

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092333 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.21(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.03.29(54) ПСМА-ТАРГЕТНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

(31) 10-2018-0037226

(72) Изобретатель:

(32) 2018.03.30

Чи Дае Йоон, Ли Биоунг Се, Чу Со

(33) KR

Йоунг, Дзеонг Хиеон Дзин, Ким Мин

(86) PCT/KR2019/003716

Хван (KR)

(87) WO 2019/190266 2019.10.03

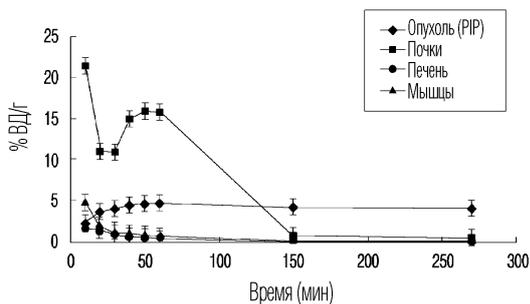
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

ФБЮЧЕРКЕМ КО., ЛТД. (KR)

- (57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для диагностики и лечения рака простаты, способной направленно воздействовать на ПСМА, и соединение, представленное в одном аспекте настоящего изобретения, содержит соединение глутамин-мочевина-лизин, с которым структурно связан хелатор, связанный с радиоактивным металлом, и с которым связана арильная группа, которая может дополнительно связываться с белком ПСМА. Связывание между соединением глутамин-мочевина-лизин и хелатором включает полярный спейсер, который играет роль снижения неспецифического связывания *in vivo* и проявляет эффект быстрого удаления из жизненно важных органов, но не из опухоли простаты. Эти характеристики снижают радиационное воздействие, вызываемое терапевтическим соединением, связанным с радиоизотопом, на нормальные ткани и органы и, таким образом, уменьшают побочные эффекты. Кроме того, соединение, которое содержит фенильную группу, обладающую силой связывания с альбумином, имеет увеличенное время удержания в крови, тем самым больше накапливаясь в опухоли простаты.



A1

202092333

202092333

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564529EA/032

ПСМА-ТАРГЕТНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1. Область техники

Данное изобретение относится к ПСМА-таргетным радиофармацевтическим средствам для диагностики и лечения рака простаты.

2. Описание известного уровня техники

Рак простаты является самым распространенным раком у мужчин в мире и занимает второе место по смертности. Рак простаты обычно развивается у мужчин старше 50 лет, и с возрастом количество пациентов быстро увеличивается. Обычно он прогрессирует медленно, но, когда он развивается в злокачественные метастазы, его крайне сложно лечить. Метастазы обычно начинаются в лимфатических узлах, костях таза, позвонках и мочевом пузыре вокруг рака простаты и постепенно распространяются по всему телу.

Тест на специфический антиген простаты (тест САП) и пальцевое ректальное исследование в настоящее время используются в первую очередь для диагностики рака простаты, также используются трансректальное ультразвуковое исследование, КТ, МРТ и ССВТ (сцинтиграфия скелета всего тела). Также проводятся биопсии для диагностики рака простаты. Однако в большинстве случаев точность диагностики низка, и ранняя диагностика заболевания трудна. Кроме того, метастазы трудно определить метастазы, и трудно отличить их от доброкачественных заболеваний, таких как гиперплазия простаты и простатит.

ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) является методом медицинской визуализации, который диагностирует заболевание с использованием радиоактивного изотопа с коротким периодом полураспада, испускающего позитроны. Этот метод можно использовать для ранней диагностики заболевания, оценки лечения и подтверждения метастазирования/рецидива.

$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ является типовым ПЭТ радиофармацевтическим средством, применяемым для диагностики рака, потому что он может наблюдать усиленный метаболизм глюкозы в раковых клетках. Однако для рака простаты характерно то, что его трудно обнаружить на ранней стадии или диагностировать прогрессирование заболевания, поскольку поглощение $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ невелико. Холин является материалом, используемым для биосинтеза фосфатидилхолина, который необходим для образования клеточных мембран, и $[^{11}\text{C}]\text{холин}$ и $[^{18}\text{F}]\text{фторхолин}$, известны как более подходящие для диагностики рака простаты, чем $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Однако они имеют низкую чувствительность для ранней диагностики рака простаты, метастазов в лимфатические узлы и рецидивов, а также плохо отличают рак простаты от других видов рака.

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) является белком,

который специфически сверхэкспрессируется при раке простаты и имеет ферментную активность, которая разрушает N-ацетил-L-аспартилглутамат (NAAL). Известно, что соединение, имеющее структуру глутаминовая кислота-мочевина-лизин (ГМЛ), не разлагается на аналоги NAAL и связывается с ПСМА очень селективно. На сегодняшний день разработано несколько соединений с ГМЛ в качестве базовой структуры, и среди них соединения, меченные F-18 (период полураспада: 110 минут), разрабатываются как ПЭТ радиофармацевтические средства для диагностики рака простаты.

В дополнение к F-18, Ga-68 является радиоактивным металлом, который испускает позитроны, и обладает свойством легкого комплексообразования с хелатором, связанным с предшественником, и ^{68}Ga -меченное ГМЛ соединение также может применяться в качестве ПЭТ радиофармацевтического средства для диагностики рака простаты.

В случае ^{68}Ga -меченого ГМЛ соединения, оно может применяться в качестве таргетной терапии рака простаты, заменяя Ga-68, испускающий позитроны изотоп, терапевтически радиоактивный металл, который испускает бета лучи или альфа частицы. В случае ^{68}Ga -ПСМА-617, ^{68}Ga -меченого соединения, продолжается клиническое исследование, в котором ^{177}Lu -ПСМА-617, меченное Lu-177 (лютеций-177), которое испускает бета лучи, синтезируют вместо Ga-68 и применяют у пациентов с раком простаты. Сообщалось, что большая часть рака простаты, который распространился по всему телу, устраняется повторным введением 3 раза.

Кроме того, также была разработана ПСМА-таргетная терапия, меченная изотопом, испускающим альфа-частицы, и так как он испускает больше энергии, чем бета лучи, их терапевтический эффект лучше. Типовые нуклиды включают Ac-225 (актиний-225), Bi-213 (висмут-213), At-211 (астатин-211) и т.д. В настоящее время Xofigo® применяют для лечения рака простаты, который метастазировал в кости, но он представляет собой инъекцию ^{223}Ra - RaCl_2 (дихлорида радия), который не оказывает терапевтический эффект на рак простаты, образованный вне костей.

Авторы настоящего изобретения завершили настоящее изобретение после подтверждения того, что новые структурированные ПСМА-таргетные соединения, меченные радиоактивным металлом, обладают высокой силой связывания и селективностью по отношению к ПСМА, а также превосходными фармакокинетическими свойствами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объектом данного изобретения является получение соединения, в котором сопряженный с радиоактивным металлом хелатор сопряжен с соединением глутаминовой кислоты-мочевины-лизина, обладающим превосходной силой связывания с белком ПСМА и демонстрирующим превосходные фармакокинетические свойства *in vivo*, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим объектом настоящего изобретения является получение соединения, в котором хелатор сопряжен с соединением глутаминовой кислоты-мочевины-лизина, имеющим превосходную силу связывания с белком ПСМА и демонстрирующим

превосходные фармакокинетические свойства *in vivo*, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим объектом настоящего изобретения является получение композиции для диагностики рака простаты, содержащей соединение в качестве активного ингредиента.

Другим объектом настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции для профилактики или лечения рака простаты, содержащей соединение в качестве активного ингредиента.

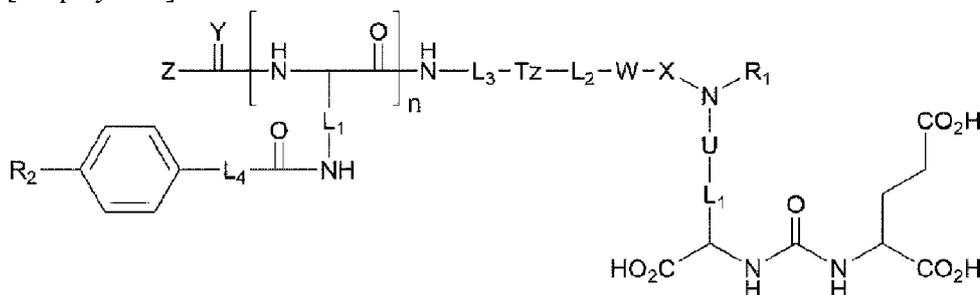
Другим объектом настоящего изобретения является получение способа лечения рака, включающего стадию введения соединения, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли, индивиду или субъекту, нуждающемуся в таковом.

Другим объектом настоящего изобретения является получение соединения, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения рака.

Для получения указанных выше объектов, в одном аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлено соединение, представленное формулой 1 ниже, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[Формула 1]



В формуле 1,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

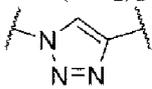
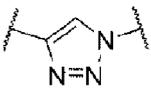
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

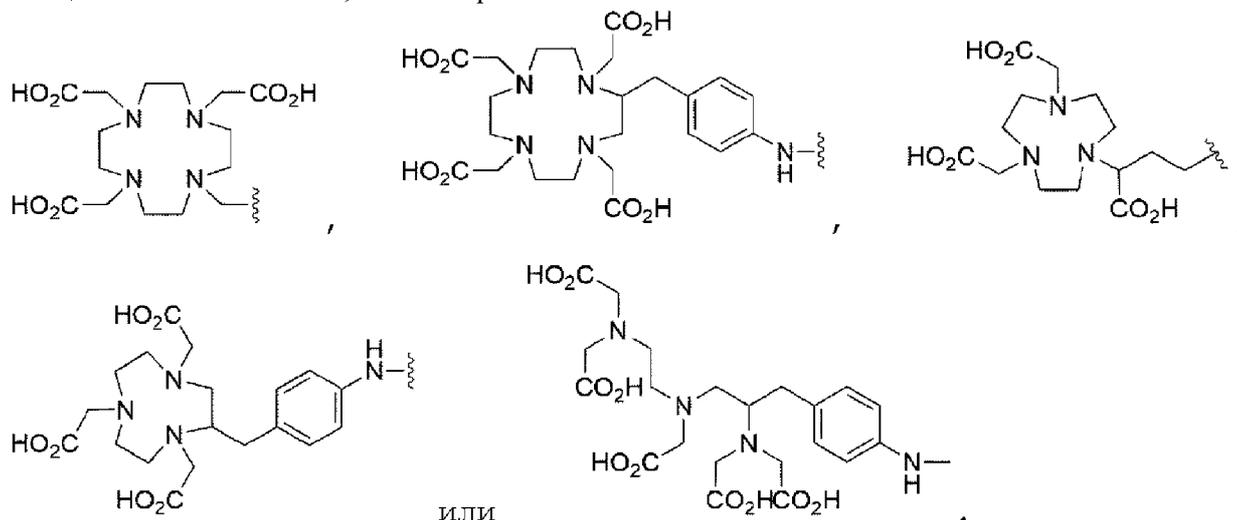
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

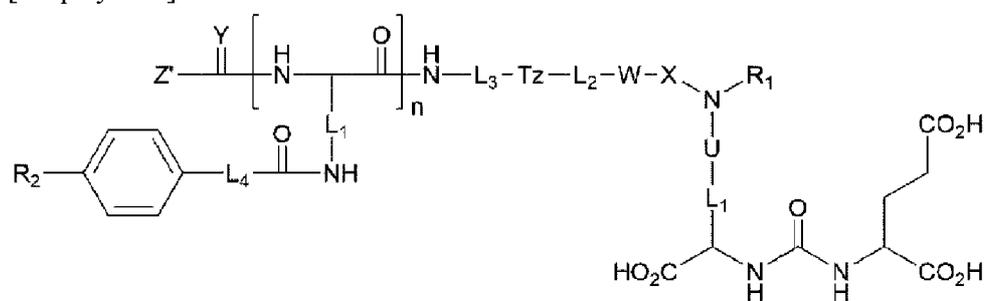
Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223 или Ac-225, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлено соединение, представленное формулой 2 ниже, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

[Формула 2]



В формуле 2,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

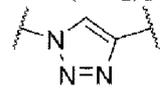
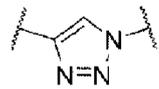
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

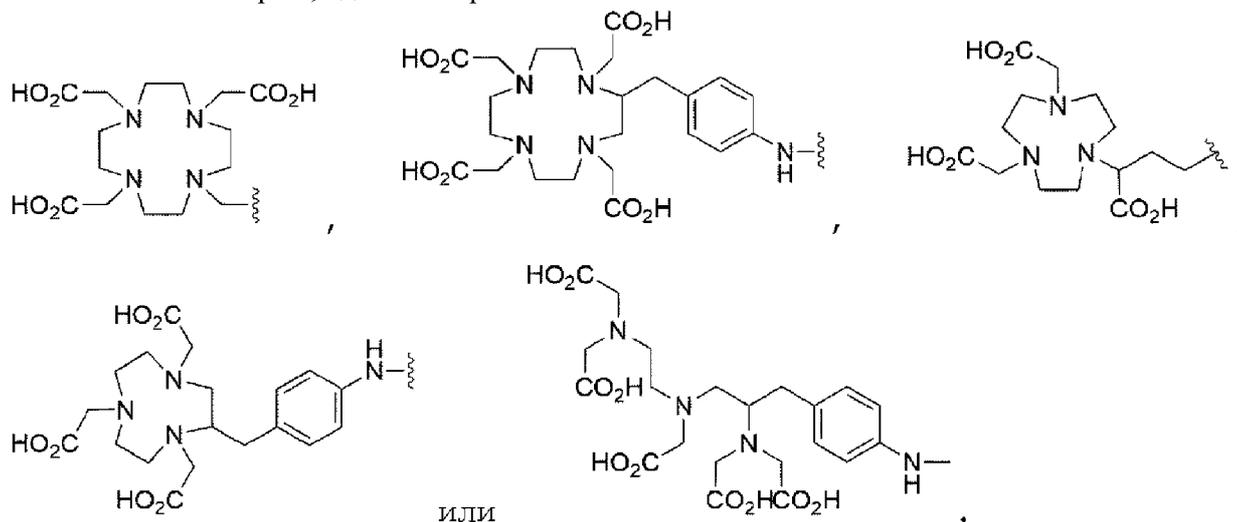
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, где хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлена композиция для диагностики рака простаты, содержащая соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака простаты, содержащая соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлен способ лечения рака, включающий стадию введения соединения, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли индивиду или субъекту, нуждающемуся в таковом.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлено соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлено применение соединения, его стереоизомера, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения рака.

ПОЛЕЗНЫЙ ЭФФЕКТ

Соединения, представленные в одном аспекте настоящего изобретения, в которые вводят карбоновую кислоту, связанную с лизином из глутаминовой кислоты-мочевин-лизина (ГМЛ), с образованием сильного взаимодействия соляного мостика с аргининовым пэтчем в сайте связывания белка ПСМА, что дает высокую связывающую способность.

Эти соединения характеризуются быстрым эффектом удаления радиационного фона и низким неспецифическим связыванием *in vivo* благодаря гидрофильным характеристикам карбоновой кислоты. Кроме того, соединения усваиваются в высоких концентрациях в опухолях или раках, экспрессирующих белок ПСМА, за счет поддержания длительного времени удержания в крови.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 270 минут после введения [⁶⁸Ga]1e.

На фигуре 2 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 270 минут после введения [⁶⁸Ga]1g.

На фигуре 3 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 390 минут после введения [⁶⁸Ga]1h.

На фигуре 4 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 390 минут после введения [⁶⁸Ga]1k.

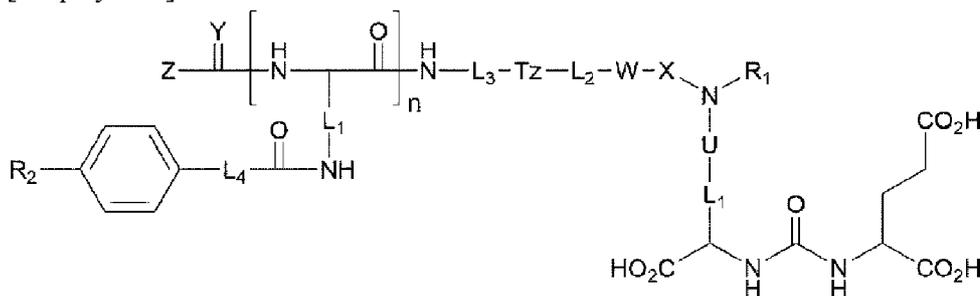
ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ

Далее настоящее изобретение описывается подробно.

Варианты в соответствии с настоящим изобретением могут быть модифицированы в различные другие формы, и объем настоящего изобретения не ограничивается вариантами, описанными ниже. Специалистам в данной области техники, обладающим средними знаниями в этой области, хорошо понятно, что варианты в соответствии с настоящим изобретением даны для более точного объяснения настоящего изобретения. Кроме того, «включение» элемента в описание не исключает других элементов, но может включать другие элементы, если специально не указано иное.

В одном аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака, содержащая соединение, представленное формулой 1 ниже, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[Формула 1]



В формуле 1,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

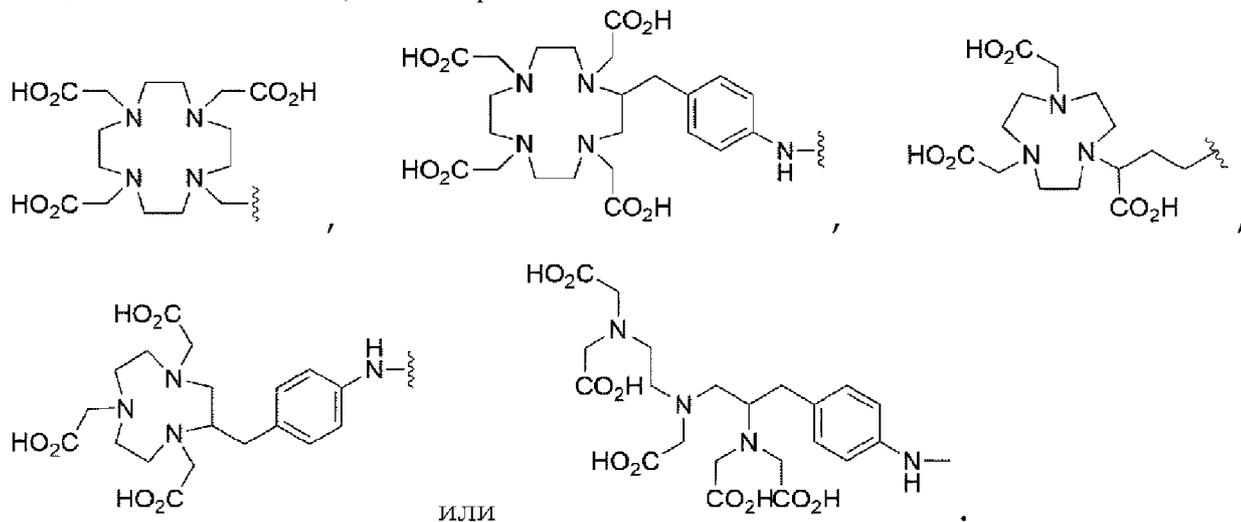
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкил или галоген;

Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rn-223 или Ac-225, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~6;

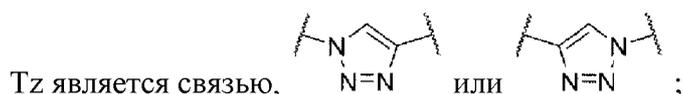
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~4;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридила, где c является целым числом 0~1;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~6;



L₃ является C₁₋₁₂ прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

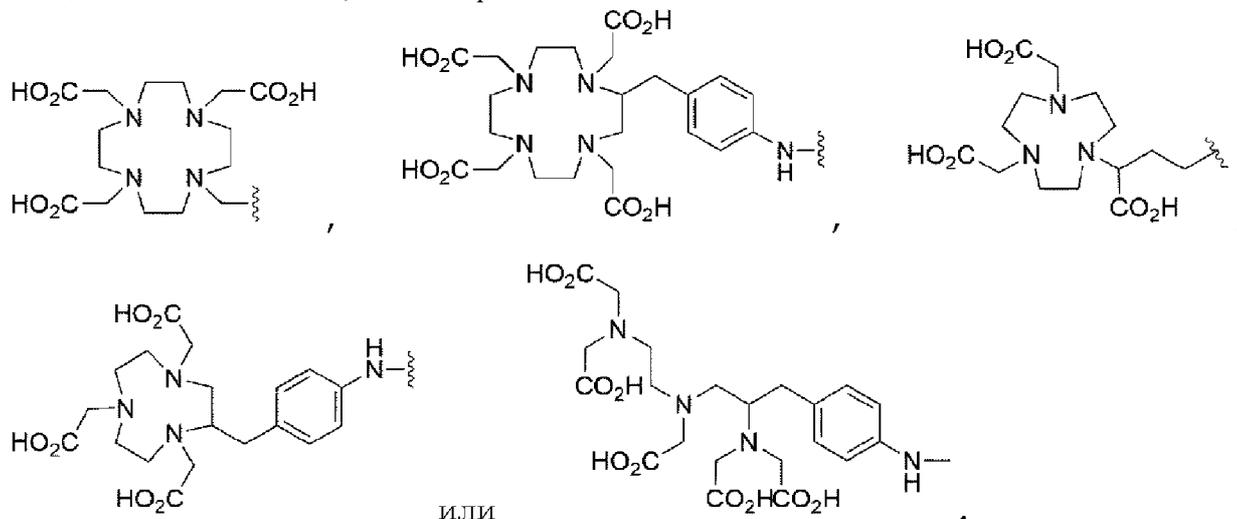
L₄ является -(CH₂)_e-, где e является целым числом 2~4;

n является целым числом 0~1;

R₂ является водородом, C₁₋₃ прямым или разветвленным алкил или галоген;

Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rn-223 или Ac-225, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения,

L₁ является -(CH₂)_a-, где a является целым числом 2~4;

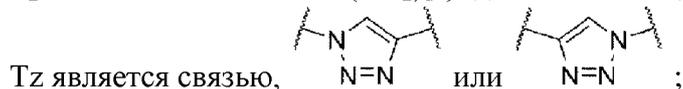
U является связью или -C(O)-;

R₁ является водородом или -L₅-CO₂H, где L₅ является -(CH₂)_b-, где b является целым числом 1~2;

X является связью или -C(O)-;

W является связью или -NA₁-, где A₁ является водородом или пиридиллом;

L₂ является связью или -(CH₂)_d-, где d является целым числом 1~2;



L₃ является C₁₋₁₂ прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

L₄ является -(CH₂)₃-;

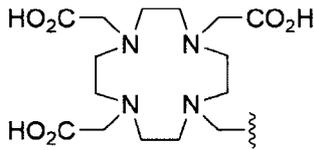
n является целым числом 0~1;

R₂ является водородом, метилом или галогеном;

Y является кислородом;

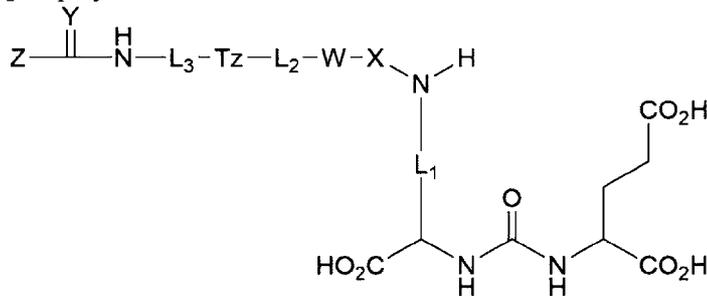
Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным

металлом является Ga-68, Cu-64 или Lu-177, и хелатором может быть



В другом аспекте настоящего изобретения, соединением, представленным формулой 1, может быть соединение, представленное формулой 1-1 ниже.

[Формула 1-1]



В формуле 1-1,

L₁ является -(CH₂)_a-, где a является целым числом 1~8;

X является связью или -C(O)-;

W является связью или -NA₁-, где A₁ является водородом или -(CH₂)_c-пиридилом, где c является целым числом 0~3;

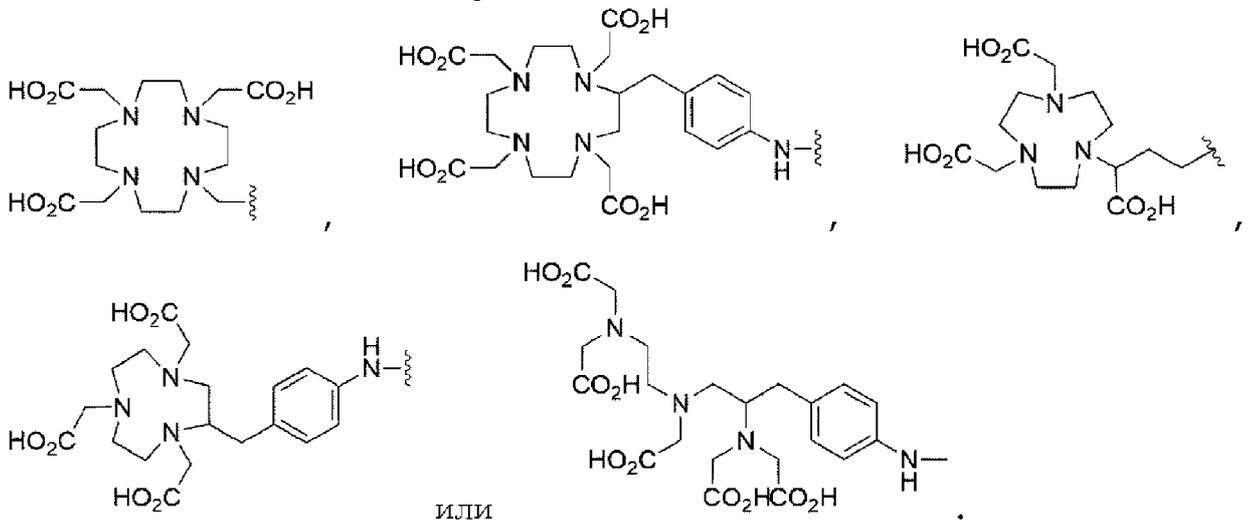
L₂ является связью или -(CH₂)_d-, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью, или ;

L₃ является C₁₋₁₂ прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

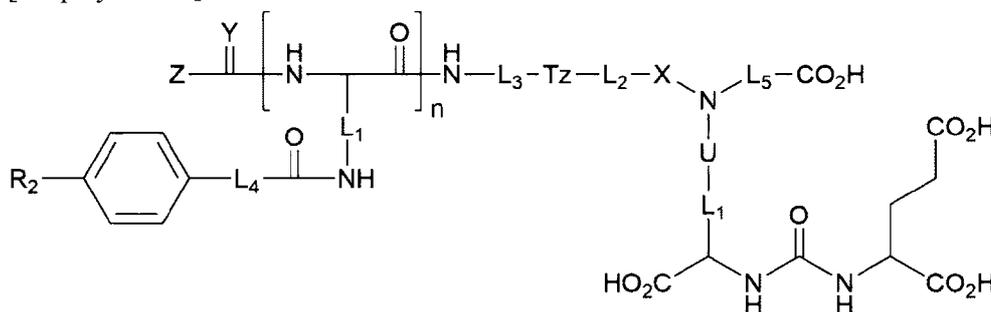
Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rn-223 или Ac-225, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения, соединением, представленным формулой 1, может быть соединение, представленное формулой 1-2 ниже.

[Формула 1-2]



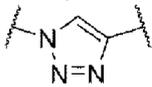
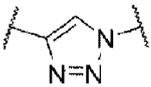
В формуле 1-2,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

U является связью или $-C(O)-$;

X является связью или $-C(O)-$;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

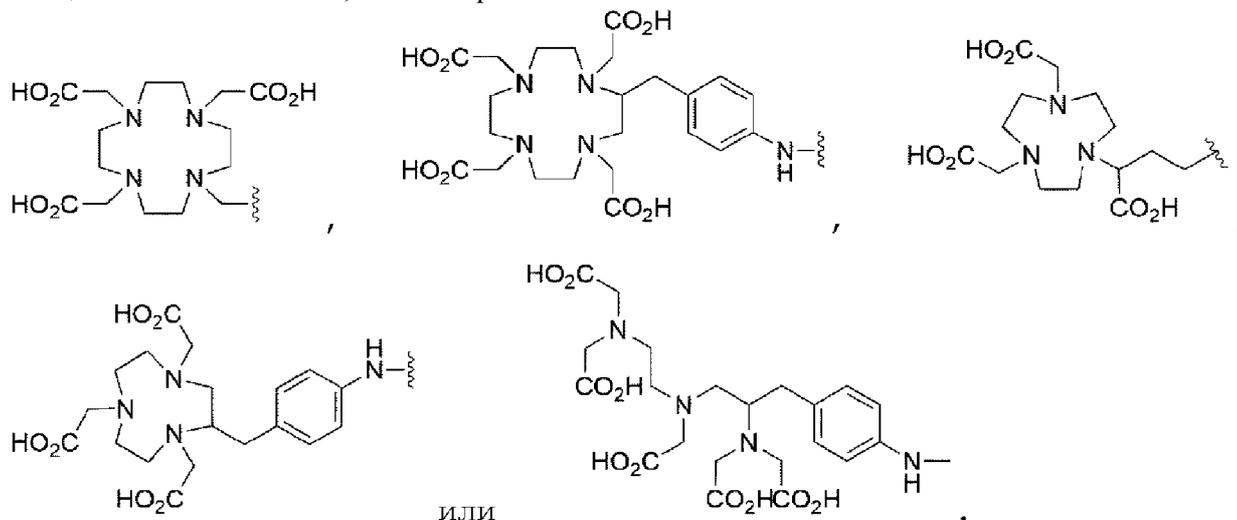
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

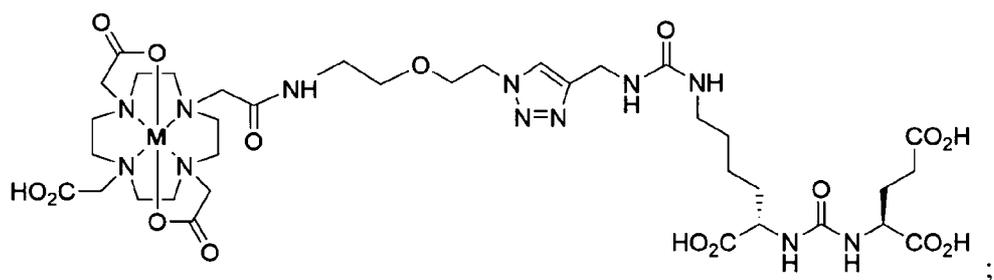
Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rn-223 или Ac-225, и хелатором является

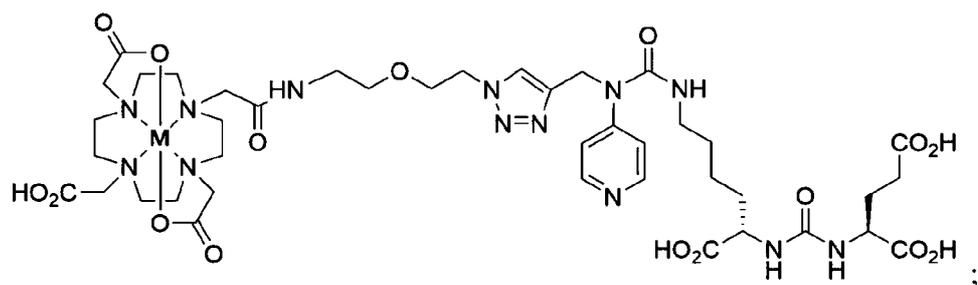


В другом аспекте настоящего изобретения, соединением, представленным формулой 1, может быть любое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений.

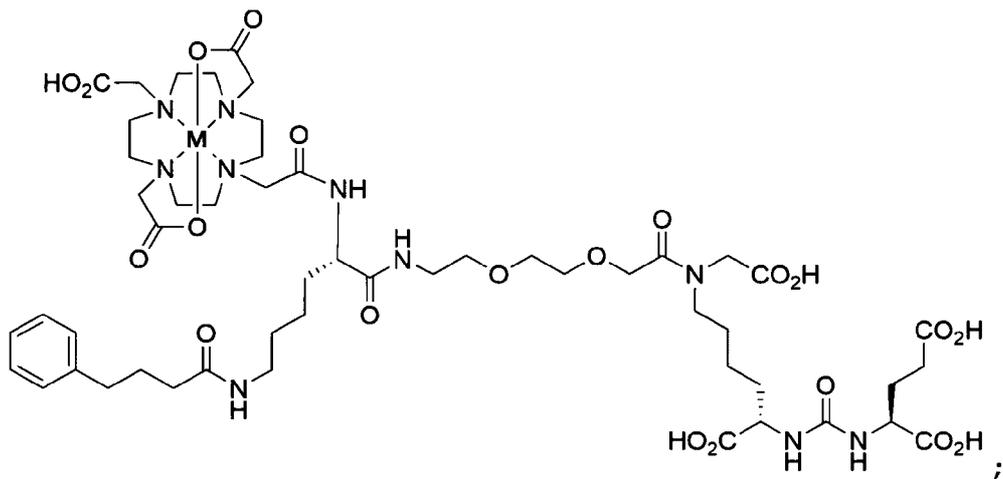
(1)



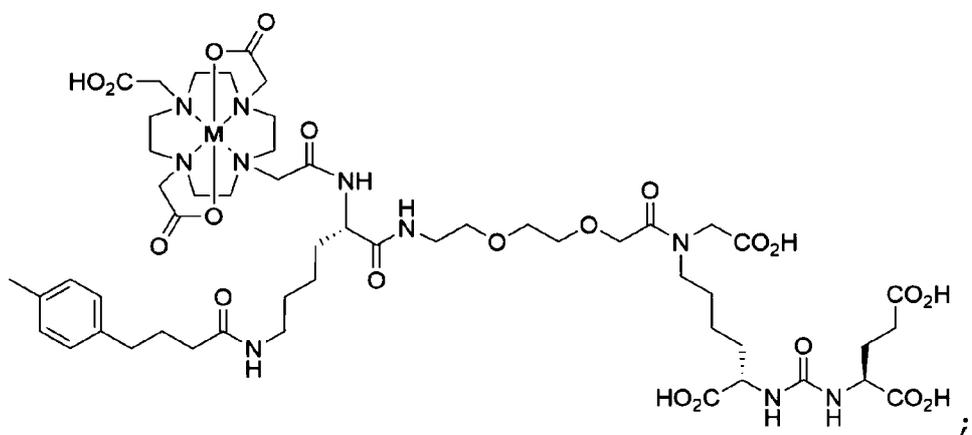
(2)



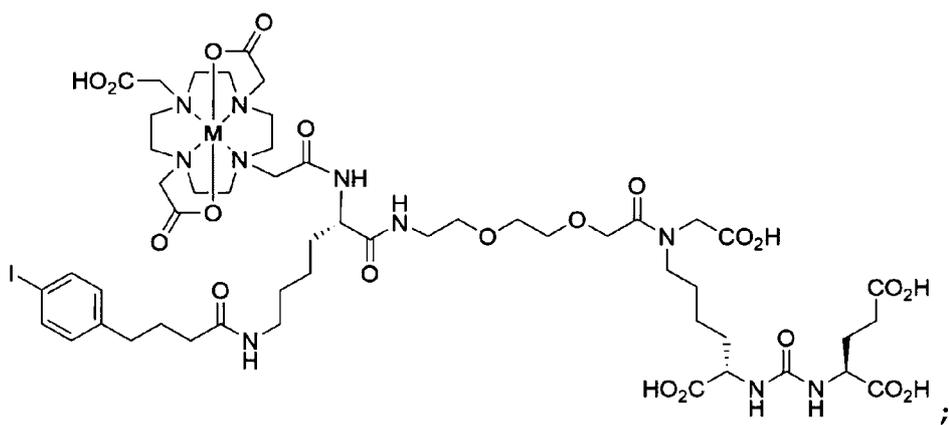
(6)



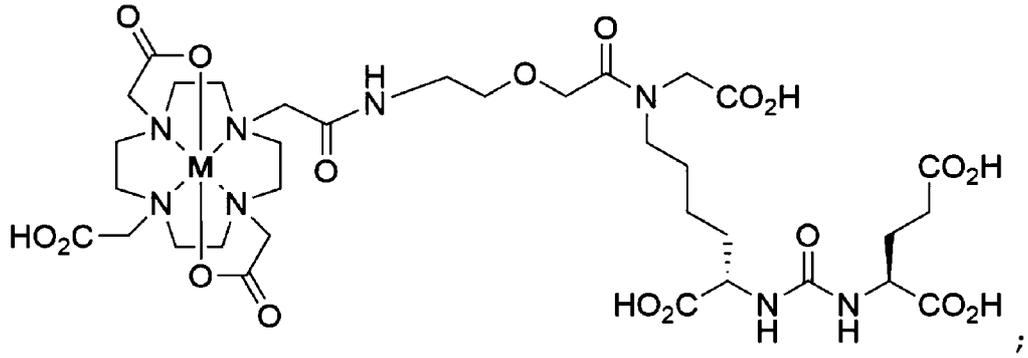
(7)



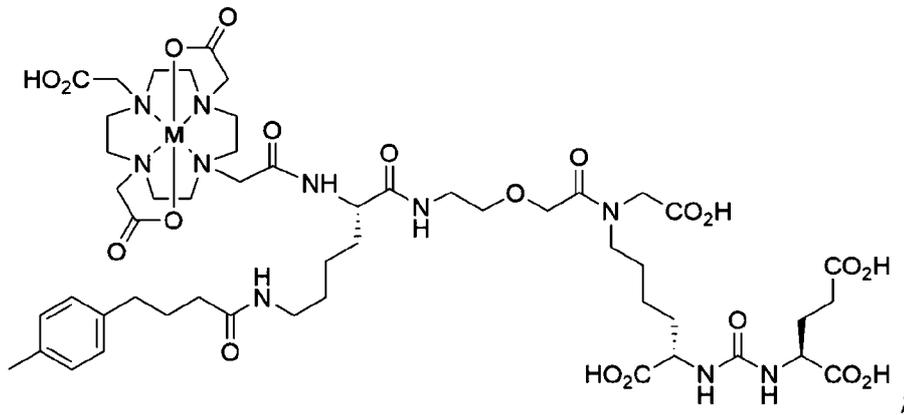
(8)



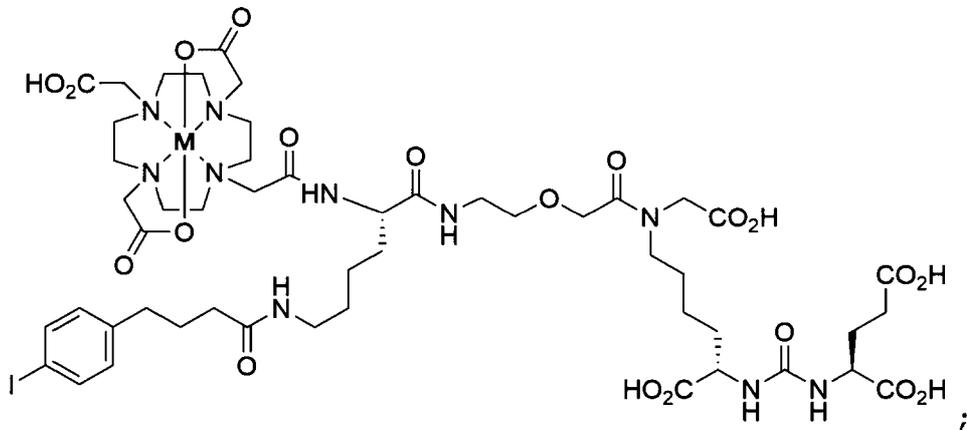
(9)



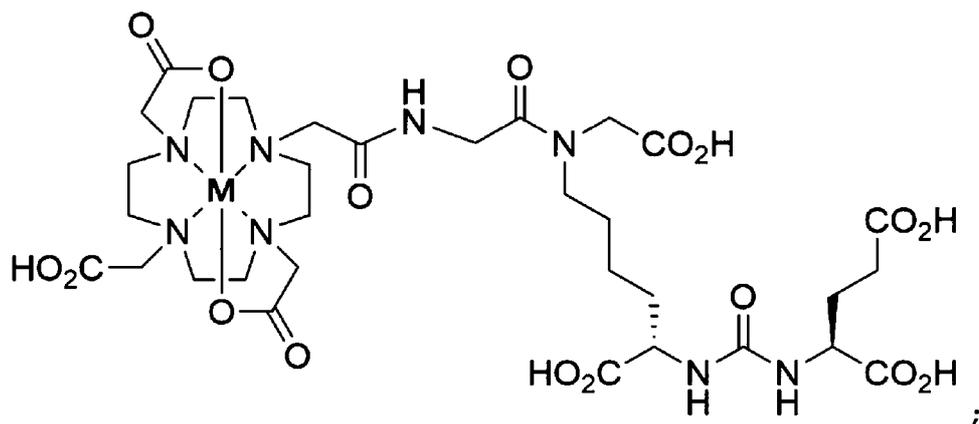
(10)



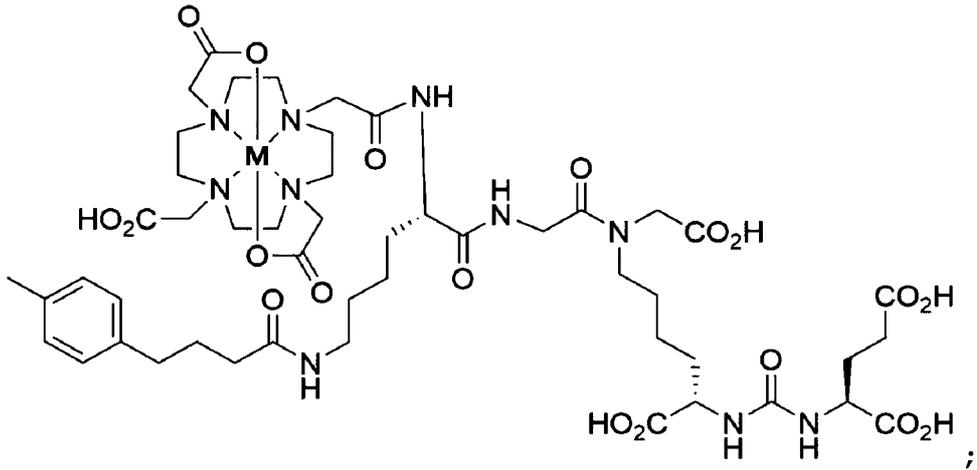
(11)



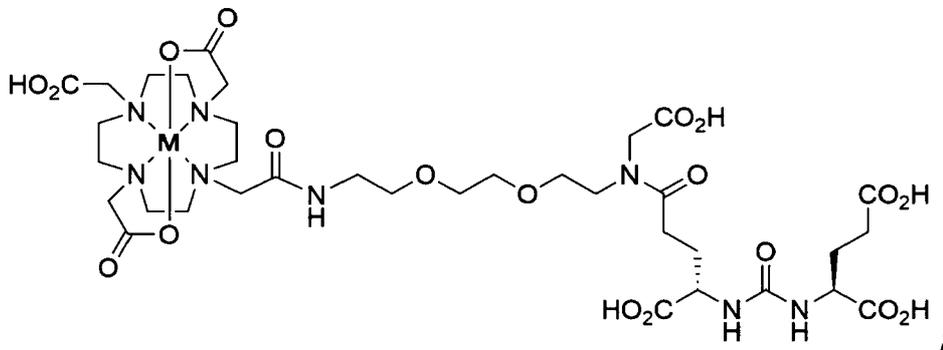
(12)



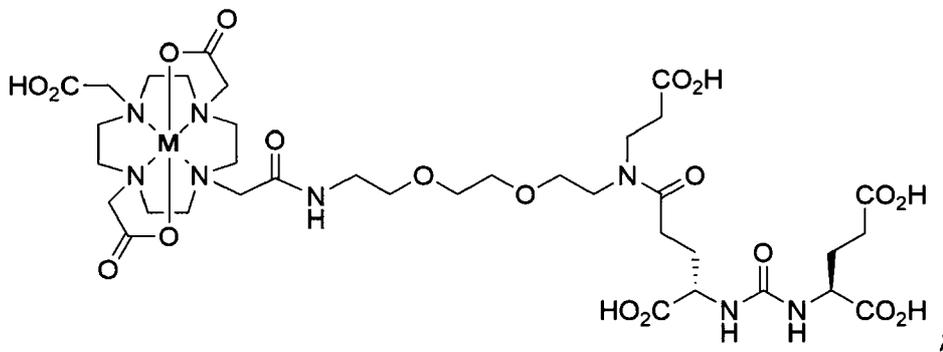
(13)



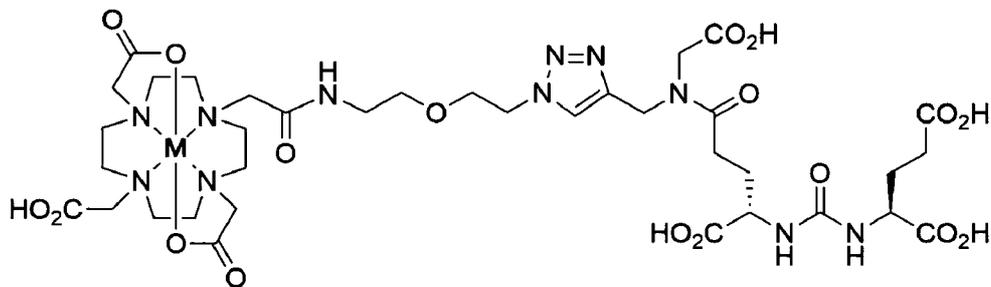
(14)



(15)



(16)

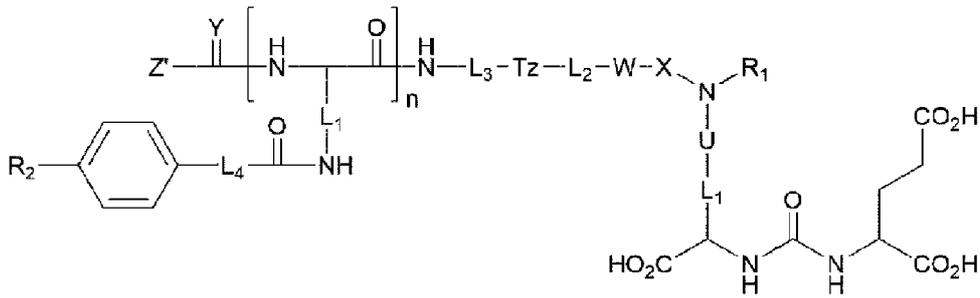


(На данный момент, в указанных выше формулах, М является радиоактивным металлом, и радиоактивный металл такой, как определен в формуле 1).

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлено

соединение, представленное формулой 2 ниже, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

[Формула 2]



В формуле 2,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

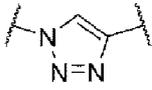
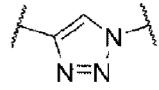
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

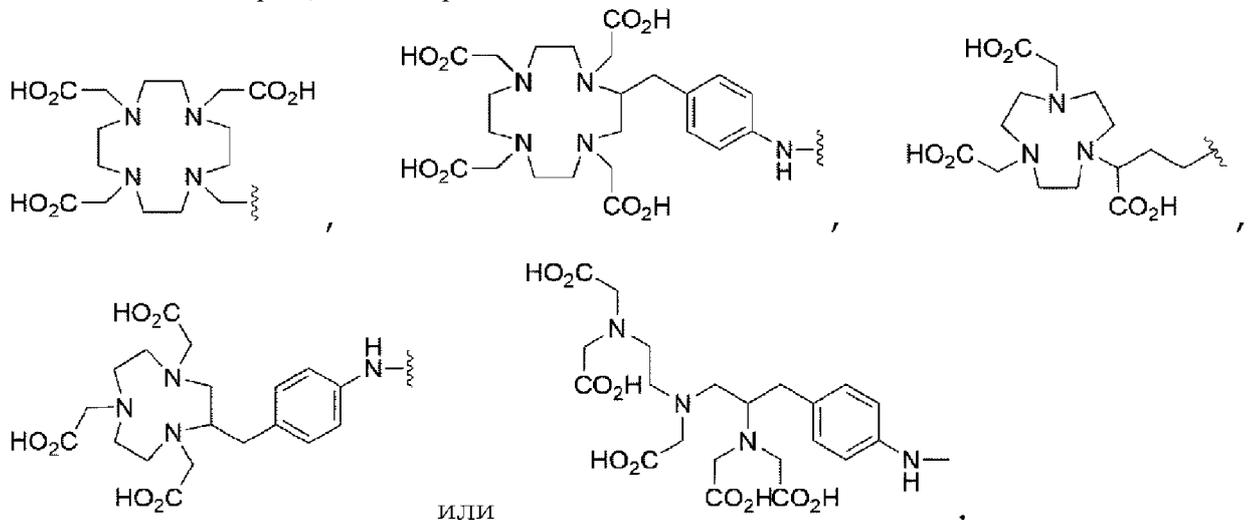
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкил или галоген;

Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~6;

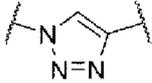
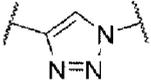
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~4;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~1;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~6;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкилен, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

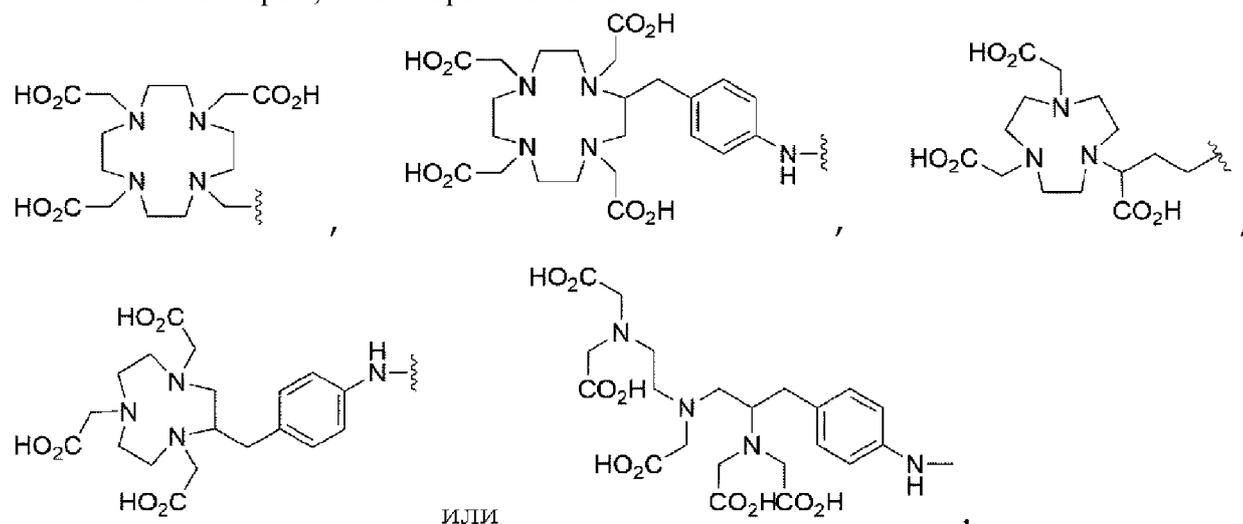
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 2~4;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-3} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, и хелатором может быть



В другом аспекте настоящего изобретения,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 2~4;

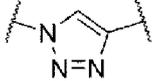
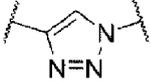
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~2;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или пиридилом;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~2;

Tz является  или  ;

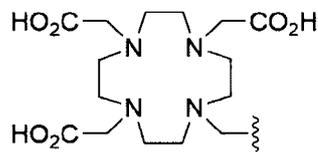
L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

L_4 является $-(CH_2)_3-$;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, метилом или галогеном;

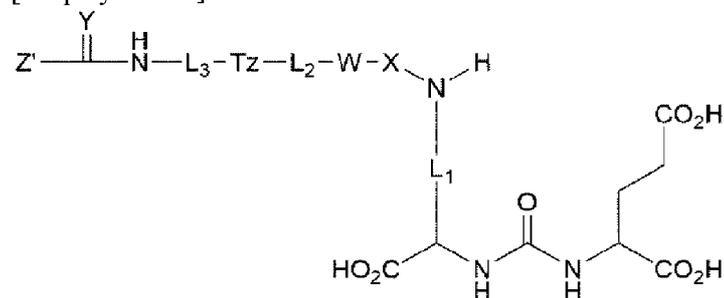
Y является кислородом;



Z' является хелатором, и хелатором может быть

В другом аспекте настоящего изобретения, соединением, представленным формулой 2, может быть соединение, представленное формулой 2-1 ниже.

[Формула 2-1]



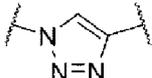
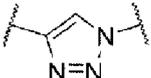
В формуле 2-1,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

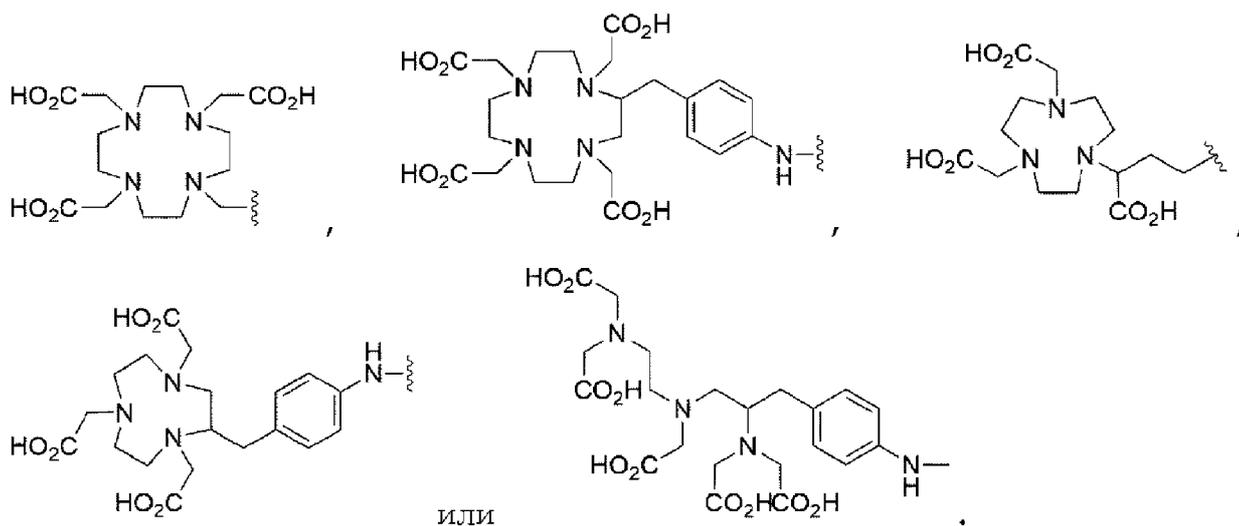
L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

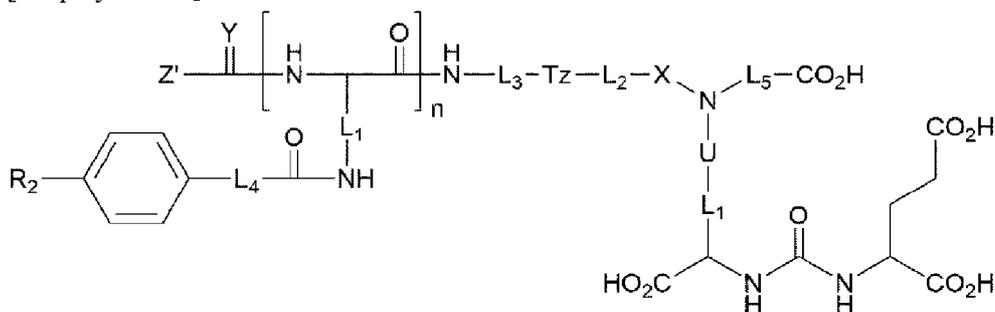
Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения, соединением, представленным формулой 2, может быть соединение, представленное формулой 2-2 ниже.

[Формула 2-2]



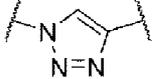
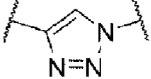
В формуле 2-2,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

U является связью или $-C(O)-$;

X является связью или $-C(O)-$;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

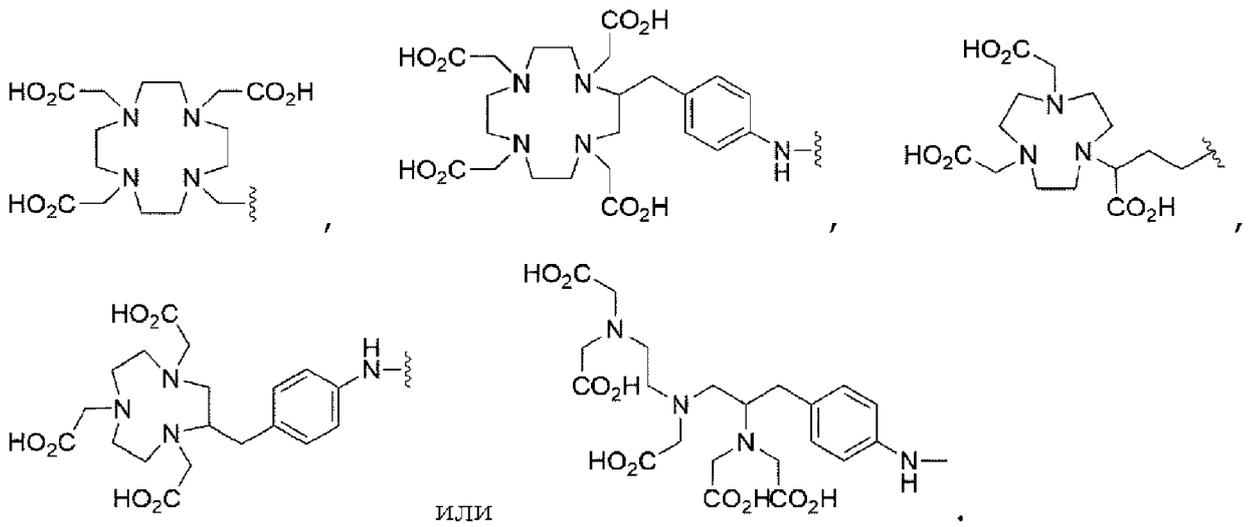
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

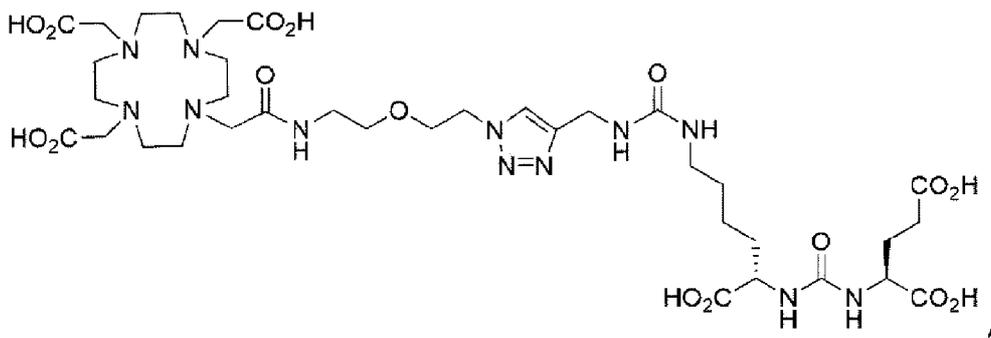
Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, и хелатором является

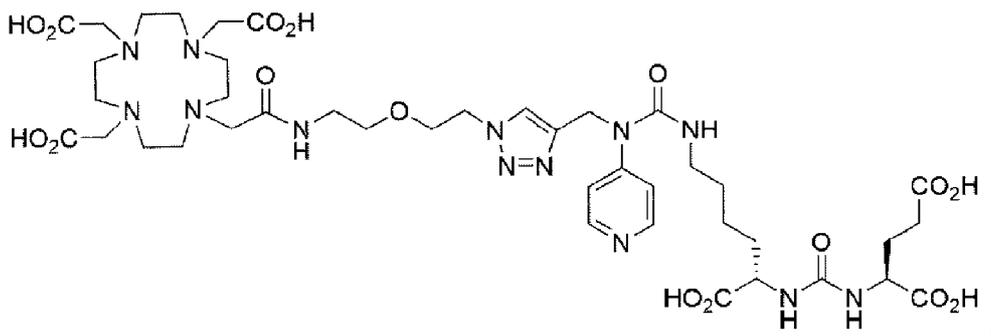


В другом аспекте настоящего изобретения, соединением, представленным формулой 2, может быть любое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений.

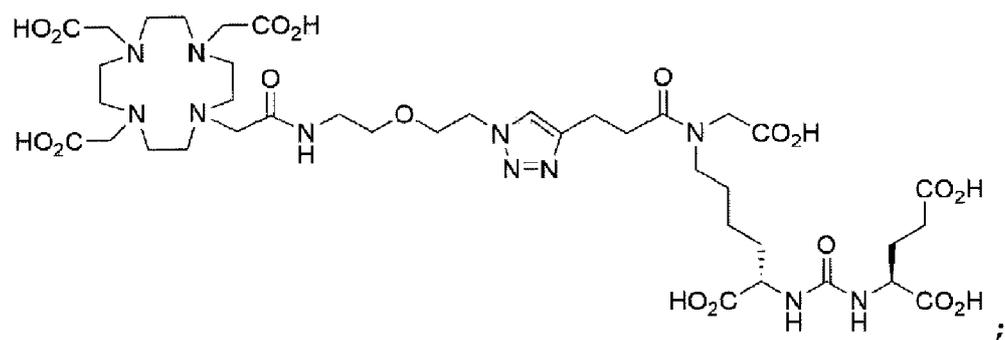
(1)



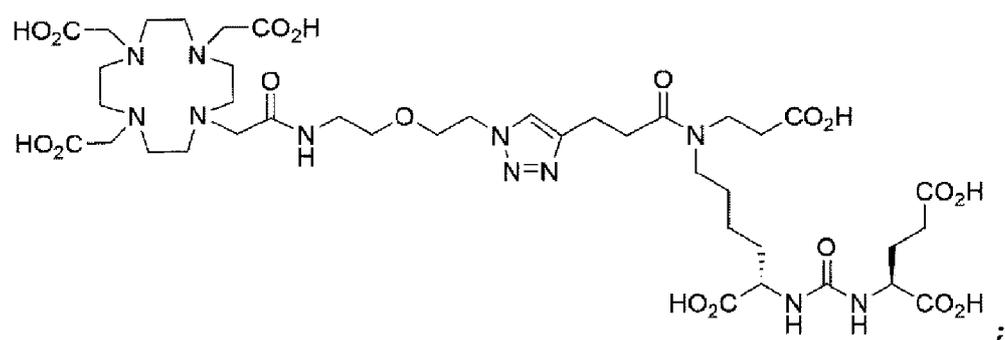
(2)



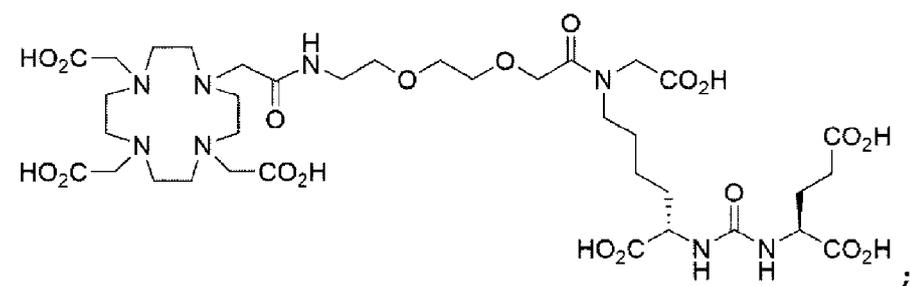
(3)



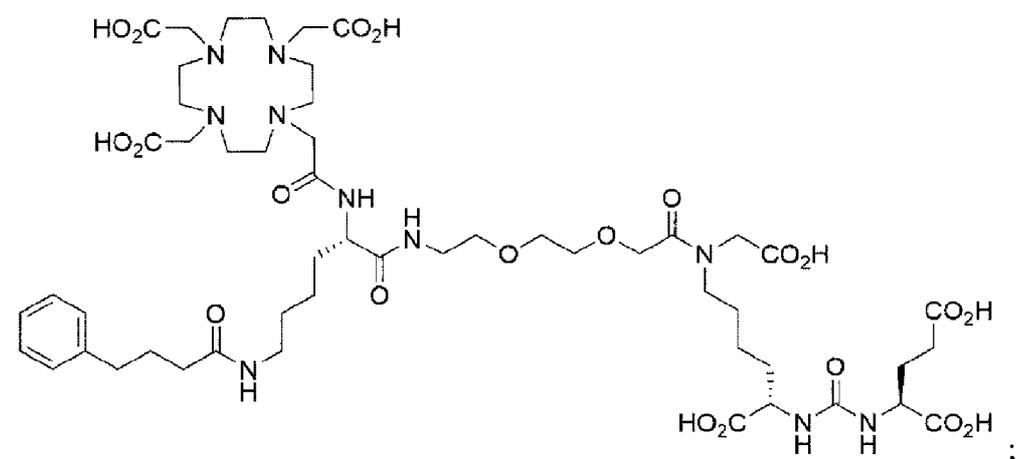
(4)



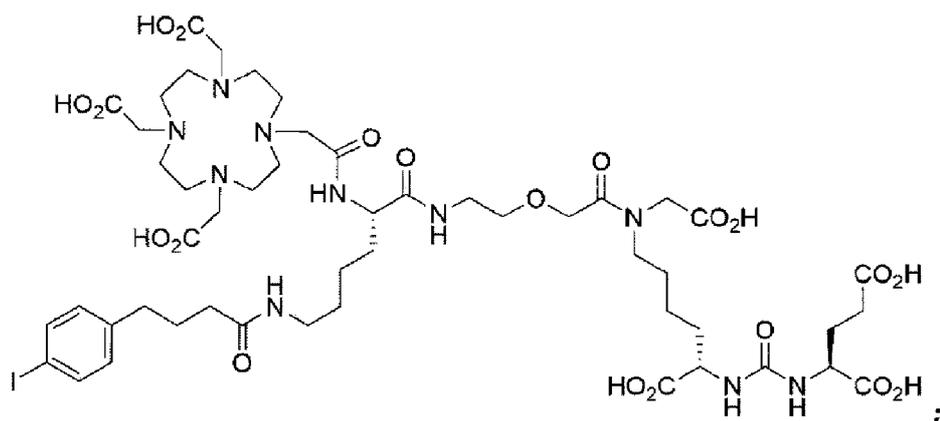
(5)



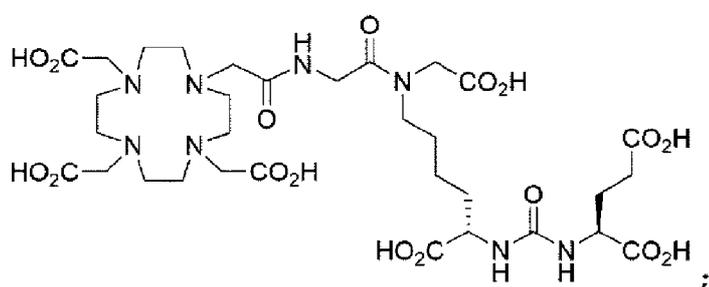
(6)



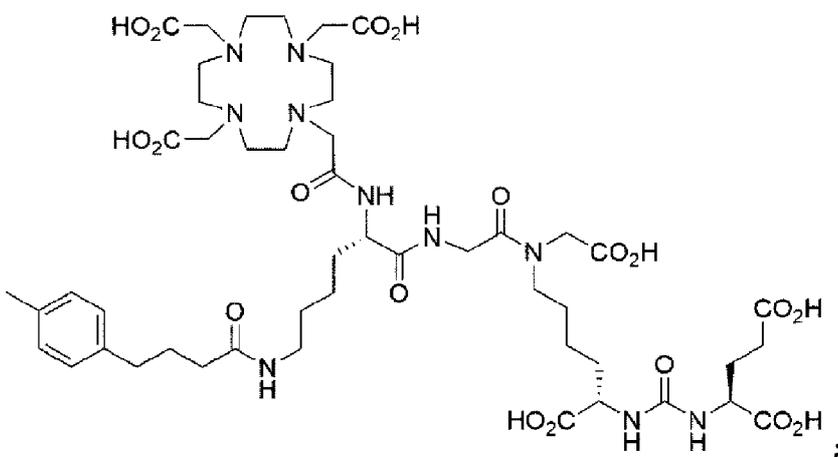
(11)



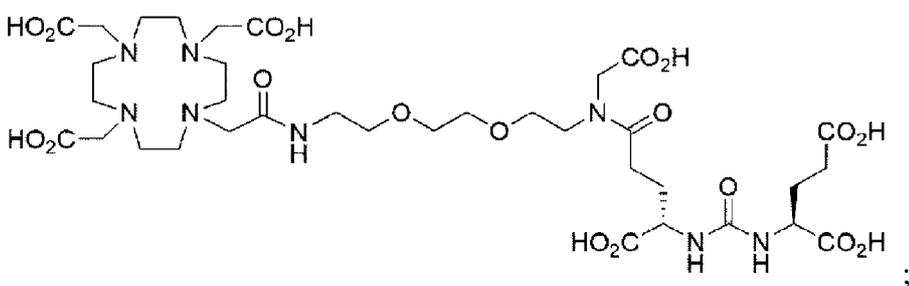
(12)



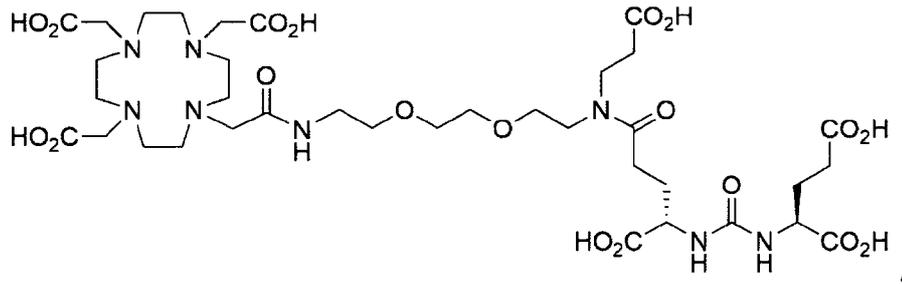
(13)



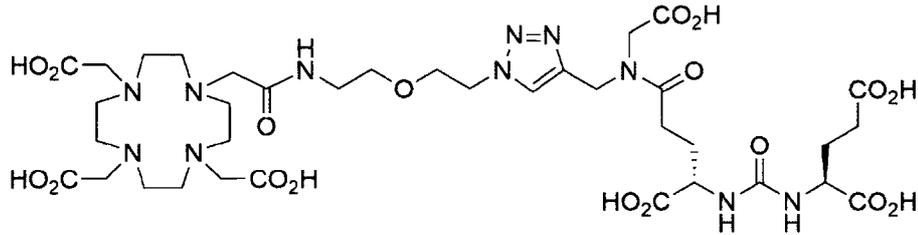
(14)



(15)



(16)



Соединения, представленные формулой 1 или формулой 2 в соответствии с данным изобретением, могут применяться в форме фармацевтически приемлемой соли, в которой солью предпочтительно является кислотно-аддитивная соль, образованная фармацевтически приемлемыми свободными кислотами. Приведенная здесь кислотно-аддитивная соль может быть получена из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, азотистая кислота и фосфористая кислота; нетоксичных органических кислот, таких как алифатический моно/дикарбоксилат, фенилзамещенный алканоат, гидроксилалканоат, алкандиоат, ароматические кислоты и алифатические/ароматические сульфоновые кислоты; или органических кислот, таких как уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, глюконовая кислота, метансульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, винная кислота и фумаровая кислота. Фармацевтически нетоксичные соли представлены сульфатом, пиросульфатом, бисульфатом, сульфитом, бисульфитом, нитратом, фосфатом, моногидрофосфатом, дигидрофосфатом, метафосфатом, пирофосфатом, хлоридом, бромидом, йодидом, фторидом, ацетатом, пропионатом, деканоатом, каприлатом, акрилатом, формиатом, изобутилатом, капратом, гептаноатом, пропиолатом, оксалатом, малонатом, сукцинатом, субератом, кабакатом, фумаратом, малиатом, бутин-1,4-диоатом, гексан-1,6-диоатом, бензоатом, хлорбензоатом, метилбензоатом, динитробензоатом, гидроксibenзоатом, метоксибензоатом, фталатом, терефталатом, бензолсульфонатом, толуолсульфонатом, хлорбензолсульфонатом, ксилолсульфонатом, фенилацетатом, фенилпропионатом, фенилбутилатом, цитратом, лактатом, гидроксibuтилатом, гликолятом, малатом, тартратом, метансульфонатом, пропансульфонатом, нафталин-1-сульфонатом, нафталин-2-сульфонатом и миндалятом.

Кислотно-аддитивная соль в данном изобретении может быть получена обычным способом, известным специалистам в данной области. Например, производное,

представленное формулой 1 или формулой 2, растворяют в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ацетон, метиленхлорид и ацетонитрил, к которым добавляют органическую кислоту или неорганическую кислоту, чтобы вызвать осаждение. Затем осадок фильтруют и сушат с получением соли. Или растворитель и избыточную кислоту отгоняют при пониженном давлении и сушат с получением соли. Или осадок кристаллизуют в органическом растворителе, чтобы получить то же самое.

Фармацевтически приемлемая соль металла может быть получена с использованием основания. Соль щелочного металла или щелочноземельного металла получают следующими способами: растворением соединения в избыточном растворе гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла; фильтрацией соли нерастворимого соединения; выпариванием оставшегося раствора и его сушкой. В это время соль металла предпочтительно получают в фармацевтически подходящей форме соли натрия, калия или кальция. Соответствующую соль серебра получают реакцией соли щелочного или щелочноземельного металла с соответствующей солью серебра (например, нитратом серебра).

Кроме того, настоящее изобретение включает не только соединение, представленное формулой 1 или формулой 2, но также его фармацевтически приемлемую соль и сольват, оптический изомер или гидрат, возможно полученные из них.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлена композиция для диагностики рака простаты, содержащая соединение, представленное формулой 1, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Композиция для диагностики рака простаты может диагностировать рак простаты через селективное связывание соединения с ПСМА (простатическим специфическим мембранным антигеном), сверхэкспрессируемым в клетках рака простаты.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака простаты, содержащая соединение, представленное формулой 1, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Соединение, представленное формулой 1, и его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перорально или парентерально и использованы в общих формах фармацевтического состава. То есть, соединение, представленное формулой 1, и его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены для перорального или парентерального введения путем смешивания с обычно используемыми разбавителями или эксципиентами, такими как наполнители, разбавители, связующие агенты, смачивающие агенты, разрыхлители и поверхностно-активные вещества. Твердые составы для перорального применения представляют собой таблетки, пилюли, порошки, гранулы и капсулы. Эти твердые составы получают смешиванием одного или нескольких соединений в соответствии с данным изобретением с одним или более подходящими эксципиентами, такими как крахмал, карбонат кальция, сахароза или

лактоза, желатин и т. д. За исключением простых эксципиентов могут использоваться смазывающие агенты, например стеарат магния, тальк и т. д. Жидкие составы для перорального введения представляют собой суспензии, растворы, эмульсии и сиропы, и вышеупомянутые составы могут содержать различные эксципиенты, такие как смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы и консерванты, в дополнение к обычно используемым простым разбавителям, таким как вода и жидкий парафин. Составы для парентерального введения представляют собой стерилизованные водные растворы, нерастворимые в воде эксципиенты, суспензии и эмульсии. Нерастворимые в воде эксципиенты и суспензии могут содержать, помимо активного соединения или соединений, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, такое как оливковое масло, сложный эфир для инъекций, такой как этилолат, и т. д.

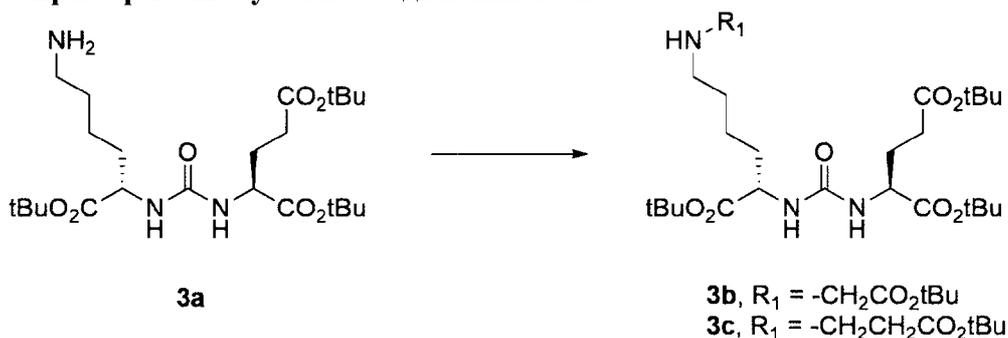
Фармацевтические композиции, содержащие соединение, представленное формулой 1, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в соответствии с данным изобретением, могут вводиться парентерально, и парентеральное введение включает подкожную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию или внутригрудную инъекцию.

Для приготовления композиции в виде состава для парентерального введения, соединение, представленное формулой 1, или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с данным изобретением смешивают со стабилизатором или буферным агентом для получения раствора или суспензии, которые затем составляют в виде ампул или флаконов. Композиция по настоящему изобретению может быть стерилизована и дополнительно содержит консерванты, стабилизаторы, смачиваемые порошки или эмульгаторы, соли и/или буферы для регулирования осмотического давления и другие терапевтически полезные материалы, и композиция может быть составлена обычным смешиванием, гранулированием или нанесением покрытия.

Составы для перорального введения представлены таблетками, пилюлями, твердыми/мягкими капсулами, растворами, суспензиями, эмульсиями, сиропами, гранулами, эликсирами и пастилками и т. д. Эти составы могут включать разбавители (например, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу и/или глицин) и смазывающие агенты (например, диоксид кремния, тальк, стеарат и его магниевую или кальциевую соль и/или полиэтиленгликоль) в дополнение к активному ингредиенту. Таблетки могут включать связующие агенты, такие как алюмосиликат магния, крахмальную пасту, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и/или поливинилпирролидон, и, если необходимо, разрыхлители, такие как крахмал, агарозу, альгиновую кислоту или ее натриевую соль или азеотропные смеси и/или в них могут быть дополнительно включены абсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители.

Далее настоящее изобретение будет подробно описано с помощью следующих примеров.

Однако следующие примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, и содержание настоящего изобретения ими не ограничивается.

<Пример 1> Получение соединений 3b и 3c**Получение соединения 3b**

Соединение **3a** (5,2 г, 10,66 ммоль) растворяют в дихлорметане (100 мл) и охлаждают до 0°C, туда медленно добавляют трет-бутилбромацетат (1,9 мл, 12,8 ммоль). Смесь выдерживают при 0°C, туда медленно добавляют триэтиламин (2,2 мл, 16 ммоль) и смесь перемешивают при постепенном повышении температуры до комнатной температуры. После перемешивания смеси в течение 3 часов туда добавляют воду (50 мл) и органическое соединение экстрагируют дихлорметаном (50 мл, дважды). Собранный органический слой обрабатывают безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **3b** (3,36 г, 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,39-1,53 (м, 36H), 1,55-1,89 (м, 5H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,22-2,37 (м, 2H), 2,54-2,58 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 4,28-4,36 (м, 2H), 5,07-5,10 (м, 2H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 22,6, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,5, 29,6, 31,6, 32,8, 49,0, 51,7, 53,0, 53,5, 80,5, 81,1, 81,6, 82,0, 156,8, 171,9, 172,1, 172,4, 172,5;

МС (ИЭР) m/z 602 [M+H]⁺

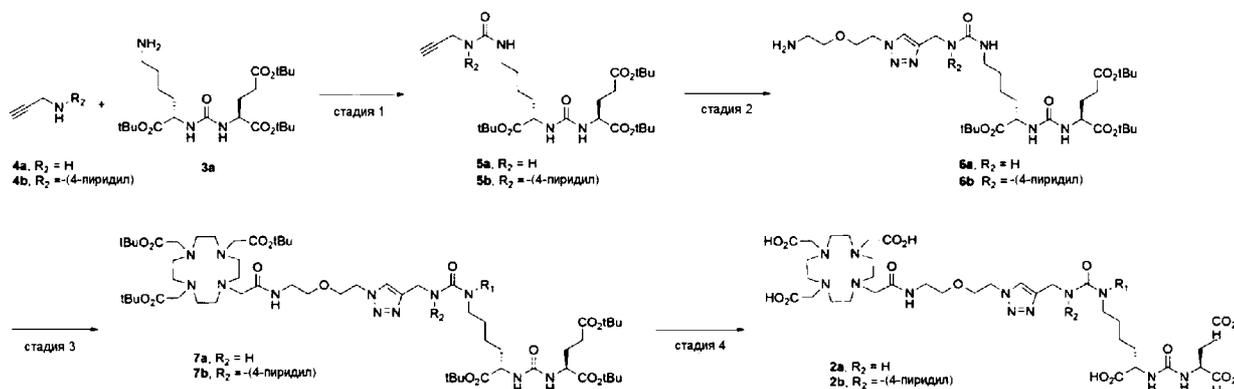
Получение соединения 3c

Соединение **3a** (500 мг, 1,03 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл), затем перемешивают при 0°C в течение 10 минут. Туда медленно добавляют трет-бутилакрилат (0,38 мл, 2,58 ммоль), затем перемешивают при 0°C в течение 20 часов. По завершении реакции, растворитель удаляют и концентрат разделяют хроматографией на колонке (8% метанол/дихлорметан) с получением соединения **3c** (0,23 г, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40 (с, 9H), 1,41 (с, 9H), 1,43 (с, 18H), 1,48-1,65 (м, 3H), 1,70-1,86 (м, 2H), 2,00-2,07 (м, 1H), 2,21-2,36 (м, 2H), 2,48 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,58-2,69 (м, 2H), 2,86 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,26-4,34 (м, 2H), 5,26 (дд, J=13,0, 8,2 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 616 [M+H]⁺

<Пример 2> Получение соединений 2a и 2b



Стадия 1: Получение соединения 5a

Трифосген (107 мг, 0,36 ммоль) растворяют в ацетонитриле (5,0 мл), туда медленно добавляют соединение **3a** (500 мг, 1,03 ммоль) растворенное в ацетонитриле при 0°C. Затем туда добавляют триэтиламин (0,50 мл, 3,61 ммоль), затем перемешивают в течение 30 минут. Туда добавляют пропаниламин (**4a**, 0,072 мл, 1,13 ммоль) при 0°C. Через 15 минут, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрируют при пониженном давлении и затем туда добавляют воду. Органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением этилацетата. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан) с получением соединения **5a** (492 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25-1,30 (м, 2H), 1,44 (с, 18H), 1,48 (с, 9H), 1,51-1,60 (м, 3H), 1,67-1,76 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,18 (т, J=2,6 Гц, 1H), 2,29-2,40 (м, 2H), 3,06-3,12 (м, 1H), 3,30-3,36 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 1H), 4,36 (секст, J=4,4 Гц, 1H), 5,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,69 (т, J=5,2 Гц, 1H), 5,89 (т, J=5,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=8,4 Гц, 1H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 23,4, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 29,6, 29,7, 31,7, 32,1, 39,4, 53,3, 54,2, 70,5, 80,7, 81,4, 81,5, 83,1, 158,0, 158,2, 172,0, 172,3, 174,6;

МС (ИЭР) m/z 569 [M+H]⁺

Стадия 1: Получение соединения 5b

Соединение **4b** (200 мг, 1,51 ммоль) растворяют в ацетонитриле (5,0 мл), туда медленно добавляют 4-нитрофенилхлорформиат (305 мг, 1,51 ммоль) при 0°C. Туда добавляют триэтиламин (0,50 мл, 3,61 ммоль), затем перемешивают в течение 30 минут. Туда медленно добавляют соединение **3a** (886 мг, 1,82 ммоль), растворенное в ацетонитриле (10 мл), при 0°C, туда добавляют диизопропилэтиламин (0,324 мл, 1,82 ммоль). Через 15 минут, смесь перемешивают при 100°C в течение 12 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, туда добавляют воду. Органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением этилацетата. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **5b** (836 мг, 86%) в виде бесцветной

жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,27-1,37 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,45 (с, 18H), 1,50-1,55 (м, 2H), 1,59-1,65 (м, 1H), 1,72-1,88 (м, 2H), 2,01-2,10 (м, 1H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,35 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,16 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,25-4,34 (м, 2H), 4,50 (ддд, $J=25,2, 18,0, 2,4$ Гц, 2H), 5,21 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 7,32 (дд, $J=4,8, 1,6$ Гц, 2H), 8,59 (д, $J=6,4$ Гц, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 22,4, 27,9, 28,0, 28,1, 28,3, 29,4, 31,6, 32,4, 38,2, 40,7, 52,9, 53,3, 72,9, 79,3, 80,5, 81,6, 82,0, 119,5, 149,6, 151,2, 155,3, 157,1, 172,3, 172,4, 172,5;

МС (ИЭР) m/z 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Получение соединения 6a

Соединение **5a** (0,8 г, 1,4 ммоль) и 2-аминоэтил, 2'-азидоэтиловый эфир (0,37 г, 2,81 ммоль) растворяют в этаноле (20 мл), туда добавляют 1 М CuSO_4 (0,28 мл, 0,28 ммоль) и 2 М аскорбат натрия (0,21 мл, 0,42 ммоль), затем перемешивают в течение 1 часа. Реагент фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке с NH силикагелем (2% метанол/дихлорметан) с получением соединения **6a** (0,45 г, 46%).

МС (ИЭР) m/z 699 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Получение соединения 6b

Соединение **6b** (450 мг, 42%) получают по методике, описанной для получения соединения **6a** за исключением того, что применяют соединение **5b** (880 мг, 1,4 ммоль), 2-аминоэтил, 2'-азидоэтиловый эфир (0,26 г, 2,00 ммоль), 1 М CuSO_4 (0,27 мл, 0,27 ммоль) и 2 М аскорбат натрия (0,20 мл, 0,41 ммоль).

МС (ИЭР) m/z 776 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения 7a

ДОТА-трис(*t*Bu) эфир (0,44 г, 0,77 ммоль) растворяют в дихлорметане (15 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 0,13 г, 0,97 ммоль), ТБТУ (0,31 г, 0,97 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,224 мл, 0,13 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **6a** (0,45 г, 0,64 ммоль), растворенное в дихлорметане (5 мл), затем перемешивают в течение 1 часа. Реакцию останавливают добавлением воды (20 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (20 мл x 2). Органический растворитель концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке (4% метанол/дихлорметан) с получением соединения **7a** (0,32 г, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,45-1,50 (м, 69H), 1,52-1,74 (м, 4H), 1,74-1,85 (м, 2H), 1,98-2,09 (м, 4H), 2,25-2,38 (м, 6H), 3,09-3,16 (м, 6H), 3,35-3,43 (м, 4H), 3,47-3,56 (м, 4H), 3,61-3,68 (м, 2H), 3,81-3,86 (м, 4H), 4,11-4,15 (м, 2H), 4,18-4,25 (м, 2H), 4,36-4,38 (м, 4H), 4,55 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 7,84 (с, 0,7H), 7,86 (с, 0,3H);

МС (ИЭР) m/z 1254 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения 7b

Соединение **7b** (0,15 г, 29%) получают по методике, описанной для получения

соединения **7a** за исключением того, что применяют ДОТА-трис(*t*Bu) эфир (270 мг, 0,46 ммоль), гидроксibenзотриазол (ГОбт, 0,078 г, 0,58 ммоль), ТБТУ (0,19 г, 0,58 ммоль), диизопропилэтиламин (0,134 мл, 0,77 ммоль) и соединение **6b** (0,30 г, 0,39 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,35-1,49 (м, 63H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,73-1,85 (м, 4H), 1,99-2,08 (м, 3H), 2,27-2,34 (м, 4H), 3,20-3,26 (м, 8H), 3,51 (т, $J=5,6$ Гц, 4H), 3,69-3,78 (м, 5H), 3,81-3,83 (м, 1H), 4,09-4,23 (м, 1H), 4,46-4,56 (м, 4H), 5,03 (с, 4H), 7,41 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,43 (д, $J=6,4$ Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1331 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4: Получение соединения **2a**

Соединение **7a** (300 мг, 0,24 ммоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (6 мл), затем перемешивают в течение 5 часов. Туда добавляют диэтиловый эфир (20 мл) для получения осадка и его отделяют с применением центрифуги. Смесь разделяют ВЭЖХ и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **2a** (115 мг, 52%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,31-1,44 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,79-1,88 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,52 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,11 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,14-3,55 (м, 26H), 3,58 (т, $J=5,2$ Гц, 3H), 3,62-3,93 (м, 6H), 3,96 (т, $J=5,6$ Гц, 4H), 4,18 (дд, $J=13,6, 4,8$ Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=14,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,61 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,93 (с, 1H);

МС (ИЭР) m/z 918 $[\text{M}+\text{H}]^+$

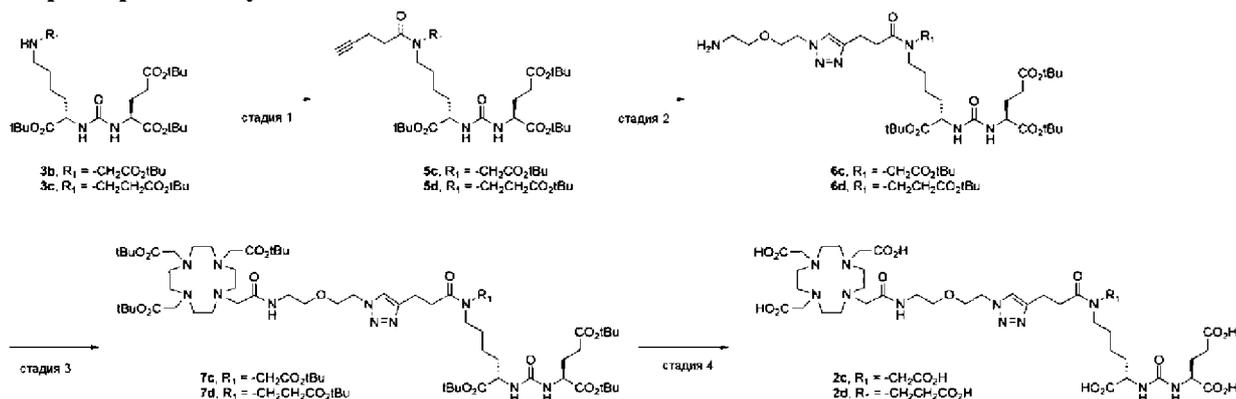
Стадия 4: Получение соединения **2b**

Соединение **2b** (10 мг, 48%) получают по методике, описанной для получения соединения **2a** в виде твердого вещества за исключением того, что используют соединение **7a** (28 мг, 21 мкмоль) и 70% трифторуксусную кислоту/дихлорметан (0,4 мл).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,31-1,44 (м, 4H), 1,51-1,62 (м, 2H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,79-1,87 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 1H), 2,49 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,90-3,48 (м, 18H), 5,52 (т, $J=5,2$ Гц, 3H), 3,61-3,88 (м, 6H), 3,92 (т, $J=4,8$ Гц, 3H), 4,16 (дд, $J=14,0, 5,2$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=14,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,59 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 5,19 (с, 2H), 7,60 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,42 (д, $J=7,2$ Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 995 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Пример 3> Получение соединений **2c** и **2d**



Стадия 1: Получение соединения 5c

4-Пентаеновую кислоту (82 мг, 0,83 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и охлаждают до 0°C, туда добавляют N, N'-дициклогексилкарбодиимид (190 мг, 0,91 ммоль) и соединение **3c** (0,5 г, 0,83 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Органический слой фильтруют несколько раз, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (30% этилацетат/*n*-гексан) с получением соединения **5c** (0,29 г, 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,34-1,67 (м, 39H), 1,68-2,02 (м, 5H), 2,16-2,32 (м, 2H), 2,37-2,56 (м, 5H), 3,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,82-3,90 (м, 2H), 4,17-4,29 (м, 2H), 5,49-5,52 (м, 1,5H), 5,60 (д, J=8,0 Гц, 0,5 Гц);

МС (ИЭР) m/z 704 [M+Na]⁺

Стадия 1: Получение соединения 5d

Соединение **5d** (0,18 г, 79%) получают по методике, описанной для получения соединения **5c** за исключением того, что используют 4-пентаеновую кислоту (32 мг, 0,32 ммоль), N, N'-дициклогексилкарбодиимид (74 мг, 0,36 ммоль) и соединение **3c** (0,20 г, 0,32 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,41-1,43(м, 27), 1,44 (с, 9H), 1,51-1,63 (м, 3H), 1,76-1,88 (м, 2H), 1,93-1,96 (м, 1H), 2,01-2,08 (м, 1H), 2,20-2,36 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 5H), 2,57-2,60 (м, 1H), 3,26 (дт, J=21,2, 7,7 Гц, 2H), 3,52 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,24-4,35 (м, 2H), 5,05 (дд, J=16,4, 8,0 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=61,2, 8,0 Гц, 1H);

МС (ИЭР) m/z 718 [M+Na]⁺

Стадия 2: Получение соединения 6c

Соединение **5c** (0,26 г, 0,38 ммоль) и 2-аминоэтил, 2'-азидоэтиловый эфир (60 мг, 0,46 ммоль) растворяют в этаноле (5 мл), туда добавляют 1 М CuSO₄ (0,076 мл, 0,076 ммоль) и 2 М аскорбат натрия (0,057 мл, 0,11 ммоль), затем перемешивают в течение 1 часа. Реагент фильтруют, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке с NH силикагелем (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения **6c** (0,27 г, 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,37-1,55 (м, 36H), 1,56-1,70 (м, 2H), 1,71-1,94 (м, 2H), 1,95-2,14 (м, 2H), 2,24-2,40 (м, 2H), 2,58-2,91 (м, 2H), 2,92-3,12 (м, 2H), 3,33-3,48 (м, 4H), 3,49-3,76 (м, 4H), 3,77-3,92 (м, 2H), 3,96 (с, 1H), 4,45-4,28 (м, 3H), 4,46-4,65 (м, 1H);

МС (ИЭР) m/z 813 [M+H]⁺

Стадия 2: Получение соединения 6d

Соединение **6d** (60,0 мг, 50%) получают по методике, описанной для получения соединения **6c** за исключением того, что используют соединение **5d** (0,10 г, 0,14 ммоль), 2-аминоэтил, 2'-азидоэтиловый эфир (21 мг, 0,16 ммоль), 1 М CuSO₄ (0,030 мл, 0,030 ммоль) и 2 М аскорбат натрия (0,020 мл, 0,040 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,23-1,30 (м, 2H), 1,40 (с, 18H), 1,42 (с, 18H), 1,68 (с, 6H), 1,74-1,87 (м, 2H), 1,99-2,09 (м, 1H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,96-3,08 (м, 2H), 3,20-3,31 (м, 2H), 3,28-3,54 (м, 3H), 3,81 (т, J=8,0 Гц, 2H), 4,24-4,42

(м, 2H), 4,47-4,55 (м, 2H), 5,59 (дд, J=53,4, 7,4 Гц, 1H), 5,77 (дд, J=37,6, 8,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=16,4 Гц, 1H);

МС (ИЭР) m/z 826 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение соединения 7c

ДОТА-трис(tBu) эфир (84 мг, 0,015 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 25 мг, 0,019 ммоль), ТБТУ (59 мг, 0,019 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,042 мл, 0,25 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **6c** (100 мг, 0,12 ммоль), растворенное в дихлорметане (2 мл), затем перемешивают в течение 1 часа. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл x 2). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения **7c** (95 мг, 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,42-1,65 (м, 63H), 1,71-1,85 (м, 2H), 1,95-3,69 (м, 40H), 3,74 (с, 3H), 3,79-3,92 (м, 2H), 3,96 (с, 1H), 4,11-4,20 (м, 3H), 4,50-4,58 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1388 [M+Na]⁺

Стадия 3: Получение соединения 7d

Соединение **7d** (51 мг, 61%) получают по методике, описанной для получения соединения **7c** за исключением того, что используют ДОТА-трис(tBu) эфир (29 мг, 0,073 ммоль), растворенный в дихлорметане (5 мл) и гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 12 мг, 0,091 ммоль), ТБТУ (29 мг, 0,091 ммоль), диизопропилэтиламин (15,86 μL, 91,07 мкмоль) и соединение **6d** (50 мг, 60,5 мкмоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,75-0,94 (м, 2H), 1,23-1,61 (м, 63H), 1,69 (с, 5H), 1,77-1,87 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 3H), 2,21 (шс, 2H), 2,27-2,37 (м, 3H), 2,41-2,48 (м, 4H), 2,78 (с, 4H), 2,94-3,06 (м, 3H), 3,20-3,38 (м, 5H), 3,43-3,56 (м, 4H), 3,60 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,66-3,75 (м, 5H), 3,80 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,19 (д, J=4,0 Гц, 2H), 4,25-4,34 (м, 2H), 4,50-4,54 (м, 2H), 5,47 (дд, J=26,8, 8,0 Гц, 1H), 5,66 (дд, J=12,4, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=41,2 Гц, 1H)

МС (ИЭР) m/z 1381 [M+H]⁺

Стадия 4: Получение соединения 2c

Соединение **7c** (60 мг, 0,044 ммоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (2 мл), затем перемешивают в течение 4 часов. Туда добавляют диэтиловый эфир (20 мл) для получения осадка и его отделяют с применением центрифуги. Смесь разделяют ВЭЖХ и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **2c** (25 мг, 58%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,10-1,30 (м, 2H), 1,31-1,50 (м, 2H), 1,52-1,63 (м, 1H), 1,64-1,76 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,99-2,09 (м, 1H), 2,36-2,40 (м, 2H), 2,62-2,65 (м, 1H), 2,77-2,80 (м, 2H), 2,95-2,98 (м, 3H), 3,00-3,19 (м, 7H), 3,21-3,42 (м, 11H), 3,46-3,47 (м, 3H), 3,49-3,72 (м, 4H), 3,82-3,86 (м, 3H), 3,95 (с, 2H), 4,01-4,15 (м, 4H), 4,53-4,56 (м, 2H), 7,84 (с, 1H);

МС (ИЭР) m/z 974 [M+H]⁺

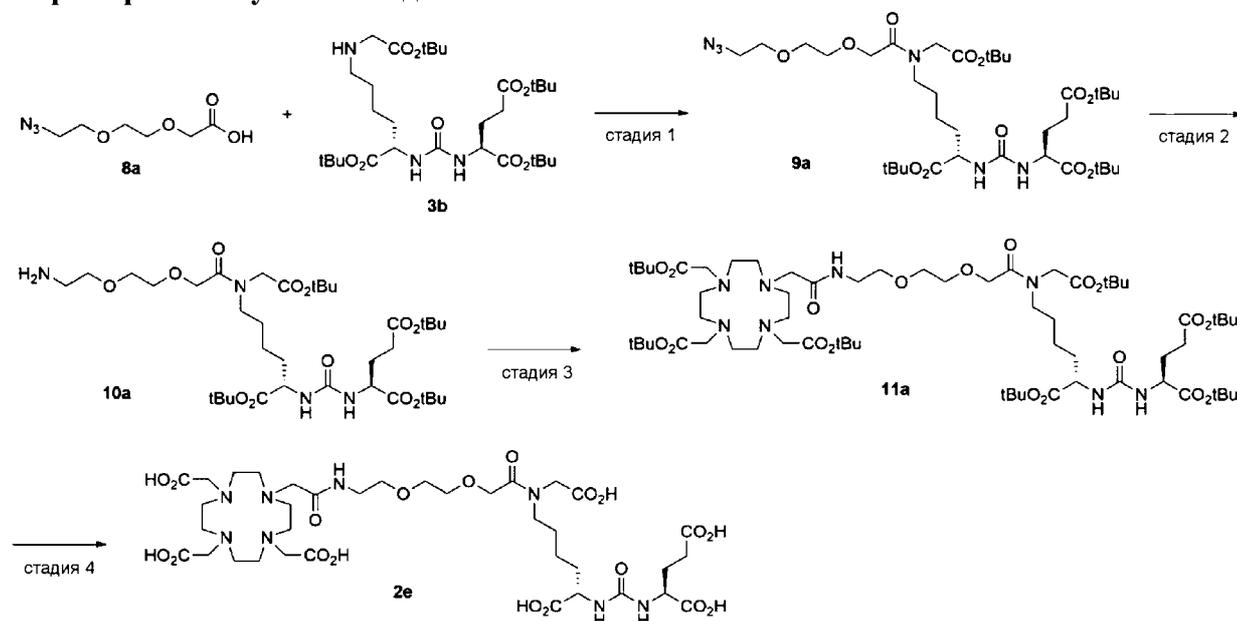
Стадия 4: Получение соединения 2d

Соединение **2d** (19 мг, 66%) получают по методике, описанной для получения соединения **2c** в виде твердого вещества за исключением того, что используют соединение **7d** (40 мг, 0,029 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,25-1,42 (м, 2H), 1,44-1,64 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,78-1,91 (м, 1H), 1,92-2,04 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 0,5H), 2,52 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J=7,2$ Гц, 1,5H), 2,64 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,81 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,88 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,03-3,07 (м, 3H), 3,08-3,54 (м, 19H), 3,55-3,65 (м, 7H), 3,66-3,87 (м, 4H), 3,96 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 4,17-4,22 (м, 1H), 4,25-4,28 (м, 1H), 4,62-4,64 (м, 2H), 7,92 (с, 0,6H), 7,93 (с, 0,4H);

МС (ИЭР) m/z 974 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Пример 4> Получение соединения 2e



Стадия 1: Получение соединения 9a

Соединение **3b** (600 мг, 0,997 ммоль), синтезированное в Примере 1 растворяют в дихлорметане (10 мл), туда медленно добавляют N, N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 226 мг, 1,04 ммоль) при комнатной температуре. Туда медленно добавляют 2-((2-азидоэтокси)этокси)уксусную кислоту **8a** ($\text{N}_3\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$, 226 мг, 1,20 ммоль), затем перемешивают в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собраный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (60% этилацетат/н-гексан) с получением соединения **9a** (520 мг, 67%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,49 (м, 36H), 1,50-1,57 (м, 2H), 1,58-1,71 (м, 2H), 1,73-1,84 (м, 2H), 2,00-2,09 (м, 1H), 2,25-2,38 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 4H), 3,65-3,72 (м, 6H), 3,96 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,11-4,22 (м, 3H), 4,33 (с, 2H), 6,32-6,36 (м, 1H);

МС (ИЭР) m/z 773 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Получение соединения 10a

Соединение **9a** (490 мг, 0,634 ммоль), синтезированное на стадии 1 выше,

растворяют в этаноле (20 мл), туда добавляют 10% палладий на угле (67 мг), затем перемешивают в течение 12 часов под водородом. Реакционный раствор фильтруют, промывают этанолом и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (4% метанол/дихлорметан, NH силикагель) с получением соединения **10a** (425 мг, 90%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,34-1,39 (м, 2H), 1,44-1,49 (м, 36H), 1,51-1,65 (м, 4H), 1,73-1,84 (м, 2H), 2,00-2,07 (м, 1H), 2,31 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,52 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,61-3,66 (м, 3H), 3,69-3,71 (м, 1H), 3,97 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,13-4,21 (м, 2H), 4,32 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 747 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения **11a**

ДОТА-трис(*t*Bu) эфир (55 мг, 0,096 ммоль) растворяют в дихлорметан (2,0 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 22 мг, 0,160 ммоль), ТБТУ (52 мг, 0,160 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,042 мл, 0,241 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **10a** (60 мг, 0,080 ммоль), синтезированное на стадии 2 выше, растворенное в дихлорметане (2,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реагенту добавляют воду, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения **11a** (75 мг, 71%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,50 (м, 63H), 1,54-1,65 (м, 4H), 1,73-1,82 (м, 2H), 2,00-2,09 (м, 3H), 2,15-2,34 (м, 6H), 2,59-3,25 (шс, 16H), 3,38-3,40 (м, 2H), 3,55-3,57 (м, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,63-3,69 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,09-4,21 (м, 3H), 4,31 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1302 $[\text{M}+\text{H}]^+$

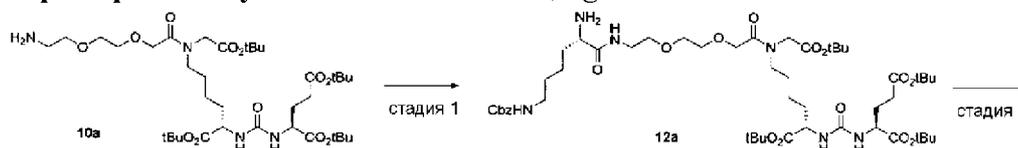
Стадия 4: Получение соединения **2e**

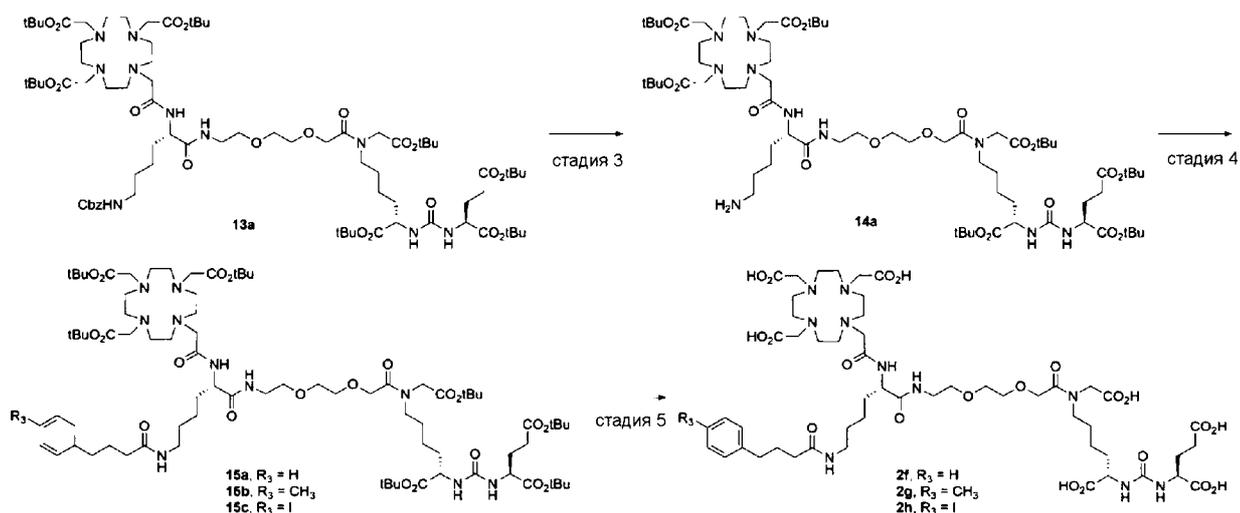
Соединение **11a** (50 мг, 0,038 ммоль), синтезированное на стадии 3 выше, растворяют в 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (0,5 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реагент концентрируют при пониженном давлении и разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения **2e** (26 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,16-1,30 (м, 2H), 1,36-1,50 (м, 2H), 1,52-1,62 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,76-1,86 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,35 (тд, $J=7,2$, 1,6 Гц, 2H), 2,86-3,38 (м, 20H), 3,48-3,60 (м, 10H), 3,70-3,91 (шс, 3H), 3,96 (с, 2H), 4,00-4,12 (м, 3H), 4,25 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 910 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

<Пример 5> Получение соединений **2f**, **2g** и **2h**





Стадия 1: Получение соединения 12a

Лизин (Fmoc-Lys(Z)-OH, 275 мг, 0,546 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют гидроксисбензотриазол (ГОБт, 123 мг, 0,1910 ммоль), ТБТУ (292 мг, 0,910 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,238 мл, 1,37 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **10a** (340 мг, 0,455 ммоль), синтезированное на стадии 2 Примера 4, растворяют в дихлорметане (5,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан). Дихлорметан (15 мл) добавляют к полученному соединению, туда добавляют пиперидин (0,043 мл, 0,438 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реагент концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан, NH силикагель) с получением соединения **12a** (480 мг, 84%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,34-1,39 (м, 2H), 1,44-1,48 (м, 36H), 1,50-1,70 (м, 10H), 1,72-1,84 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 1H), 2,24-2,38 (м, 2H), 3,11 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,33-3,41 (м, 4H), 3,55 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 3,61-3,68 (м, 4H), 3,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,08 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,10-4,21 (м, 3H), 4,31 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,33-7,34 (м, 4H);

МС (ИЭР) m/z 1010 [M+H]⁺

Стадия 2: Получение соединения 13a

ДОТА-трис(tBu) эфир (211 мг, 0,369 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют гидроксисбензотриазол (ГОБт, 83 мг, 0,614 ммоль), ТБТУ (197 мг, 0,614 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,161 мл, 0,921 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **12a** (310 мг, 0,307 ммоль), синтезированное на стадии 1 выше, растворенное в дихлорметане (5,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом

натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **13a** (323 мг, 67%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,36-1,39 (м, 2H), 1,44-1,49 (м, 63H), 1,51-1,73 (м, 8H), 1,75-1,84 (м, 2H), 2,00-2,07 (м, 3H), 2,08-2,26 (м, 4H), 2,28-2,36 (м, 3H), 2,38-3,05 (шс, 12H), 3,11 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,16-3,28 (м, 4H), 3,36 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,38-3,52 (шс, 3H), 3,54 (кв, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,58-3,68 (м, 5H), 3,97 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,07 (с, 1H), 4,09-4,22 (м, 3H), 4,26-4,28 (м, 1H), 4,31 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 4H);

МС (ИЭР) m/z 1565 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения **14a**

Соединение **13a** (300 мг, 0,192 ммоль), синтезированное на стадии 2 выше, растворяют в этаноле (20 мл), туда добавляют 10% палладий на угле (20 мг), затем перемешивают в течение 2 часов под водородом. Реакционный раствор фильтруют, промывают этанолом и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (4% метанол/дихлорметан, NH силикагель) с получением соединения **14a** (260 мг, 95%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,33-1,42 (м, 4H), 1,44-1,49 (м, 63H), 1,51-1,57 (м, 4H), 1,59-1,73 (м, 4H), 1,74-1,85 (м, 3H), 2,00-2,08 (м, 3H), 2,09-2,27 (шс, 4H), 2,29-2,38 (м, 3H), 2,60-2,65 (м, 2H), 2,68 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,73-2,94 (шс, 7H), 3,05-3,17 (шс, 3H), 3,25-3,28 (м, 2H), 3,34-3,39 (м, 2H), 3,43 (шс, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,53-3,57 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,65-3,68 (м, 2H), 3,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 4,11-4,22 (м, 3H), 4,32 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4: Получение соединения **15a**

4-Фенилмасляную кислоту (8,4 мг, 0,050 ммоль) растворяют в дихлорметане (1,0 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 11 мг, 0,084 ммоль), ТБТУ (27 мг, 0,084 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,022 мл, 0,126 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **14a** (60 мг, 0,042 ммоль), синтезированное на стадии 3 выше, растворенное в дихлорметане (1,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду добавляют к реагенту, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (4% метанол/дихлорметан) с получением соединения **15a** (17 мг, 26%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,48 (м, 63H), 1,51-1,71 (м, 6H), 1,74-1,84 (м, 4H), 1,86-1,94 (м, 2H), 1,98-2,15 (м, 6H), 2,19 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,24-2,34 (м, 3H), 2,36-3,04 (шс, 3H), 2,61 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,63-3,04 (шс, 10H), 3,12-3,19 (м, 3H), 3,25-3,26 (м, 4H), 3,35-3,37 (м, 4H), 3,47-3,56 (м, 5H), 3,59-3,68 (м, 4H), 3,97 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,08-4,22 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 7,1-7,18 (м, 3H), 7,24-7,27 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1577 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4: Получение соединения 15b

Соединение **15b** (17 мг, 26%) получают по методике, описанной для получения соединения **15a** в виде бесцветной жидкости за исключением того, что используют 4-(*p*-толил)масляную кислоту (12 мг, 0,063 ммоль), гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 14 мг, 0,106 ммоль), ТБТУ (34 мг, 0,106 ммоль), диизопропилэтиламин (0,028 мл, 0,159 ммоль) и соединение **14a** (76 мг, 0,053 ммоль) синтезированное на стадии 3 выше.

МС (ИЭР) m/z 1590 $[M+H]^+$

Стадия 4: Получение соединения 15c

Соединение **15c** (36 мг, 51%) получают по методике, описанной для получения соединения **15a** в виде бесцветной жидкости за исключением того, что используют 4-(*p*-йодфенил)масляную кислоту (15 мг, 0,050 ммоль), гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 11 мг, 0,084 ммоль), ТБТУ (27 мг, 0,084 ммоль), диизопропилэтиламин (0,022 мл, 0,126 ммоль) и соединение **14a** (60 мг, 0,042 ммоль) синтезированное на стадии 3 выше.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,48 (м, 63H), 1,51-1,57 (м, 4H), 1,58-1,70 (м, 3H), 1,71-1,82 (м, 3H), 1,84-1,92 (м, 3H), 1,93-2,15 (м, 5H), 2,18 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,20-2,34 (м, 5H), 2,36-2,56 (шс, 3H), 2,58 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,61-2,76 (шс, 3H), 2,81 (с, 2H), 2,86-3,09 (шс, 5H), 3,11-3,18 (м, 3H), 3,20-3,26 (м, 3H), 3,35-3,39 (м, 2H), 3,42-3,48 (шс, 2H), 3,53 (кв, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,64-3,69 (м, 3H), 3,97 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 4,10-4,23 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 6,32-6,36 (м, 1H), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,0$ Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1702 $[M+H]^+$

Стадия 5: Получение соединения 2f

Соединение **15a** (14 мг, 0,0089 ммоль) синтезированное на стадии 4 выше растворяют в 70% трифторуксусной кислот/дихлорметане (0,5 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реагент концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения **2f** (7 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,22-1,31 (м, 4H), 1,39 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,42-1,51 (м, 2H), 1,57-1,73 (м, 4H), 1,79 (п, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,82-1,89 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H), 2,13 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,39 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,51 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,53-3,00 (шс, 3H), 3,03 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,09-3,43 (м, 18H), 3,47 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,48-3,60 (м, 6H), 3,61-3,91 (шс, 5H), 3,96 (с, 2H), 4,00-4,16 (м, 3H), 4,25 (с, 2H), 7,13-7,17 (м, 3H), 7,22-7,27 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1183 $[M+H]^+$, 1181 $[M-H]^-$

Стадия 5: Получение соединения 2g

Соединение **2g** (10 мг, 36%) получают по методике, описанной для получения соединения **2f** в виде белого твердого вещества за исключением того, что используют соединение **15b** (37 мг, 0,023 ммоль) синтезированное на стадии 4 выше и 70% трифторуксусную кислоту/дихлорметан (0,5 мл).

1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,14-1,26 (м, 4H), 1,35 (п, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,39-1,48 (м, 2H), 1,50-1,63 (м, 3H), 1,66-1,69 (м, 1H), 1,72 (п, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,82 (п, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,01 (п, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,08 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,35 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,43 (т, $J=7,4$ Гц,

2H), 2,66-2,98 (шс, 2H), 2,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,01-3,40 (м, 18H), 3,44 (кв, J=5,0 Гц, 2H), 3,48-3,56 (м, 5H), 3,57-3,88 (шс, 6H), 3,92 (с, 2H), 3,98-4,12 (м, 4H), 4,21 (с, 2H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1198 [M+H]⁺, 1196 [M-H]⁻

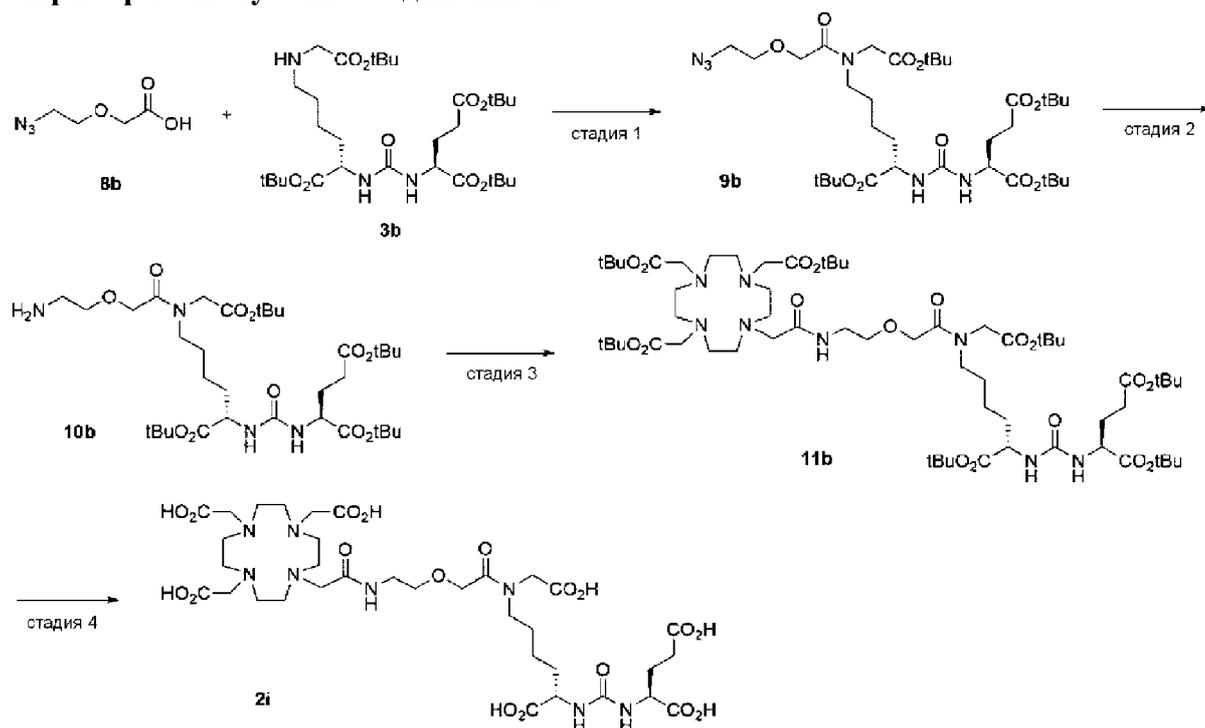
Стадия 5: Получение соединения 2h

Соединение **2h** (13 мг, 54%) получают по методике, описанной для получения соединения **15a** в виде белого твердого вещества за исключением того, что используют соединение **15c** (30 мг, 0,018 ммоль) синтезированное на стадии 4 выше и 70% трифторуксусную кислоту/дихлорметан (0,5 мл).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,18-1,30 (м, 4H), 1,37 (п, J=6,8 Гц, 2H), 1,41-1,52 (м, 2H), 1,54-1,67 (м, 3H), 1,70-1,74 (м, 1H), 1,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,81-1,90 (м, 1H), 1,98-2,07 (м, 1H), 2,11 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,39 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,48 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,00 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,02-3,26 (м, 17H), 3,29-3,35 (м, 2H), 3,48 (кв, J=4,4 Гц, 2H), 3,52-3,58 (м, 6H), 3,60-3,93 (шс, 7H), 3,97 (с, 2H), 4,03-4,17 (м, 3H), 4,25 (с, 2H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1309 [M+H]⁺, 1307 [M-H]⁻

<Пример 6> Получение соединения 2i



Стадия 1: Получение соединения 9b

Соединение **3b** (691 мг, 1,15 ммоль), синтезированное в Примере 1, растворяют в дихлорметане (10 мл), туда медленно добавляют N, N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 3710 мг, 1,79 ммоль) при комнатной температуре. Туда добавляют 2-(2-азидоэтокси)уксусную кислоту **8b** (N₃-CH₂CH₂O-CH₂COOH, 200 мг, 1,38 ммоль), затем перемешивают в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный

органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (40% этилацетат/н-гексан) с получением соединения **9b** (670 мг, 80%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,51 (м, 36H), 1,52-1,67 (м, 4H), 1,71-1,84 (м, 2H), 2,00-2,09 (м, 1H), 2,25-2,38 (м, 2H), 3,36 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,41-3,45 (м, 2H), 3,66 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,71 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,97 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,12-4,23 (м, 3H), 4,32 (с, 2H), 6,34 (п, $J=4,2$ Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 729 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Получение соединения **10b**

Соединение **9b** (650 мг, 0,892 ммоль), синтезированное на стадии 1 выше, растворяют в этаноле (20 мл), туда добавляют 10% палладий на угле (95 мг), затем перемешивают в течение 12 часов под водородом. Реакционный раствор фильтруют, промывают этанолом и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан, NH силикагель) с получением соединения **10b** (573 мг, 91%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,37-1,42 (м, 2H), 1,44-1,49 (м, 36H), 1,51-1,67 (м, 4H), 1,71-1,84 (м, 2H), 1,99-2,09 (м, 1H), 2,29-2,34 (м, 2H), 2,84 (п, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,54 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,59 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,07 (с, 1H), 4,09-4,21 (м, 2H), 4,31 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 703 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения **11b**

ДОТА-трис(*t*Bu) эфир (82 мг, 0,143 ммоль) растворяют в дихлорметане (2,0 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 32 мг, 0,239 ммоль), ТБТУ (77 мг, 0,239 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,062 мл, 0,358 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **10b** (84 мг, 0,120 ммоль), синтезированное на стадии 2 выше, растворенное в дихлорметане (2,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан) с получением соединения **11b** (65 мг, 43%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,49 (м, 63H), 1,51-1,54 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,75-1,84 (м, 2H), 2,04-2,09 (м, 2H), 2,30-2,34 (м, 2H), 2,81-3,25 (шс, 18H), 3,35-3,54 (шс 7H), 3,55 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,61 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 4,06 (с, 1H), 4,10-4,22 (м, 2H), 4,29 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1258 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4: Получение соединения **2i**

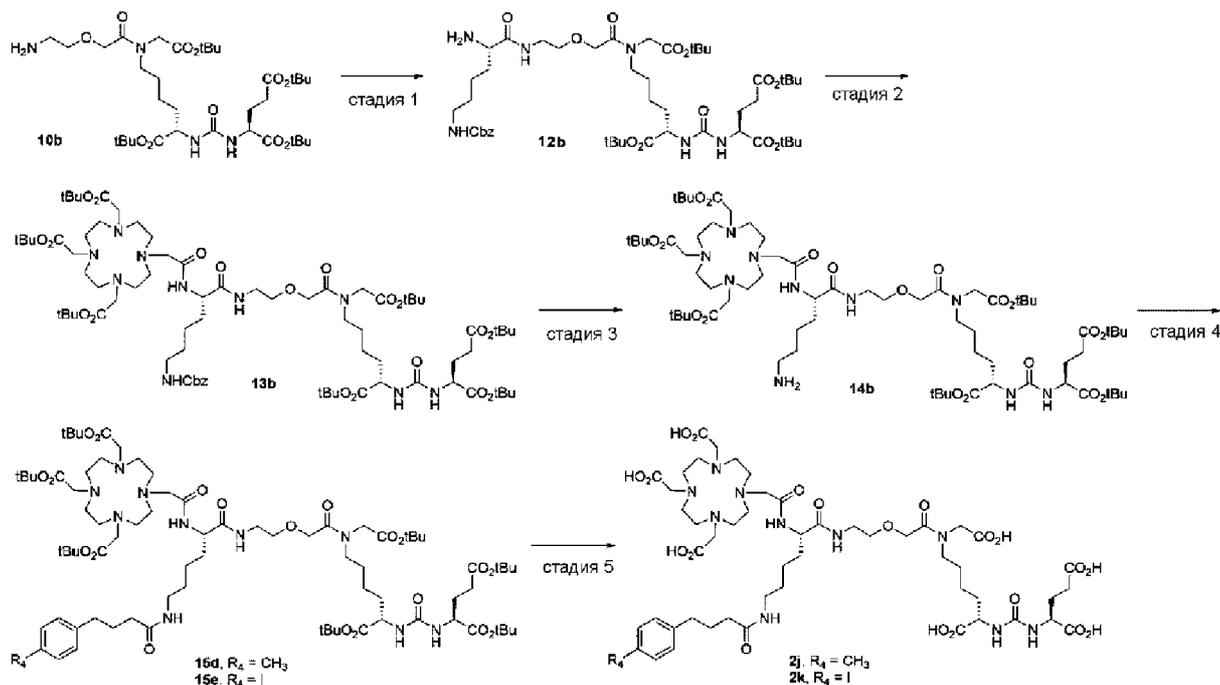
Соединение **11b** (55 мг, 0,044 ммоль), синтезированное на стадии 3 выше, растворяют в 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (0,5 мл), затем перемешивают

при комнатной температуре в течение 4 часов. Реагент концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения **2i** (17 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,20-1,34 (м, 2H), 1,42-1,54 (м, 2H), 1,56-1,65 (м, 1H), 1,70-1,77 (м, 1H), 1,86 (п, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,05 (п, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,39 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,84-3,49 (м, 20H), 3,51 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,55 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,58-3,62 (шс, 4H), 3,63-3,95 (шс, 3H), 4,00 (с, 2H), 4,05 (с, 1H), 4,07-4,17 (м, 2H), 4,29 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 865 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 863 $[\text{M}-\text{H}]^-$

<Пример 7> Получение соединений **2j** и **2k**



Стадия 1: Получение соединения **12b**

Лизин (Fmoc-Lys(Z)-OH, 386 мг, 0,768 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют гидроксипентотриазол (ГОБт, 173 мг, 1,28 ммоль), ТБТУ (411 мг, 1,28 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,335 мл, 1,92 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **10b** (450 мг, 0,640 ммоль), синтезированное на стадии 2 Примера 6, растворенное в дихлорметане (5,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан). Дихлорметан (15 мл) добавляют к полученному соединению, туда добавляют пиперидин (0,050 мл, 0,505 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реагент концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан, NH силикагель) с получением соединения **12b** (380 мг, 61%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,33-1,41 (м, 4H), 1,44-1,48 (м, 36H), 1,51-1,72 (м,

8H), 1,74-1,84 (м, 2H), 1,99-2,08 (м, 1H), 2,24-2,38 (м, 2H), 3,11 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,24-3,28 (м, 1H), 3,34-3,46 (м, 3H), 3,55 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,60 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 1H), 4,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 3H), 4,29 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 4H);

МС (ИЭР) m/z 966 [M+H]⁺

Стадия 2: Получение соединения 13b

ДОТА-трис(tBu) эфир (271 мг, 0,472 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 106 мг, 0,787 ммоль), ТБТУ (253 мг, 0,787 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,206 мл, 1,18 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **12b** (380 мг, 0,394 ммоль), синтезированное на стадии 1 выше, растворенное в дихлорметане (5,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Воду добавляют к реагенту, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения **13b** (487 мг, 81%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,44-1,49 (м, 63H), 1,51-1,53 (м, 2H), 1,59-1,66 (м, 4H), 1,75-1,84 (м, 4H), 2,01-2,09 (м, 3H), 2,10-2,26 (шс, 4H), 2,27-2,34 (м, 3H), 2,38-2,94 (шс, 12H), 2,95-3,21 (м, 6H), 3,23-3,27 (м, 2H), 3,32-3,64 (м, 8H), 3,99-4,08 (м, 2H), 4,11-4,22 (м, 3H), 4,30 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,33-7,34 (м, 4H);

МС (ИЭР) m/z 1520 [M+H]⁺

Стадия 3: Получение соединения 14b

Соединение **13b** (467 мг, 0,307 ммоль), синтезированное на стадии 2 выше, растворяют в этаноле (20 мл), туда добавляют 10% палладий на угле (33 мг), затем перемешивают в течение 2 часов под водородом. Реакционный раствор фильтруют, промывают этанолом и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан, NH силикагель) с получением соединения **14b** (366 мг, 86%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,44-1,49 (м, 63H), 1,51-1,67 (м, 8H), 1,74-1,84 (м, 3H), 1,89-2,00 (шс, 1H), 2,01-2,08 (м, 2H), 2,09-2,26 (шс, 5H), 2,29-2,34 (м, 2H), 2,36-2,62 (шс, 5H), 2,63-2,68 (м, 2H), 2,70-3,22 (шс 10H), 3,26 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,39 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,42-3,73 (м, 6H), 3,95-4,06 (м, 2H), 4,08-4,21 (м, 4H), 4,32 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1386 [M+H]⁺

Стадия 4: Получение соединения 15d

4-(p-Толил)масляную кислоту (11 мг, 0,059 ммоль) растворяют в дихлорметане (1,0 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 13 мг, 0,098 ммоль), ТБТУ (32 мг, 0,098 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,026 мл, 0,147 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **14b** (68 мг, 0,049 ммоль), синтезированное на стадии 3 выше, растворенное в дихлорметане (1,0 мл), затем

перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду добавляют к реагенту, и затем органическое соединение повторно экстрагируют 3 раза с применением дихлорметана. Собранный органический растворитель сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и разделяют хроматографией на колонке (4% метанол/дихлорметан) с получением соединения **15d** (60 мг, 42%) в виде бесцветной жидкости.

Стадия 4: Получение соединения **15e**

Соединение **15e** (36 мг, 51%) получают по методике, описанной для получения соединения **15a** в виде бесцветной жидкости за исключением того, что используют 4-(*p*-йодфенил)масляную кислоту (32 мг, 0,104 ммоль), гидроксibenзотриазол (ГОбТ, 23 мг, 0,173 ммоль), ТБТУ (56 мг, 0,173 ммоль), диизопропилэтиламин (0,045 мл, 0,260 ммоль) и соединение **14b** (120 мг, 0,087 ммоль), синтезированное на стадии 3 выше.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,82-0,96 (м, 2H), 0,97-1,14 (м, 2H), 1,16-1,37 (м, 6H), 1,42-1,50 (м, 63 H), 1,53-1,69 (м, 2H), 1,71-1,96 (м, 5H), 1,99-2,10 (м, 3H), 2,11-2,38 (м, 11H), 2,41-2,68 (м, 6H), 2,81 (с, 3H), 2,82-3,11 (шс, 7H), 3,16-3,33 (м, 5H), 3,35-3,61 (м, 5H), 3,63-3,75 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,10 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,24-4,35 (м, 3H), 5,60 (кв, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1658 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 5: Получение соединения **2j**

Соединение **15d** (24 мг, 0,016 ммоль), синтезированное на стадии 4 выше, растворяют в 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (0,5 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реагент концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения **2j** (6,7 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,16-1,28 (м, 4H), 1,35-1,48 (м, 4H), 1,52-1,64 (м, 3H), 1,65-1,70 (м, 1H), 1,74 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,79-1,87 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,10 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,36 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,44 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,82-3,10 (м, 8H), 3,11-3,27 (м, 9H), 3,28-3,38 (м, 4H), 3,39-3,49 (м, 4H), 3,50-3,80 (м, 7H), 3,93 (с, 2H), 3,98-4,12 (м, 3H), 4,19 (с, 2H), 7,02 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=7,2$ Гц, 2H);

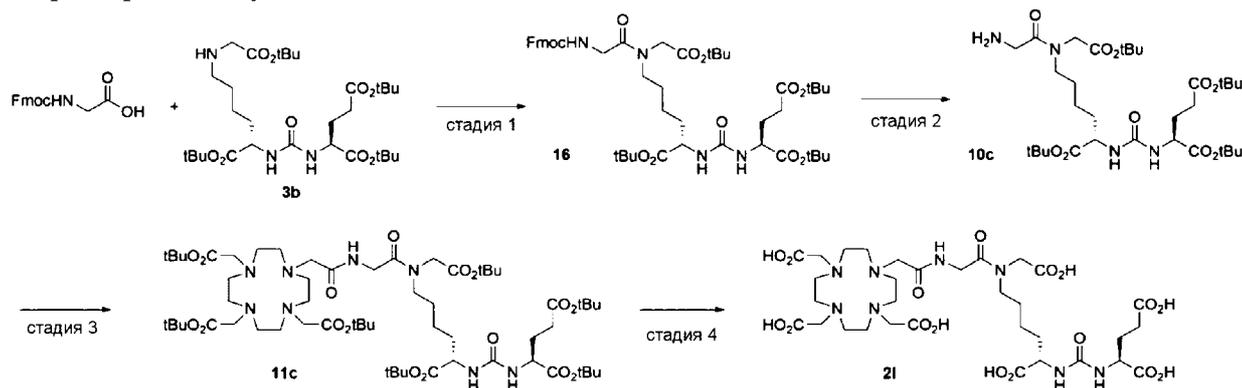
МС (ИЭР) m/z 1153 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1151 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Стадия 5: Получение соединения **2k**

Соединение **2k** (4,0 мг, 53%) получают по методике, описанной для получения соединения **2j** в виде белого твердого вещества за исключением того, что используют соединение **15e** (10 мг, 0,0060 ммоль), синтезированное на стадии 4 выше.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,15-1,27 (м, 4H), 1,28-1,36 (м, 2H), 1,38-1,48 (м, 2H), 1,54-1,64 (м, 3H), 1,66-1,68 (м, 1H), 1,74 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,79-1,87 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 1H), 2,08 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,36 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,43 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,71-2,87 (шс, 3H), 2,96 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,03-3,33 (м, 17H), 3,38-3,49 (м, 3H), 3,52-3,89 (шс, 6H), 3,94 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,00-4,14 (м, 4H), 4,19 (с, 2H), 6,90 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1266 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1264 $[\text{M}-\text{H}]^-$

<Пример 8> Получение соединения 21**Стадия 1: Получение соединения 16**

Fmoc-Gly-OH (0,49 г, 1,66 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют N, N'-дициклогексилкарбодиимид (0,34 г, 1,66 ммоль), затем перемешивают при 0°C в течение 10 минут. Соединение **3b** (0,50 г, 0,83 ммоль), растворенное в дихлорметане (10 мл), медленно добавляют в реакционную смесь, затем перемешивают при 0°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь фильтруют, промывают дихлорметаном несколько раз, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (35%-50% этилацетат/*n*-гексан) с получением соединения **16** (0,45 г, 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,05-1,21 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,40 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,45 (с, 9H), 1,56-1,62 (м, 2H), 1,64-1,71 (м, 2H), 1,75-1,86 (м, 2H), 1,88-1,94(м, 2H), 2,19-2,35 (м, 2H), 3,16-3,29 3,88-4,02 (м, 2H), 4,19-4,28 (м, 2H), 4,29-4,40 (м, 3H), 5,23 (дт, J=64,4, 12,0 Гц, 2H), 5,96 (дт, J=105,2, 4,4 Гц, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,37 (т, J=13,4 Гц, 2H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,74 (д, J=7,2 Гц, 2H);

МС (ИЭР) *m/z* 881 [M+H]⁺

Стадия 2: Получение соединения 10c

Соединение **16** (0,40 г, 0,45 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют пиперидин (0,1 мл, 1,01 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **10c** (0,19 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,41 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,46 (с, 9H), 1,47 (с, 9H) 1,53-1,64(м, 2H) 1,75-1,89 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 2H), 2,24-2,38 (м, 2H), 3,23 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,84-3,97 (м, 2H), 4,22-4,37 (м, 2H), 5,46-5,84(м, 2H);

МС (ИЭР) *m/z* 659 [M+H]⁺

Стадия 3: Получение соединения 11c

DOTA-трис(tBu) эфир (31 мг, 55 мкмоль) растворяют в дихлорметане (0,6 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 9 мг, 68 мкмоль), ТБТУ (22 мг, 68 мкмоль) и диизопропилэтиламин (16 μL, 91 мкмоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **10c** (30 мг, 45,5 мкмоль),

растворенное в дихлорметане, (0,3 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл), и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл x 3). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **11c** (47,4 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (с, 9H), 1,47 (с, 27H), 1,48 (с, 27H), 1,68 (с, 6H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 2,04-2,15 (м, 3H), 2,20-2,48 (м, 6H), 2,83 (с, 9H), 3,00 (шс, 3H), 3,27 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,32-3,41 (м, 2H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,91-4,14 (м, 3H), 4,20-4,40 (м, 2H), 5,25-5,34 (м, 1H), 5,46 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H);

МС (ИЭР) m/z 1213 $[\text{M}+\text{H}]^+$

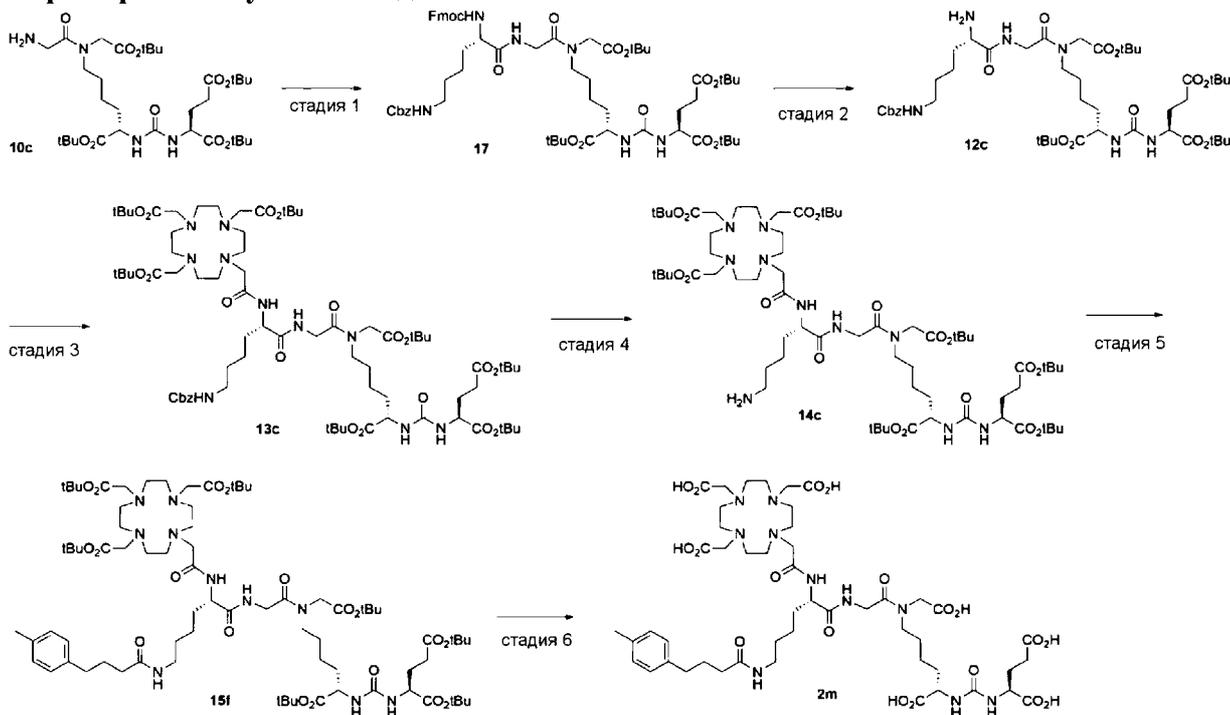
Стадия 4: Получение соединения **21**

Соединение **11c** (40 мг, 32,96 мкмоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (1 мл), затем перемешивают в течение 5 часов. После сливания реакционной смеси в диэтиловый эфир (40 мл) с получением осадка, его отделяют с применением центрифуги. Затем соединение **21** (15 мг, 55%) получают высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,29-1,38 (м, 2H), 1,46 (шс, 1H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,42 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,70-3,89 (ш, 22H), 3,94 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,07-4,12 (1H), 4,12-4,15 (м, 2H), 4,18 (т, $J=4,4$ Гц, 2H)

МС (ИЭР) m/z 821 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Пример 9> Получение соединения **2m**



Стадия 1: Получение соединения **17**

Fmoc-Lys(Z)-OH (183 мг, 0,36 ммоль) растворяют в дихлорметане (1 мл), туда

добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 62 мг, 0,46 ммоль), ТБТУ (146 мг, 0,46 ммоль) и диизопропилэтиламин (106 μL , 0,61 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **10с** (0,20 г, 0,30 ммоль), растворенное в дихлорметане (1 мл), затем перемешивают в течение 4 часов. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл), и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметан (10 мл x 3). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **17** (268 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19-1,29 (м, 2H), 1,37-1,46 (м, 36H), 1,49-1,55 (м, 2H), 1,57-1,63 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,77-1,84 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 2,22-2,35 (м, 2H), 3,10-3,23 (м, 3H), 3,79-3,99 (м, 3H), 4,13 (с, 1H), 4,18-4,26 (м, 2H), 4,32-4,42 (м, 3H), 5,05 (с, 2H), 5,37-5,87 (м, 3H), 7,02 (д, $J=22$ Гц, 1H), 7,23-7,40 (м, 8H), 7,54-7,60 (м, 2H), 7,73 (кв, $J=6,1$ Гц, 2H)

МС (ИЭР) m/z 1165 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Стадия 2: Получение соединения **12с**

Соединение **17** (250 мг, 0,22 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (1 мл), туда добавляют пиперидин (64,80 мкл, 0,66 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. После удаления растворителя из реакционной смеси при пониженном давлении, концентрат подвергают хроматографии на колонке с получением соединения **12с** (170 мг, 84%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24-1,36 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,47 (с, 9H), 1,48 (с, 18H), 1,52-1,59 (м, 4H), 1,71 (с, 4H), 1,77-1,89 (м, 3H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,25-2,39 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 2H), 3,26-3,34 (м, 1H), 3,85-4,05 (м, 2H), 4,12-4,20 (м, 2H), 4,26-4,41 (м, 2H), 5,06-5,16 (м, 3H), 5,51 (ддд, $J=49,3, 29,4, 8,1$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=4,4$ Гц, 4H), 7,92 (с, 1H);

МС (ИЭР) m/z 922 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения **13с**

ДОТА-трис(*t*Bu) эфир (99 мг, 0,119 ммоль) растворяют в дихлорметане (0,5 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 23 мг, 0,261 ммоль), ТБТУ (56 мг, 0,261 ммоль) и диизопропилэтиламин (30 мкл, 347 мкмоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Соединение **12с** (160 мг, 0,174 ммоль) растворен в дихлорметан (1,6 мл) туда добавляют, затем перемешивают в течение 1 часа. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметан (10 мл x 3). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **13с** (180 мг, 72%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,28-1,33 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,46(с, 9H), 1,47 (с, 9H), 1,47(с, 9H), 1,48 (с, 18H), 1,49 (с, 9H), 1,79 (с, 8H), 2,04-2,15 (м, 5H), 2,25-2,41 (м, 5H), 2,59 (шс, 3H), 2,83 (шс, 4H), 2,95 (шс, 3H), 3,18-3,28(м, 5H), 3,47 (шс, 4H), 3,92 (дд, $J=44,0, 18,4$

Гц, 2H), 4,04-4,24 (м, 2H), 4,33-4,39 (м, 3H), 5,10 (д, J=3,2 Гц, 2H), 7,15 (д, J=18,4 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 4H), 7,46 (с, 1H);

МС (ИЭР) m/z 1498 [M+Na]⁺

Стадия 4: Получение соединения 14c

Палладий (10% палладий на угле, 6 мг, 5,8 мкмоль) помещают в круглодонную колбу, которую закрывают мембраной и заполняют водородом в вакууме. Соединение **13c** (170 мг, 115 мкмоль), растворенное в метаноле (2 мл), загружают в реакционный сосуд, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Реагент фильтруют с целитом, концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке с NH-силикагелем (0-1% метанол/дихлорметан) с получением соединения **14c** (117 мг, 76%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,14-1,28 (м, 3H), 1,36 (с, 18H), 1,41 (с, 18H), 1,44 (с, 27H), 1,53-1,62 (м, 4H), 1,68-1,83 (м, 5H), 1,97-2,09 (м, 4H), 2,10-2,37 (м, 7H), 2,40-2,69 (м, 6H), 2,70-3,10 (м, 7H), 3,15-3,26 (м, 2H), 3,31-3,65 (м, 4H), 3,78-3,95 (м, 2H), 4,01-4,13 (м, 2H), 4,21-4,35 (м, 3H), 5,37-5,55 (м, 2H), 7,17 (д, J=28,8 Гц, 1H), 7,52 (шс, 1H);

МС (ИЭР) m/z 1365 [M+Na]⁺

Стадия 5: Получение соединения 15f

4-(p-Толил)масляную кислоту (16 мг, 89 мкмоль) растворяют в дихлорметане (1 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 15 мг, 112 мкмоль), ТБТУ (36 мг, 112 мкмоль) и ДИЭА (26 мкл, 149 мкмоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **14c** (100 мг, 75 мкмоль), растворенное в дихлорметане (2 мл), затем перемешивают в течение 1,5 часов. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл), и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл x 3). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке с получением соединения **15f** (69 мг, 86%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,26-1,32 (м, 2H), 1,35-1,40 (м, 27H), 1,42-1,47 (м, 36H), 1,52-1,59 (м, 4H), 1,79-1,96 (м, 6H), 2,00-2,08 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,21-2,41 (м, 14H), 2,54-2,62 (м, 6H), 2,78 (с, 3H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,28-3,62 (м, 4H), 3,73-3,88 (м, 2H), 3,93-4,03 (м, 2H), 4,13-4,25 (м, 2H), 4,27-4,33 (м, 2H), 5,35-5,61 (м, 2H), 7,05 (д, J=1,6 Гц, 4H)

МС (ИЭР) m/z 1524 [M+Na]⁺

Стадия 6: Получение соединения 2m

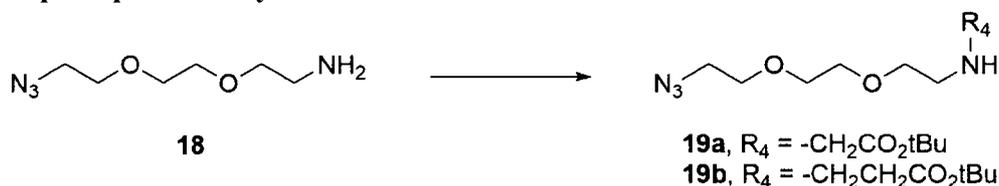
Соединение **15f** (86 мг, 57 мкмоль), полученное на стадии 5 выше, добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (1 мл), затем перемешивают в течение 6 часов. После выливания реакционной смеси в диэтиловый эфир (40 мл) с получением осадка, его отделяют с применением центрифуги. Смесь разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **2m** (44 мг, 69%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,36-1,41 (м, 4H), 1,46-1,53 (м, 3H), 1,54-1,59 (м, 2H),

1,66-1,75 (м, 2H), 1,77-1,88 (м, 4H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,10-2,16 (м, 1H), 2,21 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,48 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,53 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,93-3,56 (ш, 20H), 3,71 (шс, 3H), 3,87 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 4,04 (т, J=8,6 Гц, 3H), 4,12 (с, 1H), 4,13-4,19 (м, 2H), 4,22-4,26 (м, 1H), 4,30 (шс, 1H), 7,15 (кв, J=7,9 Гц, 4H);

МС (ИЭР) m/z 1109 [M-H]⁻

<Пример 10> Получение соединения 19



Получение соединения 19a

Соединение **18** (500 мг, 2,87 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл) и охлаждают до 0°C, туда добавляют триэтиламин (0,6 мл, 4,31 ммоль). Туда медленно добавляют трет-бутилбромацетат (620 мг, 3,16 ммоль), растворенный в дихлорметане (5 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл), и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл x 2). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан) с получением соединения **19a** (0,46 г, 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,45 (с, 9H), 2,78 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,38 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,68-3,59 (м, 9H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 28,1, 48,7, 50,6, 51,7, 56,6, 76,7, 77,0, 77,3, 81,0, 171,5;

МС (ИЭР) m/z 289 [M+H]⁺

Получение соединения 19b

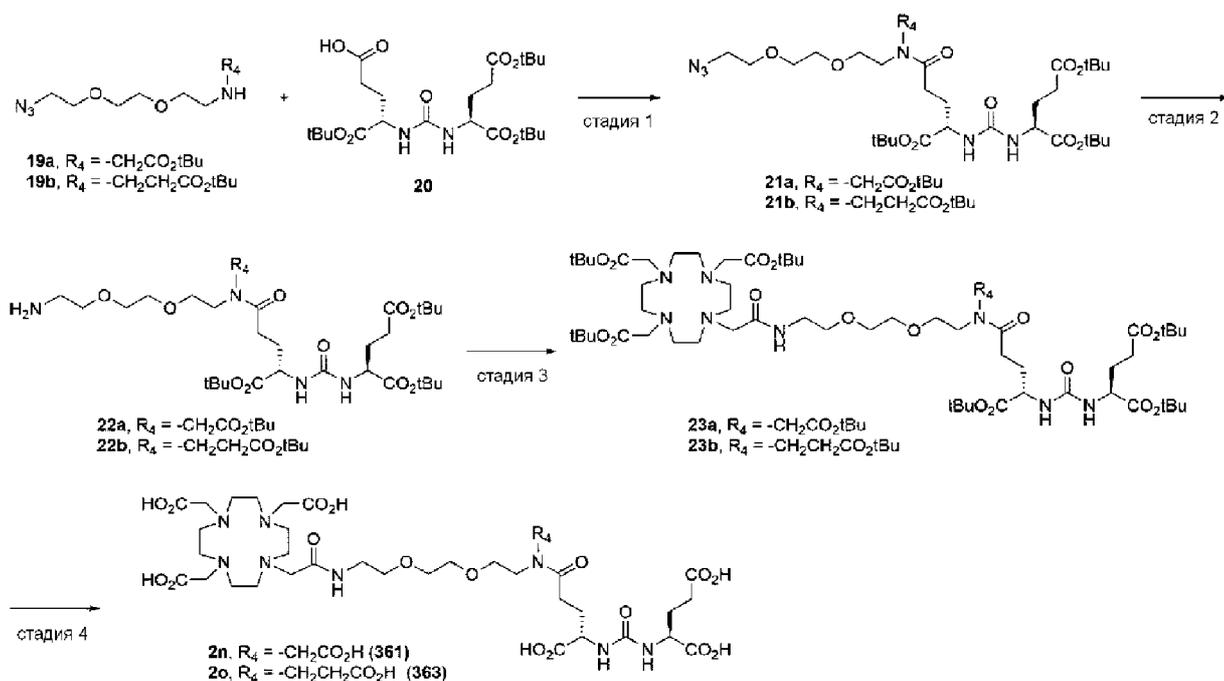
Соединение **18** (300 мг, 1,72 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл) и охлаждают до 0°C, туда медленно добавляют трет-бутилакрилат (220 мг, 1,72 ммоль). После постепенного повышения температуры смеси до комнатной температуры, смесь перемешивают в течение 18 часов. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **19b** (380 мг, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,43 (с, 9H), 2,42 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,79 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,38 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,58 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,62-3,68 (м, 6H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 28,1, 35,9, 45,2, 49,1, 50,7, 76,7, 77,0, 77,3, 80,4, 172,0;

МС (ИЭР) m/z 303 [M+H]⁺

<Пример 11> Получение соединений 2n и 2o



Стадия 1: Получение соединения 21a

Соединение **20** (180 мг, 0,36 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл) и охлаждают до $0^\circ C$, туда добавляют N, N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 83 мг, 0,40 ммоль) и соединение **19a** (110 мг, 0,36 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Органический слой фильтруют несколько раз, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **21a** (250 мг, 91%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,43 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,45 (с, 9H), 1,46 (с, 9H), 1,79-1,86 (м, 1H), 2,01-2,20 (м, 3H), 2,26-2,36 (м, 3H), 2,44-2,55 (м, 1H), 2,77 (ш, 1H), 3,40 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,56-3,74 (м, 9H), 4,03 (дд, $J=44,0, 17,2$ Гц, 2H), 4,22-4,35 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 759 $[M+H]^+$

Стадия 1: Получение соединения 21b

Соединение **21b** (275 мг, 87%) получают по методике, описанной для получения соединения **21a** за исключением того, что используют соединение **20** (200 мг, 0,41 ммоль), N, N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 102 мг, 0,49 ммоль) и соединение **19b** (200 мг, 0,41 ммоль).

МС (ИЭР) m/z 773 $[M+H]^+$

Стадия 2: Получение соединения 22a

Соединение **21a** (200 мг, 0,26 ммоль) растворяют в метаноле (8 мл), туда добавляют палладий (10% палладий на угле, 13 мг, 13 мкмоль). Реакционную колбу заполняют водородом, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После пропускания продукта реакции через целит, растворитель удаляют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (8% метанол/дихлорметан) с получением соединения **22a** (120 мг, 63%).

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,45 (с, 9H), 1,47-1,49 (м, 27H), 1,76-1,94 (м, 2H),

2,01-2,13 (м, 2H), 2,27-2,39 (м, 3H), 2,55-2,60 (м, 2H), 2,79-2,81 (м, 2H), 3,35 (с, 1H), 3,52 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,55-3,65 (м, 8H), 4,04 (дд, J=17,6, 4,8 Гц, 1H), 4,14-4,22 (м, 3H);

МС (ИЭР) m/z 733 [M+H]⁺

Стадия 2: Получение соединения 22b

Соединение **22b** (210 мг, 90%) получают по методике, описанной для получения соединения **22a** за исключением того, что используют соединение **21b** (240 мг, 0,32 ммоль) и палладий (10% палладий на угле, 17 мг, 16 мкмоль).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,45 (с, 18H), 1,48 (с, 18H), 1,59-1,63 (м, 1H), 1,68-1,75 (м, 2H), 1,79-1,91 (м, 4H), 2,03-2,14 (м, 2H), 2,30-2,36 (м, 2H), 2,48-2,62 (м, 3H), 2,80-2,82 (м, 2H), 3,43-3,70 (м, 12H), 4,14-4,20 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 747 [M+H]⁺

Стадия 3: Получение соединения 23a

ДОТА-трис(tBu) эфир (38 мг, 65 мкмоль) растворяют в дихлорметане (7 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОБт, 110 мг, 82 мкмоль), ТБТУ (26 мг, 82 мкмоль) и диизопропилэтиламин (19 мкл, 0,11 ммоль), затем перемешивают в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **22a** (40 мг, 55 мкмоль), растворенное в дихлорметане (3 мл), затем перемешивают в течение 1 часа. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл), и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметан (10 мл x 2). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения **23a** (60 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,40-1,57 (м, 63H), 1,76-2,87 (м, 26H), 3,36-3,63 (м, 17H), 3,74 (с, 1H), 4,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,14-4,24 (м, 3H), 6,34-6,38 (м, 1H);

МС (ИЭР) m/z 1288 [M+H]⁺

Стадия 3: Получение соединения 23b

Соединение **23b** (60 мг, 68%) получают по методике, описанной для получения соединения **23a** за исключением того, что используют ДОТА-трис(tBu) эфир (46 мг, 80 мкмоль), гидроксibenзотриазол (ГОБт, 14 мг, 0,10 ммоль), ТБТУ (32 мг, 0,10 ммоль), диизопропилэтиламин (24 мкл, 0,13 ммоль) и соединение **22b** (50 мг, 67 мкмоль).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,09-1,24 (м, 12H), 1,29-1,43 (м, 10H), 1,45-1,53 (м, 41H), 1,57-1,63 (м, 4H), 1,66-1,76 (м, 7H), 1,80-1,91 (м, 8H), 2,03-2,12 (м, 2H), 2,25-2,37 (м, 2H), 2,44-2,64 (м, 4H), 2,82 (с, 9H), 3,35-3,49 (м, 5H), 3,52-3,69 (м, 7H), 4,14-4,22 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1302 [M+H]⁺

Стадия 4: Получение соединения 2n

Соединение **23a** (45 мг, 35 мкмоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (1 мл), затем перемешивают в течение 7 часов. После выливания реакционной смеси в диэтиловый эфир (20 мл) с получением осадка, его отделяют с применением центрифуги. Смесь разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **2n** (22 мг, 70%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,93-2,02 (м, 2H), 2,14-2,22 (м, 2H), 2,45-2,54 (м, 3H), 2,63-2,68 (м, 2H), 2,88-3,56 (м, 18H), 3,57-3,72 (м, 11H), 3,73-3,85 (м, 3H), 3,86-4,10 (м, 3H), 4,16 (с, 1H), 4,21-4,31 (м, 3H);

МС (ИЭР) m/z 895 $[\text{M}+\text{H}]^+$

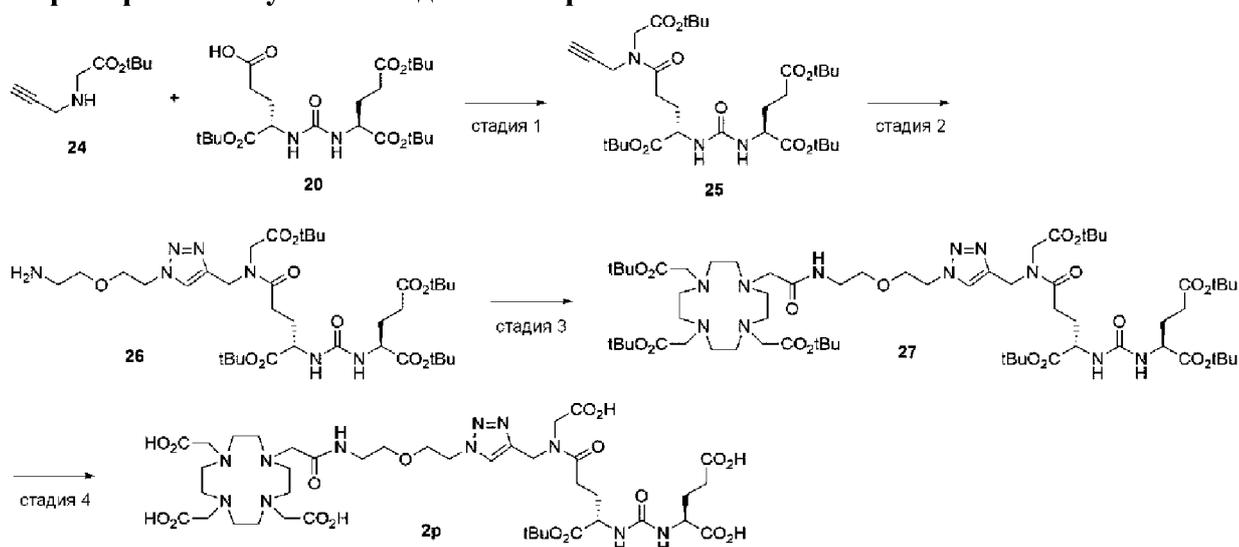
Стадия 4: Получение соединения **2o**

Соединение **2o** (17 мг, 48%) получают по методике, описанной для получения соединения **2n** за исключением того, что используют соединение **23b** (50 мг, 38 мкмоль) и 70% трифторуксусную кислоту/дихлорметан (1 мл).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,92-2,03 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 2H), 2,48-2,68 (м, 5H), 2,71-2,75 (м, 1H), 2,92-3,53 (м, 18H), 3,55-3,86 (м, 17H), 3,87-4,17 (м, 3H), 4,22-4,31 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 909 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Пример 12> Получение соединения **2p**



Стадия 1: Получение соединения **25**

Соединение **20** (500 мг, 1,02 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и охлаждают до 0°C , туда добавляют N, N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 230 мг, 1,12 ммоль) и соединение **24** (170 мг, 1,02 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Органический слой фильтруют несколько раз, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (30% этилацетат/*n*-гексан) с получением соединения **25** (450 мг, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,37-1,50 (м, 36H), 1,81-1,90 (м, 1H), 1,96-2,25 (м, 4H), 2,28-2,39 (м, 3H), 2,51-2,56 (м, 1H), 4,01-4,10 (м, 2H), 4,14-4,21 (м, 2H), 4,24-4,36 (м, 3H), 5,51 (ш, 1H), 5,75 (ш, 1H);

МС (ИЭР) m/z 774 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Получение соединения **26**

Соединение **25** (350 мг, 0,55 ммоль) и 2-аминоэтил 2'-азидоэтиловый эфир (110 мг, 0,82 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл), туда добавляют 1 М CuSO_4 (0,11 мл, 0,11 ммоль) и 2 М аскорбат натрия (0,082 мл, 0,16 ммоль), затем перемешивают в течение 1 часа. Реагент фильтруют, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат

разделяют хроматографией на колонке с NH силикагелем (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения **26** (250 мг, 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,41-1,51 (м, 37H), 1,78-1,90 (м, 2H), 2,03-2,16 (м, 2H), 2,29-2,42 (м, 3H), 2,67-2,71 (м, 1H), 3,12 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,65-3,70 (м, 2H), 3,88-3,94 (м, 2H), 4,01 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 3H), 4,52-4,64 (м, 3H), 4,69-4,75 (м, 1H), 7,95 (с, 0,6H), 8,07 (с, 0,5H);

МС (ИЭР) m/z 770 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Получение соединения **27**

ДОТА-трис(*t*Bu) эфир (36 мг, 62 мкмоль) растворяют в дихлорметане (5 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ДЦК, 11 мг, 78 мкмоль), ТБТУ (25 мг, 78 мкмоль) и диизопропилэтиламин (18 мкл, 0,10 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Туда добавляют соединение **26** (40 мг, 52 мкмоль), растворенное в дихлорметане (1 мл), затем перемешивают в течение 1 часа. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл), и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл x 2). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения **27** (50 мг, 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,40-1,52 (м, 63H), 1,55-1,66 (м, 1H), 1,76-1,97 (м, 4H), 2,02-2,28 (м, 9H), 2,29-2,48 (м, 8H), 2,68-2,72 (м, 3H), 3,35-3,41 (м, 4H), 3,48-3,71 (м, 4H), 3,81-3,87 (м, 3H), 3,94-4,08 (м, 1H), 4,13-4,23 (м, 4H), 4,52-4,59 (м, 3H), 4,64-4,75 (м, 2H), 7,92 (с, 0,6H), 8,05 (с, 0,4H);

МС (ИЭР) m/z 1325 $[\text{M}+\text{H}]^+$

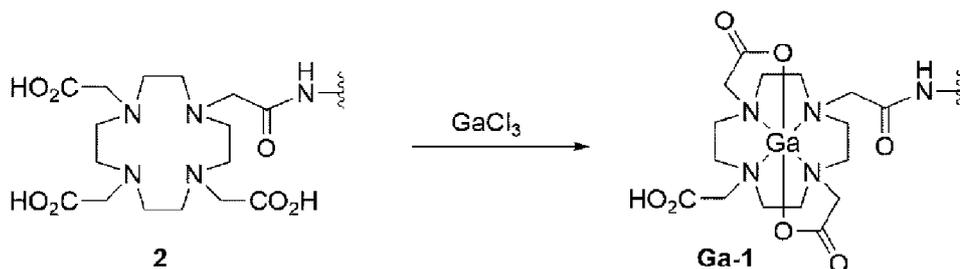
Стадия 4: Получение соединения **2p**

Соединение **27** (43 мг, 32 мкмоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (1 мл), затем перемешивают в течение 7 часов. После выливания реакционной смеси в диэтиловый эфир (20 мл) с получением осадка, его отделяют с применением центрифуги. Смесь разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **2p** (22 мг, 73%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,90-2,03 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 2H), 2,43-2,53 (м, 3H), 2,72-2,78 (м, 1H), 2,99-3,46 (м, 16H), 3,52-3,59 (м, 3H), 3,62-4,10 (м, 9H), 4,14 (с, 1H), 4,19-4,35 (м, 3H), 4,57-4,63 (м, 2H), 4,65-4,74 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 7,95 (с, 0,4H), 8,04 (с, 0,6H);

МС (ИЭР) m/z 932 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Пример 13> Получение Ga-1



Получение соединения Ga-1a

Соединение **2a** (10 мг, 11 мкмоль) растворяют в воде (0,6 мл), туда добавляют трихлорид галлия (19 мг, 0,11 ммоль), растворенный в воде (0,6 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **Ga-1a** (6 мг, 56%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,34-1,51 (м, 4H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,77-1,86 (м, 1H), 1,91-2,00 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,50 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,31-3,43 (м, 10H), 3,52-3,57 (м, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,84-3,94 (м, 8H), 4,00-4,03 (м, 2H), 4,16 (дд, J=14,0, 5,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=14,0, 5,2 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,57 (т, J=4,8 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H);

МС (ИЭР) m/z 984 [M+H]⁺

Получение соединения Ga-1b

Соединение **2b** (19 мг, 19 мкмоль) растворяют в воде (0,8 мл), туда добавляют трихлорид галлия (33 мг, 0,19 ммоль), растворенный в воде (0,8 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **Ga-1b** (13 мг, 64%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,28-1,42 (м, 3H), 1,50-1,57 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,77-1,86 (м, 1H), 1,89-1,99 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,48 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,27-3,42 (м, 11H), 3,49-3,57 (м, 6H), 3,67 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,83-3,92 (м, 8H), 4,00-4,03 (м, 2H), 4,15 (дд, J=14,0, 4,8 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=14,0, 4,8 Гц, 1H), 4,58 (т, J=4,8 Гц, 2H), 5,19 (с, 2H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,6 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1061 [M+H]⁺

Получение соединения Ga-1c

Соединение **2c** (10 мг, 10 мкмоль) растворяют в воде (1 мл), туда добавляют трихлорид галлия (18 мг, 100 мкмоль), растворенный в воде (1 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения **Ga-1c** (6 мг, 58%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,28-1,42 (м, 2H), 1,44-1,62 (м, 2H), 1,64-1,77 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,93-2,23 (м, 1H), 2,50-2,54 (м, 2H), 2,72-2,75 (м, 0,5H), 2,87-2,90 (м, 1,5H), 3,01-3,07 (м, 2H), 3,36-3,44 (м, 12H), 3,54-3,59 (м, 6H), 3,69 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,85-3,94 (м, 8H), 4,00-4,12 (м, 4H), 4,16-4,29 (м, 3H), 4,57-4,60 (м, 2H), 7,81 (с, 1H);

МС (ИЭР) m/z 1041 [M+H]⁺

Получение соединения Ga-1d

Соединение **2d** (6 мг, 6 мкмоль) растворяют в воде (0,8 мл), туда добавляют трихлорид галлия (14 мг, 80 мкмоль), растворенный в воде (0,8 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением

лиофилизатора с получением соединения Ga-1d (4 мг, 62%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,26 -1,43 (м, 2H), 1,44-1,60 (м, 2H), 1,66-1,78 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,94-1,20 (м, 1H), 2,15-2,24 (м, 1H), 2,48-2,67 (м, 4H), 2,79-2,88 (м, 2H), 3,01-3,09 (м, 2H), 3,28-3,49 (м, 11H), 3,52-3,65 (м, 8H), 3,70 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,84-3,99 (м, 7H), 4,05 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,18-4,29 (м, 2H), 4,60 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,82 (с, 0,6H), 7,84 (с, 0,4H);

МС (ИЭР) m/z 1055 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения Ga-1e

Соединение 2e (16 мг, 18 мкмоль) растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (16 мг, 91 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1e (15 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,17-1,32 (м, 2H), 1,37-1,51 (м, 2H), 1,53-1,62 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,82 (п, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,01 (п, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,35 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,00-3,30 (м, 12H), 3,36-3,41 (м, 4H), 3,47 (кв, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,51-3,60 (м, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,73 (с, 4H), 3,76-3,79 (м, 2H), 3,85-3,88 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,01-4,12 (м, 3H), 4,24 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 975 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения Ga-1f

Соединение 2f (3,8 мг, 3,2 мкмоль), синтезированное на стадии 5 Примера 5, растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (3,0 мг, 17 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1f (2,7 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,20-1,31 (м, 4H), 1,36-1,50 (м, 5H), 1,54-1,74 (м, 5H), 1,76-1,84 (м, 2H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 2H), 2,13 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,35 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,51 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,03 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,15-3,28 (м, 9H), 3,33-3,44 (м, 8H), 3,46-3,50 (м, 3H), 3,55-3,58 (м, 3H), 3,65-3,70 (м, 3H), 3,75-3,81 (м, 4H), 3,87 (с, 2H), 3,92-4,12 (м, 5H), 4,26 (с, 2H), 7,14-7,17 (м, 3H), 7,24-7,27 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1252 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 1248 $[\text{M}-2\text{H}]^-$

Получение соединения Ga-1g

Соединение 2g (4,4 мг, 3,7 мкмоль), синтезированное на стадии 5 Примера 5, растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (4,0 мг, 23 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1g (2,0 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,12-1,28 (м, 4H), 1,32-1,37 (м, 2H), 1,40-1,48 (м, 2H),

1,49-1,62 (м, 3H), 1,64-1,70 (м, 1H), 1,73 (п, J=7,4 Гц, 2H), 1,77-1,86 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 1H), 2,08 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,43 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,96-3,03 (м, 2H), 3,04-3,28 (м, 1H), 3,30-3,47 (м, 8H), 3,84-3,91 (м, 2H), 3,92-3,40 (м, 2H), 4,03-4,08 (м, 2H), 4,09-4,14 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1265 [M+H]⁺, 1263 [M-H]⁻

Получение соединения Ga-1h

Соединение **2h** (6,0 мг, 4,6 мкмоль), синтезированное на стадии 5 Примера 5, растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (6,0 мг, 34,1 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1h (5,4 мг, 86%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,21-1,30 (м, 4H), 1,33-1,38 (м, 2H), 1,40-1,51 (м, 2H), 1,54-1,75 (м, 4H), 1,82 (п, J=7,4 Гц, 2H), 1,83-1,89 (м, 1H), 2,03-2,08 (м, 1H), 2,12 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,39 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,48 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,00 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,13-3,33 (м, 11H), 3,39-3,52 (м, 8H), 3,55-3,60 (м, 6H), 3,66-3,74 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 4,00-4,17 (м, 3H), 4,27 (с, 2H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1375 [M+H]⁺, 1373 [M-H]⁻

Получение соединения Ga-1i

Соединение **2i** (7,0 мг, 8,1 мкмоль), синтезированное на стадии 4 Примера 6, растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (7,0 мг, 40 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1i (6,0 мг, 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,22-1,33 (м, 2H), 1,40-1,52 (м, 2H), 1,56-1,64 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,85 (п, J=7,2 Гц, 1H), 2,04 (п, J=7,2 Гц, 1H), 2,38 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,17-3,34 (м, 11H), 3,41-3,43 (м, 4H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,58 (с, 4H), 3,76 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,88-3,91 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,06-4,14 (м, 3H), 4,26 (с, 2H);

МС (ИЭР) m/z 933 [M+2H]⁺, 929 [M-2H]⁻

Получение соединения Ga-1j

Соединение **2j** (4,4 мг, 3,8 мкмоль), синтезированное на стадии 5 Примера 7, растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (4,0 мг, 23 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1j (2,3 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,20-1,30 (м, 4H), 1,34-1,50 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 3H), 1,69-1,80 (м, 3H), 1,83-1,87 (м, 1H), 1,97-2,08 (м, 1H), 2,11 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,37 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 3,02 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,15-3,30 (м, 9H), 3,34-3,55

(м, 1H), 3,64-3,70 (м, 3H), 3,76-3,79 (м, 4H), 3,88-3,93 (м, 4H), 4,05-4,10 (м, 3H), 4,22 (с, 2H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 2H);

МС (ИЭР) m/z 1121 [M+H]⁺, 1119 [M-H]⁻

Получение соединения Ga-1k

Соединение **2k** (2,0 мг, 1,6 мкмоль) синтезированное на стадии 5 Примера 7, растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (2,0 мг, 11 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1k (0,6 мг, 29%) в виде белого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 1332 [M+H]⁺, 1330 [M-H]⁻

Получение соединения Ga-1l

Соединение **2l** (7,0 мг, 8,5 мкмоль) растворяют в дистиллированной воде (0,5 мл), туда добавляют трихлорид галлия (4,5 мг, 25,6 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1l (5,5 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24-1,40 (м, 2H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,63-1,94 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,44 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,20-3,40 (м, 9H), 3,49 (д, J=8,8 Гц, 4H), 3,72-3,86 (м, 6H), 3,87 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,92-4,00 (м, 3H), 4,04 (с, 2H), 4,10-4,20 (м, 4H);

МС (ИЭР) m/z 887 [M+H]⁺

Получение соединения Ga-1m

Соединение **2m** (14 мг, 12,6 мкмоль) растворяют в H₂O (0,8 мл), туда добавляют трихлорид галлия (6,7 мг, 37,9 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1m (7,1 мг, 48%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,30-1,44 (м, 4H), 1,48-1,54 (м, 2H), 1,58 (шс, 2H), 1,68-1,76 (м, 2H), 1,79-1,89 (м, 4H), 1,93-1,98 (м, 1H), 2,14-2,17 (м, 1H), 2,21 (д, J=1,2 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,45 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,54-2,57 (м, 2H), 3,15 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,78-3,42 (м, 9H), 3,54 (т, J=10 Гц, 4 H), 3,78 (с, 3H), 3,83-3,97 (м, 6H), 4,00-4,11 (м, 4H), 4,16-4,34 (м, 4 H), 7,16 (дд, J=17,6, 7,6 Гц, 4 H)

МС (ИЭР) m/z 1174 [M-H]⁻

Получение соединения Ga-1n

Соединение **2n** (9 мг, 10 мкмоль) растворяют в воде (1 мл), туда добавляют трихлорид галлия (18 мг, 100 мкмоль), растворенный в воде (1 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением

лиофилизатора с получением соединения Ga-1n (4 мг, 41%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,94-2,03 (м, 2H), 2,15-2,45 (м, 2H), 2,47-2,54 (м, 3H), 2,63-2,71 (м, 2H), 3,32-3,48 (м, 9H), 3,53-3,72 (м, 15H), 3,78 (с, 2H), 3,90 (с, 4H), 3,95 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,23-4,33 (м, 3H);

МС (ИЭР) m/z 961 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения Ga-1o

Соединение 2o (7 мг, 8 мкмоль) растворяют в воде (0,8 мл), туда добавляют трихлорид галлия (14 мг, 80 мкмоль), растворенный в воде (0,8 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1o (6 мг, 80%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,95-2,04 (м, 2H), 2,14-2,24 (м, 2H), 2,51-2,68 (м, 5H), 2,73-2,76 (м, 1H), 3,37-3,48 (м, 10H), 3,54-3,79 (м, 20H), 3,91 (с, 4H), 3,96 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 4,23-4,30 (м, 2H);

МС (ИЭР) m/z 977 $[\text{M}+\text{H}]^+$

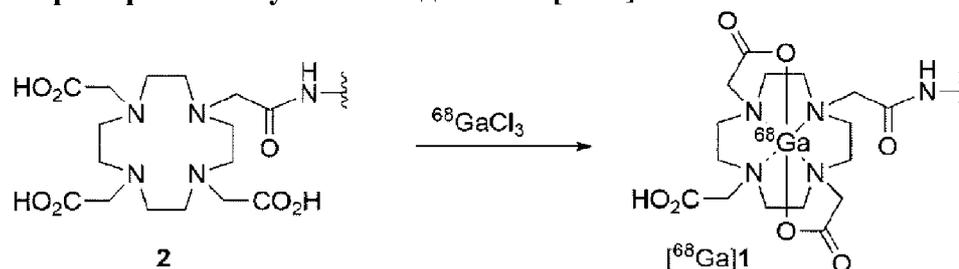
Получение соединения Ga-1p

Соединение 2p (9 мг, 10 мкмоль) растворяют в воде (1 мл), туда добавляют трихлорид галлия (18 мг, 10 мкмоль), растворенный в воде (1 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и сушат с применением лиофилизатора с получением соединения Ga-1p (5 мг, 51%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,86-2,02 (м, 2H), 2,08-2,21 (м, 2H), 2,44-2,49 (м, 3H), 2,67-2,73 (м, 1H), 3,25-3,42 (м, 9H), 3,45-3,59 (м, 8H), 3,66 (с, 2H), 3,80-3,95 (м, 7H), 4,00-4,10 (м, 4H), 4,15-4,19 (м, 2H), 4,56-4,59 (м, 2H), 4,64-4,73 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 7,93 (с, 0,4H), 8,03 (с, 0,6H);

МС (ИЭР) m/z 998 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Пример 14> Получение соединения $[\text{}^{68}\text{Ga}]1$



Получение соединения $[\text{}^{68}\text{Ga}]1a$

0,1 N хлористоводородную кислоту (5 мл) выливают в генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и помещают в тестовые пробирки (1 мл/пробирку). После измерения радиоактивности каждой тестовой протирки, два раствора ^{68}Ga (4,6 мКи, 2 мл) из двух тестовых пробирок, показавших высокую радиоактивность, переносят в реакционный сосуд. Соединение 2a (200 мкг) растворяют в 1,0 М растворе ацетата натрия (0,4 мл)-водной хлористоводородной кислоты (рН 4,55), который загружают в реакционный сосуд, затем

проводят реакцию при 80°C в течение 10 минут. Реакционный раствор фильтруют, и фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией. Разделенный раствор разбавляют водой (10 мл), пропускают через C-18 SepPak для поглощения и промывают водой (5 мл). После продувания азота для удаления влаги, его элюируют этанолом (1 мл) с получением соединения [⁶⁸Ga]**1a** (1,4 сКи).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: RESTEK AQ (5 мкм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 25% метанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 3 мл/мин;

УФ датчик: 230 нм;

Время пребывания: 12 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1b****

Соединение [⁶⁸Ga]**1b** (2,8 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a** за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (5,94 мКи, 2 мл) и соединение **2b** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 5% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 5 мл/мин;

УФ датчик: 254 нм;

Время пребывания: 32 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1c****

Соединение [⁶⁸Ga]**1c** (2,5 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (5,7 мКи, 2 мл) и соединение **2c** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 0-15% 30 мин ацетонитрил/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 3 мл/мин;

УФ датчик: 230 нм;

Время пребывания: 31 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1e****

Соединение [⁶⁸Ga]**1e** (2,4 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a** за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (5,5 мКи, 2 мл) и соединение **2e** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 8% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 14 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1f

Соединение [⁶⁸Ga]1f (1,3 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (4,6 мКи, 2 мл) и соединение **2f** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: Xterra MS C18 (10 мкм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 20% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 15 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1g

Соединение [⁶⁸Ga]1g (2,3 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (5,5 мКи, 2 мл) и соединение **2g** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 25% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 17 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1h

Соединение [⁶⁸Ga]1h (1,3 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (4,6 мКи, 2 мл) и соединение **2h** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 30% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 14 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1k

Соединение [⁶⁸Ga]1k (1,1 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что применяют раствор ⁶⁸Ga (3,9 мКи, 2 мл) и соединение **2k** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: Xterra MS C18 (10 мкм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 25% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 18 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1n

Соединение [⁶⁸Ga]1n (3,8 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (6,9 мКи, 2 мл) и соединение **2n** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 7% ацетонитрил/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 3 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 13 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1o

Соединение [⁶⁸Ga]1o (2,1 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a**, за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (5,4 мКи, 2 мл) и соединение **2o** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 7% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 20 мин.

Получение соединения [⁶⁸Ga]1p

Соединение [⁶⁸Ga]1p (2,1 мКи) получают по методике, описанной для получения соединения **1a** за исключением того, что используют раствор ⁶⁸Ga (5,8 мКи, 2 мл) и соединение **2p** (200 мкг).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: RESTEK AQ (250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 15% метанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 3 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 15 мин.

<Пример 15> Получение соединения [⁶⁴Cu]1b

Водный раствор хлористоводородной кислоты, в котором растворен [⁶⁴Cu]CuCl₂ (7,3 мКи), нагревают при 90°C и сушат, продувая азотом. После сушки туда добавляют 0,1 мл 0,1 М цитрата натрия (рН 5,5), в котором растворено соединение **2b** (100 мкг), затем проводят реакцию при 60°C в течение 10 минут. По завершении реакции, к реакционной смеси добавляют воду (0,3 мл), фильтруют и промывают дважды водой (0,3 мл). Фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией, пропускают через C-18 SepPak для поглощения, промывают 5 мл воды и выливают 1 мл этанола с получением соединения [⁶⁴Cu]1b (5,22 мКи).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии:

Колонка: Xterra MS C18 (10 мкм, 250 мм x 10 мм);

Подвижная фаза: 50% ацетонитрил/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 230 нм;

Время пребывания: 17,5 мин.

<Пример 16> Получение соединения [¹⁷⁷Lu]1g

Соединение **2g** (200 мкг), растворенное в 1,0 М растворе ацетата натрия (0,4 мл)-водной хлористоводородной кислоты (рН 4,88) загружают в реакционный сосуд, содержащий Lu-177 (2,2 мКи), затем проводят реакцию при 80°C в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией. Разделенный раствор разбавляют водой (10 мл), пропускают через C-18 SepPak для поглощения и промывают водой (5 мл). После продувания азота для удаления влаги его элюируют этанолом (1 мл) с получением соединения [¹⁷⁷Lu]1g (1,36 мКи).

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250 мм x 10 мм);

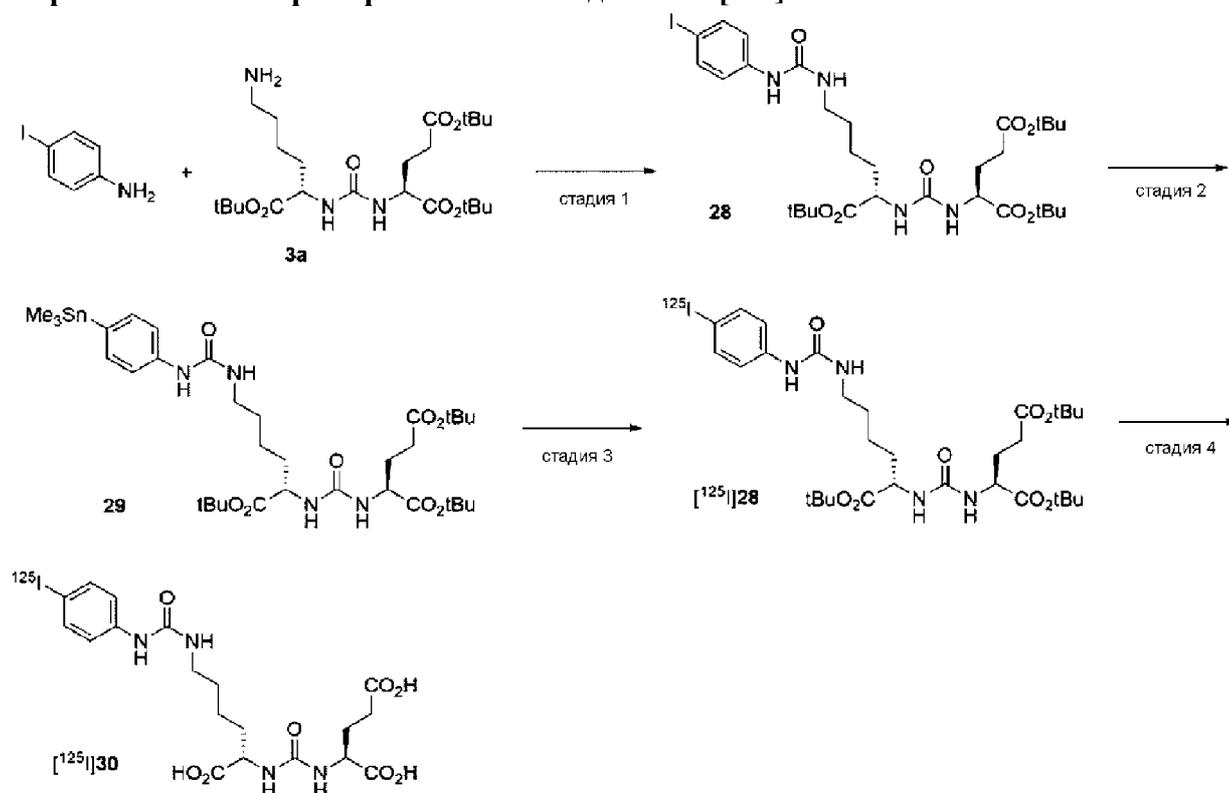
Подвижная фаза: 25% этанол/вода (0,1% ТФК);

Скорость потока: 4 мл/мин;

УФ датчик: 220 нм;

Время пребывания: 19 мин.

<Сравнительный пример 1> Синтез соединения [¹²⁵I]30



Стадия 1: Получение соединения 28

Трифосген (21 мг, 71 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл), туда медленно добавляют 4-йоданилин (45 мг, 0,205 ммоль), растворенный в дихлорметане (5 мл) при

0°C. Туда добавляют триэтиламин (0,57 мл, 0,410 ммоль), затем перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Туда медленно добавляют соединение **3a** (100 мг, 0,205 ммоль), растворенное в дихлорметане (10 мл) при 0°C и также добавляют триэтиламин (0,57 мл, 0,410 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 часов, медленно повышая температуру до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке (2% метанол/дихлорметан) с получением соединения **28** (66 мг, 44%) в виде белой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,20-1,27 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,40 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,47-1,57 (м, 2H), 1,71-1,81 (м, 2H), 1,83-1,91 (м, 1H), 2,03-2,11 (м, 1H), 2,37 (секст, J=8,2 Гц, 2H), 3,01-3,07 (м, 1H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,97-4,01 (м, 1H), 4,26-4,32 (м, 1H), 5,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,31 (кв, J=3,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 24,5, 27,1, 27,8, 27,9, 28,0, 29,6, 31,7, 32,0, 39,1, 53,8, 54,9, 81,0, 81,8, 83,6, 83,7, 120,2, 137,5, 140,2, 155,6, 158,5, 171,8, 172,0, 175,3;

МС (ИЭР) m/z 733 [M+H]⁺

Стадия 2: Получение соединения **29**

Соединение **28** (50 мг, 0,068 ммоль), синтезированное на стадии 1 выше, растворяют в диоксане (1,0 мл), туда добавляют гексаметилдиолово ((Me₃Sn)₂, 043 мл, 0,206 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) ((Pd(PPh₃)Cl₂, 4,8 мг, 5 ммоль) в этом порядке, затем перемешивают при 110°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, туда добавляют водный раствор хлорида калия (50 мл), затем перемешивают в течение 1 часа. Реагент фильтруют, и органическое соединение экстрагируют с применением этилацетат. Собранный органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (триэтиламин:этилацетат:н-гексан, 1:40:59) с получением соединения **29** (28 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,25 (с, 9H), 1,22-1,29 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,41 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,48-1,59 (м, 2H), 1,72-1,78 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 2H), 2,34-2,43 (м, 2H), 3,04-3,09 (м, 1H), 3,51-3,55 (м, 1H), 4,04 (пент, J=4,9 Гц, 1H), 4,33 (секст, J=4,5 Гц, 1H), 5,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,23 (шс, 1H), 6,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ -9,5, 24,2, 27,4, 27,8, 27,9, 28,0, 29,7, 31,8, 32,1, 39,1, 53,7, 54,7, 80,9, 81,7, 83,5, 118,4, 133,6, 136,2, 140,4, 155,9, 158,3, 171,9, 172,2, 175,1;

МС (ИЭР) m/z 771 [M+2H]⁺

Стадия 3: Получение соединения [¹²⁵I]**28**

Соединение **29** (100 мг), полученное на стадии 2 выше, растворяют в этаноле (0,250 мл), туда добавляют раствор йодида натрия [¹²⁵I] (3,2 мКи, 50 мл), затем перемешивают при комнатной температуре. Туда добавляют 1 N водный раствор хлористоводородной кислоты (0,10 мл) и 3% H₂O₂, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. 0,1 M раствор тиофосфата натрия (0,20 мл) добавляют к реакционной смеси,

туда добавляют дистиллированную воду (18 мл). Этот раствор пропускают через C-18 SepPak и промывают дистиллированной водой (20 мл). После выливания ацетонитрила (2,0 мл) на C-18 Sep-Pak, азот продувают в раствор для удаления ацетонитрила.

Стадия 4: Получение соединения [¹²⁵I]30

Дихлорметан (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,8 мл) последовательно добавляют в реакционный раствор, содержащий реакционную смесь, полученную на стадии 3 выше, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционный растворитель удаляют продуванием азотом и затем туда добавляют дистиллированную воду (2,0 мл). Этот раствор разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения [¹²⁵I]20 (1,1 мКи, 24%).

Условия ВЭЖХ:

Колонка, XTerra MS C18 (250 мм x 10 мм); подвижная фаза, 30% ацетонитрил/вода (0,1% ТФК); скорость потока, 5 мл/мин; УФ, 254 мм; время пребывания, 10,4 мин.

<Ссылочный Пример 1> Получение колоний клеток рака простаты и голых мышей

Колонию клеток человеческого рака простаты (22RV1), применяемую здесь, покупают у American Type Culture Collection (ATCC). Колонии клеток человеческого рака простаты PC3 PIP (PCMA⁺) и PC3 flu (PCMA⁻), получают от Dr. Martin G. Pomper (Johns Hopkins Medical School, Baltimore, MD). Колонии клеток человеческого рака простаты выдерживают в среде RPMI1640 с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (ФТС) и 1% антибиотика/противогрибкового агента. В культуру колоний клеток PC3 PIP (PCMA⁺) и PC3 flu (PCMA⁻) дополнительно добавляют пурамицин в концентрации 2 мкг/мл.

В качестве тестируемых животных применяют самцов голых мышей в возрасте 6 недель (Narabio, Seoul, Korea).

<Экспериментальный Пример 1> Измерение липофильности (logP)

Каждое из соединений [⁶⁸Ga]1 (1~2 мКи), синтезированное в Примере 14, переносят во флакон и растворитель удаляют, туда добавляют 1 мл н-октанола и 1 мл ФРФБ и крышку тщательно закрывают, затем перемешивают на вортексе в течение 1 минуты. После разделения слоев из каждого слоя берут 0,1 мл и измеряют дозу радиации. Дозу радиации измеряют 3 раза и определяют среднее значение.

Таблица 1

Значения LogP соединений [⁶⁸Ga]1

[⁶⁸ Ga]1	logP
[⁶⁸ Ga]1b	-2,56
[⁶⁸ Ga]1c	-2,65
[⁶⁸ Ga]1e	-2,88
[⁶⁸ Ga]1g	-2,42
[⁶⁸ Ga]1h	-1,89

$[^{68}\text{Ga}]\text{In}$	-3,06
-----------------------------	-------

<Экспериментальный Пример 2> Измерение способности к связыванию

Для подтверждения способности к связыванию соединений в соответствии с данным изобретением с ПСМА проводят следующий эксперимент.

РPMI640 с добавлением 1% АБС (альбумина бычьей сыворотки) применяют в качестве буферного раствора.

$[^{125}\text{I}]\mathbf{30}$ (0,1 нМ), полученное в сравнительном примере 1, добавляют в сосуд, содержащий клетки 22RV1 (5×10^4), туда загружают соединение, представленное формулой 1, в 9 концентрациях ($1,00 \times 10^{-4} \sim 1,00 \times 10^{-12}$ М), затем перемешивают при 37°C в течение 2 часов. После завершения перемешивания сосуд промывают раствором ФРФБ (2 мл) три раза и затем радиоактивность измеряют с применением гамма-счетчика (2480 WIZARD2 Gamma Counter PerkinElmer Co., MA). 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) для каждого соединения рассчитывают с применением программы GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA)

В таблице 2 ниже показано сродство связывания (IC_{50}) каждого соединения и значение K_d $[^{125}\text{I}]\mathbf{30}$, измеренное как 0,13 нМ. (Maresca, K. P. et al., 2009, J. Med. Chem. 52, 347-357)

Таблица 2

Соединение	IC_{50} (нМ)	Значение K_i (нМ)
Ga-1a	570,70±135,97	69,88±29,78
Ga-1b	237,49±47,13	18,73±1,87
Ga-1c	21,20±2,06	3,76±0,37
Ga-1d	75,28±18,61	18,62±4,60
Ga-1e	47,41±1,78	12,94±0,49
Ga-1f	25,66±5,06	8,12±1,60
Ga-1g	18,40±0,35	5,82±0,11
Ga-1h	11,00±0,35	3,00±0,10
Ga-1i	68,99±3,27	14,36±0,68
Ga-1j	60,41±3,61	12,57±0,75
Ga-1k	63,85±6,09	12,70±1,07
Ga-1n	174,13±3,87	32,09±0,71
Ga-1o	1140,29±82,36	282,09±20,37
Ga-1p	702,95±144,61	129,54±26,65

Как показано в таблице 2, соединения Ga-1a и Ga-1b из Примера 13 в соответствии с данным изобретением являются соединениями, которые не имеют карбоновой кислоты в азоте лизинового остатка. В частности, Ga-1a показывает относительно низкую силу связывания с ПСМА. С другой стороны, Ga-1c, имеющее структуру, подобную Ga-1a,

является соединением, имеющим карбоновую кислоту в азоте в лизиновом остатке и можно видеть, что сила связывания с ПСМА в около 18,6 раз выше, чем у Ga-1a. Это происходит из-за того, что один (R463) из трех аргининовых остатков, называемый аргининовый пэтч, в связывающей области ПСМА, и карбоновая кислота, связанная с азотом лизинового остатка соединения, представленного формулой 1 в соответствии с данным изобретением, образуют сильное солевое мостиковое взаимодействие.

Кроме того, карбоновая кислота лизинового остатка в соединении, представленном формулой 1 в соответствии с данным изобретением, не только значительно улучшает способность к связыванию с ПСМА, но также повышает гидрофильность соединения для снижения не специфического связывания *in vivo* и удаления его более быстро в нормальных органах.

Соединения Ga-1f, Ga-1g и Ga-1h имеют фенильную группу или замещенную фенильную группу, и было подтверждено, что они имеют более высокую способность к связыванию, чем соединение Ga-1e, имеющее похожую структуру без фенильной группы. Среди них, связанное с 4-йодфенилом соединение Ga-1h имеет наибольшую способность к связыванию.

<Экспериментальный Пример 3> Эксперимент с микроПЭТ/КТ визуализацией мышей с трансплантированными колониями клеток рака простаты

Модель опухоли получают подкожным введением клеток ПСМА⁺ PC-3 PIP (кони клеток человеческого рака) в правую сторону задней лапы голыи мыши. Каждое из ⁶⁸Ga-меченных соединений [⁶⁸Ga]1e, [⁶⁸Ga]1g, [⁶⁸Ga]1h и [⁶⁸Ga]1k внутривенно вводят с 5,5-6,5 МБк (148-175 мкКи/200 мкл) и получают изображения ПЭТ/КТ с применением INVEON ПЭТ/КТ (Siemens medical solutions, Knoxville, USA) для маленьких животных в течение 60 минут. Через 150 минут, 270 минут и 390 минут, также получают изображения ПЭТ/КТ в течение 30 минут. Полученные изображения ПЭТ/КТ количественно анализируют с применением Inveon™ Research Workplace (IRW).

На фигурах 1, 2, 3 и 4 представлены графики, показывающие результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ для [⁶⁸Ga]1e, [⁶⁸Ga]1g, [⁶⁸Ga]1h и [⁶⁸Ga]1k в % введенной дозы (ВД)/г и суммированных в таблицах 3, 4, 5 и 6, соответственно.

Было обнаружено, что [⁶⁸Ga]1e быстро выводится через почки и мочевой пузырь на начальной стадии после введения, и было подтверждено, что оно селективно связывается с опухолями ПСМА⁺ PC-3 PIP на уровне 4,05±0,64% ВД/г через 270 минут после введения (фигура 1, таблица 3).

В случае [⁶⁸Ga]1g, было подтверждено, что время удержания в крови повышается из-за способности фенильной группы связываться с альбумином, и поглощение опухолью повышается с течением времени. По сравнению с соединением [⁶⁸Ga]1e, подтверждено поглощение опухолью 13,00±4,95% ВД/г, которое увеличивается в около 3 раза через 270 минут (фигура 2, таблица 4).

В случае [⁶⁸Ga]1h и [⁶⁸Ga]1k, из-за способность замещенной фенильной группы

связываться с альбумином, время удержания в крови повышается, и подтверждается увеличение поглощения опухолью в течение времени и поглощение опухолью продолжает увеличиваться через 390 минут.

Соединение [^{68}Ga]1h показало поглощение опухолью $16,75\pm 0,92\%$ ВД/г через 390 минут (фигура 3, таблица 5) и соединение [^{68}Ga]1k показало поглощение опухолью $18,25\pm 4,17\%$ ВД/г через 390 минут (фигура 4, таблица 6).

Кроме того, было подтверждено, что все соединения [^{68}Ga]1e, [^{68}Ga]1g, [^{68}Ga]1h и [^{68}Ga]1k быстро выводятся из тела, так как поглощение почками снижается через 150 минут.

Таблица 3

Поглощение [^{68}Ga]1e каждым органом мыши в течение времени (% ВД/г)

Время	Опухоль (PIР)	Почки	Мочевой пузырь	Печень	Мышцы
10	$2,33\pm 0,36$	$21,37\pm 9,18$	$19,37\pm 0,32$	$4,76\pm 0,42$	$1,46\pm 0,14$
20	$3,64\pm 0,49$	$10,96\pm 4,32$	$47,31\pm 7,34$	$1,96\pm 0,22$	$1,38\pm 0,11$
30	$4,08\pm 0,60$	$10,88\pm 7,09$	$55,82\pm 12,46$	$1,29\pm 0,05$	$0,95\pm 0,13$
40	$4,44\pm 0,48$	$14,92\pm 13,57$	$60,63\pm 15,48$	$1,00\pm 0,03$	$0,61\pm 0,05$
50	$4,56\pm 1,03$	$15,84\pm 15,60$	$64,24\pm 12,76$	$0,80\pm 0,02$	$0,53\pm 0,05$
60	$4,73\pm 0,98$	$15,72\pm 16,29$	$67,80\pm 8,56$	$0,65\pm 0,04$	$0,35\pm 0,05$
150	$4,20\pm 0,42$	$0,70\pm 0,02$	$31,85\pm 35,57$	$0,06\pm 0,01$	$0,02\pm 0,01$
270	$4,05\pm 0,64$	$0,41\pm 0,16$	$1,45\pm 1,62$	$0,03\pm 0,01$	$0,01\pm 0,01$

Таблица 4

Поглощение [^{68}Ga]1g каждым органом мыши в течение времени (% ВД/г)

Время	Опухоль (PIР)	Почки	Мочевой пузырь	Печень	Мышцы
10	$2,18\pm 0,63$	$16,40\pm 0,10$	$2,28\pm 0,11$	$9,55\pm 2,22$	$1,49\pm 1,64$
20	$4,42\pm 1,50$	$19,80\pm 0,73$	$6,98\pm 2,51$	$7,26\pm 1,06$	$1,88\pm 2,00$
30	$5,43\pm 1,94$	$21,18\pm 2,17$	$13,51\pm 5,83$	$6,10\pm 0,50$	$1,69\pm 1,78$
40	$6,43\pm 2,32$	$22,74\pm 3,48$	$18,89\pm 8,84$	$5,38\pm 0,22$	$1,61\pm 1,69$
50	$7,33\pm 2,76$	$24,20\pm 4,60$	$22,76\pm 10,86$	$4,75\pm 0,07$	$1,54\pm 1,62$
60	$8,29\pm 2,99$	$25,78\pm 4,72$	$24,74\pm 11,23$	$4,41\pm 0,03$	$1,32\pm 1,33$
150	$11,4\pm 5,23$	$15,75\pm 11,53$	$42,3\pm 41,58$	$0,45\pm 0,11$	$0,21\pm 0,03$
270	$13,00\pm 4,95$	$12,45\pm 9,69$	$12,05\pm 2,76$	$0,22\pm 0,01$	$0,06\pm 0,02$

Таблица 5

Поглощение [^{68}Ga]1h каждым органом мыши в течение времени (% ВД/г)

Время	Опухоль (PIР)	Почки	Мочевой	Печень	Мышцы	Сердце
-------	---------------	-------	---------	--------	-------	--------

			пузырь			
10	1,94±0,35	13,26±2,36	2,12±0,39	14,96±0,03	2,24±0,15	24,69±0,20
20	3,74±0,97	12,56±0,86	2,91±0,69	12,71±0,03	2,97±0,35	21,30±0,11
30	5,00±1,41	12,61±0,71	3,14±0,51	10,37±0,12	2,98±0,34	17,38±0,04
40	6,22±1,75	13,51±0,46	4,52±0,97	8,86±0,35	3,28±0,23	15,25±0,15
50	7,12±2,07	13,44±0,71	8,26±4,41	7,83±0,45	3,25±0,36	13,52±0,55
60	7,90±2,46	13,60±1,72	12,62±5,31	7,19±0,49	3,14±0,20	12,14±0,91
150	9,90±4,53	6,40±1,41	19,45±12,23	2,80±0,99	1,70±0,57	5,55±2,19
270	14,20±0,00	7,45±1,63	15,90±4,53	3,00±0,28	1,70±0,14	5,75±0,21
390	16,75±0,92	5,85±0,92	22,80±9,90	2,35±0,07	1,30±0,14	3,90±0,42

Таблица 6

Поглощение [⁶⁸Ga]1к каждым органом мыши в течение времени (% ВД/г)

Время	Опухоль (PIP)	Почки	Мочевой пузырь	Печень	Мышцы	Сердце
10	1,85±0,25	11,16±1,35	4,12±0,45	11,99±4,72	2,26±0,75	21,67±0,44
20	3,22±0,38	11,21±1,62	4,68±0,22	11,09±3,46	2,91±1,21	20,10±0,29
30	3,94±0,38	10,89±1,36	4,68±0,45	10,04±2,73	3,09±0,91	18,33±0,13
40	4,40±0,36	11,06±1,02	4,75±0,21	9,31±2,32	3,32±1,20	17,22±0,35
50	5,03±0,33	10,80±1,20	4,83±0,18	8,73±2,11	3,24±1,07	16,06±0,38
60	5,45±0,16	10,96±1,18	4,81±0,24	8,22±1,79	3,49±1,28	15,03±0,27
150	11,00±2,12	11,40±1,13	18,10±6,51	5,00±1,41	2,75±1,20	7,85±1,63
270	15,70±4,24	9,25±0,78	20,10±4,53	3,60±0,71	2,15±0,78	5,10±0,85
390	18,25±4,17	7,70±0,71	14,25±0,64	2,25±0,64	1,20±0,56	3,80±1,41

<Экспериментальный Пример 4> Тестирование биораспределения мышей, который трансплантировали колонии клеток рака простаты

Через 270 минут после введения [⁶⁸Ga]1e и [⁶⁸Ga]1g получают изображения микроПЭТ/КТ в течение 30 минут и затем экстрагируют каждый орган (кровь, мышцы, жир, сердце, легкие, печень, селезенку, желудок, кишечник, почки, кости и опухоль) и их радиоактивность измеряют с применением гамма-счетчика.

В таблице 7 показано поглощение каждым органом через 5 часов после введения [⁶⁸Ga]1e или [⁶⁸Ga]1g.

Биораспределение подтверждают через 5 часов после введения соединения. В результате, [⁶⁸Ga]1g, содержащее фенильную группу, показало более высокую степень поглощения опухолью (% ВД/г), более чем 10%, что в около 1,4 раза больше, чем значения для [⁶⁸Ga]1e.

Таблица 7

Радиоактивность [^{68}Ga]1e и [^{68}Ga]1g в органах мыши

	[^{68}Ga]1e	[^{68}Ga]1g
Кровь	0,01±0,00	0,02±0,03
Мышцы	0,01±0,00	0,01±0,00
Жир	0,01±0,00	0,11±0,15
Сердце	0,01±0,00	0,02±0,01
Легкое	0,02±0,01	0,07±0,07
Печень	0,02±0,01	0,03±0,01
Селезенка	0,01±0,00	0,20±0,27
Желудок	0,02±0,02	0,02±0,02
Кишечник	0,09±0,08	0,09±0,08
Почки	0,82±0,51	9,15±11,26
Кости	0,00±0,00	0,01±0,01
ПСМА+ PIP	7,34±5,49	10,48±1,05

Между тем, соединение, представленное формулой 1 в соответствии с данным изобретением, может быть составлено в различных формах в зависимости от цели использования. Следующее ниже иллюстрирует некоторые способы составления, в которых соединение, представленное формулой 1 в соответствии с данным изобретением, содержится в качестве активного ингредиента, но настоящее изобретение не ограничивается этим.

<Пример производства 1> Получение фармацевтических составов**1-1. Получение порошков**

Соединение формулы 1	500 мг
Лактоза	100 мг
Тальк	10 мг

Порошки получают смешиванием всех указанных выше компонентов, которые засыпают в герметизированные пакеты.

1-2. Получение таблеток

Соединение формулы 1	500 мг
Кукурузный крахмал	100 мг
Лактоза	100 мг
Стеарат магния	2 мг

Таблетки получают смешиванием всех указанных выше компонентов обычным способом для получения таблеток.

1-3. Получение капсул

Соединение формулы 1	500 мг
----------------------	--------

Кукурузный крахмал	100 мг
Лактоза	100 мг
Стеарат магния	2 мг

Капсулы получают смешиванием всех указанных выше компонентов, которые засыпают в желатиновые капсулы обычными способами для получения капсул.

1-4. Получение раствора для инъекций

Соединение формулы 1	500 мг
Стерилизованная дистиллированная вода	должное количество
Регулятор pH	должное количество

Растворы для инъекций получают смешиванием всех указанных выше компонентов, помещением смеси в 2 мл ампулы и стерилизацию их обычным способом для получения растворов для инъекций.

1-5. Получение жидких составов

Соединение формулы 1	100 мг
Изомеризованный сахар	10 г
Маннит	5 г
Очищенная вода	должное количество

Все указанные выше компоненты растворяют в очищенной воде. После добавления лимонного ароматизатора общий объем доводят до 100 мл добавлением очищенной воды. Жидкие составы готовят помещением смеси в коричневые бутылки и стерилизацией их обычным способом для получения жидких составов.

Как упомянуто выше, настоящее изобретение было подробно описано посредством предпочтительных примеров получения, примеров и экспериментальных примеров, но объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными примерами и должен интерпретироваться прилагаемой формулой изобретения. Кроме того, специалисты в данной области техники должны понимать, что возможны многие модификации и вариации, не выходящие за пределы объема настоящего изобретения.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

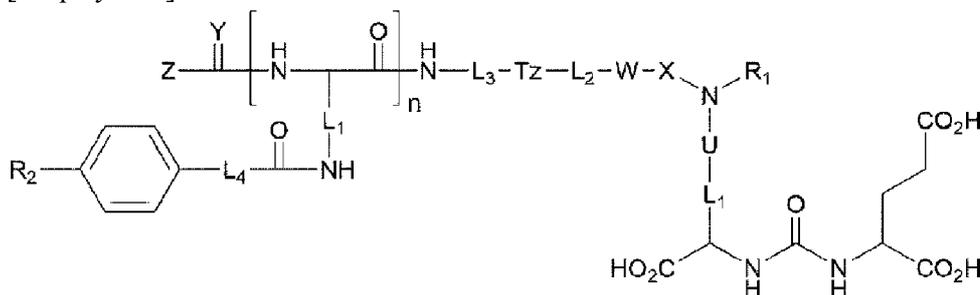
Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для диагностики и лечения рака простаты, способной направленно воздействовать на ПСМА, и соединение, представленное в одном аспекте настоящего изобретения, содержит соединение глутамин-мочевина-лизин, с которым структурно связан хелатор, связанный с радиоактивным металлом, и с которым связана арильная группа, которая может дополнительно связываться с белком ПСМА. Связывание между соединением глутамин-мочевина-лизин и хелатором включает полярный спейсер, который играет роль снижения неспецифического связывания *in vivo* и проявляет эффект быстрого удаления из жизненно важных органов, но не из опухоли простаты. Эти характеристики снижают радиационное воздействие, вызываемое терапевтическим соединением, связанным с радиоизотопом, на

нормальные ткани и органы и, таким образом, уменьшают побочные эффекты. Кроме того, соединение, которое содержит фенильную группу, обладающую силой связывания с альбумином, имеет увеличенное время удержания в крови, тем самым больше накапливаясь в опухоли простаты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой 1, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль:

[Формула 1]



В формуле 1,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

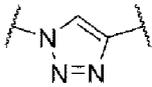
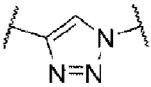
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

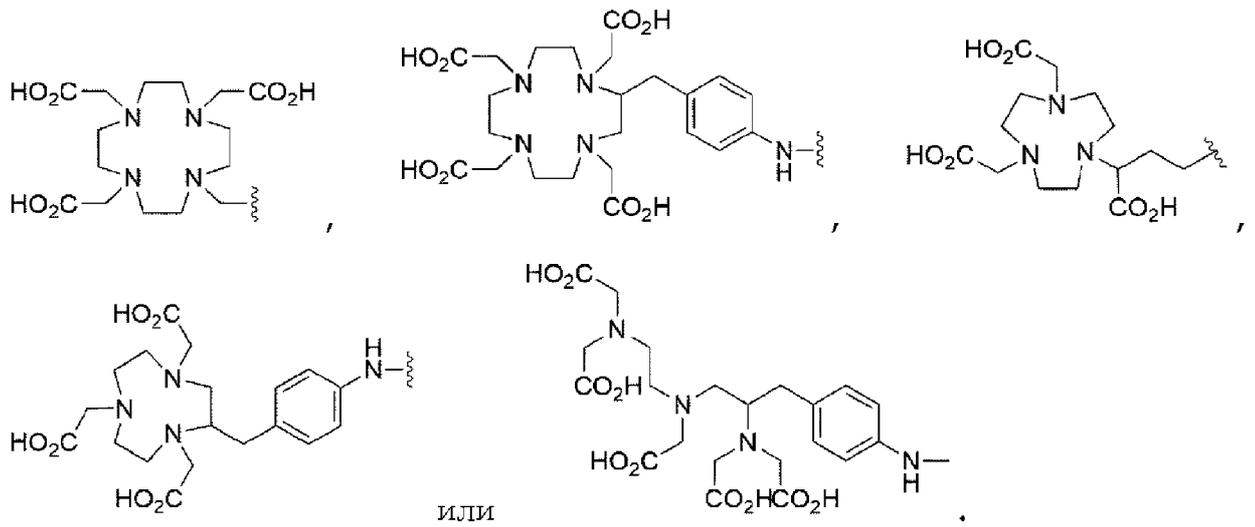
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223 или Ac-225, и хелатором является



2. Соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где:

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~6;

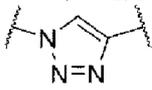
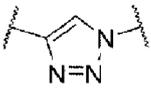
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~4;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~1;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~6;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-10} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

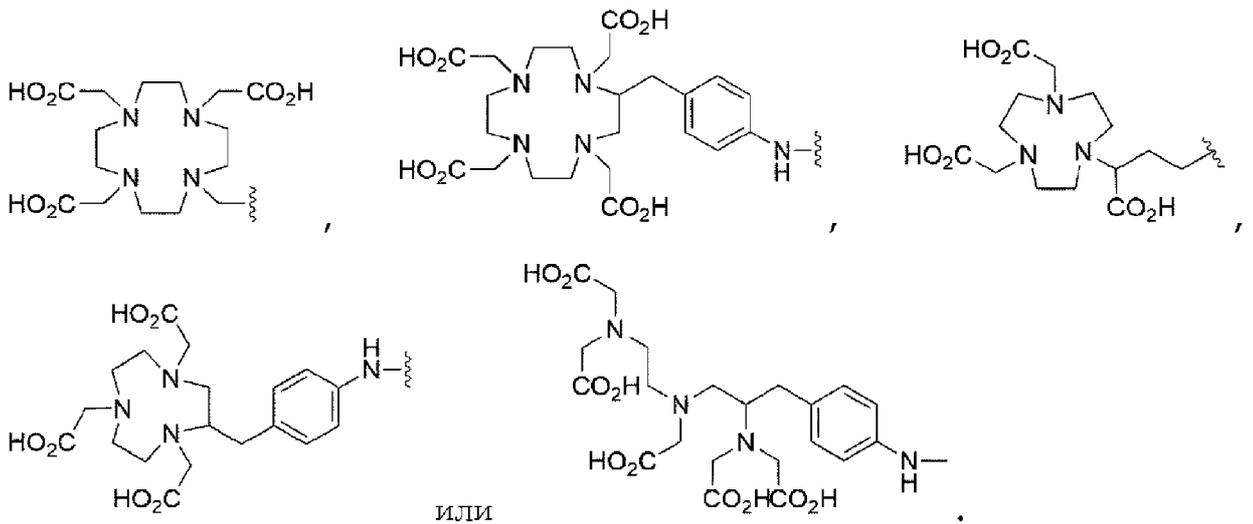
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 2~4;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-3} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом или серой;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223 или Ac-225, и хелатором является



3. Соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где:

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 2~4;

U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~2;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$, где A_1 является водородом или пиридилом;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~2;

Tz является связью, или ;

L_3 является C_{1-8} прямым алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

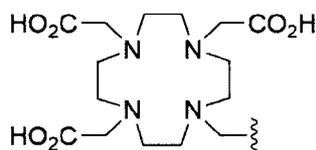
L_4 является $-(CH_2)_3-$;

p является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, метилом или галогеном;

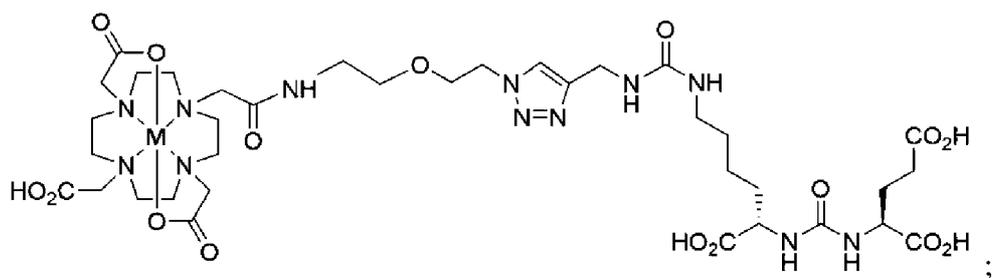
Y является кислородом;

Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64 или Lu-177 и хелатором может быть

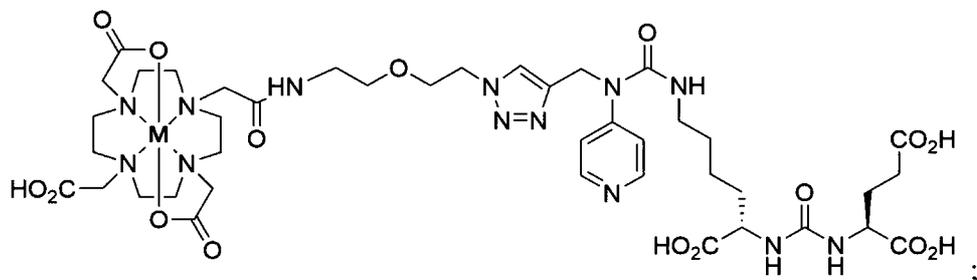


4. Соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где соединение, представленное формулой 1, выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

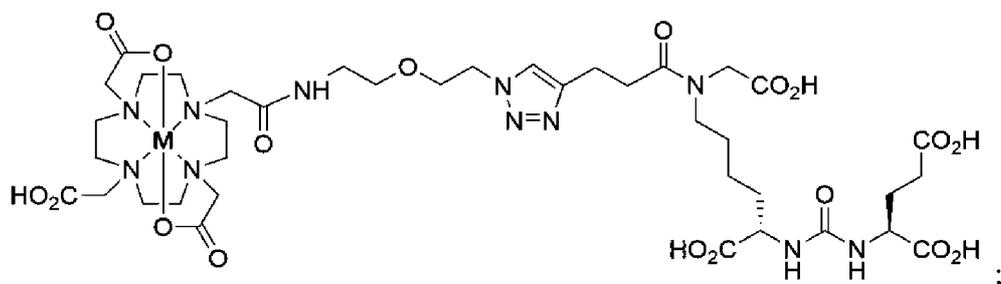
(1)



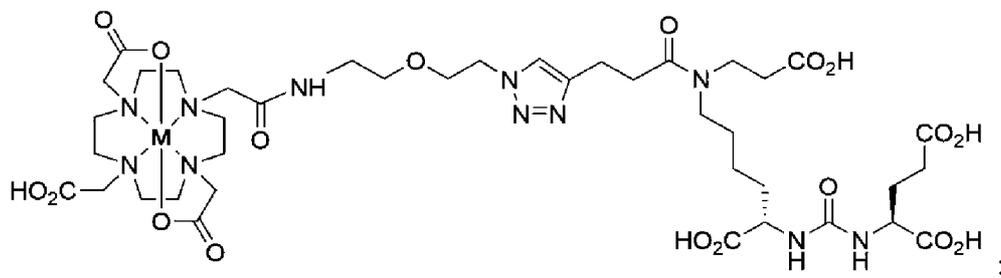
(2)



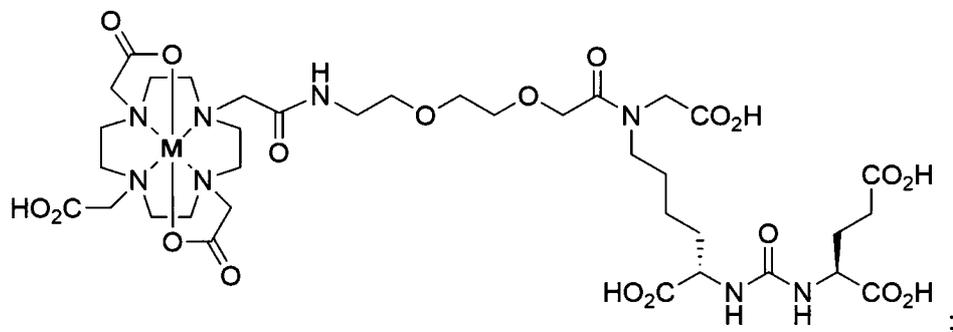
(3)



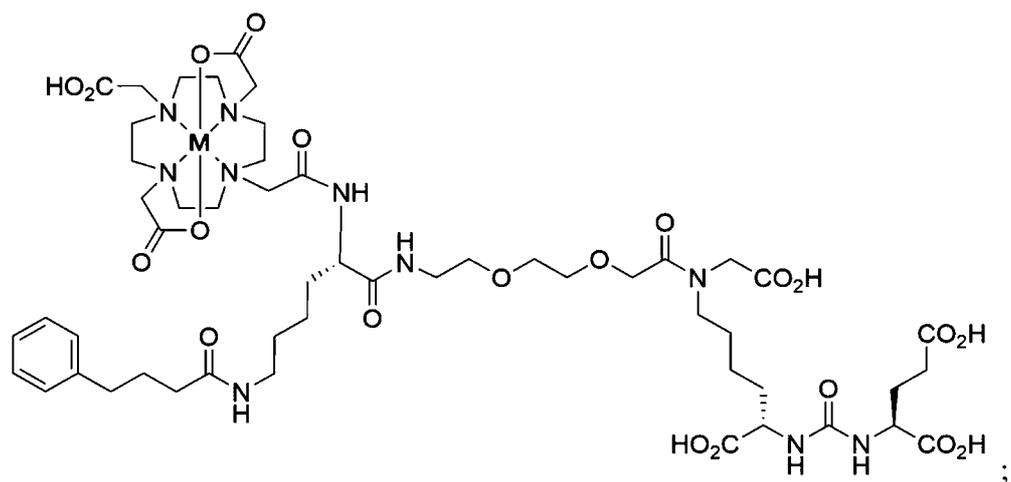
(4)



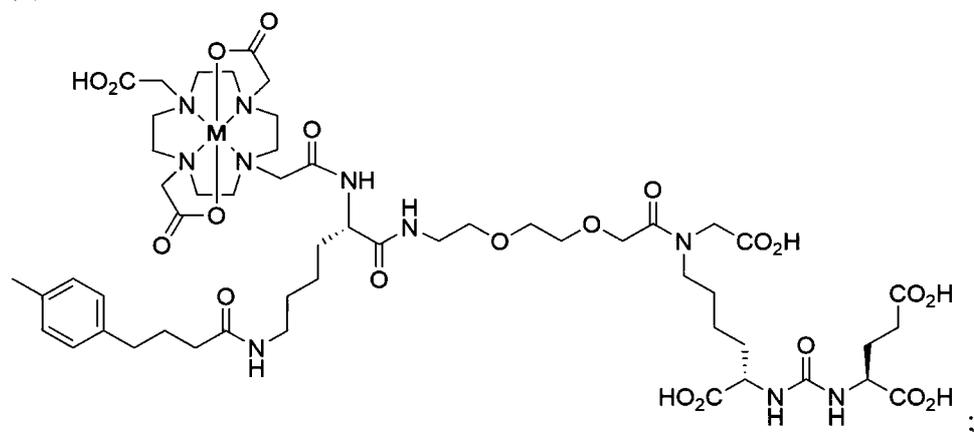
(5)



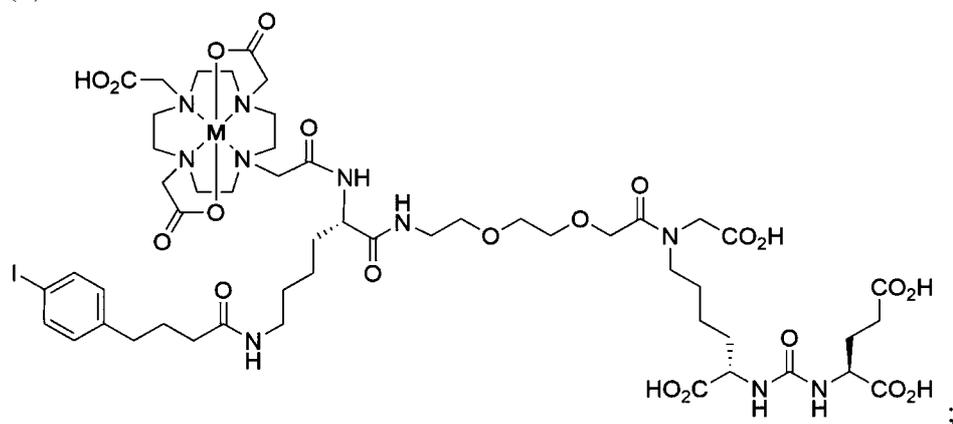
(6)



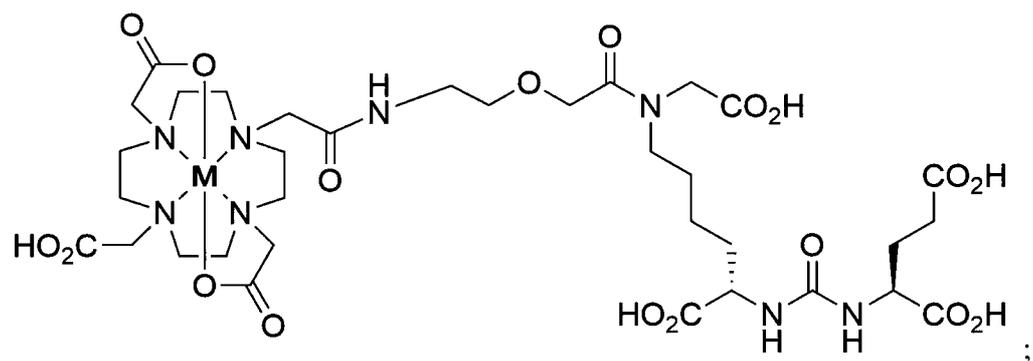
(7)

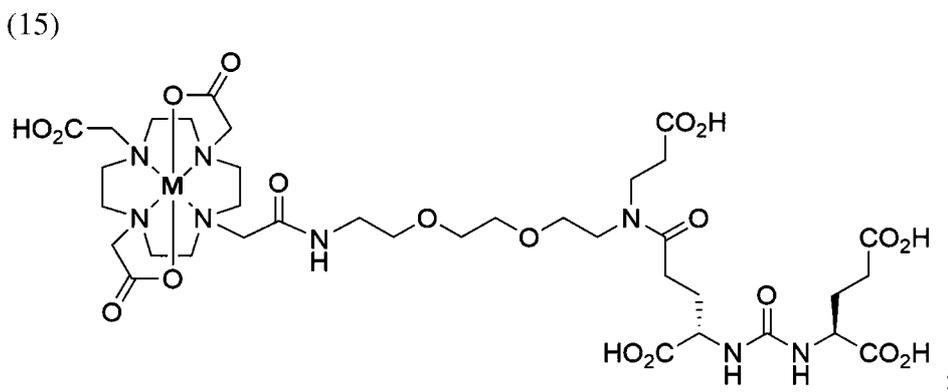
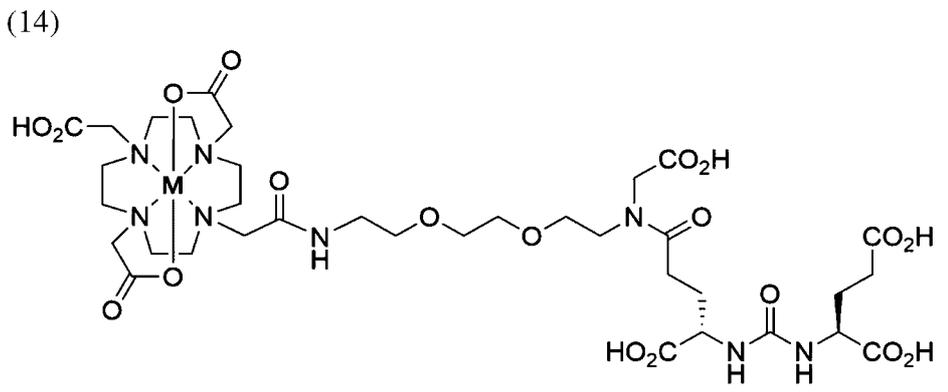
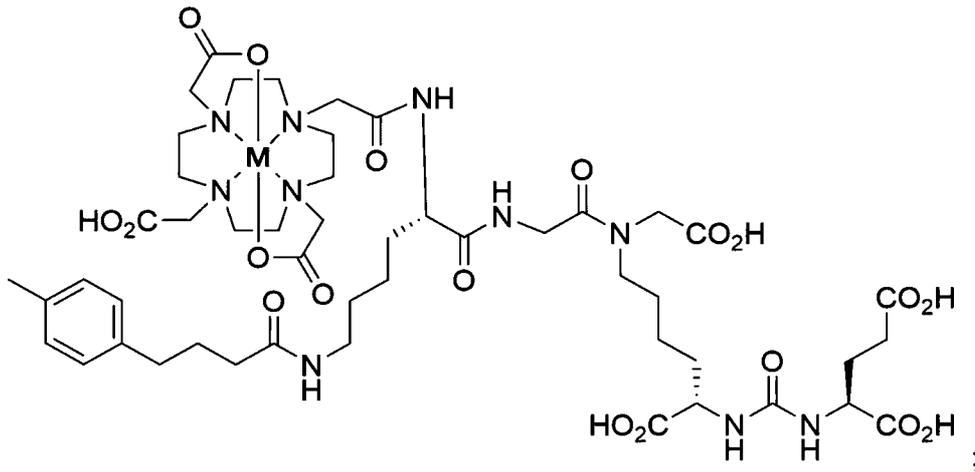


(8)



(9)

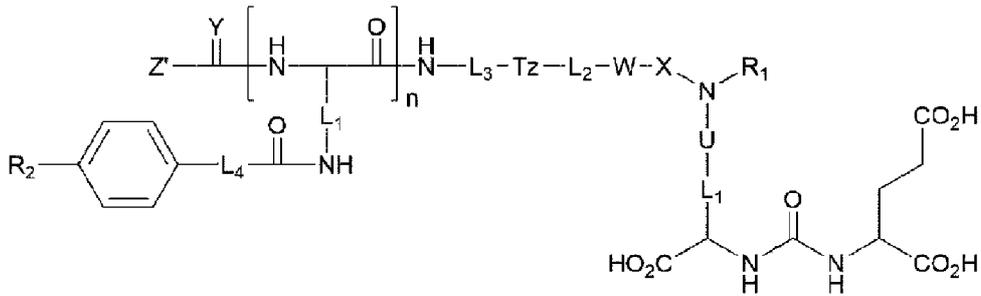




(в указанных выше формулах М является радиоактивным металлом, и радиоактивный металл такой, как определен в пункте 1).

5. Соединение, представленное формулой 2, его стереоизмер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль:

[Формула 2]



В формуле 2,

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~8;

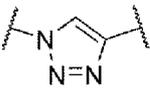
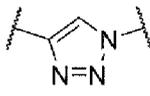
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или $-(CH_2)_c$ -пиридилом, где c является целым числом 0~3;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~8;

Tz является связью,  или  ;

L_3 является C_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

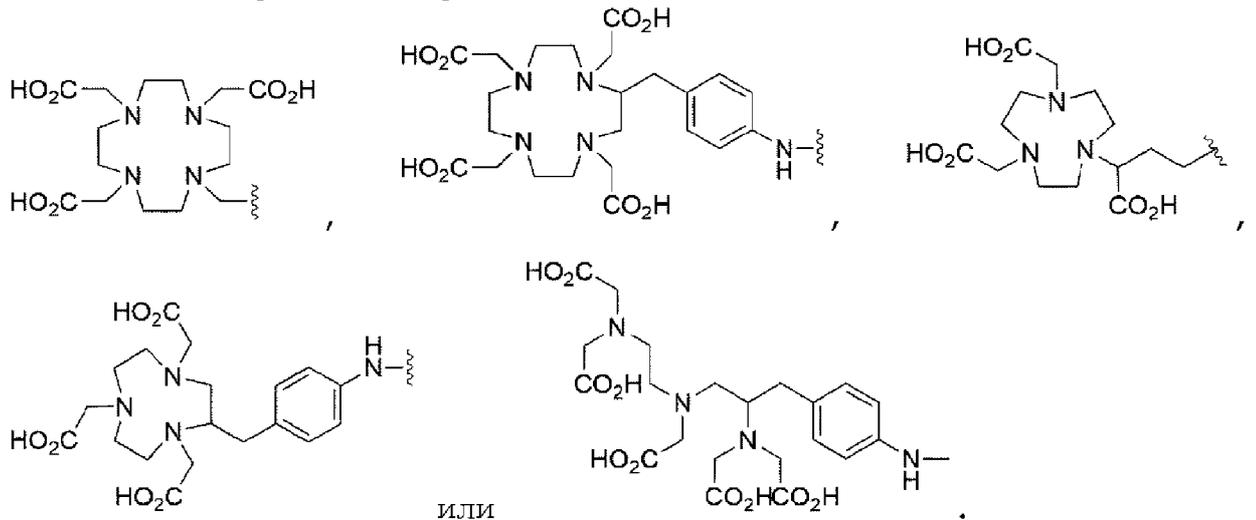
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, и хелатором является



6. Соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 5, где:

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 1~6;

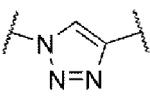
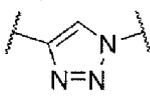
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~4;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или $-(CH_2)_c-$ пиридилом;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~6;

Tz является  или  ;

L_3 является C_{1-10} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

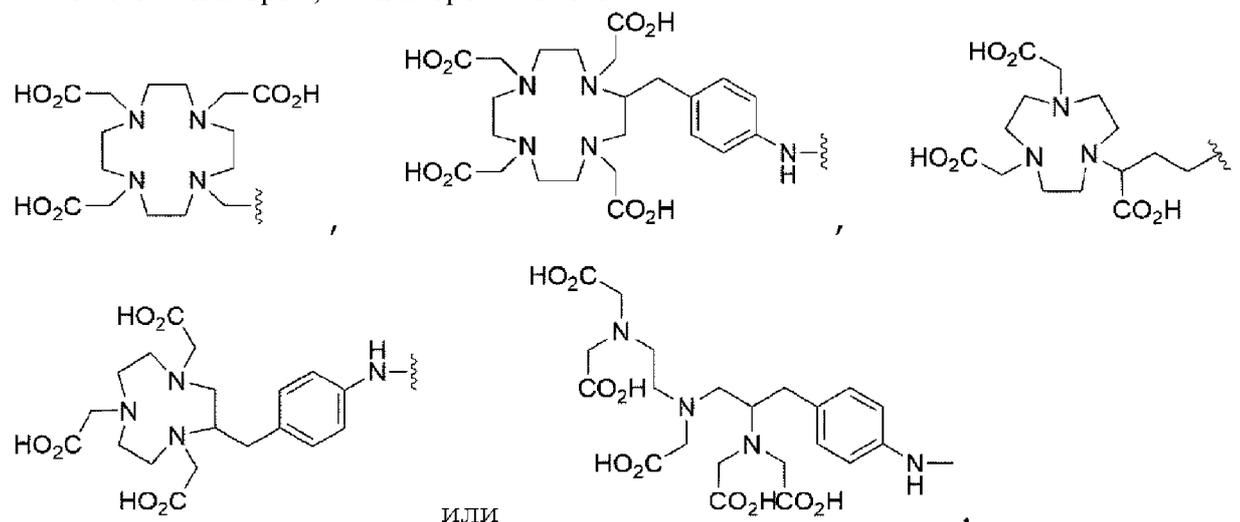
L_4 является $-(CH_2)_3-$;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, C_{1-3} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом или серой;

Z' является хелатором, и хелатором является



7. Соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 5, где:

L_1 является $-(CH_2)_a-$, где a является целым числом 2~4;

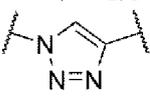
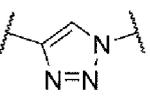
U является связью или $-C(O)-$;

R_1 является водородом или $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~2;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью или $-NA_1-$ и A_1 является водородом или пиридилом;

L_2 является связью или $-(CH_2)_d-$, где d является целым числом 1~2;

Tz является связью,  или  ;

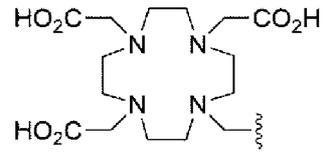
L_3 является C_{1-8} прямым алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

L_4 является $-(CH_2)_3-$;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, метилом или галогеном;

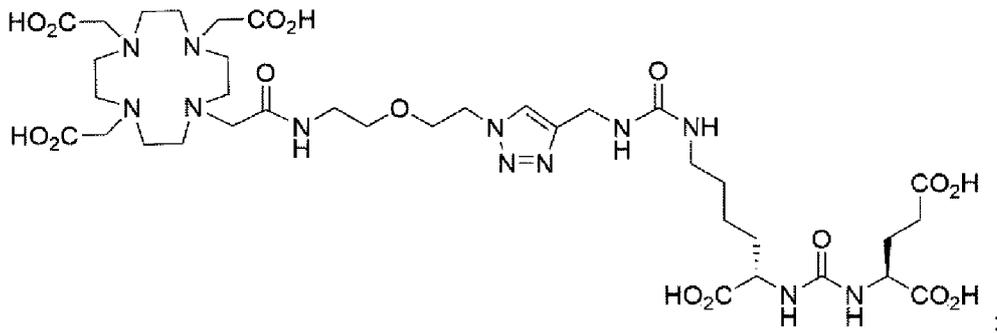
Y является кислородом;



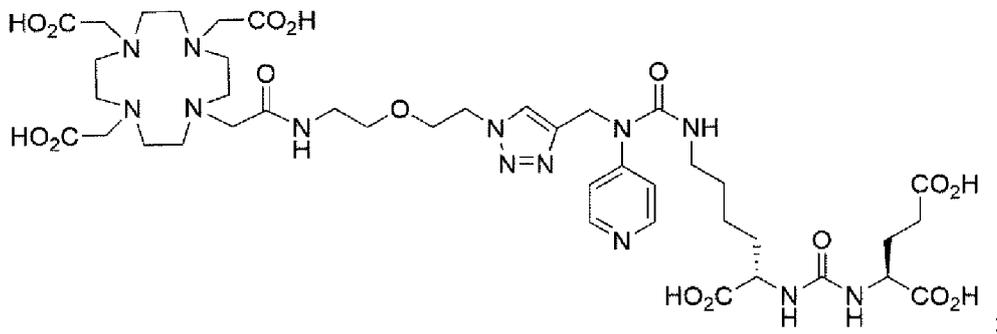
Z' является хелатором, и хелатором является

8. Соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 5, где соединение, представленное формулой 2, выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

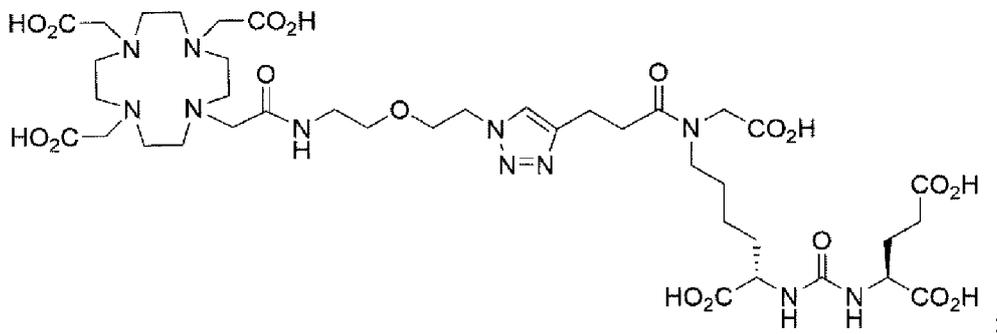
(1)



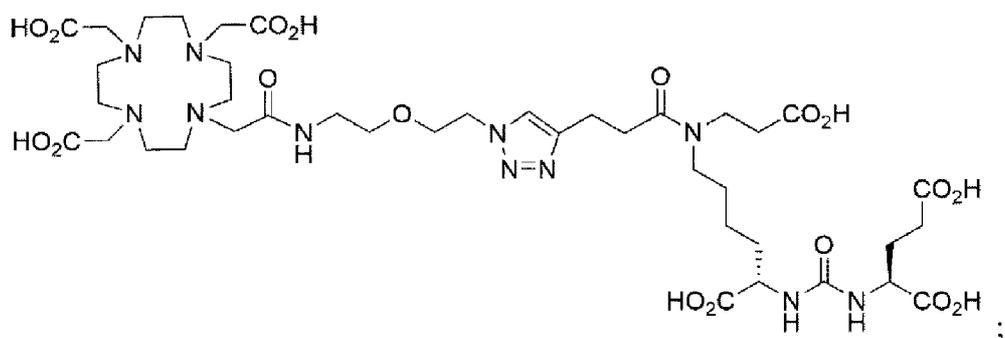
(2)



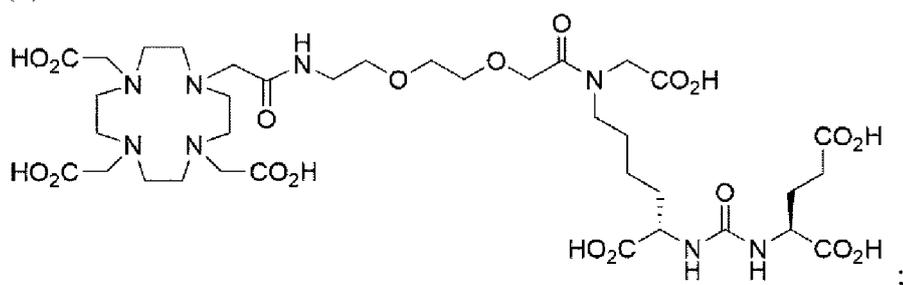
(3)



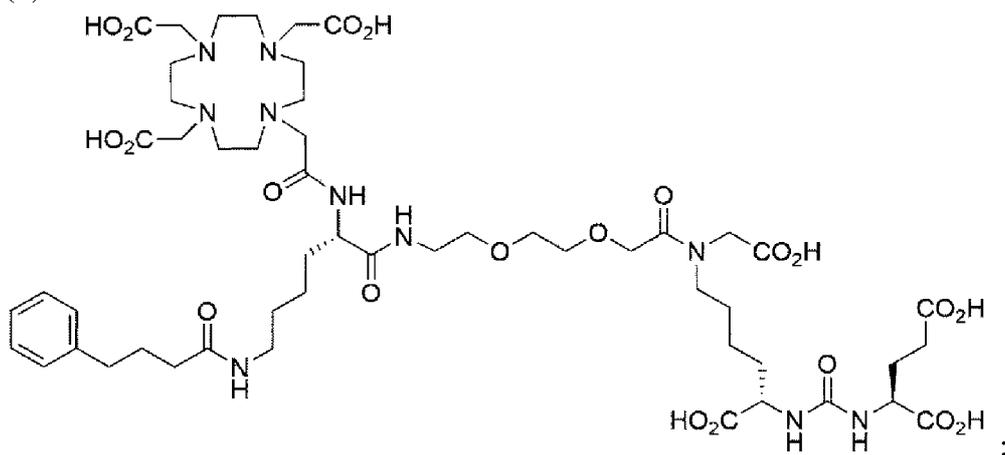
(4)



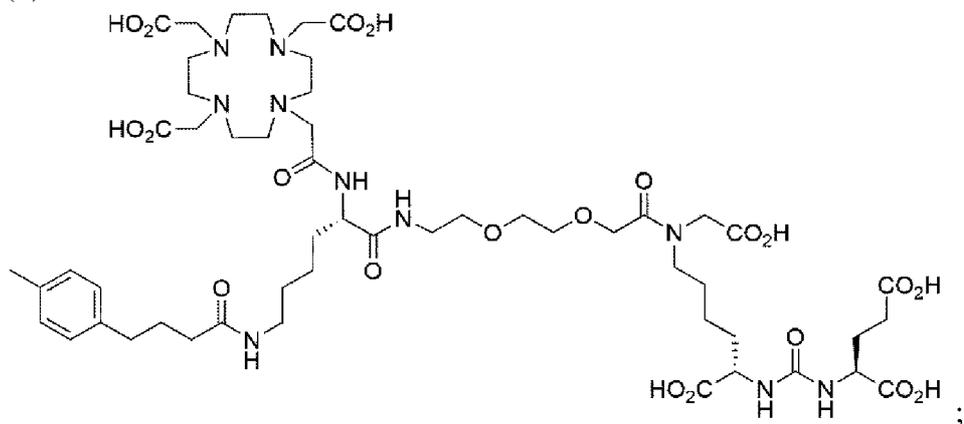
(5)



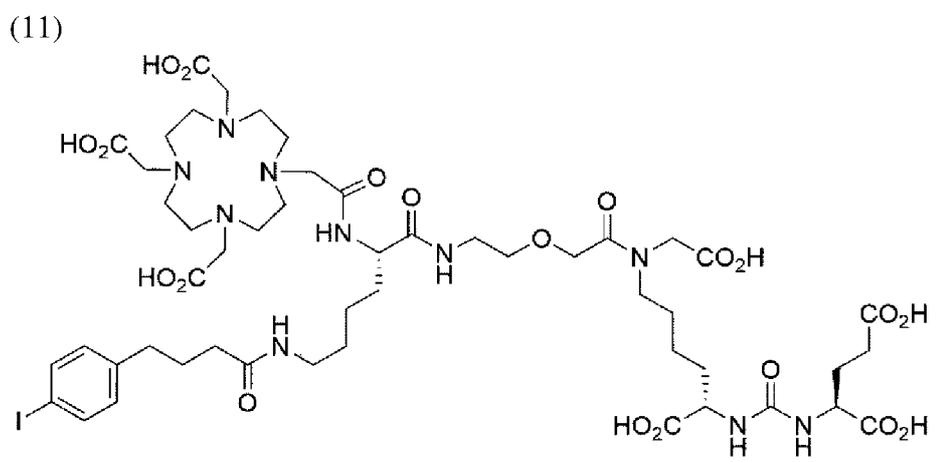
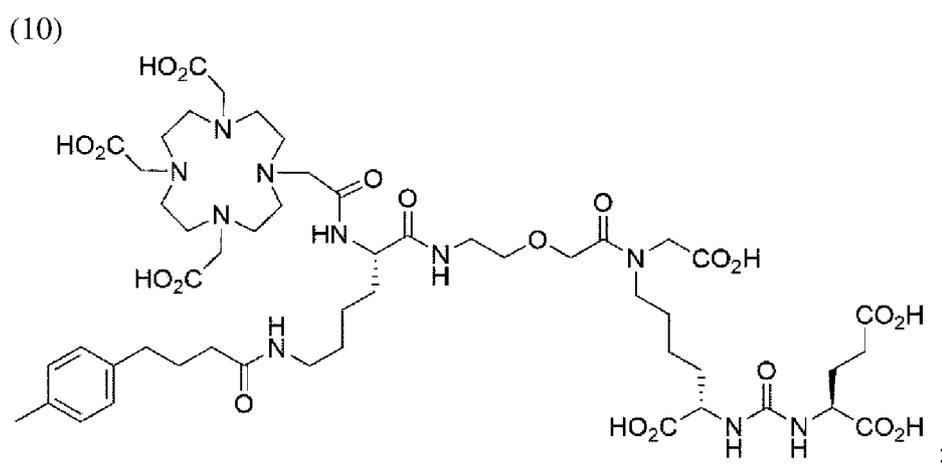
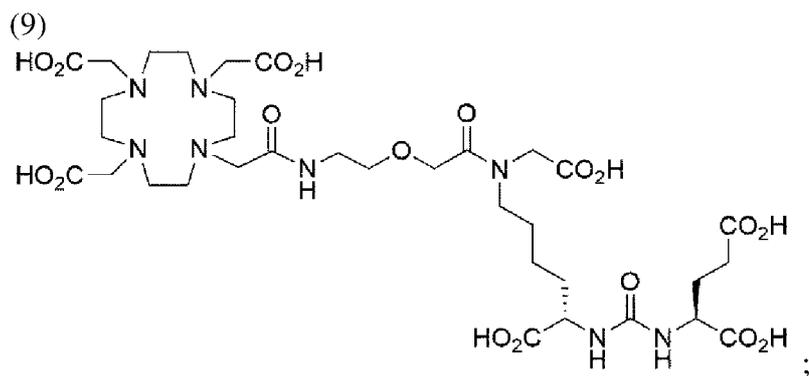
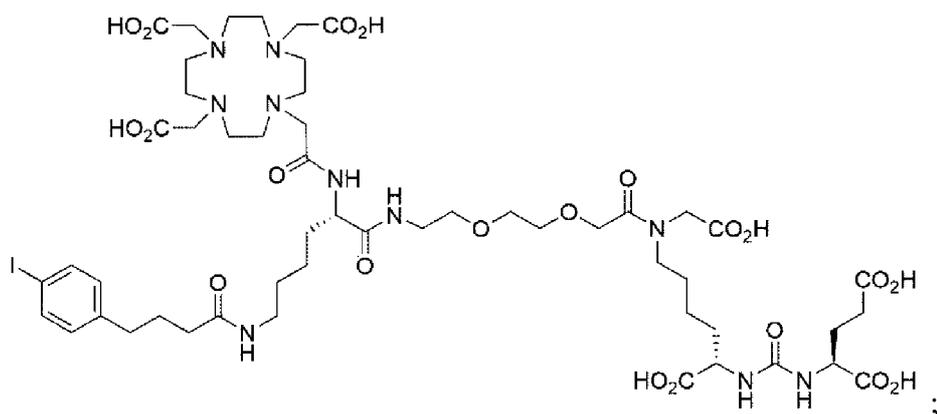
(6)



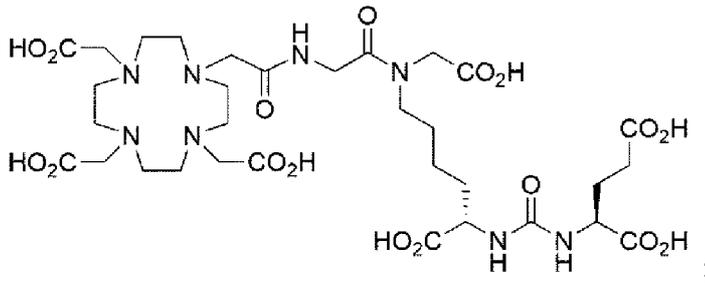
(7)



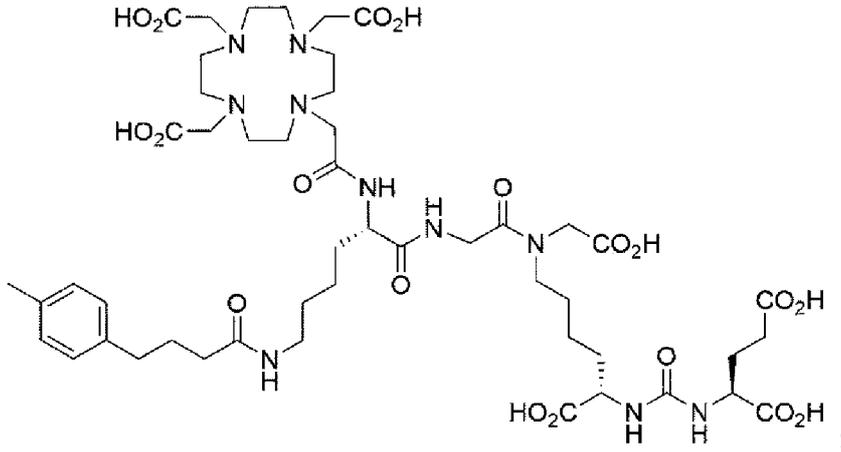
(8)



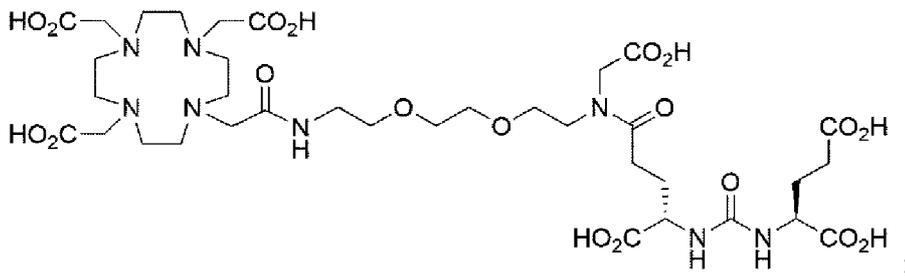
(12)



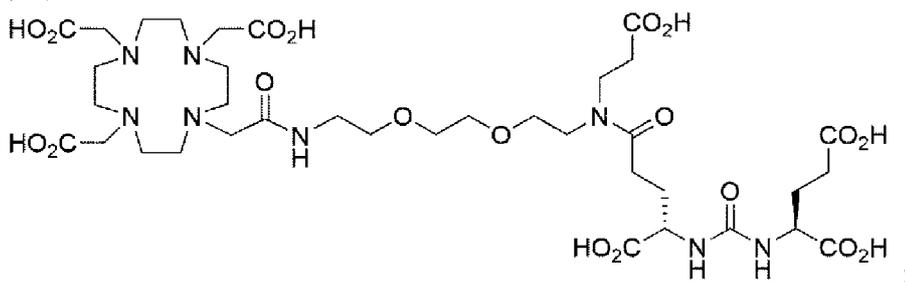
(13)



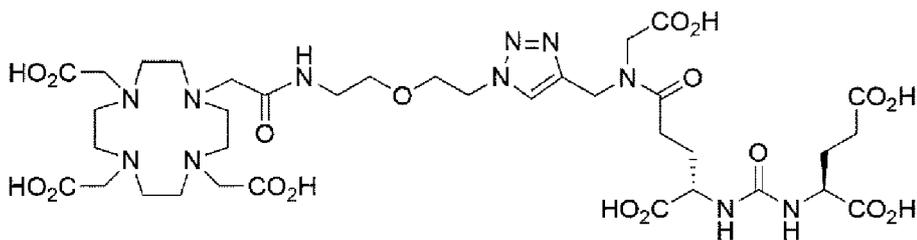
(14)



(15)



(16)



9. Композиция для диагностики рака простаты, содержащая соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль по пункту 1 в

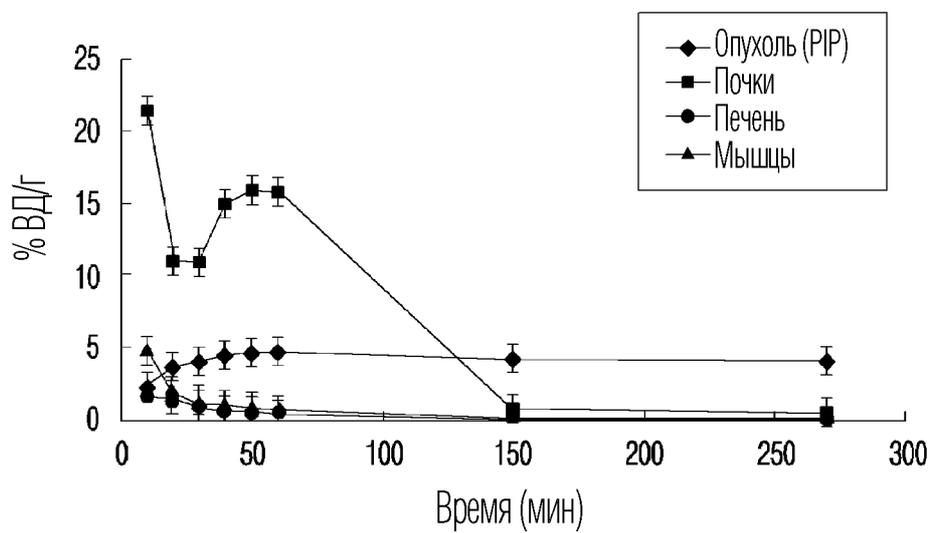
качестве активного ингредиента.

10. Композиция для диагностики рака простаты по пункту 9, где композиция диагностирует рак простаты через селективное связывание соединения с ПСМА (простатическим специфическим мембранным антигеном), сверхэкспрессируемым в клетках рака простаты.

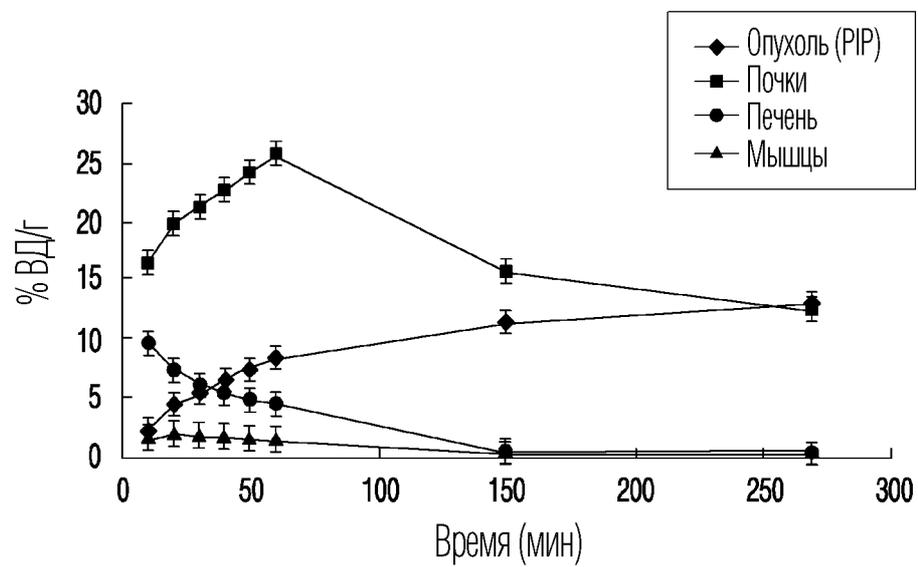
11. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака простаты, содержащая соединение, его стереоизомер, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль по пункту 1 в качестве активного ингредиента.

1/4

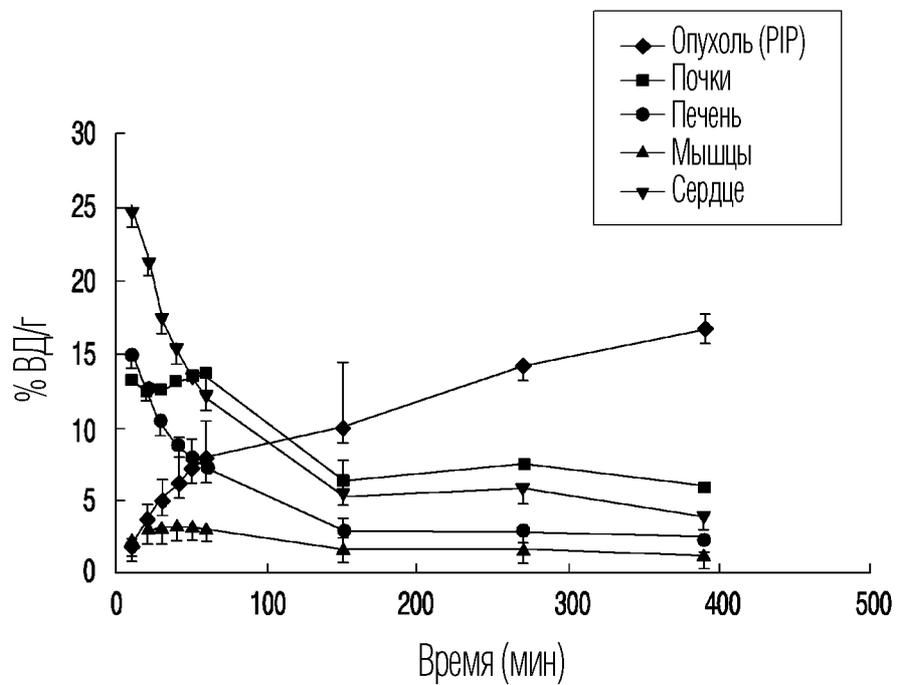
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4

