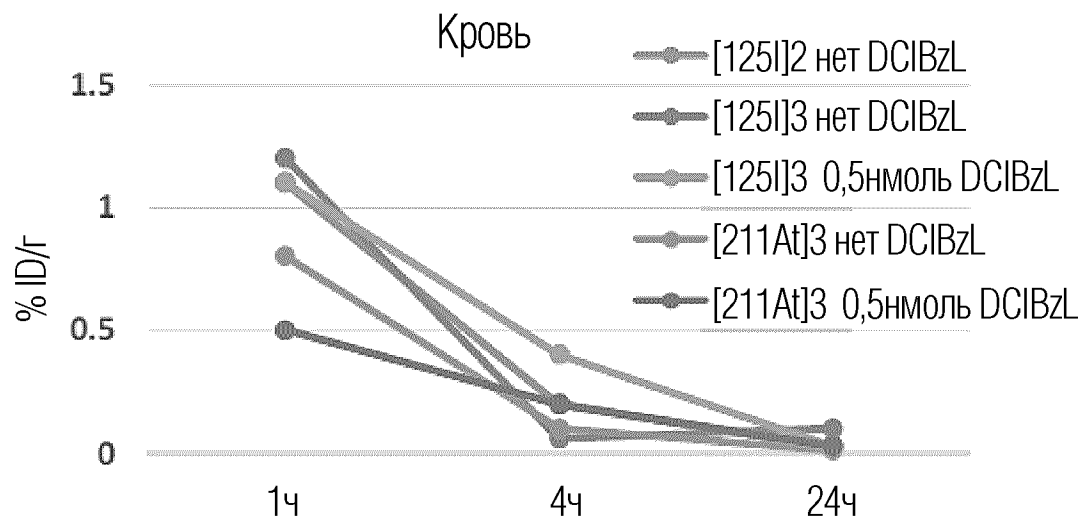
$\text{R}^2$  представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкил;

n является целым числом, выбранным из группы, состоящей из 1, 2 и 3;

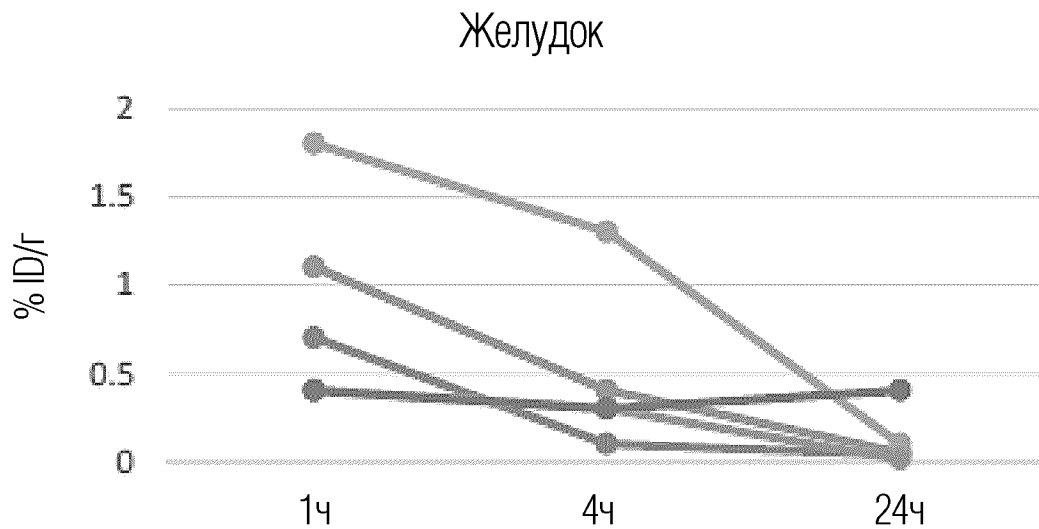
Ch представляет собой хелатирующий агент, который может содержать металл; и его фармацевтически приемлемые соли.

По доверенности

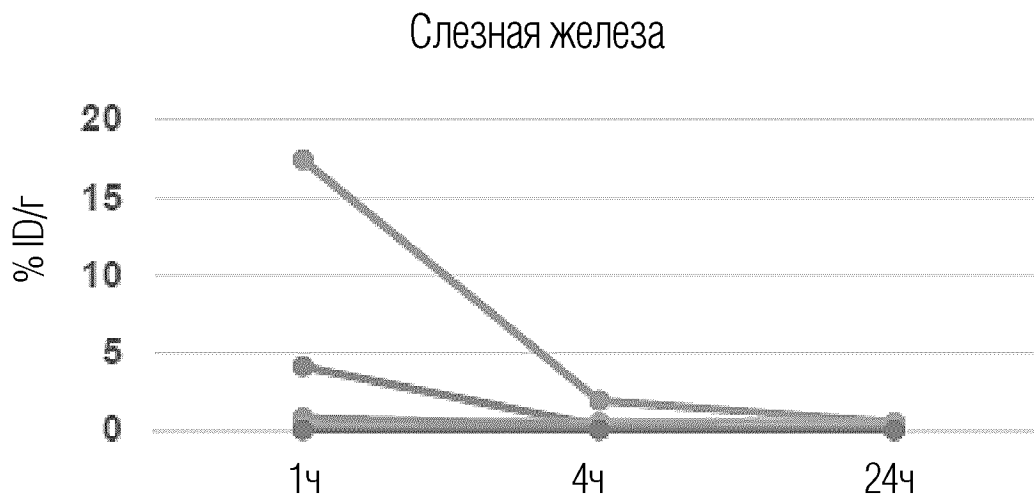
Биораспределение (% ID/г) [ $^{125}\text{I}$ ]2 и [ $^{125}\text{I}$ ]/ $^{211}\text{At}$ ]3 с блокатором (DCIBzL) и без него.



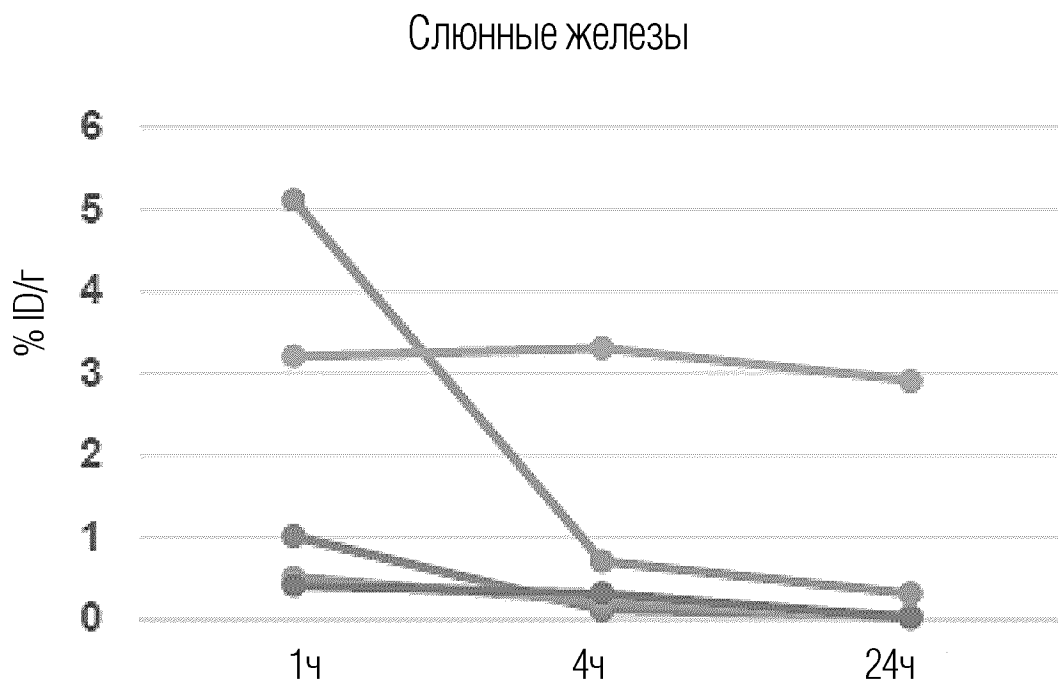
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



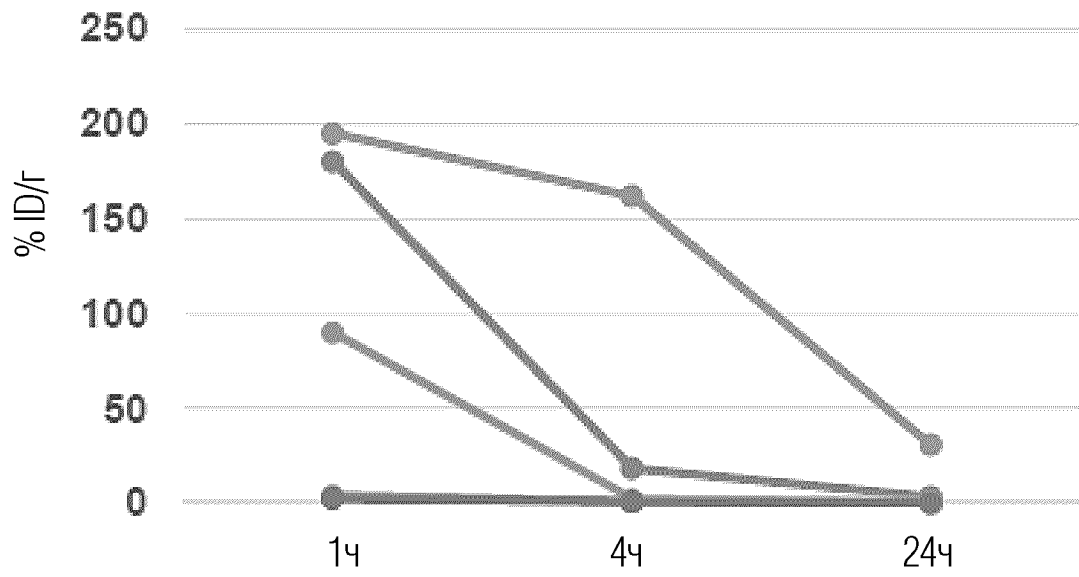
ФИГ. 1С



ФИГ. 1D

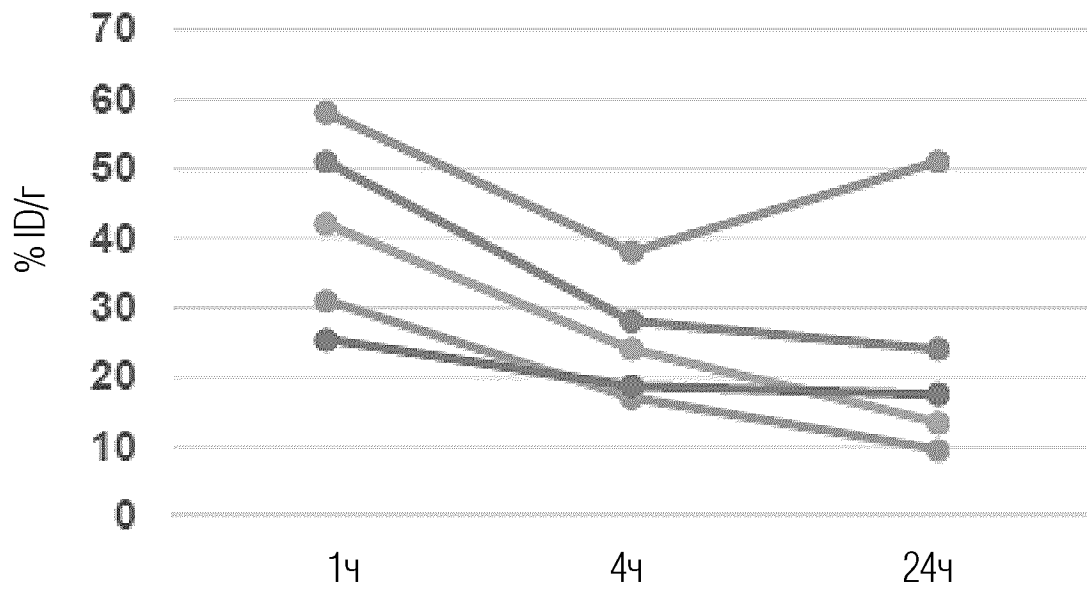
3/6

Почки

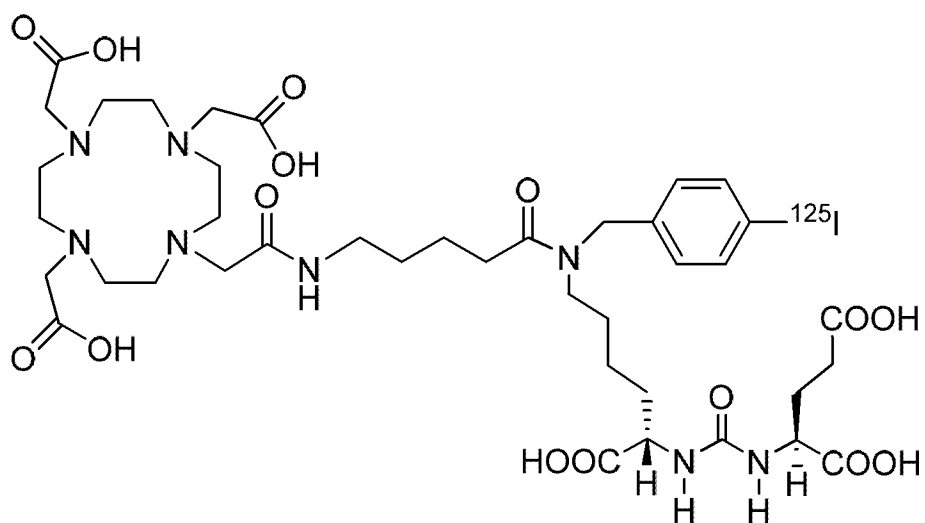


ФИГ. 1Е

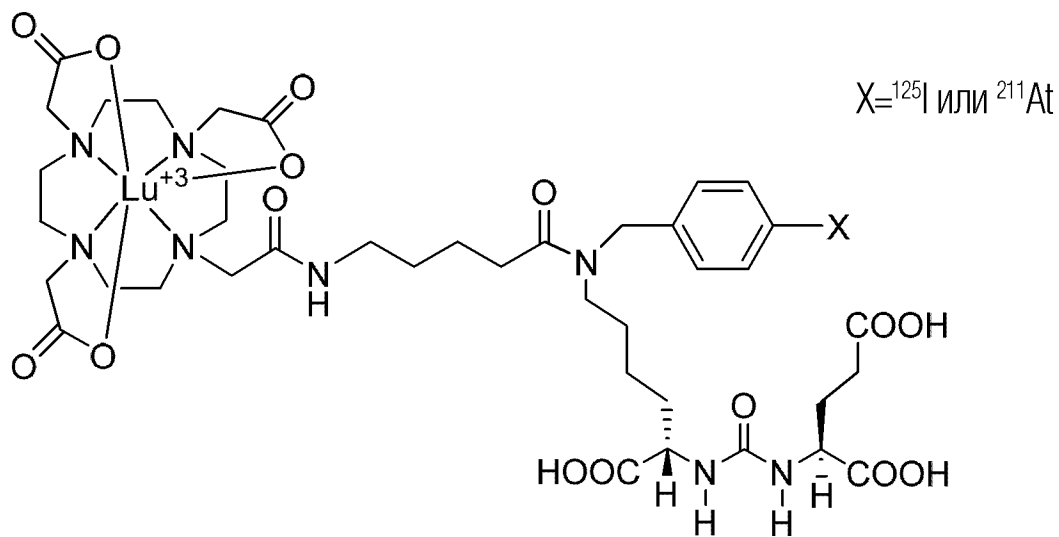
РС-3 Рір опухоль



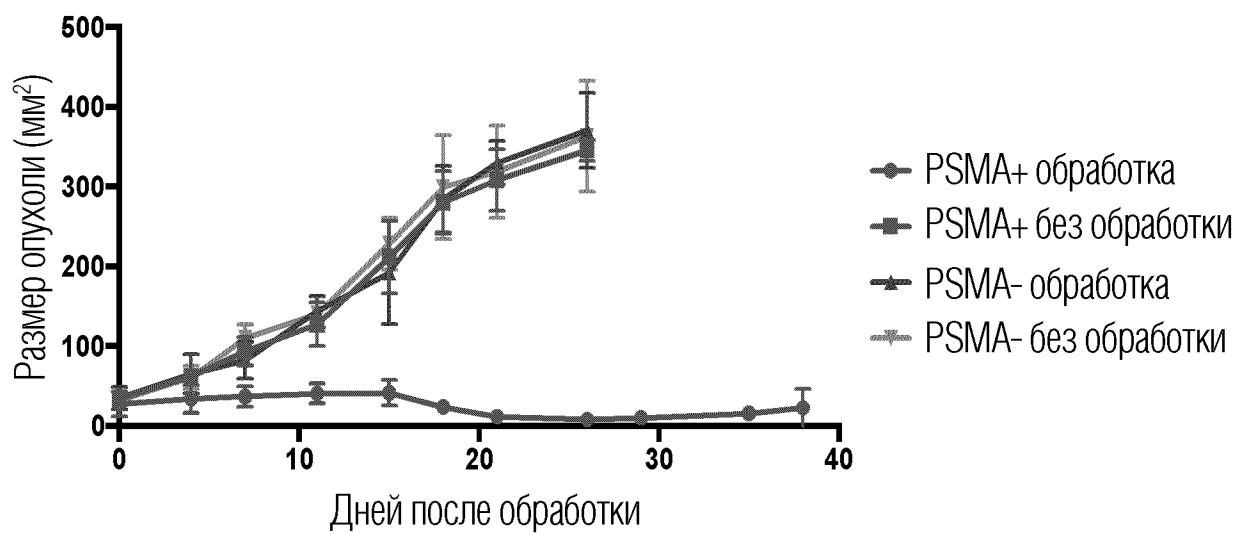
ФИГ. 1F


 $[^{125}\text{I}]_2$ 

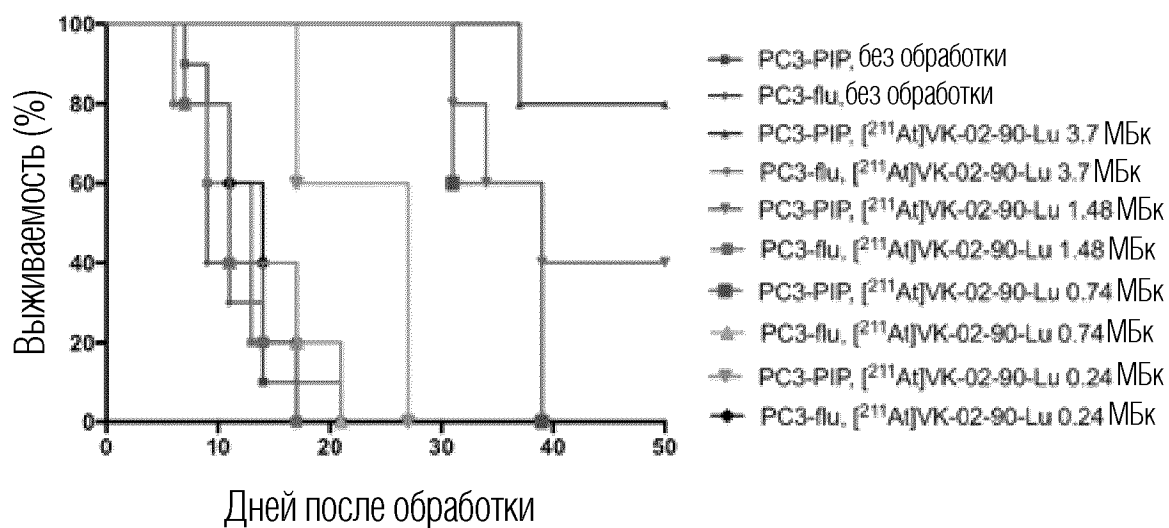
ФИГ. 1G


 $[^{125}\text{I}/^{211}\text{At}]_3$ 

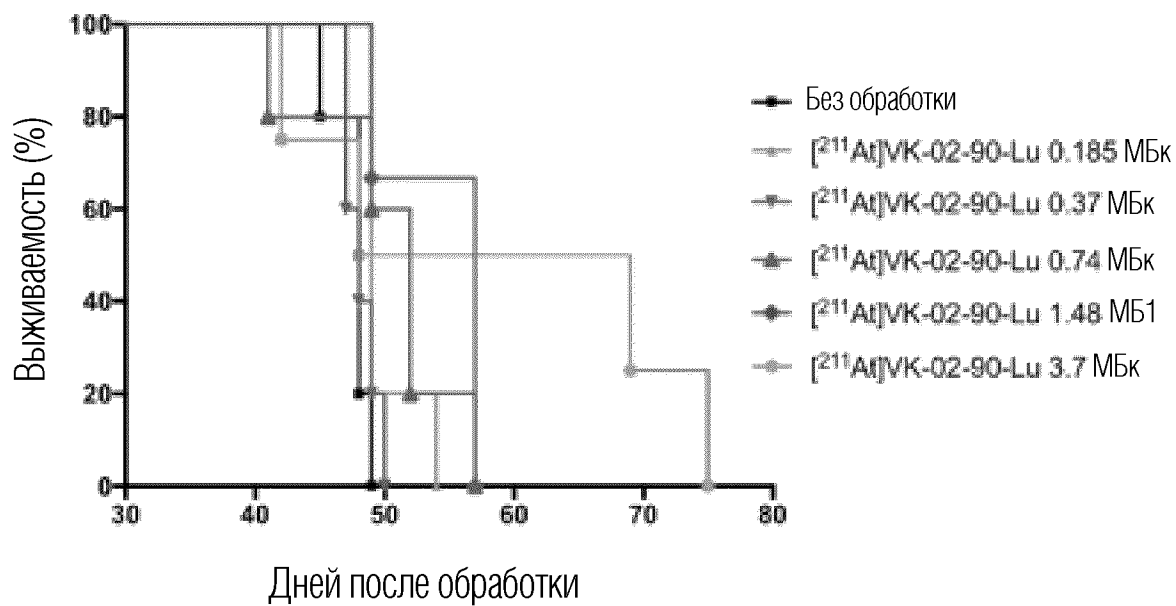
ФИГ. 1H



ФИГ. 2



ФИГ. 3А



ФИГ. 3В