

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041468

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.27

(21) Номер заявки
202092333

(22) Дата подачи заявки
2019.03.29

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПСМА-ТАРГЕТНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

(31) 10-2018-0037226

(32) 2018.03.30

(33) KR

(43) 2021.01.21

(86) PCT/KR2019/003716

(87) WO 2019/190266 2019.10.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФБЮЧЕРКЕМ КО., ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:
Чи Дае Йоон, Ли Биоунг Се, Чу Со
Йоунг, Дзеонг Хиеон Дзин, Ким Мин
Хван (KR)

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

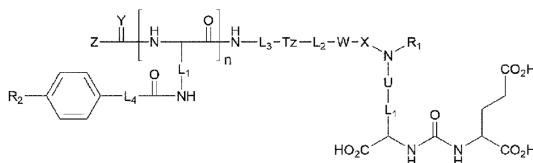
(56) WO-A1-2017165473
US-A1-20170081298

KUMAR, A. et al.: "Design of a Small-Molecule Drug Conjugate for Prostate Cancer Targeted Theranostics", Bioconjugate Chemistry, 2016, vol. 27, p. 1681-1689, see abstract, compound 11 and formula 2

PILLAI, M.R.A. et al.: "Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer", Nuclear Medicine and Biology, 2016, vol. 43, p. 692-720, see abstract and fig. 18(a)

BANERJEE, S.R. et al.: "Effect of chelators on the pharmacokinetics of 99mTc-labeled imaging agents for the prostate-specific membrane antigen (PSMA)", Journal of Medicinal Chemistry, 2013, vol. 56, p. 6108-6121, see abstract and fig. 1

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для диагностики и лечения рака простаты, способной направленно воздействовать на ПСМА, и соединение формулы 1, 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 1

B1

041468

041468

B1

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 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.

[¹⁸F]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 [¹⁸F]FDG невелико. Холин является материалом, используемым для биосинтеза фосфатидилхолина, который необходим для образования клеточных мембран, и [¹¹C]холин и [¹⁸P]фторхолин известны как более подходящие для диагностики рака простаты, чем [¹⁸F]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 мин), 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 ⁶⁸Ga-меченное ГМЛ соединение также может применяться в качестве ПЭТ радиофармацевтического средства для диагностики рака простаты.

В случае ⁶⁸Ga-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 ⁶⁸Ga-ПСМА-617, ⁶⁸Ga-меченого соединения, продолжается клиническое исследование, в котором ¹⁷⁷Lu-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 ²²³Ra-RaCl₂ (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 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 или его фармацевтически приемлемой соли.

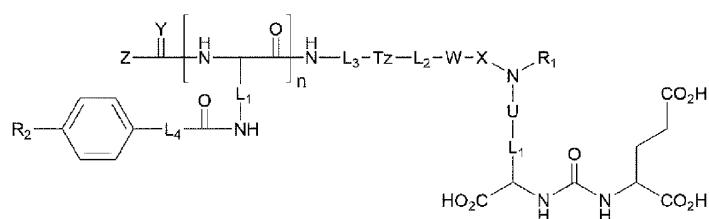
Другим объектом настоящего изобретения является получение композиции для диагностики рака простаты, содержащей соединение в качестве активного ингредиента.

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 применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для диагностики рака простаты.

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

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



Формула 1

В формуле 1

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

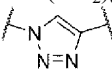
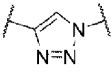
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

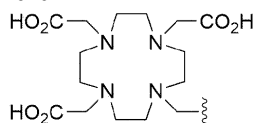
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

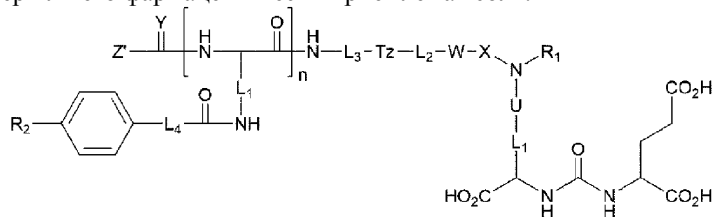
R_2 является водородом, C_{1-5} прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом;

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



В другом аспекте настоящего изобретения представлено соединение, представленное формулой 2 ниже, его стереоизомер 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 $-L_5-CO_2H$, где L_5 является $-(CH_2)_b-$, где b является целым числом 1~6;

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

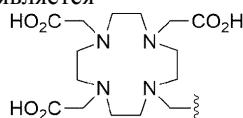
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

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

Y является кислородом;

Z' является хелатором, и хелатором является



В другом аспекте настоящего изобретения представлена композиция для диагностики рака простаты, содержащая эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые разбавитель или эксципиент.

В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака простаты, содержащая эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые разбавитель или эксципиент.

В другом аспекте настоящего изобретения представлено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для диагностики рака простаты.

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

Полезный эффект

В соединения, представленные в одном аспекте настоящего изобретения, вводят карбоновую кислоту, связанную с лизином из глутаминовой кислоты-мочевина-лизина (ГМЛ), с образованием сильного взаимодействия соляного мостика с аргининовым пэччем 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 фиг. 1 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 270 мин после введения $[^{68}\text{Ga}]1e$.

На фиг. 2 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 270 мин после введения $[^{68}\text{Ga}]1g$.

На фиг. 3 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 390 мин после введения $[^{68}\text{Ga}]1h$.

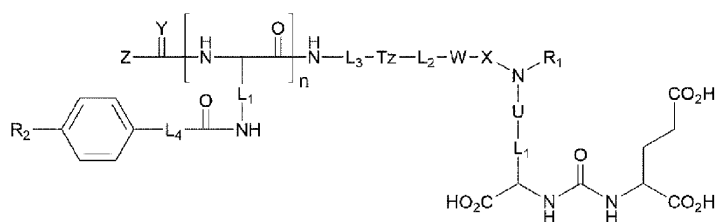
На фиг. 4 представлен график, показывающий результаты количественного анализа изображений микроПЭТ/КТ, полученных через 390 мин после введения $[^{68}\text{Ga}]1k$.

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 представлена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака, содержащая соединение, представленное формулой 1 ниже, его стереоизомер 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;

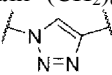
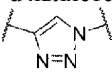
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

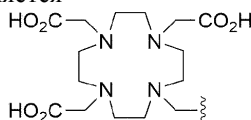
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

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

Y является кислородом;

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



В другом аспекте настоящего изобретения

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

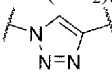
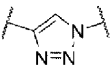
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

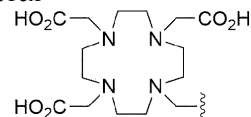
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 2~4;

n является целым числом 0~1;

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

Y является кислородом;

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



В другом аспекте настоящего изобретения,

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

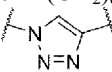
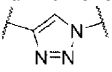
U является связью или $-C(O)-$;

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 $-NA_1-$, 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_{1-12} прямым или разветвленным алкиленом, где один или более атомов углерода в ал-

килене может быть заменен атомами кислорода;

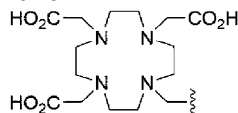
L_4 является $-(CH_2)_3-$;

n является целым числом 0~1;

R_2 является водородом, метилом или галогеном;

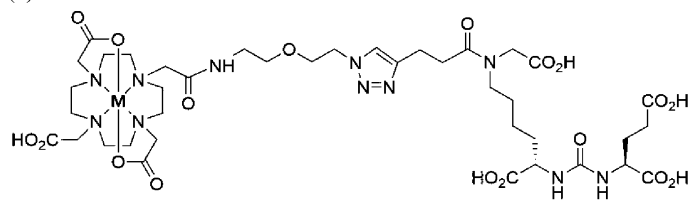
Y является кислородом;

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

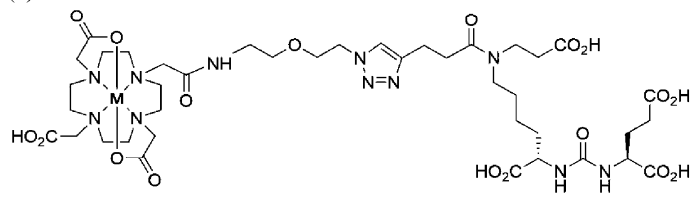


В другом аспекте настоящего изобретения соединением, представленным формулой 1, может быть любое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

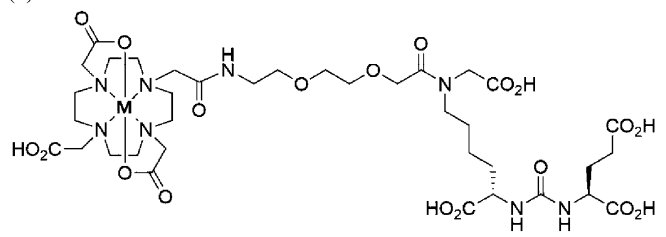
(3)



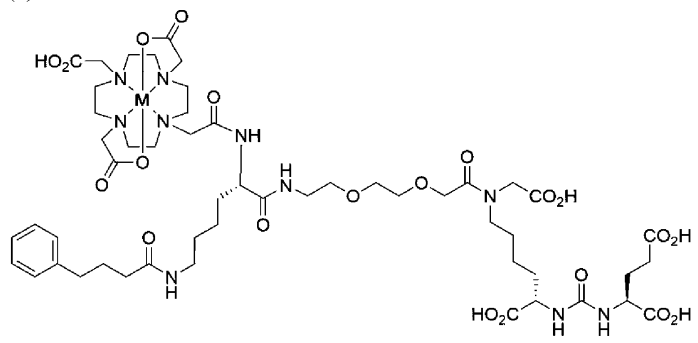
(4)



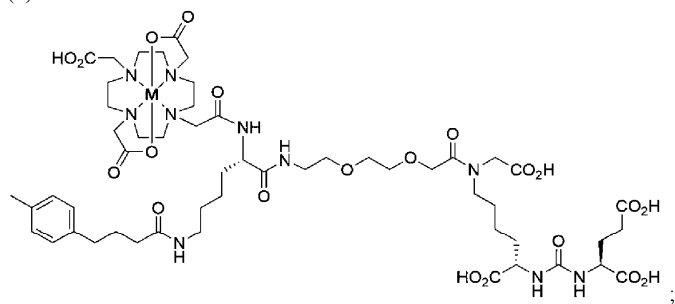
(5)



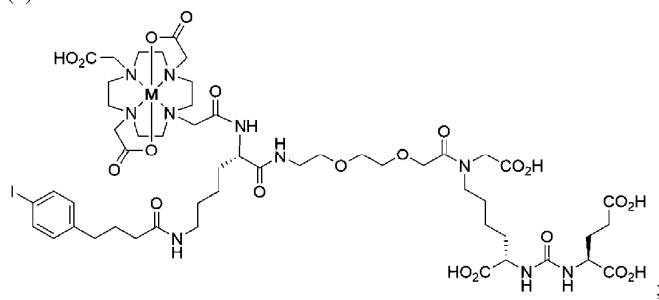
(6)



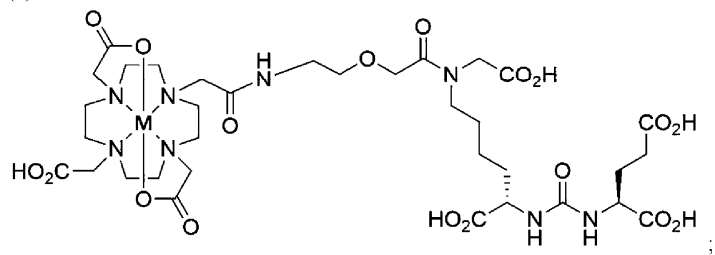
(7)



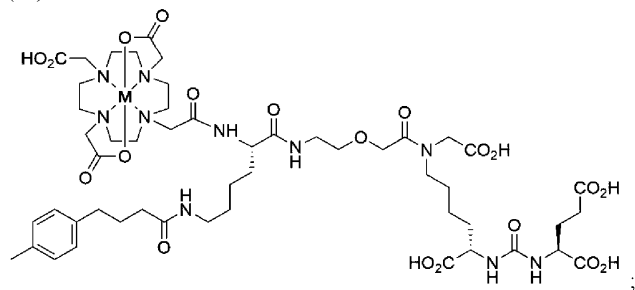
(8)



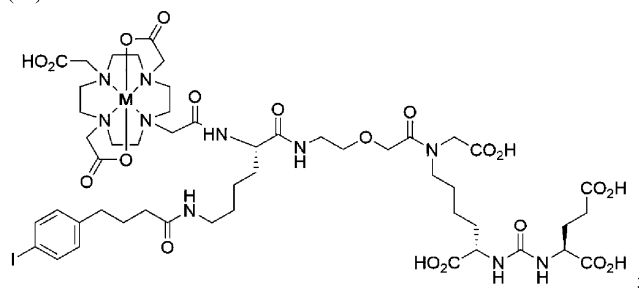
(9)



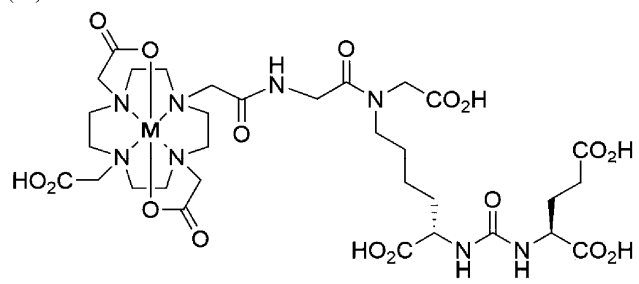
(10)



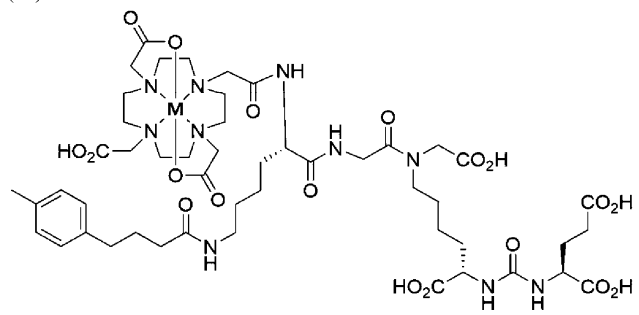
(11)



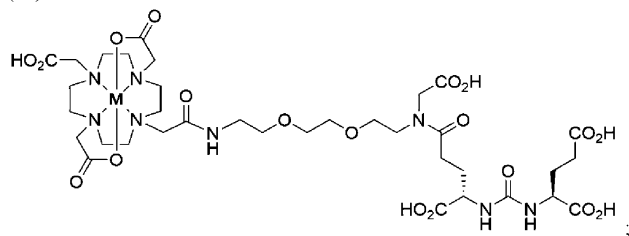
(12)



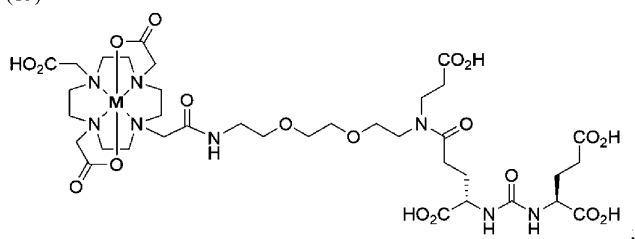
(13)



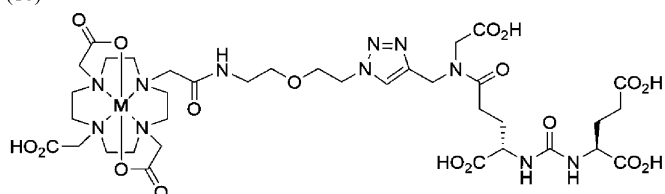
(14)



(15)



(16)



где в указанных выше формулах М является радиоактивным металлом, и радиоактивный металл такой, как определен в формуле 1.

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

The diagram shows a macrocyclic ligand with four nitrogen atoms (N) arranged in a square-like ring. Two of the nitrogens are substituted with carboxylic acid groups (HO₂C-), and the other two are substituted with a carboxylic acid group (CO₂H) and a wavy line representing a polymer chain.

OC(=O)CN1CCN(CC1)CCN(CC2CCN(CC2)C(=O)O)CC3CCN(CC3)C(=O)O

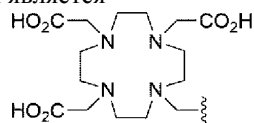
L_4 является $-(CH_2)_3-$;

p является целым числом 0~1;

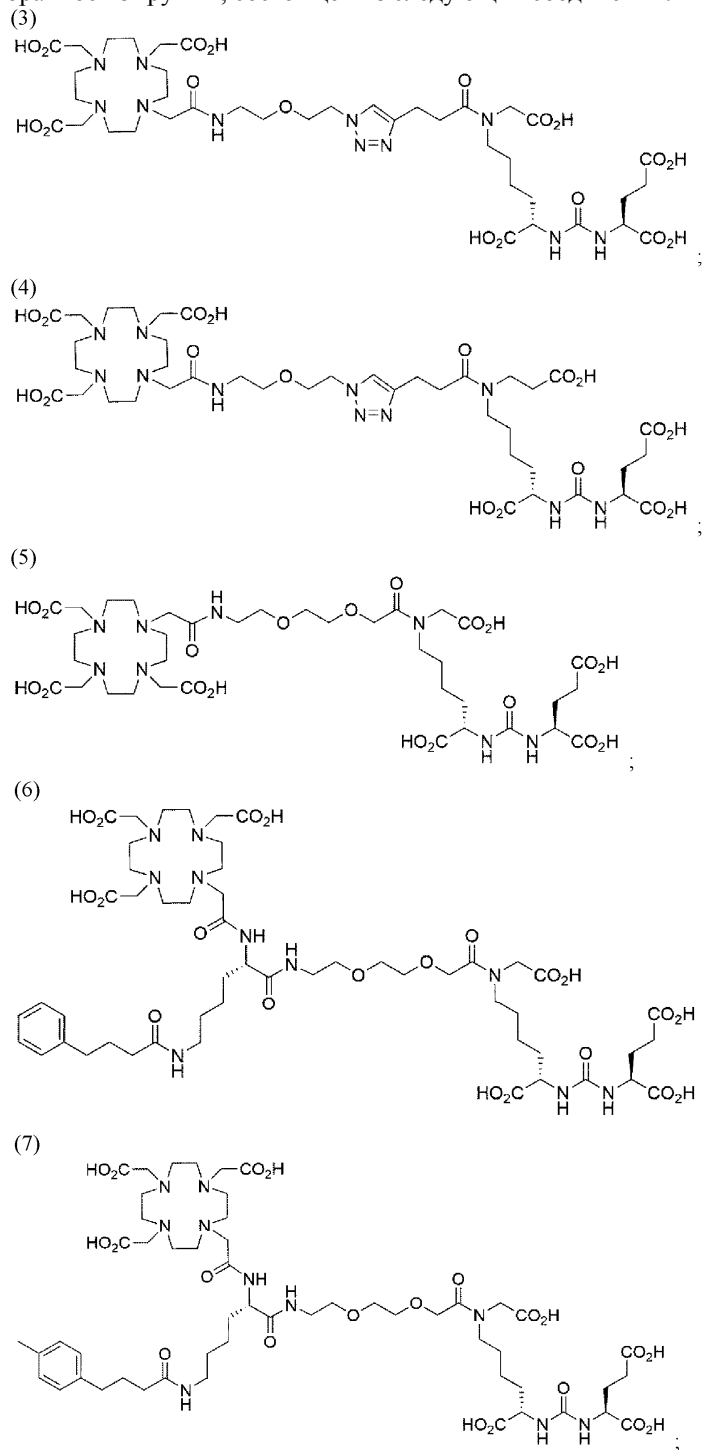
R_2 является водородом, метилом или галогеном;

Y является кислородом;

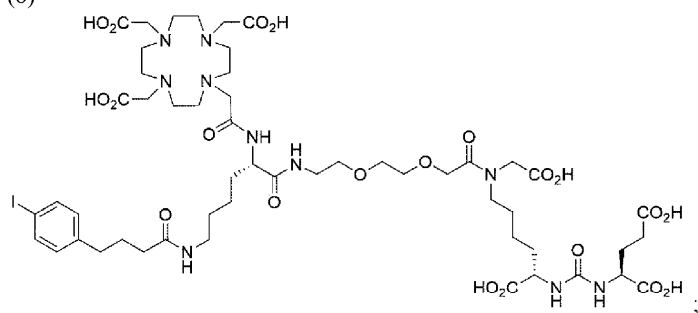
Z' является хелатором, и хелатором является



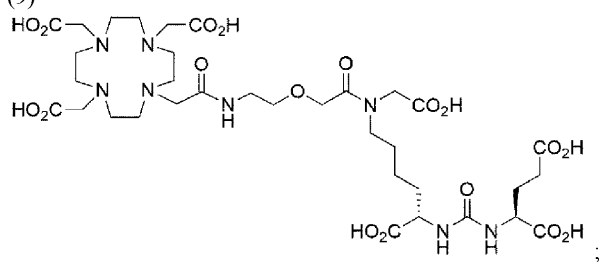
В другом аспекте настоящего изобретения соединением, представленным формулой 2, может быть любое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



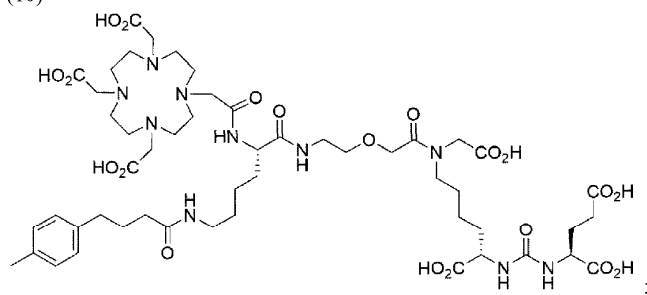
(8)



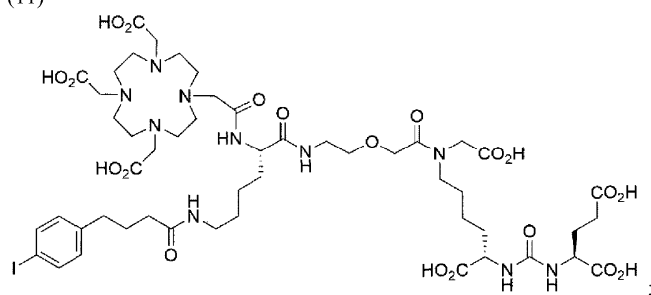
(9)



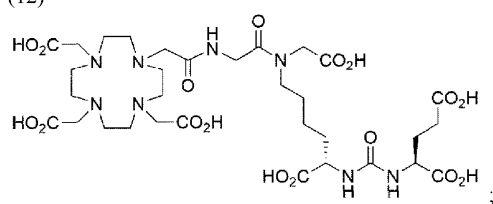
(10)



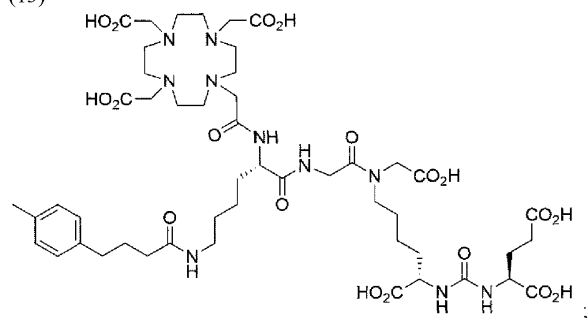
(11)

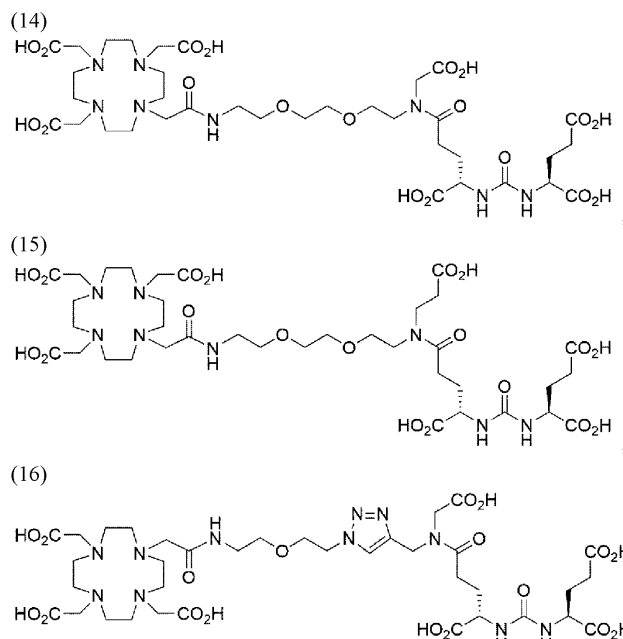


(12)



(13)





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 алканоеат, гидроксикарбоксилат, 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, ксилосулфонатом, фенилацетатом, фенилпропионатом, фенилбутилатом, цитратом, лактатом, гидроксibuтилатом, гликолятом, малатом, тартратом, метансульфонатом, пропансульфонатом, нафталин-1-сульфонатом, нафталин-2-сульфонатом и миндалеатом.

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, метилхлорид 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, оптический изомер, возможно полученные из них.

В другом аспекте настоящего изобретения, в настоящем изобретении представлена композиция для диагностики рака простаты, содержащая эффективное количество соединения, представленного формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и

фармацевтически приемлемые разбавитель или эксципиент.

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 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые разбавитель или эксципиент.

Соединение, представленное формулой 1, и его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перорально или парентерально и использованы в общих формах фармацевтического состава. Т.е. 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.

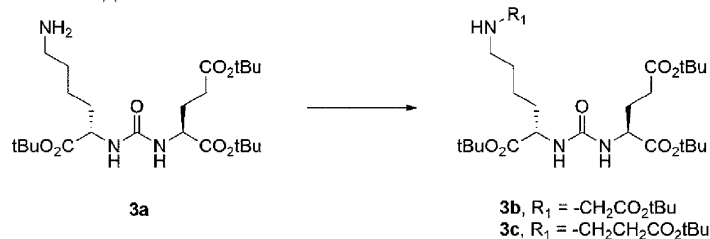
Составы для перорального введения представлены таблетками, пилюлями, твердыми/мягкими капсулами, растворами, суспензиями, эмульсиями, сиропами, гранулами, эликсирами и пастилками и т.д. Эти составы могут включать разбавители (например, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу и/или глицин) 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 ч 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, CDCl_3) 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);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 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;

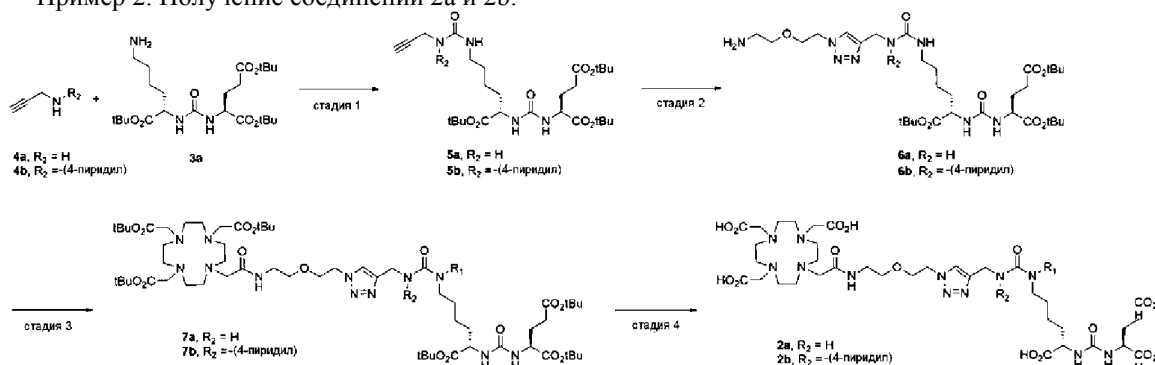
МС (ИЭР) m/z 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение соединения 3с.

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

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 2. Получение соединений 2а и 2b.



Стадия 1. Получение соединения 5а.

Трифосген (107 мг, 0,36 ммоль) растворяют в ацетонитриле (5,0 мл), туда медленно добавляют соединение 3а (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 мин. Туда добавляют пропагиламин (4а, 0,072 мл, 1,13 ммоль) при 0°C. Через 15 мин смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, 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 5а (492 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 мин. Туда медленно добавляют соединение 3а (886 мг, 1,82 ммоль), растворенное в ацетонитриле (10 мл), при 0°C, туда добавляют диизопропилэтиламин (0,324 мл, 1,82 ммоль). Через 15 мин смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. 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 (дд, 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 6а.

Соединение 5а (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 ч. Реагент фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке с NH силикагелем (2% метанол/дихлорметан) с получением соединения 6а (0,45 г, 46%).

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

Стадия 2. Получение соединения 6.

Соединение 6b (450 мг, 42%) получают по методике, описанной для получения соединения 6а, 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 7а.

ДОТА-трис(tBu) 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 мин. Туда добавляют соединение 6а (0,45 г, 0,64 ммоль), растворенное в дихлорметане (5 мл), затем перемешивают в течение 1 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (20 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (20 мл $\times$ 2). Органический растворитель концентрируют при пониженном давлении, и концентрат разделяют хроматографией на колонке (4% метанол/дихлорметан) с получением соединения 7а (0,32 г, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,45-1,50 (м, 6H), 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 7а, за исключением того, что применяют ДОТА-трис(tBu) 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, 6H), 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 2а.

Соединение 7а (300 мг, 0,24 ммоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (6 мл), затем перемешивают в течение 5 ч. 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 2а (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

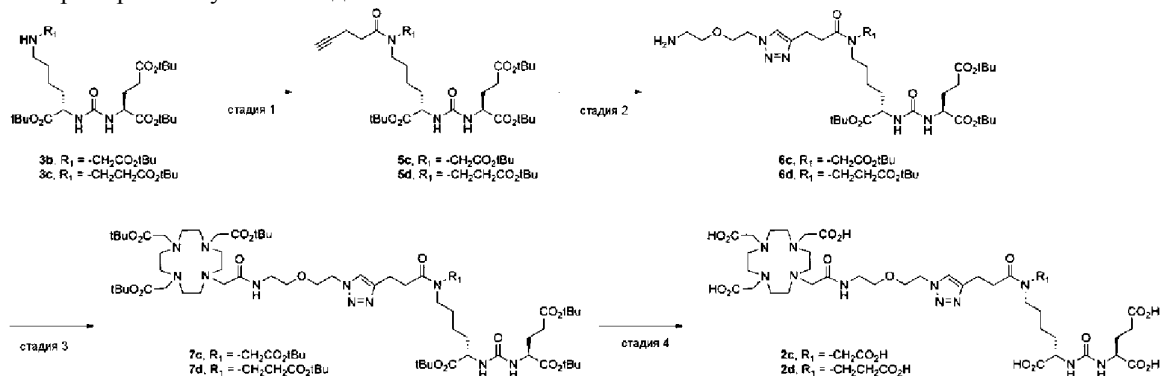
Стадия 4. Получение соединения 2b.

Соединение 2b (10 мг, 48%) получают по методике, описанной для получения соединения 2а в виде твердого вещества, за исключением того, что используют соединение 7а (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 2с и 2д.



Стадия 1. Получение соединения 5с.

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 3с (0,5 г, 0,83 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой фильтруют несколько раз и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (30% этилацетат/н-гексан) с получением соединения 5с (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 5с, за исключением того, что используют 4-пентаеновую кислоту (32 мг, 0,32 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (74 мг, 0,36 ммоль) и соединение 3с (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 6с.

Соединение 5с (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 ч. Реагент фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке с NH силикагелем (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения 6с (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 6с, 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 7с.

DOTA-трис(tBu) эфир (84 мг, 0,015 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОВт, 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 мин. Туда добавляют соединение 6с (100 мг, 0,12 ммоль), растворенное в дихлорметане (2 мл), затем перемешивают в течение 1 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл×2). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения 7с (95 мг, 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 3. Получение соединения 7d.

Соединение 7d (51 мг, 61%) получают по методике, описанной для получения соединения 7с, за исключением того, что используют DOTA-трис(*t*Bu) 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), диизопропиламин (15,86 μL , 91,07 мкмоль) и соединение 6d (50 мг, 60,5 мкмоль).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Получение соединения 2с.

Соединение 7с (60 мг, 0,044 ммоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (2 мл), затем перемешивают в течение 4 ч. 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 2с (25 мг, 58%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

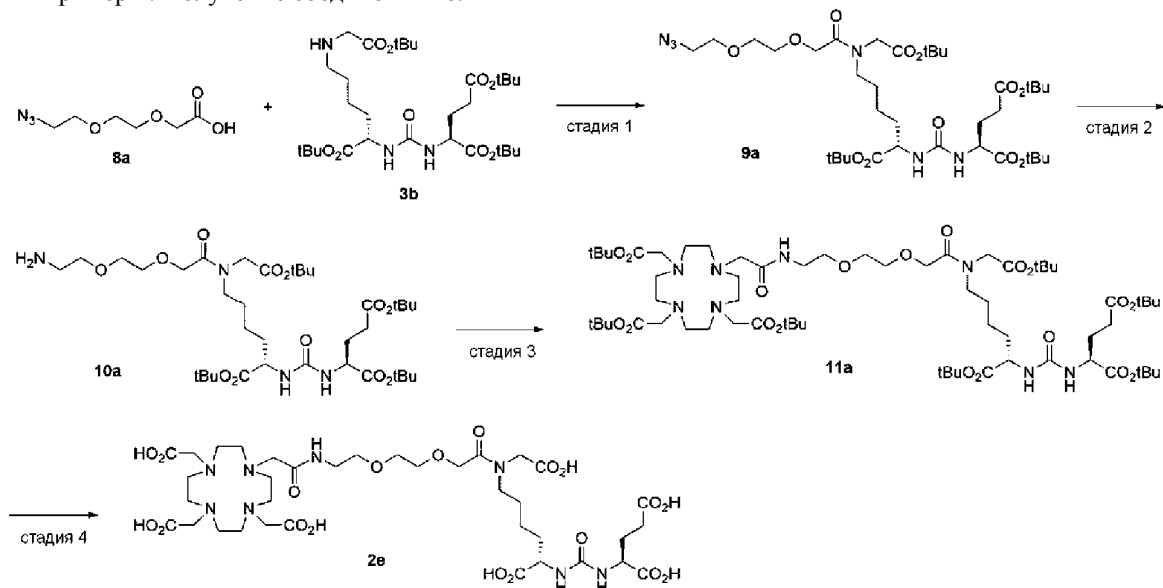
Стадия 4. Получение соединения 2d.

Соединение 2d (19 мг, 66%) получают по методике, описанной для получения соединения 2с 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 2е.



Стадия 1. Получение соединения 9а.

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-(2-азидэтокси)этокси)уксусную кислоту 8а ($\text{N}_3\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$, 226 мг, 1,20 ммоль), затем перемешивают в течение 1 ч. 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 (60% этилацетат/*n*-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 ч 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.

DOTA-трис(*t*Bu) эфир (55 мг, 0,096 ммоль) растворяют в дихлорметане (2,0 мл), туда добавляют гидроксибензотриазол (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 мин. 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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

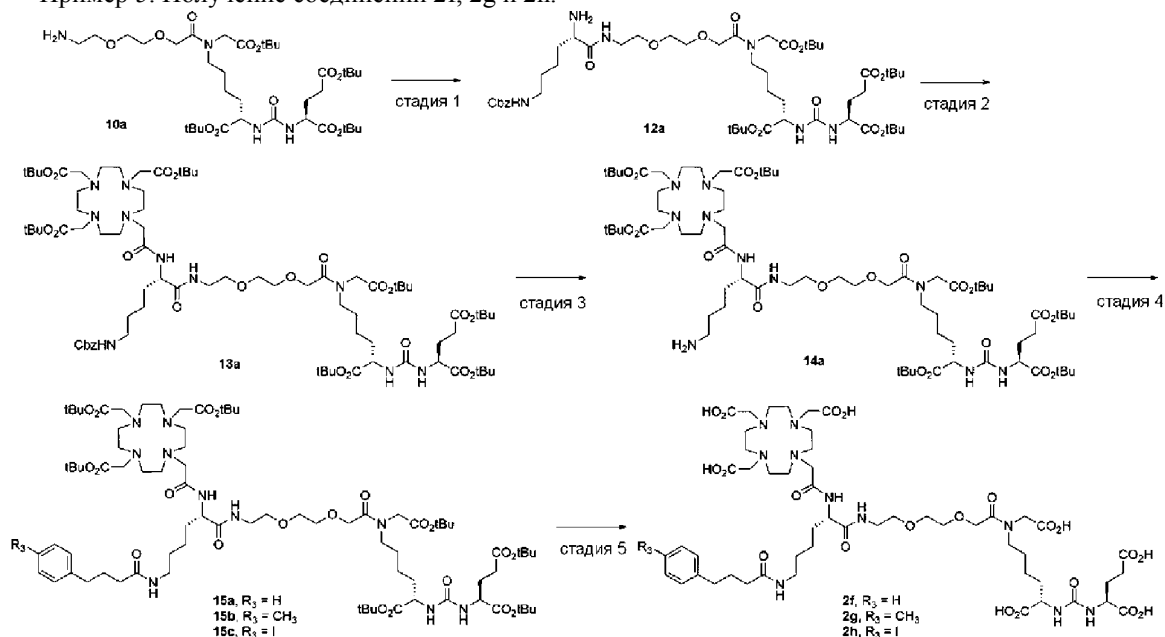
Стадия 4. Получение соединения 2e.

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 ч. 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

гидроксibenзотриазол (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 мин. 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 ч. 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 (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 ч. 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, 10 H), 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 гидроксibenзотриазол (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 мин. 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 ч. 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 (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения 13a (323 мг, 67%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 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 [M+2H]⁺.

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 ч 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-d₄) 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 [M+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 мин. 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 ч. 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 (4% метанол/дихлорметан) с получением соединения 15a (17 мг, 26%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 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 [M+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 14а (76 мг, 0,053 ммоль) синтезированное на стадии 3 выше.

МС (ИЭР) m/z 1590 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Получение соединения 15с.

Соединение 15с (36 мг, 51%) получают по методике, описанной для получения соединения 15а 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 14а (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 15а (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 ч. 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 $[M-H]^-$.

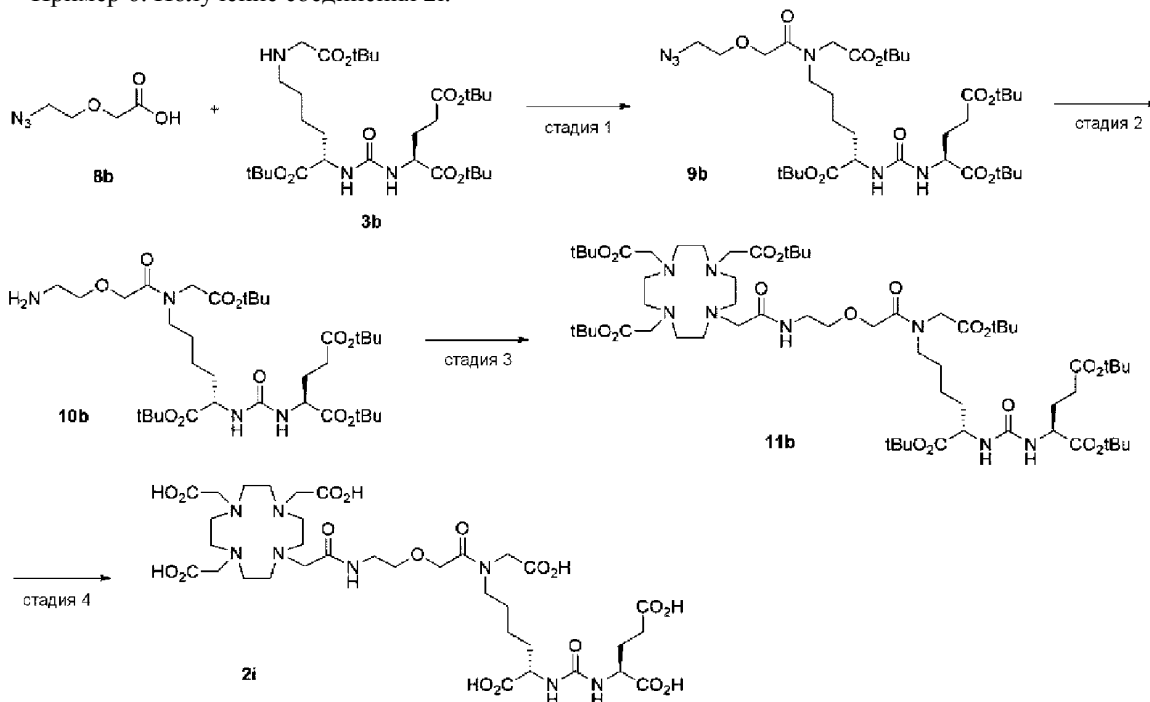
Стадия 5. Получение соединения 2h.

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

1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{COOH}$, 200 мг, 1,38 ммоль), затем перемешивают в течение 1 ч. 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 ч 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.

DOTA-трис(tBu) эфир (82 мг, 0,143 ммоль) растворяют в дихлорметане (2,0 мл), туда добавляют гидроксибензотриазол (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 мин. 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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

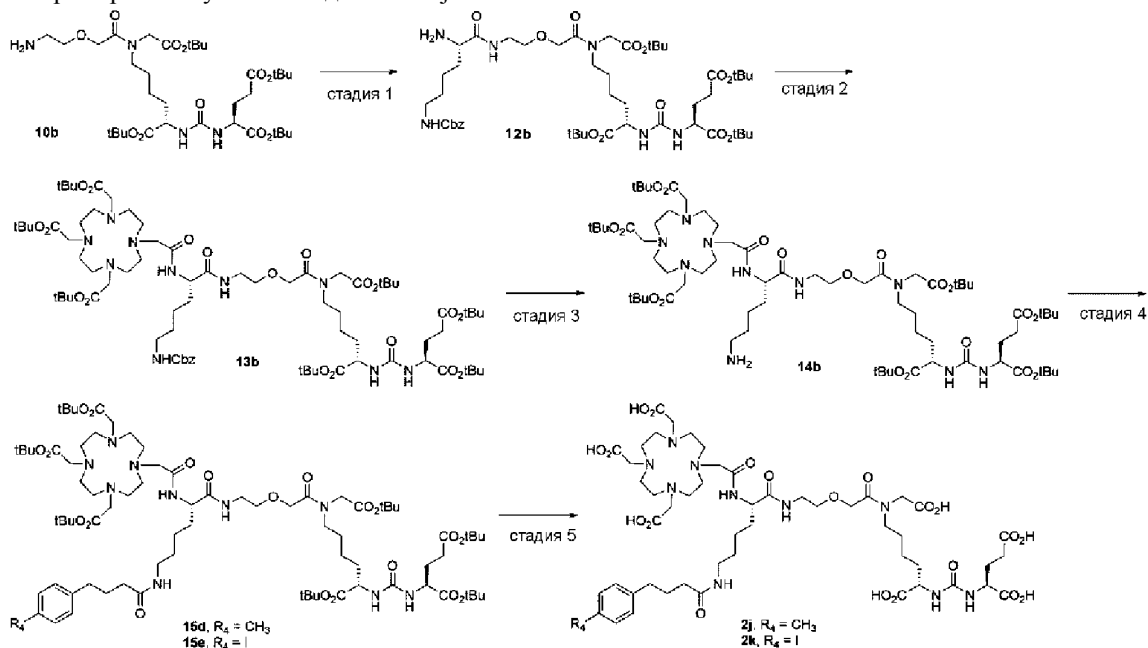
Стадия 4. Получение соединения 2i.

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 ч. 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 (Фмос-Lys(Z)-ОН, 386 мг, 0,768 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют гидроксибензотриазол (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 мин. 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 ч. 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 (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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение соединения 13b.

DOTA-трис(*t*Bu) эфир (271 мг, 0,472 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл), туда добавляют гидроксибензотриазол (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 мин. 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 ч. 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 (3% метанол/дихлорметан) с получением соединения 13b (487 мг, 81%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 ч 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- d_4) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Получение соединения 15d.

4-(p -Толлил)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 мин. 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 ч. 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, 63H), 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 ч. 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 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

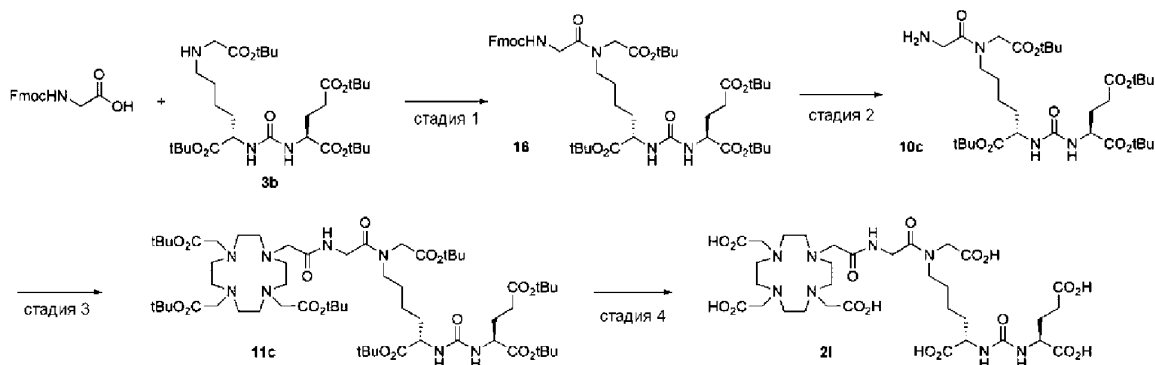
Стадия 5. Получение соединения 2k.

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'-дициклогексилкарбодимид (0,34 г, 1,66 ммоль), затем перемешивают при 0°C в течение 10 мин. 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 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывают дихлорметаном несколько раз и растворитель удаляют при пониженном давлении. Концентрат разделяют хроматографией на колонке (35%-50% этилацетат/н-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 10с.

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 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения 10с (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 11с.

ДОТА-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 мЛ, 91 мкмоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Туда добавляют соединение 10с (30 мг, 45,5 мкмоль), растворенное в дихлорметане, (0,3 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл×3). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения 11с (47,4 мг, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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 [M+H]⁺.

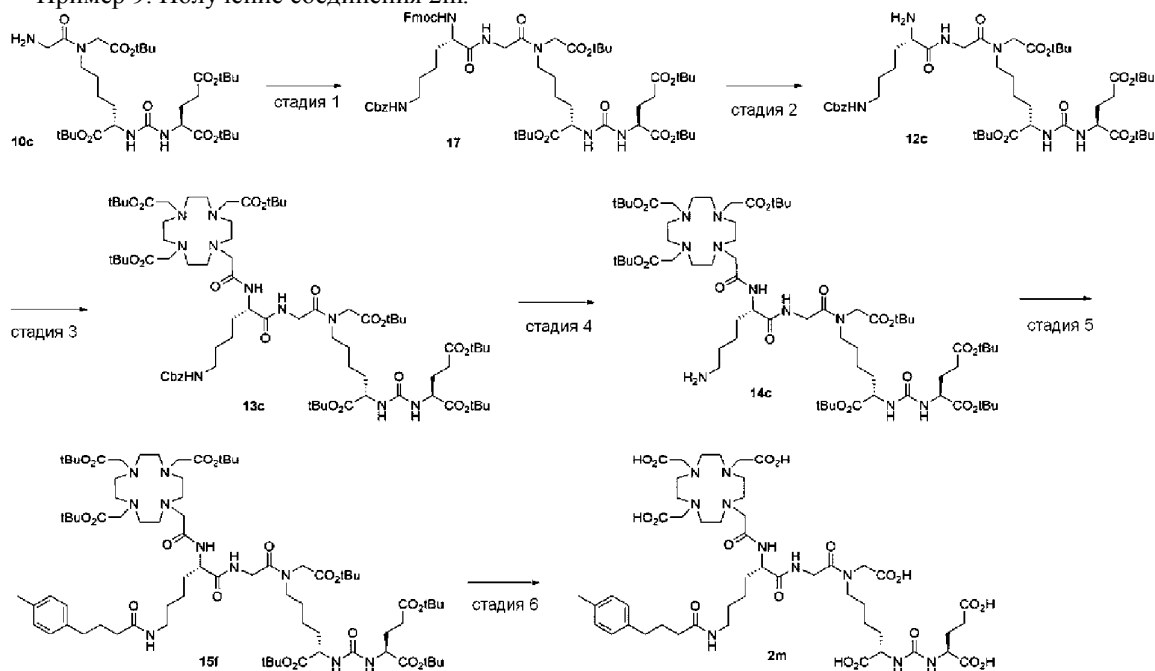
Стадия 4. Получение соединения 21.

Соединение 11с (40 мг, 32,96 мкмоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (1 мл), затем перемешивают в течение 5 ч. 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, D₂O) δ 1,29-1,38 (м, 1H), 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 [M+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 μ L, 0,61 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Туда добавляют соединение 10с (0,20 г, 0,30 ммоль), растворенное в дихлорметане (1 мл), затем перемешивают в течение 4 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметан (10 мл $\times$ 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 ч. 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.

DOTA-трис(tBu) 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 мин. Соединение 12с (160 мг, 0,174 ммоль) растворен в дихлорметан (1,6 мл) туда добавляют, затем перемешивают в течение 1 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметан (10 мл $\times$ 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 4. Получение соединения 14с.

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

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 5. Получение соединения 15f.

4-(*p*-Толил)масляную кислоту (16 мг, 89 мкмоль) растворяют в дихлорметане (1 мл), туда добавляют гидроксibenзотриазол (ГОВт, 15 мг, 112 мкмоль), ТБТУ (36 мг, 112 мкмоль) и ДИЭА (26 мкл, 149 мкмоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Туда добавляют соединение 14с (100 мг, 75 мкмоль), растворенное в дихлорметане (2 мл), затем перемешивают в течение 1,5 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл $\times$ 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, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

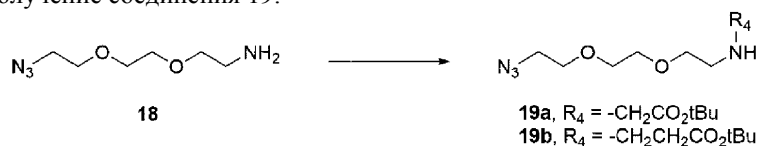
Стадия 6. Получение соединения 2m.

Соединение 15f (86 мг, 57 мкмоль), полученное на стадии 5 выше, добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (1 мл), затем перемешивают в течение 6 ч. 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, D_2O) 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 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметана (10 мл $\times$ 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, CDCl_3) 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);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение соединения 19b.

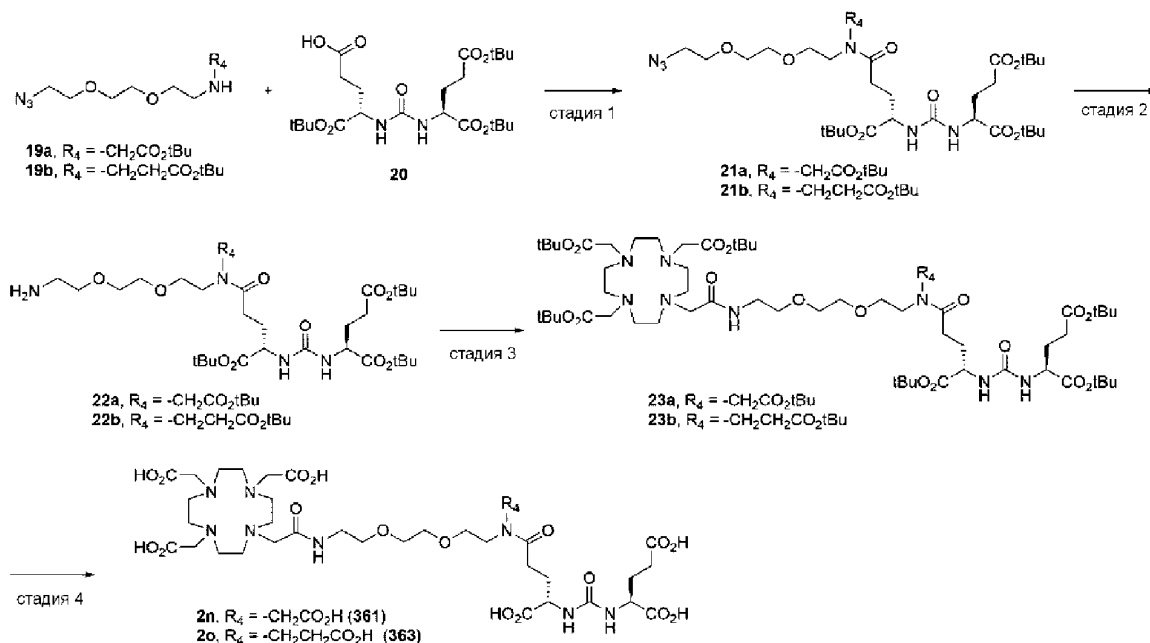
Соединение 18 (300 мг, 1,72 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл) и охлаждают до 0°C, туда медленно добавляют трет-бутилакрилат (220 мг, 1,72 ммоль). После постепенного повышения температуры смеси до комнатной температуры, смесь перемешивают в течение 18 ч. Органический растворитель удаляют при пониженном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

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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°C , туда добавляют $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 83 мг, 0,40 ммоль) и соединение 19a (110 мг, 0,36 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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), $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 102 мг, 0,49 ммоль) и соединение 19b (200 мг, 0,41 ммоль).

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

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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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- d_4) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение соединения 23a.

DOTA-трис(*t*Bu) эфир (38 мг, 65 мкмоль) растворяют в дихлорметане (7 мл), туда добавляют гидро-

ксибензотриазол (ГОБт, 110 мг, 82 мкмоль), ТБТУ (26 мг, 82 мкмоль) и диизопропилэтиламин (19 мкл, 0,11 ммоль), затем перемешивают в течение 10 мин. Туда добавляют соединение 22а (40 мг, 55 мкмоль), растворенное в дихлорметане (3 мл), затем перемешивают в течение 1 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (10 мл) и органическое соединение экстрагируют с применением дихлорметан (10 мл×2). Реагент сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и концентрат разделяют хроматографией на колонке (5% метанол/дихлорметан) с получением соединения 23а (60 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение соединения 23b.

Соединение 23b (60 мг, 68%) получают по методике, описанной для получения соединения 23а, за исключением того, что используют DOTA-трис(*t*Bu) 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- d_4) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Получение соединения 2n.

Соединение 23а (45 мг, 35 мкмоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметане (1 мл), затем перемешивают в течение 7 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

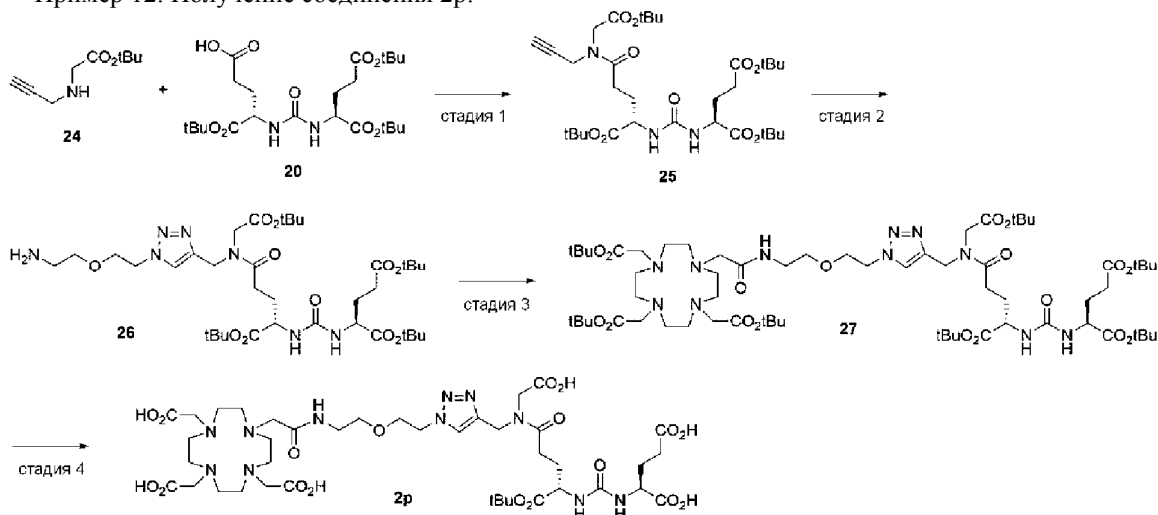
Стадия 4. Получение соединения 2o.

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 $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 230 мг, 1,12 ммоль) и соединение 24 (170 мг, 1,02 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. 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);

MC (ИЭР) m/z 774 [M+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 ч. 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-d₄) 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 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Получение соединения 27.

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

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 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);

MC (ИЭР) m/z 1325 $[M+H]^+$.

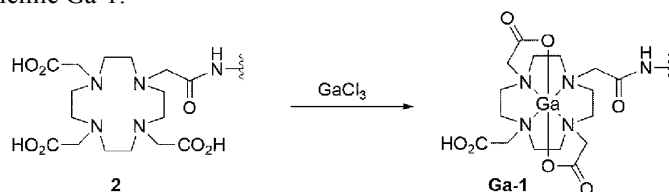
Стадия 4. Получение соединения 2р.

Соединение 27 (43 мг, 32 мкмоль) добавляют к 70% трифторуксусной кислоте/дихлорметану (1 мл), затем перемешивают в течение 7 ч. 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 2р (22 мг, 73%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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);

MC (ИЭР) m/z 932 $[M+H]^+$.

Пример 13. Получение Ga-1.



Получение соединения Ga-1a.

Соединение 2а (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 ч. 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);

MC (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 ч. 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, 1H), 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 ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,58 (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение соединения Ga-1c.

Соединение 2с (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 ч. 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, D_2O) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 ч. 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 ч. 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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1263 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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 ч. 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, D_2O) δ 1,21-1,30 (м, 4Н), 1,33-1,38 (м, 2Н), 1,40-1,51 (м, 2Н), 1,54-1,75 (м, 4Н), 1,82 (п, $J=7,4$ Гц, 2Н), 1,83-1,89 (м, 1Н), 2,03-2,08 (м, 1Н), 2,12 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,39 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 2,48 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 3,00 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н), 3,13-3,33 (м, 11Н), 3,39-3,52 (м, 8Н), 3,55-3,60 (м, 6Н), 3,66-3,74 (м, 3Н), 3,97 (с, 2Н), 4,00-4,17 (м, 3Н), 4,27 (с, 2Н), 6,94 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н);

МС (ИЭР) m/z 1375 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1373 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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 ч. 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, D_2O) δ 1,22-1,33 (м, 2Н), 1,40-1,52 (м, 2Н), 1,56-1,64 (м, 1Н), 1,68-1,76 (м, 1Н), 1,85 (п, $J=7,2$ Гц, 1Н), 2,04 (п, $J=7,2$ Гц, 1Н), 2,38 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,17-3,34 (м, 11Н), 3,41-3,43 (м, 4Н), 3,48-3,53 (м, 2Н), 3,58 (с, 4Н), 3,76 (с, 4Н), 3,79 (с, 2Н), 3,88-3,91 (м, 2Н), 3,97 (с, 2Н), 4,06-4,14 (м, 3Н), 4,26 (с, 2Н);

МС (ИЭР) m/z 933 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 929 $[\text{M}-2\text{H}]^-$.

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 ч. 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, D_2O) δ 1,20-1,30 (м, 4Н), 1,34-1,50 (м, 4Н), 1,56-1,66 (м, 3Н), 1,69-1,80 (м, 3Н), 1,83-1,87 (м, 1Н), 1,97-2,08 (м, 1Н), 2,11 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,37 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,42-2,48 (м, 2Н), 3,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 3,15-3,30 (м, 9Н), 3,34-3,55 (м, 11Н), 3,64-3,70 (м, 3Н), 3,76-3,79 (м, 4Н), 3,88-3,93 (м, 4Н), 4,05-4,10 (м, 3Н), 4,22 (с, 2Н), 7,04 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,08 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н);

МС (ИЭР) m/z 1121 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1119 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1330 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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 ч. 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, CDCl_3) δ 1,24-1,40 (м, 2Н), 1,42-1,51 (м, 1Н), 1,54-1,62 (м, 2Н), 1,63-1,94 (м, 1Н), 2,06-2,14 (м, 1Н), 2,44 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,20-3,40 (м, 9Н), 3,49 (д, $J=8,8$ Гц, 4Н), 3,72-3,86 (м, 6Н), 3,87 (д, $J=10,4$ Гц, 2Н), 3,92-4,00 (м, 3Н), 4,04 (с, 2Н), 4,10-4,20 (м, 4Н);

МС (ИЭР) m/z 887 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение соединения Ga-1m.

Соединение 2m (14 мг, 12,6 мкмоль) растворяют в H_2O (0,8 мл), туда добавляют трихлорид галлия (6,7 мг, 37,9 мкмоль), затем перемешивают при 70°C в течение 2 ч. 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, D_2O) δ 1,30-1,44 (м, 4Н), 1,48-1,54 (м, 2Н), 1,58 (шс, 2Н), 1,68-1,76 (м, 2Н), 1,79-1,89 (м, 4Н), 1,93-1,98 (м, 1Н), 2,14-2,17 (м, 1Н), 2,21 (д, $J=1,2$ Гц, 4Н), 2,29 (с, 3Н), 2,45 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,54-2,57 (м, 2Н), 3,15 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 2,78-3,42 (м, 9Н), 3,54 (т, $J=10$ Гц, 4Н), 3,78 (с, 3Н), 3,83-3,97 (м, 6Н), 4,00-4,11 (м, 4Н), 4,16-4,34 (м, 4Н), 7,16 (дд, $J=17,6, 7,6$ Гц, 4Н).

МС (ИЭР) m/z 1174 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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 ч. 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 ч. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

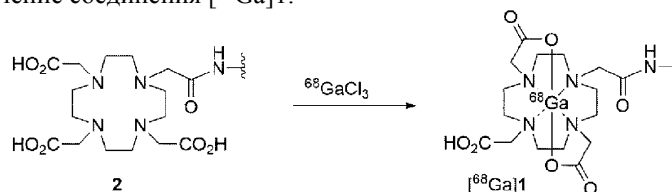
Получение соединения Ga-1p.

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 ч. 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 пробирки 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 (pH 4,55), который загружают в реакционный сосуд, затем проводят реакцию при 80°C в течение 10 мин. 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 $[\text{}^{68}\text{Ga}]1a$ (1,4 сКи).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: RESTEK AQ (5 мкм, 250×10 мм).

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

Скорость потока: 3 мл/мин.

УФ-датчик: 230 нм.

Время пребывания: 12 мин.

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

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

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

Скорость потока: 5 мл/мин.

УФ-датчик: 254 нм.

Время пребывания: 32 мин.

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

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250×10 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 [^{68}Ga]1e.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

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

Скорость потока: 4 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 14 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1f.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: Xtegra MS C18 (10 мкм, 250×10 мм).

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

Скорость потока: 4 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 15 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1g.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

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

Скорость потока: 4 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 17 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1h.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

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

Скорость потока: 4 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 14 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1k.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: Xtegra MS C18 (10 мкм, 250×10 мм).

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

Скорость потока: 4 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 18 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1n.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

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

Скорость потока: 3 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 13 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1o.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

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

Скорость потока: 4 мл/мин.

УФ-датчик: 220 нм.

Время пребывания: 20 мин.

Получение соединения [^{68}Ga]1p.

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

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: RESTEK AQ (250×10 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 [^{64}Cu]1b.

Водный раствор хлористоводородной кислоты, в котором растворен [^{64}Cu]CuCl₂ (7,3 мКи), нагревают при 90°C и сушат, продувая азотом. После сушки туда добавляют 0,1 мл 0,1 М цитрата натрия (pH 5,5), в котором растворено соединение 2b (100 мкг), затем проводят реакцию при 60°C в течение 10 мин. 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 [^{64}Cu]1b (5,22 мКи).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Колонка: Xterra MS C18 (10 мкм, 250×10 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 [^{177}Lu]1g.

Соединение 2g (200 мкг), растворенное в 1,0 М растворе ацетата натрия (0,4 мл)-водной хлористоводородной кислоты (pH 4,88) загружают в реакционный сосуд, содержащий Lu-177 (2,2 мКи), затем проводят реакцию при 80°C в течение 10 мин. 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 [^{177}Lu]1g (1,36 мКи).

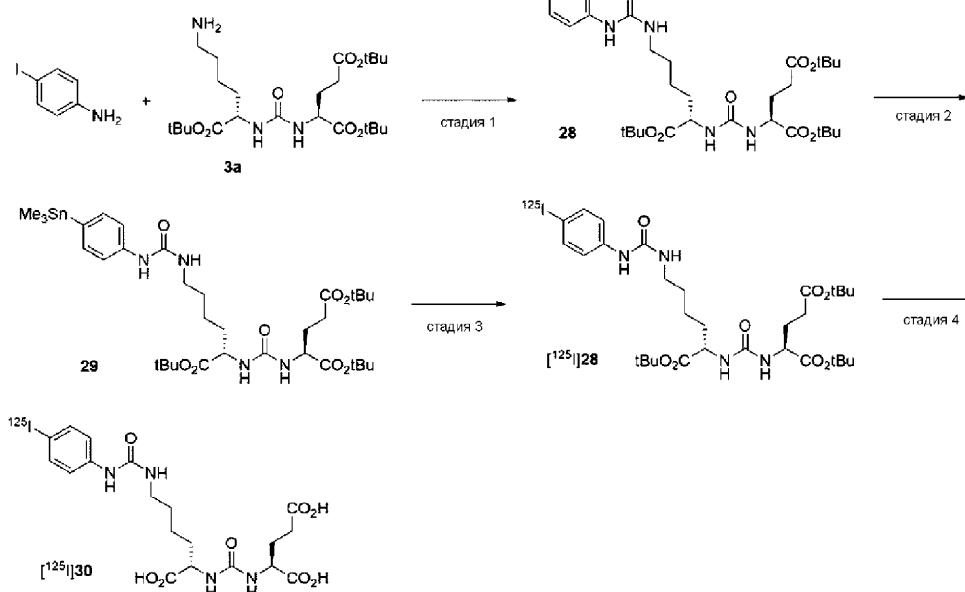
Колонка: YMC-Pack ODS-A (S-5 мкм, 12 нм, 250×10 мм).

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 $[^{125}\text{I}]\mathbf{30}$.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 мин. 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 ч, 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, CDCl_3) 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);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 $((\text{Me}_3\text{Sn})_2)$, 0,43 мл, 0,206 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2)$, 4,8 мг, 5 ммоль) в этом порядке, затем перемешивают при 110°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, туда добавляют водный раствор хлорида калия (50 мл), затем перемешивают в течение 1 ч. 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, CDCl_3) 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);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 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 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение соединения $[^{125}\text{I}]\mathbf{28}$.

Соединение **29** (100 мг), полученное на стадии 2 выше, растворяют в этаноле (0,250 мл), туда добавляют раствор йодида натрия $[^{125}\text{I}]$ (3,2 мКи, 50 мл), затем перемешивают при комнатной температуре. Туда добавляют 1 N водный раствор хлористоводородной кислоты (0,10 мл) и 3% H_2O_2 , затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. 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 $[^{125}\text{I}]\text{30}$.

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 мин. Реакционный растворитель удаляют продуванием азотом и затем туда добавляют дистиллированную воду (2,0 мл). Этот раствор разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения $[^{125}\text{I}]\text{20}$ (1,1 мКи, 24%).

Условия ВЭЖХ.

Колонка, XTerra MS C18 (250×10 мм); подвижная фаза, 30% ацетонитрил/вода (0,1% ТФК); скорость потока, 5 мл/мин; УФ, 254 нм; 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 пуромидин 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 $[^{68}\text{Ga}]\text{1}$ (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 мин. 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 $[^{68}\text{Ga}]\text{1}$	
$[^{68}\text{Ga}]\text{1}$	logP
$[^{68}\text{Ga}]\text{1b}$	-2,56
$[^{68}\text{Ga}]\text{1c}$	-2,65
$[^{68}\text{Ga}]\text{1e}$	-2,88
$[^{68}\text{Ga}]\text{1g}$	-2,42
$[^{68}\text{Ga}]\text{1h}$	-1,89
$[^{68}\text{Ga}]\text{1n}$	-3,06

Экспериментальный пример 2. Измерение способности к связыванию.

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

RPMI1640 с добавлением 1% АБС (альбумина бычьей сыворотки) применяют в качестве буферного раствора.

$[^{125}\text{I}]\text{30}$ (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 ($1,00 \times 10^{-4}$ ~ $1,00 \times 10^{-12}$ М), затем перемешивают при 37°C в течение 2 ч. 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 табл. 2 ниже показано сродство связывания (IC_{50}) каждого соединения и значение K_d $[^{125}\text{I}]\text{30}$, 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 табл. 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 (клоны 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 мКи/200 мкл) и получают изображения ПЭТ/КТ с применением INVEON ПЭТ/КТ (Siemens medical solutions, Knoxville, USA) для маленьких животных в течение 60 мин. Через 150, 270 и 390 мин также получают изображения ПЭТ/КТ в течение 30 мин. Полученные изображения ПЭТ/КТ количественно анализируют с применением Inveon™ Research Workplace (IRW).

На фиг. 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 табл. 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 мин после введения (фиг. 1, табл. 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 мин (фиг. 2, табл. 4).

В случае [⁶⁸Ga]1h и [⁶⁸Ga]1k из-за способности замещенной фенильной группы связываться с альбумином время удержания в крови повышается, а также подтверждается увеличение поглощения опухолью в течение времени и поглощение опухолью продолжает увеличиваться через 390 мин.

Соединение [⁶⁸Ga]1h показало поглощение опухолью 16,75±0,92% ВД/г через 390 мин (фиг. 3, табл. 5) и соединение [⁶⁸Ga]1k показало поглощение опухолью 18,25±4,17% ВД/г через 390 мин (фиг. 4, табл. 6).

Кроме того, было подтверждено, что все соединения [⁶⁸Ga]1e, [⁶⁸Ga]1g, [⁶⁸Ga]1h и [⁶⁸Ga]1k быстро

выводятся из тела, так как поглощение почками снижается через 150 мин.

Таблица 3

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

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

Таблица 4

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

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

Таблица 5

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

Время	Опухоль (PIR)	Почки	Мочевой пузырь	Печень	Мышцы	Сердце
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 [^{68}Ga]Ik каждым органом мыши в течение времени (% ВД/г)

Время	Опухоль (PIR)	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, которым трансплантировали колонии клеток рака простаты.

Через 270 мин после введения $[^{68}\text{Ga}]\text{le}$ и $[^{68}\text{Ga}]\text{lg}$ получают изображения микроПЭТ/КТ в течение 30 мин, 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 табл. 7 показано поглощение каждым органом через 5 ч после введения $[^{68}\text{Ga}]\text{le}$ или $[^{68}\text{Ga}]\text{lg}$.

Биораспределение подтверждают через 5 ч после введения соединения. В результате $[^{68}\text{Ga}]\text{lg}$, содержащее фенильную группу, показало более высокую степень поглощения опухолью (% ВД/г), более чем 10%, что в около 1,4 раза больше, чем значения для $[^{68}\text{Ga}]\text{le}$.

Таблица 7

Радиоактивность $[^{68}\text{Ga}]\text{le}$ и $[^{68}\text{Ga}]\text{lg}$ в органах мыши		
	$[^{68}\text{Ga}]\text{le}$	$[^{68}\text{Ga}]\text{lg}$
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, помещенные 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.

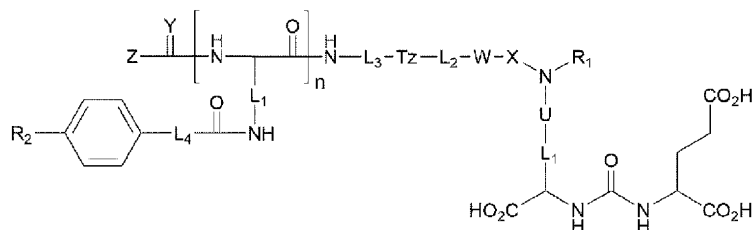
Как упомянуто выше, настоящее изобретение было подробно описано посредством предпочтительных примеров получения, примеров и экспериментальных примеров, но объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными примерами и должен интерпретироваться прилагаемой формулой изобретения. Кроме того, специалисты 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 или его фармацевтически приемлемая соль



Формула 1

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

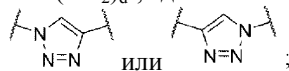
У является связью или $-C(O)-$;

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

Х является связью или -C(O)-;

W является связью;

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



ТЗ является связью, $\text{N}=\text{N}$ или $\text{N}=\text{N}$;

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

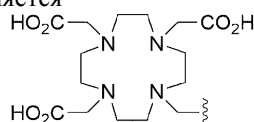
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом $0 \sim 1$;

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

У является кислородом;

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



2. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1,

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

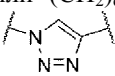
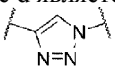
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

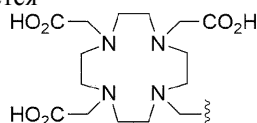
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 2~4;

n является целым числом 0~1;

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

Y является кислородом;

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



3. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1,

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

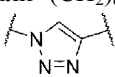
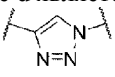
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

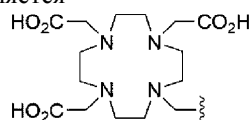
L_4 является $-(CH_2)_3-$;

n является целым числом 0~1;

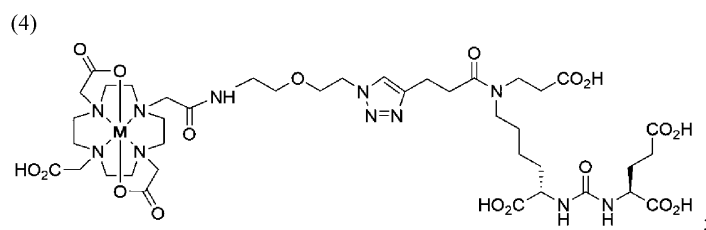
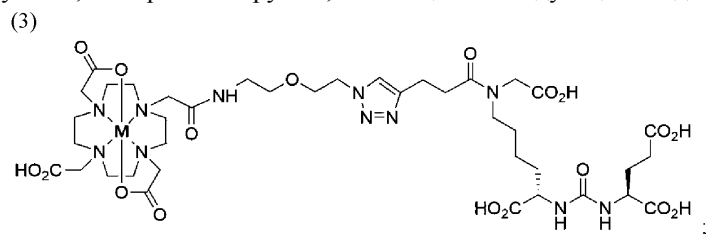
R_2 является водородом, метилом или галогеном;

Y является кислородом;

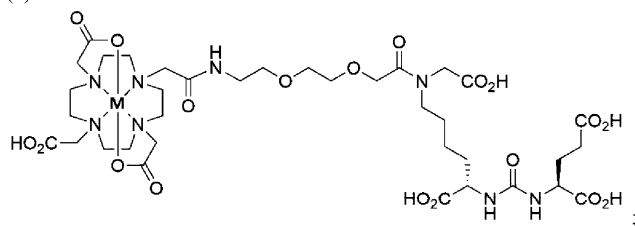
Z является хелатором, включающим радиоактивный металл, где радиоактивным металлом является Ga-68, Cu-64 или Lu-177 и хелатором является



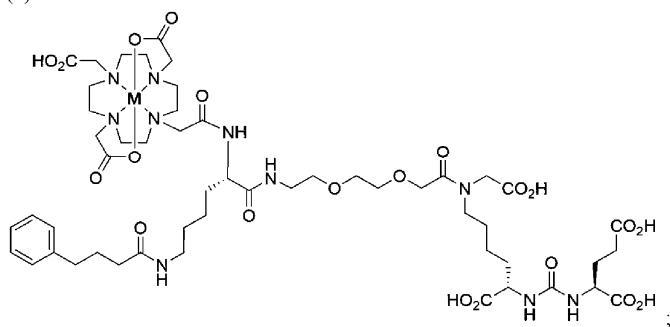
4. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение, представленное формулой 1, выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:



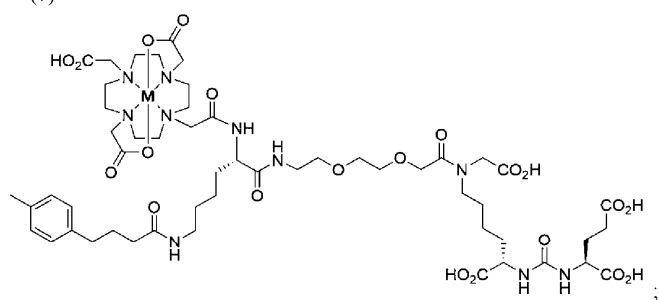
(5)



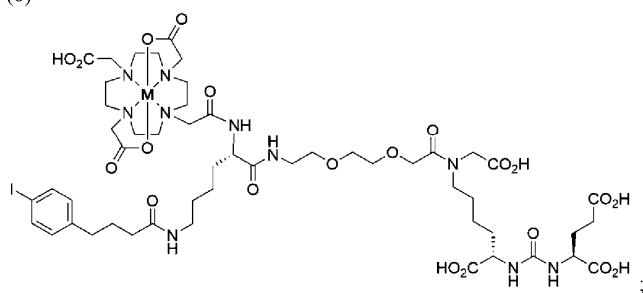
(6)



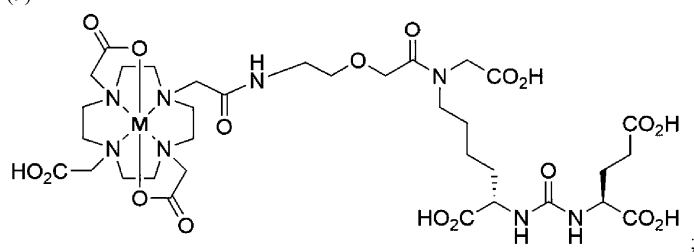
(7)



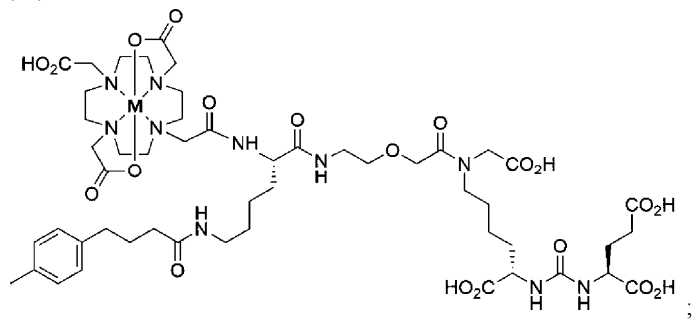
(8)



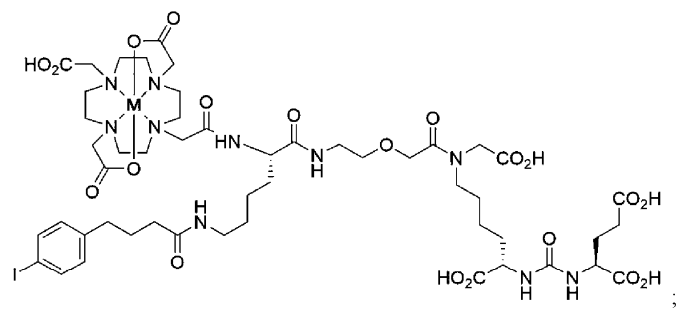
(9)



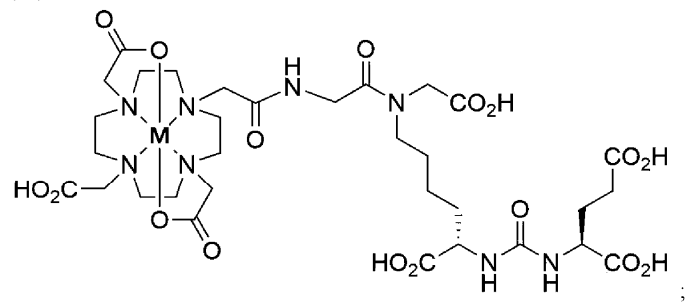
(10)



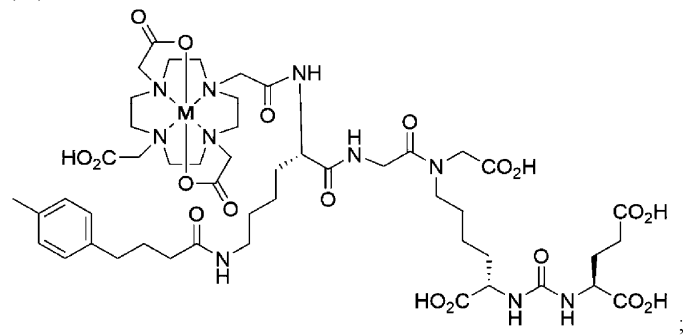
(11)



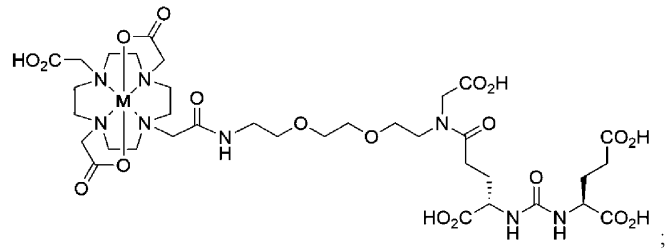
(12)



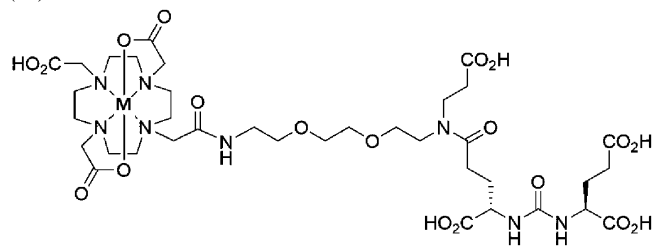
(13)



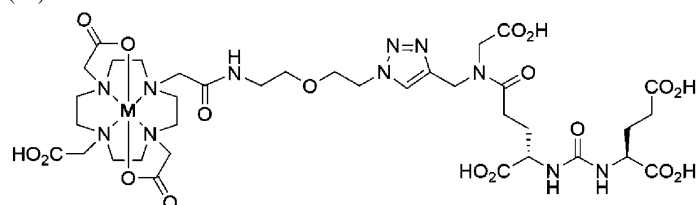
(14)



(15)

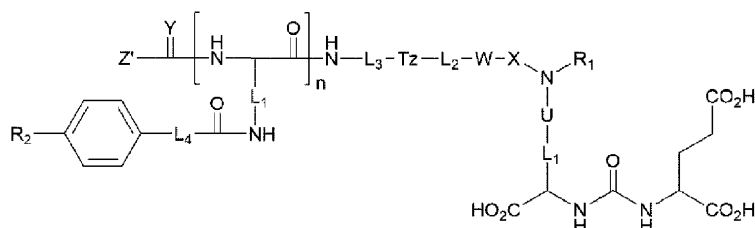


(16)



где в указанных выше формулах М является радиоактивным металлом и радиоактивный металл такой, как определен в п.1.

5. Соединение, представленное формулой 2, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль



Формула 2

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

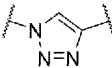
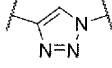
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

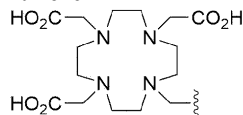
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 1~6;

n является целым числом 0~1;

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

Y является кислородом;

Z' является хелатором, и хелатором является



6. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.5,

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

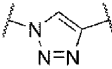
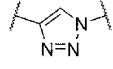
U является связью или $-C(O)-$;

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

X является связью или $-C(O)-$;

W является связью;

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;

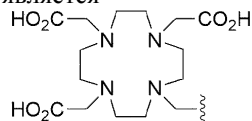
L_4 является $-(CH_2)_e-$, где e является целым числом 2~4;

p является целым числом 0~1;

R₂ является водородом, C₁₋₃ прямым или разветвленным алкилом или галогеном;

Y является кислородом;

Z' является хелатором, и хелатором является



7. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.5,

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

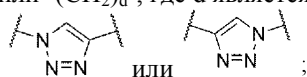
U является связью или -C(O)-;

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

X является связью или -C(O)-;

W является связью;

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



Tz является связью, или

L₃ является C₁₋₈ прямым алкиленом, где один или более атомов углерода в алкилене может быть заменен атомами кислорода;

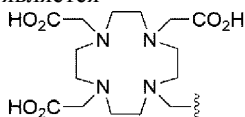
L₄ является -(CH₂)₃-;

p является целым числом 0~1;

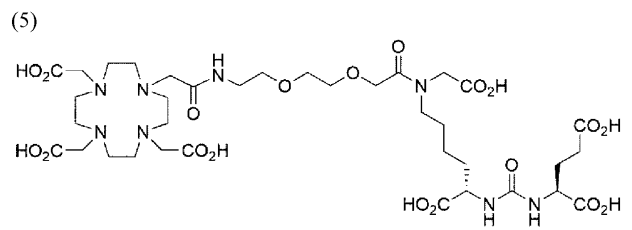
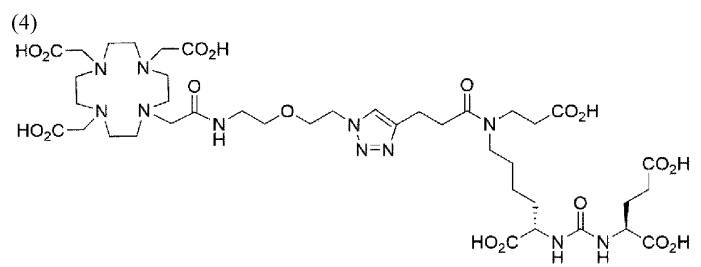
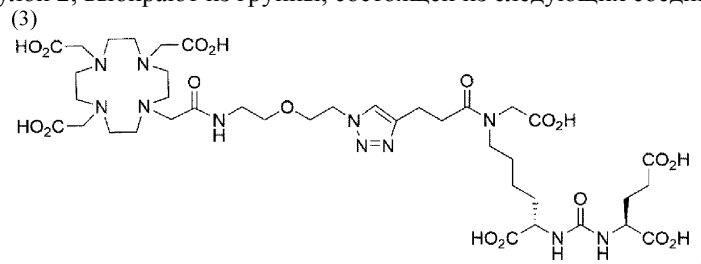
R₂ является водородом, метилом или галогеном;

Y является кислородом;

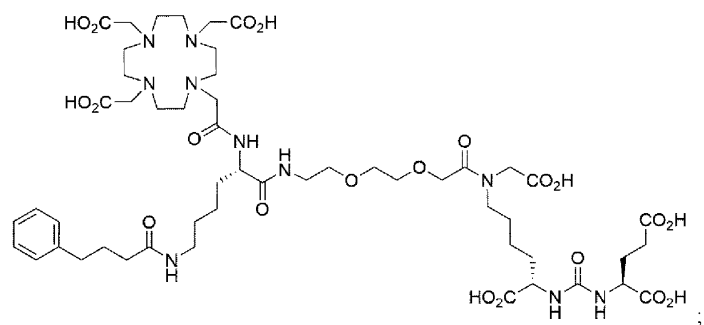
Z' является хелатором, и хелатором является



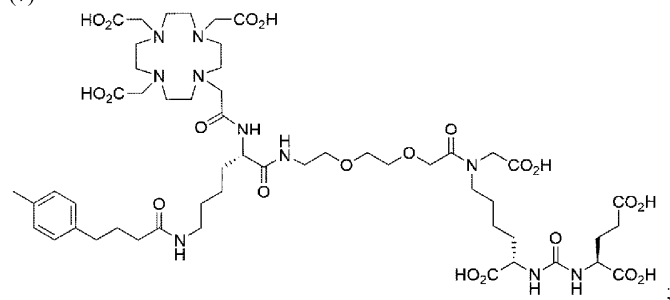
8. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, где соединение, представленное формулой 2, выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:



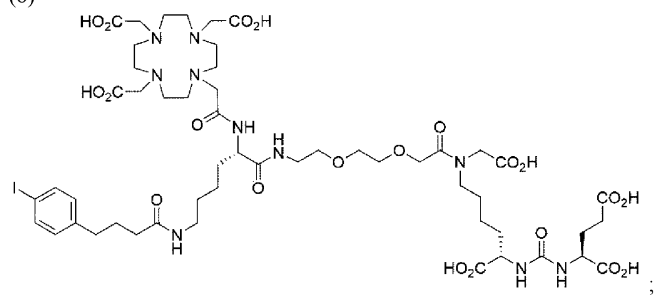
(6)



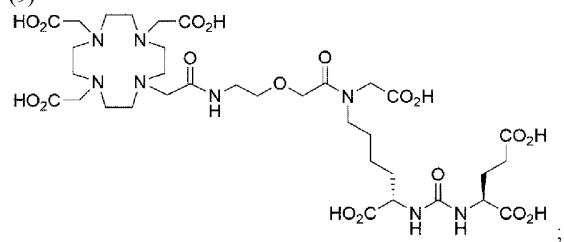
(7)



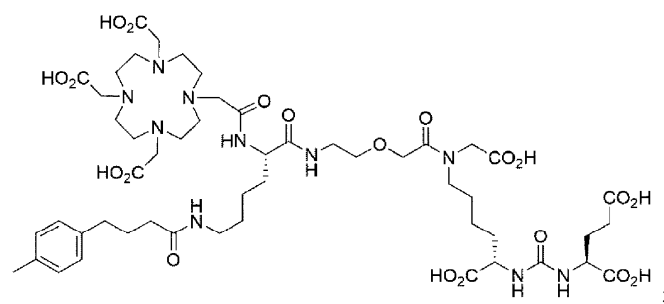
(8)



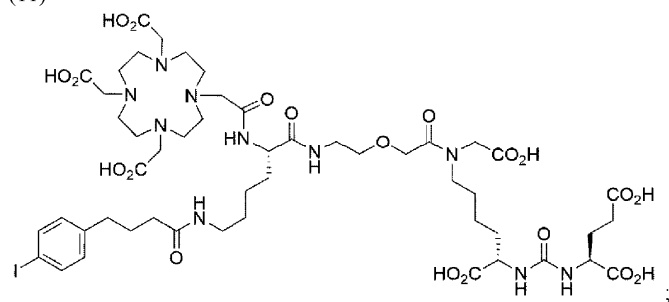
(9)



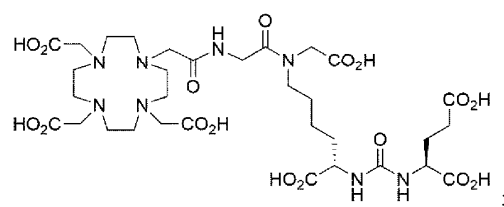
(10)



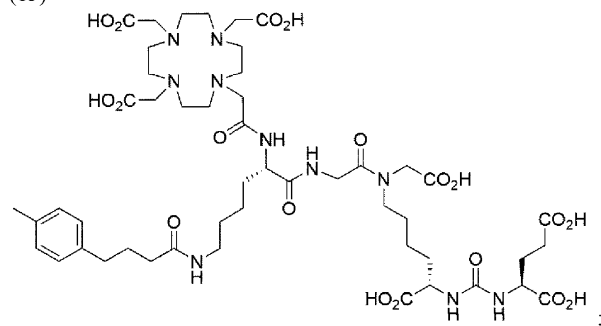
(11)



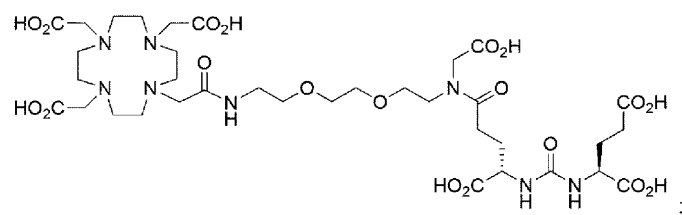
(12)



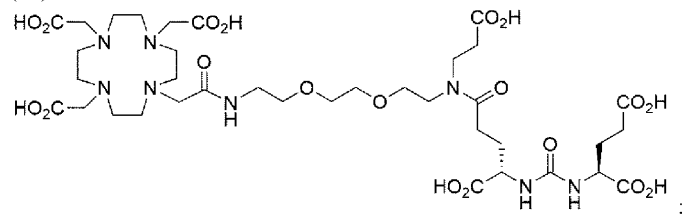
(13)



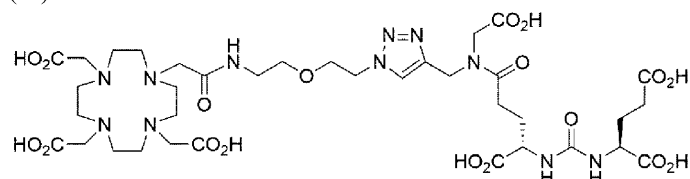
(14)



(15)



(16)

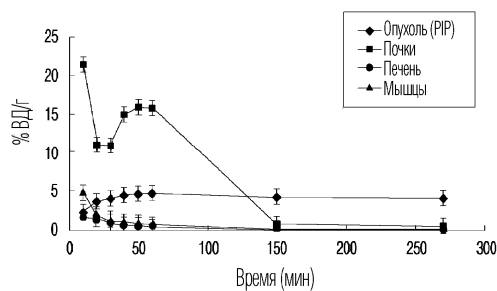


9. Композиция для диагностики рака простаты, содержащая эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые разбавитель или эксципиент.

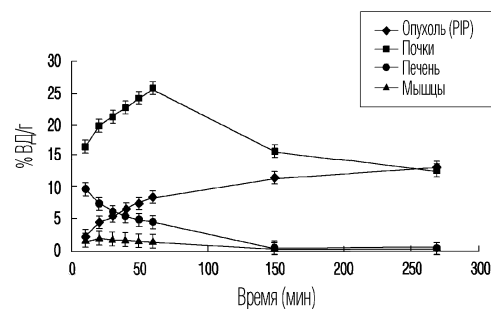
10. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака простаты, содержащая эффективное количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые разбавитель или эксципиент.

11. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для приготовления лекарственного средства для диагностики рака простаты.

12. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для приготовления лекарственного средства для лечения рака простаты.



Фиг. 1



Фиг. 2

