

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202100204 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.28

(22) Дата подачи заявки
2021.08.03

(51) Int.Cl. A61K 51/04 (2006.01) C07F 5/00 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01) C07F 7/00 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01) C07F 7/24 (2006.01)
C07C 323/59 (2006.01) C07F 9/00 (2006.01)
C07D 213/77 (2006.01) C07F 9/547 (2006.01)
C07D 255/02 (2006.01) C07F 9/94 (2006.01)
C07D 257/02 (2006.01) C07F 13/00 (2006.01)
C07D 273/00 (2006.01) C07F 15/02 (2006.01)
C07D 295/15 (2006.01) C07F 15/06 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07F 3/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА, ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА С РАДИОНУКЛИДАМИ МЕТАЛЛОВ, КОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С РАДИОНУКЛИДАМИ МЕТАЛЛОВ, ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

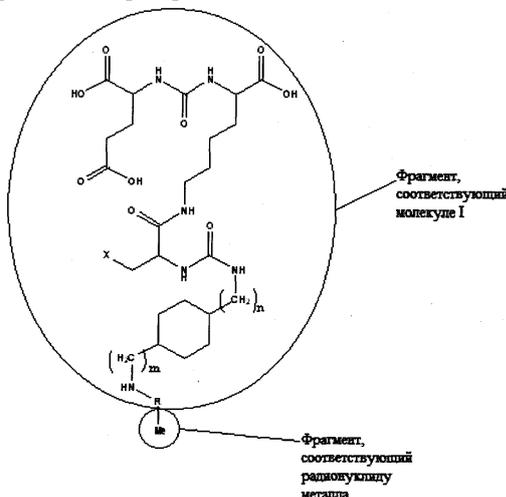
(96) 2021000087 (RU) 2021.08.03

(71) Заявитель:
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ФАРМ-СИНТЕЗ" (RU)

(72) Изобретатель:
Ярошинский Милан Анатольевич,
Назаренко Анна Борисовна, Фёдоров
Владимир Егорович, Фёдоров
Олег Владимирович, Кангерман
Игорь Геннадьевич, Дороватовский
Станислав Анатольевич (RU)

(74) Представитель:
Копырин Ю.И. (RU)

(57) Изобретение относится к органической химии и может быть использовано в ядерной медицине. Описываются соединения формулы (I) в качестве потенциального ингибитора простат-специфического мембранного антигена в качестве биологически-активных агентов, которые могут быть использованы в качестве средств для доставки терапевтических или диагностических радионуклидов к клеткам-мишеням при РПЖ. Соединение (I) содержит в своем составе бифункциональный хелатирующий агент - R, а также два мочевиновых фрагмента. Соединение (I) пригодно для применения в качестве комплексообразующего агента с катионами металлов Me, в том числе с радионуклидами с целью формирования комплексных соединений общей структуры I-Me для использования в качестве действующих веществ в составе диагностических или терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов.



A1

202100204

202100204

A1

МПК А61К 103/00 С99Z

99/00

С07D 295/145

С07D 257/02

С07B 59/00

С07C 275/16

5

Соединение в качестве потенциального ингибитора про-
стат-специфического мембранного антигена, применение его для
образования комплекса с радионуклидами металлов, комплекс-
ное соединение с радионуклидами металлов, применение его
для получения радиофармацевтического средства в ядерной ме-
дицине

10

15

Изобретение относится к области органической и меди-
цинской химии, в частности в ядерной медицине для получения
радиофармацевтических средств, а также молекулярной биологии
и касается нового класса соединений, в качестве биологически-
активных агентов, которые могут быть использованы в качестве
средств для доставки лекарственных или диагностических соеди-
нений, то есть агентов для диагностики или лечения онкологиче-
ских заболеваний, в частности, диагностики или лечения забо-
леваний, вызванных клетками, экспрессирующими ПСМА, та-
кими как клетки рака предстательной железы.

20

25

В настоящее время не существует радикального лечения нере-
зектабельных опухолей, в частности опухолей простаты. Концен-
трации лекарственных средств, которые могли бы полностью
уничтожить опухоль, обычно нельзя достичь из-за ограничиваю-
щих дозу побочных действий, таких как токсичность для желу-
дочно-кишечного тракта и костного мозга. Кроме того, у опухо-
лей после продолжительного лечения может развиваться рези-

30

стентность против противораковых средств. Из-за высокой смертности и болезненности, связанной с прогрессированием заболевания, крайне необходимо развитие новых способов и средств направленной терапии. Поэтому при разработке современных лекарственных средств нацеливание цитотоксических средств на область опухоли может рассматриваться как одна из важнейших задач.

Среди потенциальных маркеров, которые были идентифицированы при раковых заболеваниях, например, раке простаты, наиболее известным, является специфический для простаты мембранный антиген (ПСМА, PSMA). Этот трансмембранный гликопротеид II типа (известный как глутаматкарбоксипептидаза II и N-ацелированная альфа – связанная кислая дипептидаза) молекулярной массой примерно 100 кДа, состоит из короткого внутриклеточного участка (аминокислоты 1-18), трансмембранного домена (аминокислоты 19-43) и протяженного внеклеточного домена (аминокислоты 44-750), который экспрессируется главным образом в нормальном эпителии простаты человека, но коррелирует с повышением в раковой простате, включая метастазирование. Поскольку PSMA экспрессируется практически всеми раками простаты, и его экспрессия еще больше усиливается в низкодифференцированных, метастатических и гормоннезависимых карциномах, он является весьма привлекательной целью для визуализации и терапии простаты.

Из WO2017165473, 28.09.2017 известен простат-специфический антиген для эндотерапии рака предстательной железы, в одном из частных воплощений изобретения соединения характеризуются наличием в структуре мочевины на основе глутаминовой кислоты и лизина (DCL) ароматического фрагмента при ϵ -положении лизина и в структуре линкера, в виде дипептида из ароматических аминокислот фенилаланина и тирозина, а также его бромзамещенных аналогов, с различной конфигурацией оптического

центра аминокислот, который необходим для соединения с доставляемой молекулой, и хелатирующий агент для включения металла или радиометалла. Однако, наличие в структуре мочевины на основе глутаминовой кислоты и лизина (DCL), только ароматического фрагмента при омега положении лизина не обеспечивает точное позиционирование соединения в структуре ПСМА, что в свою очередь снижает эффективность связывания препарата с мишенью и эффективность действия соединения в целом.

В заявке также раскрыт способ получения соединений, заключающийся в алкилировании на первом этапе три-(трет-бутил)защищенного производного мочевины на основе глутаминовой кислоты и лизина, последующей реакцией ацилирования получившегося продукта Вос-аминопентановой кислотой. Далее проводится удаление Вос-защитной группы в присутствии трифторуксунной кислоты в дихлорметане, с последующим получением конъюгата с хелатирующей группой. Однако в синтезе данного соединения используется в качестве восстанавливающего агента, на стадии алкилирования лизина цианоборгидрид натрия, который является токсичным реагентом. Так же использование ВОС-производного аминокислоты не позволяет избирательно получить аминокислотное производное с защищенными карбоксильными группами, что значительно усложняет дальнейшую модификацию молекулы.

Из RU 2697519, 15.08.2019 известно средство пептидной природы, включающее ПСМА-связывающий лиганд на основе производного мочевины структуры DCL и модифицированный гидрофобный пептидный линкер, включающий фрагменты 6-аминогексановой или 5-аминопентановой или 4-аминобутановой кислот, фрагмент фениланилина, фрагмент тирозина или его производное, а также способ получения его и конъюгата его с лекарственным и диагностическим агентом.

В US 20190177345, 13.06.2019 описаны комплексы, содержащие нацеленное соединение с PSMA, связанное с радионуклидом, таким как ^{212}Pb или ^{227}Th . Эти соединения и содержащие их фармацевтические композиции можно использовать в медицинских целях. Эти применения включают лечение рака простаты, а комплексы позволяют осуществлять двойное нацеливание на рак. Пептид и пептидомиметик PSMA, нацеленные на производные мочевины, конъюгированные с хелаторами для образования комплексов с радионуклидами (^{212}Pb и ^{221}Pb) для радиотерапевтического использования.

Существует несколько молекул-носителей для нацеливания радиолигандов на простатический специфический мембранный антиген (PSMA). Меченый лютецием-177 PSMA-617 (^{177}Lu -PSMA-617) представляет собой соединение, находящееся на наиболее продвинутой стадии клинической разработки для использования в радионуклидной терапии. (US 2019/0177345, 13.06.2019).

Эта молекула работает подходящим образом и обеспечивает соответствующее соотношение опухоли и нормальной ткани для более долгоживущих (т. е. период полураспада в несколько дней) радионуклидов, включая ^{177}Lu и ^{225}Ac , но в первые моменты времени (обычно через несколько часов после инъекции) показывает высокое поглощение почками. При использовании более короткоживущих радионуклидов, таких как ^{212}Pb (период полураспада 10,6 часа), начальное поглощение почками представляет потенциальную проблему токсичности.

Поэтому выгодно использовать PSMA-лиганд с меньшим захватом почками, но это не должно ставить под угрозу захват опухоли. Молекулы лиганда PSMA состоят из (1) области связывания PSMA, (2) линкерной области и (3) хелатора, посредством чего линкерная область соединяет (1) и

(3). Линкерная область также используется для регулирования размера и полярности молекул и т.д., чтобы влиять на свойства распределения *in vivo*. Область (мотив) связывания PSMA, используемая в PSMA-617, представляет собой структуру, которую можно найти в нескольких молекулах этого класса, разработанных несколькими разными изобретателями и исследователями.

Новые соединения, содержащие область PSMA, являются оправданными, поскольку в настоящее время все лиганды в тестировании имеют проблемы, включая относительно низкую радиобиологическую эффективность (RBE) и субоптимальное биораспределение.

Хелатирующий фрагмент Z может быть выбран из группы, состоящей из ациклических хелаторов, циклических хелаторов, криптанов, краун-эфиров, порфиринов или циклических или нециклических полифосфонатов, DOTMP, EDTMP, бисфосфоната, DOTA, производного DOTA, памидроната, конъюгированного с DOTMC. Производное TCMC, памидронат, конъюгированный с TCMC, DOTA, конъюгированный с антителом, TCMC, конъюгированный с антителом, HBED-CC, NOTA, NODAGA, TRAP, NOPO, PCTA.

Один из вариантов этого известного изобретения относится к производному мочевины, нацеленному на PSMA, содержащую хелатирующую группу TCMC, такую как *p*-SCN-Bn-TCMC для хелатирования ^{212}Pb или, предпочтительно DOTA. Например, лиганд *p*-SCN-Bn-TCMC-PSMA имеет расширенную линкерную группу, включающую изотиоцианатбензильный линкер, а также использует замещенный углеродом хелатор по всем четырем цепям хелатора

В другом документе ЕА 201690495, 31.10.2016, являющегося наиболее близким к заявленному изобретению

описаны меченные ингибиторы простатического мембранного антигена ПСМА, их применение в качестве агентов для визуализации и фармацевтических агентов при терапии рака предстательной железы.

- 5 Предпочтительные молекулы согласно этому изобретению состоят из трех основных компонентов (схема 1): гидрофильного ПСМА-связывающего мотива (Glu-мочевина-Lys; = Glu-NH-CO-NH-Lys), переменного линкера и хелатирующего агента, представляющего собой, предпочтительно DOTA.
- 10 Конъюгированные с DOTA ингибиторы ПСМА синтезировали путем твердофазного пептидного синтеза (см. схему 2). На первом этапе получали *in situ* изоцианат фрагмента глутамина путем добавления смеси 3 ммоль бис(трет-бутил)-L-глутамата гидрохлорида и 3 мл N-этилдиизопропиламина (ДИПЭА) в 200
- 15 мл сухого CH_2Cl_2 к раствору 1 ммоль трифосгена в 10 мл сухого CH_2Cl_2 при 5°C в течение 3 часов. После реакции добавляли 0,5 ммоль иммобилизованного на смоле (2-хлортритильная смола) ϵ -аллилоксикарбонил-защищенного лизина и проводили реакцию в течение 16 часов при осторожном перемешивании.
- 20 Смолу отфильтровывали и защитную аллилоксигруппу удаляли с применением 50 мг тетраакс-(трифенил)палладия и 400 мкл морфолина в 4 мл CH_2Cl_2 в течение 2 часов.
- 25 Последующий синтез пептидомиметика ПСМА-связывающего мотива выполняли в соответствии со стандартным протоколом для Fmoc. Последующее сочетание с линкерной частью выполняли с применением 2 ммоль соответствующей Fmoc-25 защищенной кислоты, 3,96 ммоль НВТУ (тетраметил-уроний-гексафторфосфата) и 2 ммоль N-этил-
- 30 диизопропиламина в конечном объеме 4 мл ДМФ. После активации с помощью 3,95 экв. НВТУ и ДИПЭА в течение 2 ч, про-

водили реакцию с 4 экв. трис(трет-бутил)-ДОТА (Chematech) относительно нагрузки смолы в конечном объеме 3 мл ДМФ. Продукт отделяли от смолы в 2 мл смеси, состоящей из трифторуксусной кислоты, 30 триизопропилсилана и воды (95:2,5:2,5).
5 Хелатирующий агент дополнительно конъюгировали с применением активированного с помощью НВТУ сложного эфира ДОТА-NHS (CheMatech) или сложного эфира ДОТА-TFP (Mier W., Hoffend J., Kramer S., Schuhmacher J., Hull W. E., Eisenhut M., Haberkorn U., Bioconjugate Chem. 2005, 16: 237-240).

10 Недостатком известных соединений (конъюгатов) является их недостаточно высокая эффективность связывания с мишенью и, как следствие необходимость использования доставляемых препаратов в более высоких концентрациях.

15 Недавно было показано, что некоторые соединения, содержащие элемент распознавания—глутамат-мочевина-глутамат (GUG) или глутамат-мочевина-лизин (GUL), связанный с конъюгатом радионуклид-лиганд, проявляет высокое сродство к PSMA. Поэтому есть необходимость в создании новых биологических агентов, включающих ПСМА—связывающий
20 лиганд, конъюгированный с хелатирующим агентом для применения их, например, в лучевой терапии, для получения радиофармацевтических препаратов на их основе, которые могут быть использованы в качестве диагностического или терапевтического препарата.

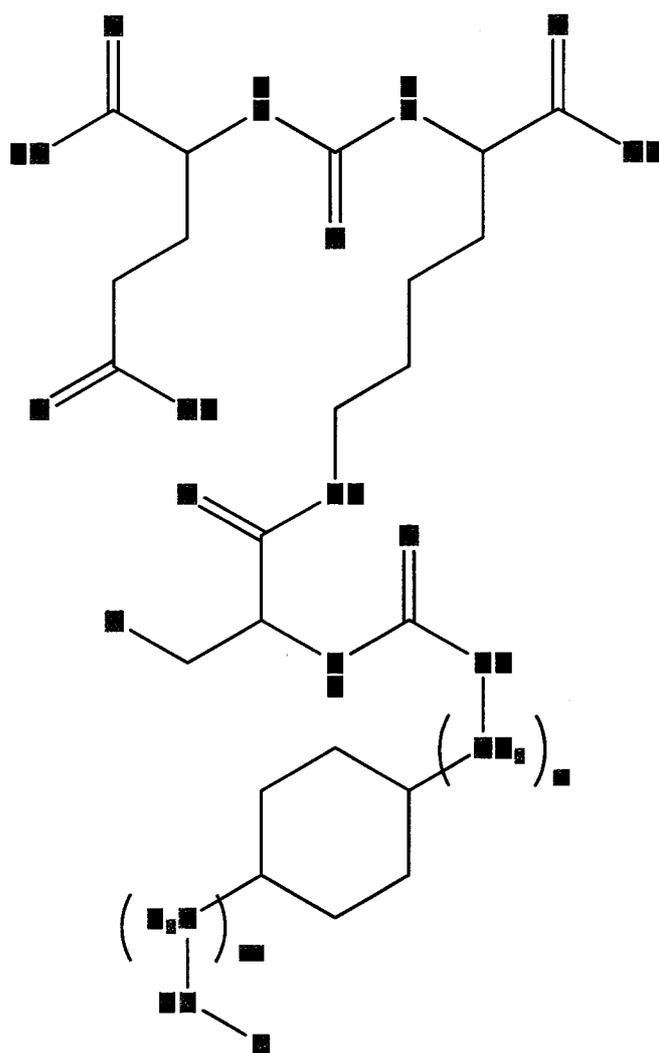
25 Технической задачей заявленного изобретения является расширение арсенала перспективных средств, относящихся к биологически-активным молекулам, включающих ПСМА-лиганд с линкером, являющихся потенциальными средствами для доставки терапевтических или диагностических радионуклидов к клеткам-мишеням.
30

В соответствии с поставленной задачей, техническим результатом заявленного изобретения (группы изобретений) является создание и расширение арсенала новых биологически активных молекул, включающих ПСМА-связывающий лиганд, с высокой селективностью действий этих соединений в отношении клеток, экспрессирующих ПСМА.

Таким образом, целью настоящего изобретения является разработка лигандов, которые взаимодействуют с ПСМА и способны образовывать устойчивые комплексные соединения с радионуклидами металлов, образуя потенциальные перспективные молекулы для использования при диагностике или терапии рака предстательной железы и метастазов.

Поставленная задача достигается заявленной группой изобретения, в которую входят в качестве изобретения соединение общей структуры (I) - биологически- активное соединение (агент), включающее специфический мембранный антиген простаты ПСМА-связывающий лиганд, конъюгированный с хелатирующим агентом, применение этого соединения для получения комплексного соединения с радионуклидами металлов (I-Me), соединение структуры (I-Me) и применение этого комплексного соединения для получения радиофармацевтических лекарственных средств.

Итак, первым объектом заявленной группы изобретения является соединение общей структуры I, со следующей общей структурной формулой (I):



где “m”, “n”, “X” и “R” имеют следующие значения:

n:	0; 1
m:	0; 1
X:	нафтил (наиболее предпочтительно), фенил, бифенил, индолил (=2,3-бензопирролил), бензотриазолил, п-йодфенил, п-бромфенил.
R – фрагмент, соответствующий бифункциональным хелатирующим агентам	1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (-DOTA); N,N'-бис[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-N,N'-

<p>приведенным правее, либо их производным (эфирам, ангидридам, солям), входящий в состав соединения I за счет образования амидной связи и способный образовывать координационные связи с катионами металлов.</p>	<p>диуксусная кислота (-HBED-CC);</p> <p>1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота (-NOTA);</p> <p>2-(4,7-бис(карбоксиметил)-1,4,7-триазонан-1-ил)пентандиовая кислота (-NODAGA);</p> <p>2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентандиовая кислота (-DOTAGA);</p> <p>1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три[метил(2-карбоксиэтил)фосфиновая кислота] (-TRAP-Pr);</p> <p>1,4,7-триазациклононан-1-[метил(2-карбоксиэтил) фосфиновая кислота]-4,7-бис[метил(2-гидроксиметил) фосфиновая кислота] (-NOPO);</p> <p>3,6,9,15-тетраазабицикло[9.3.1.]пентадека-1(15),11,13-триен-3,6,9-триуксусная кислота (-PСТА);</p> <p>1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-4,7,10-триуксусная кислота (-охо-DO3A);</p> <p>1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота (-TETA);</p> <p>1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовая кислота (-TETPA);</p> <p>1,4,7,10,13,16-гексаазациклооктадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусная кислота (-HEHA);</p> <p>1,4,7,10,13,-пентаазациклопентадекан-1,4,7,10,13-пентауксусная кислота (-PEPA);</p> <p>Диэтилентриаминпентауксусная кислота (-</p>
---	---

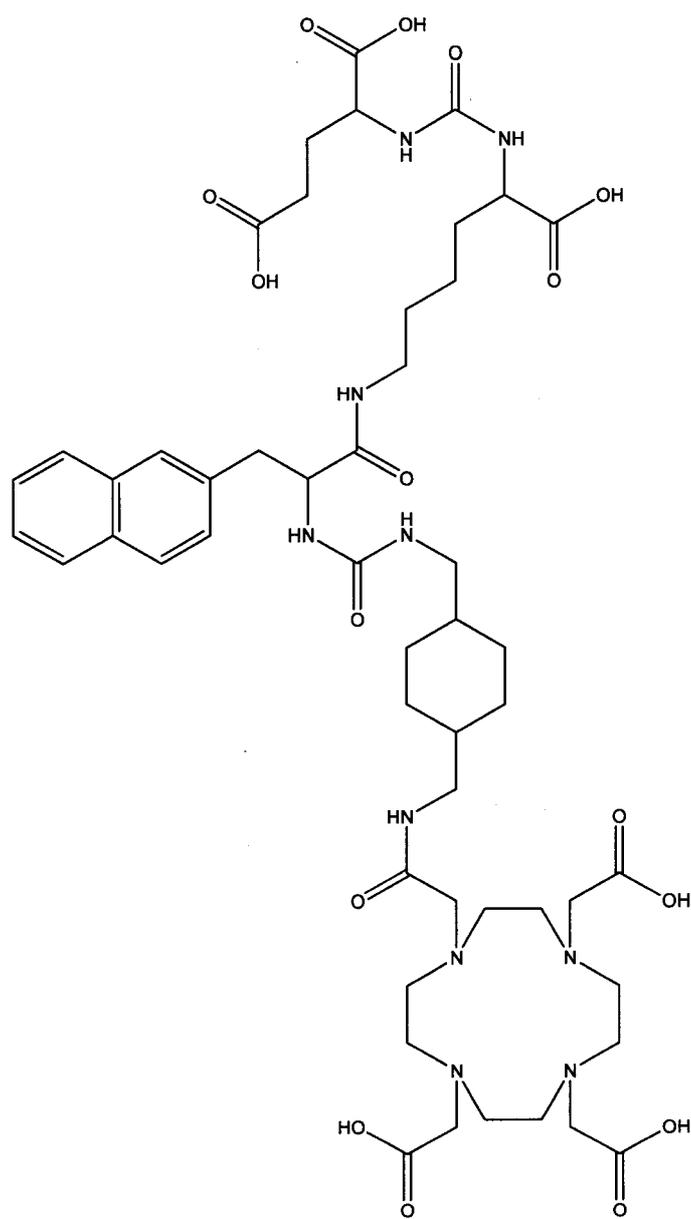
	DTPA); Транс-циклогексил- диэтиленetriаминпентауксусная кислота (- CHX-DTPA); S-ацетил-меркаптоацетилтриглицин (-S- acetyl-MAG3); S-ацетил-меркаптоацетилтрисерин (-S-acetyl- MAS3); 6-гидразиноникотиновая кислота (-HYNIC).
--	---

5

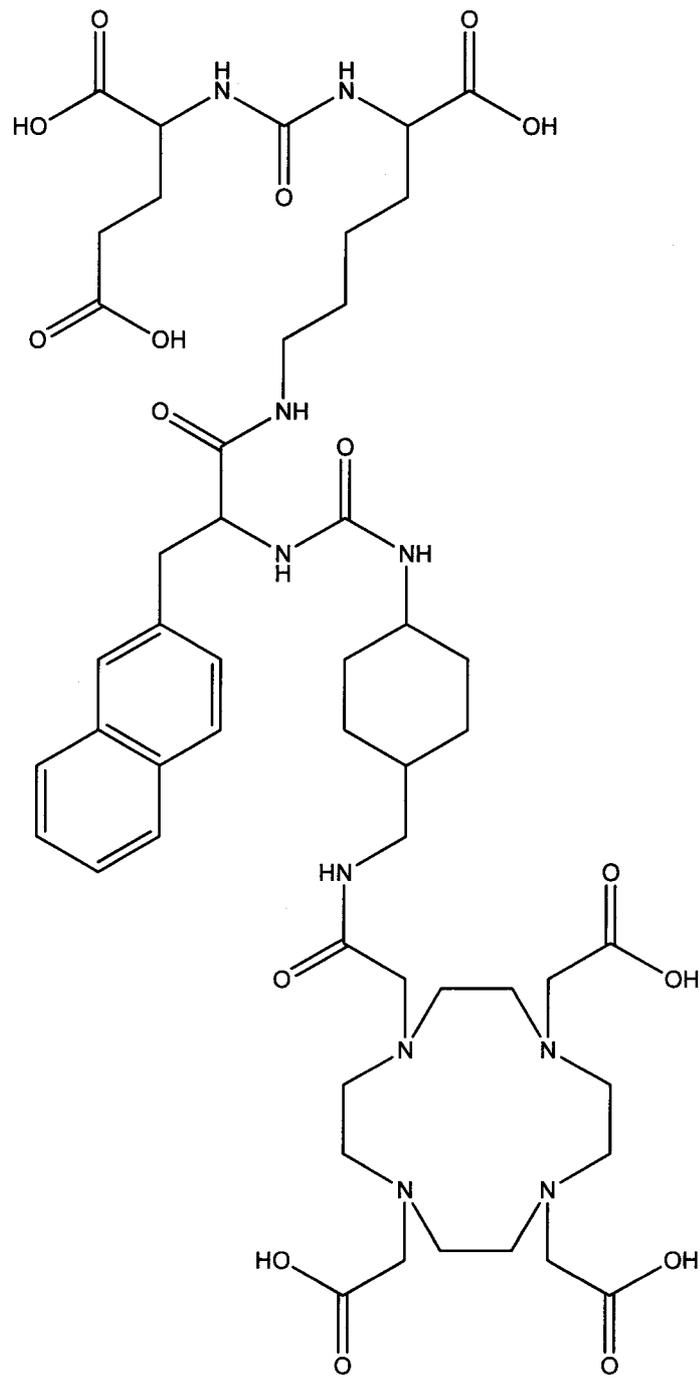
10

15

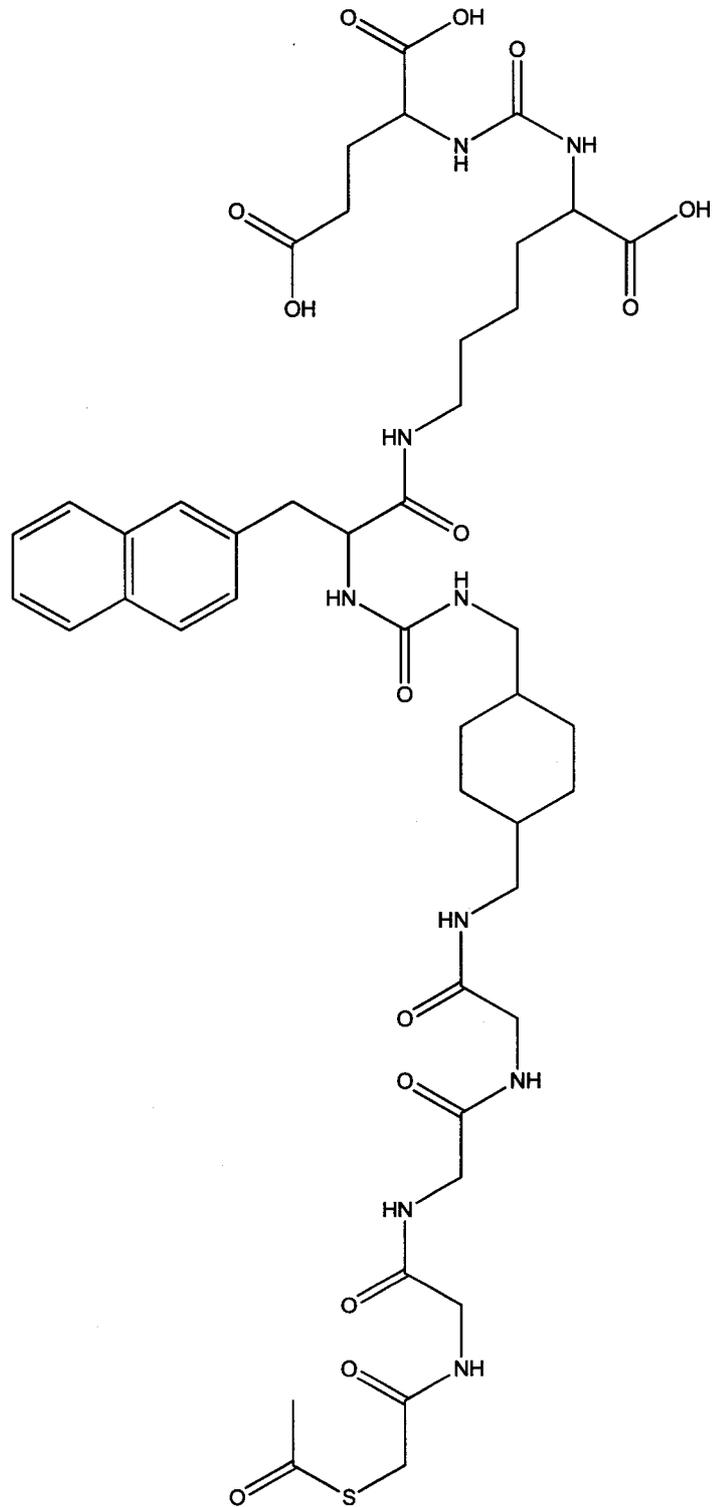
При этом, соединение, соответствующее структуре I выбрано
20 из группы, включающей следующие соединения:



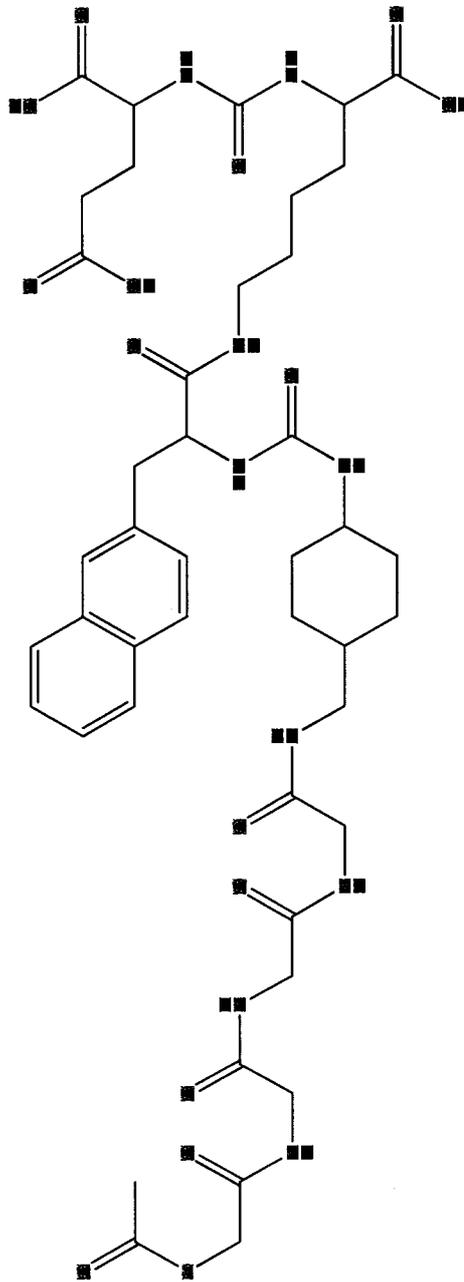
DOTA-PSMA-1201



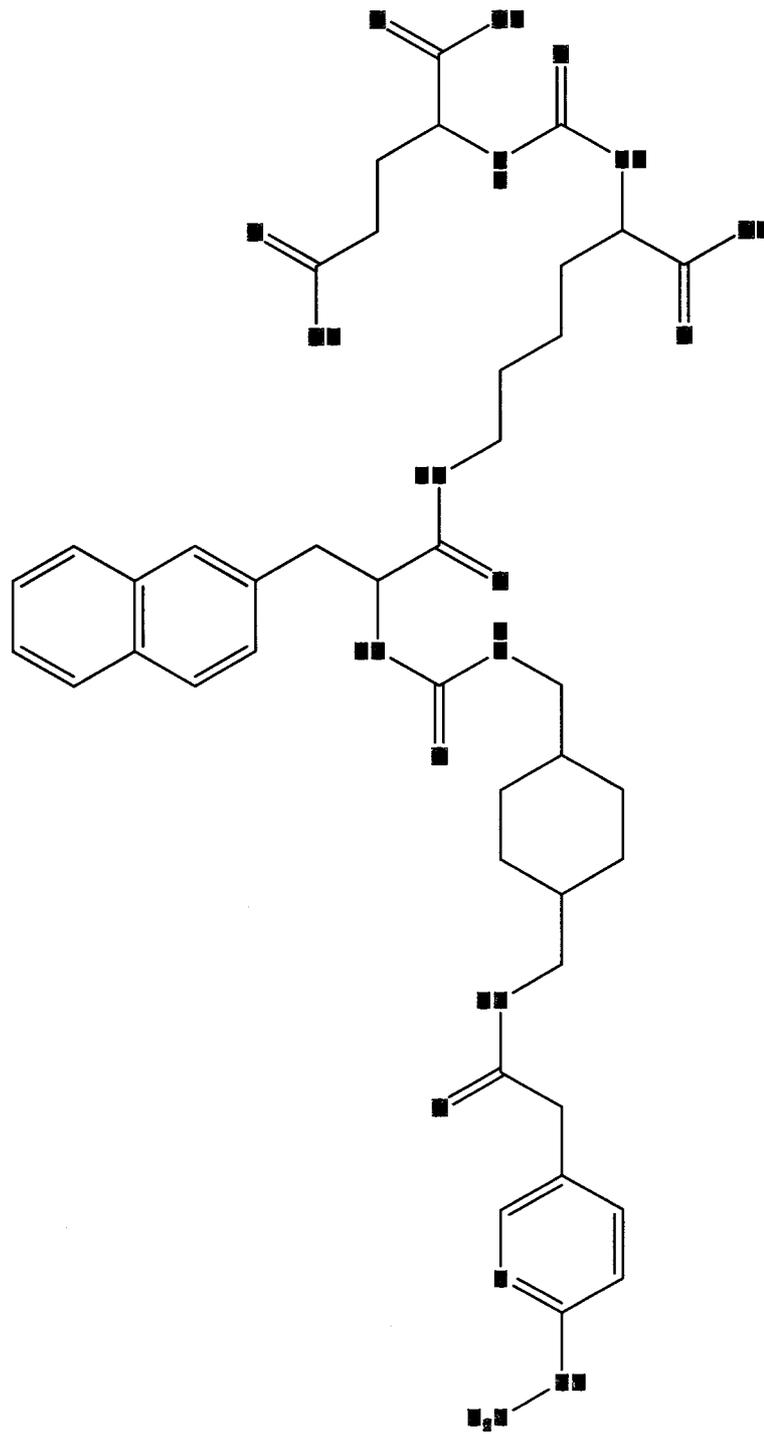
DOTA-PSMA-415



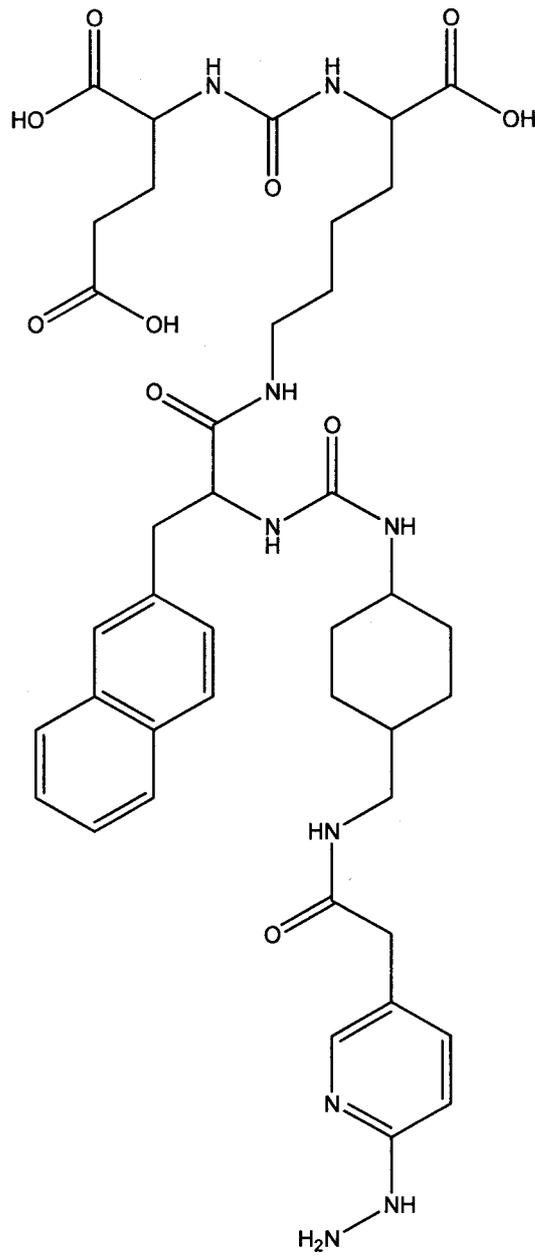
S-acetyl-MAG3-PSMA-1201



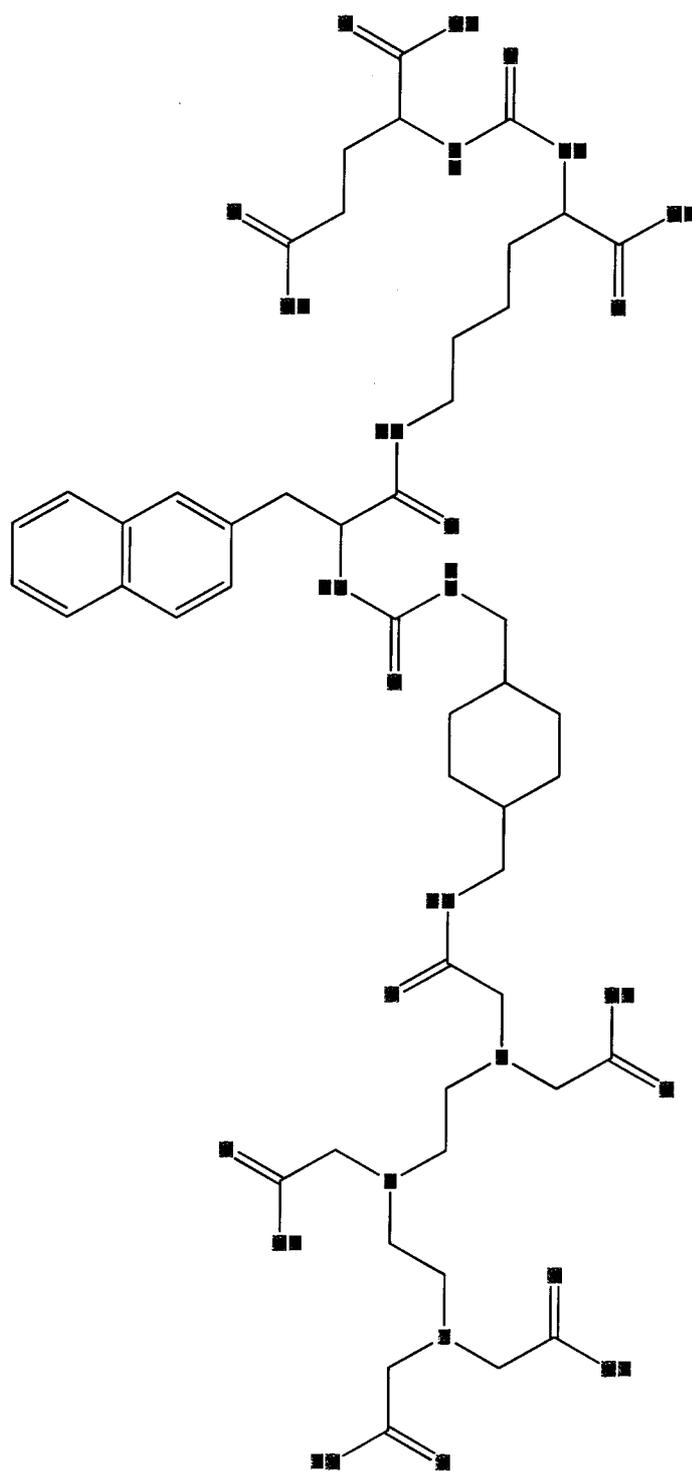
S-acetyl-MAG3-PSMA- 415



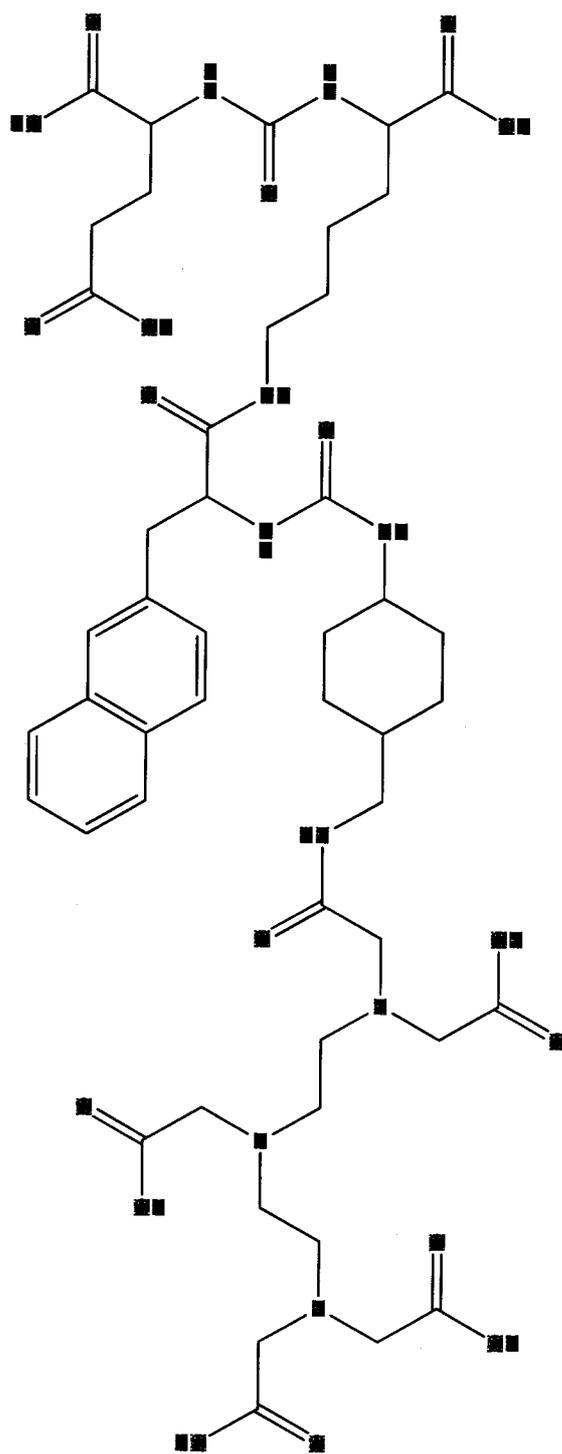
HYNIC-PSMA-1201



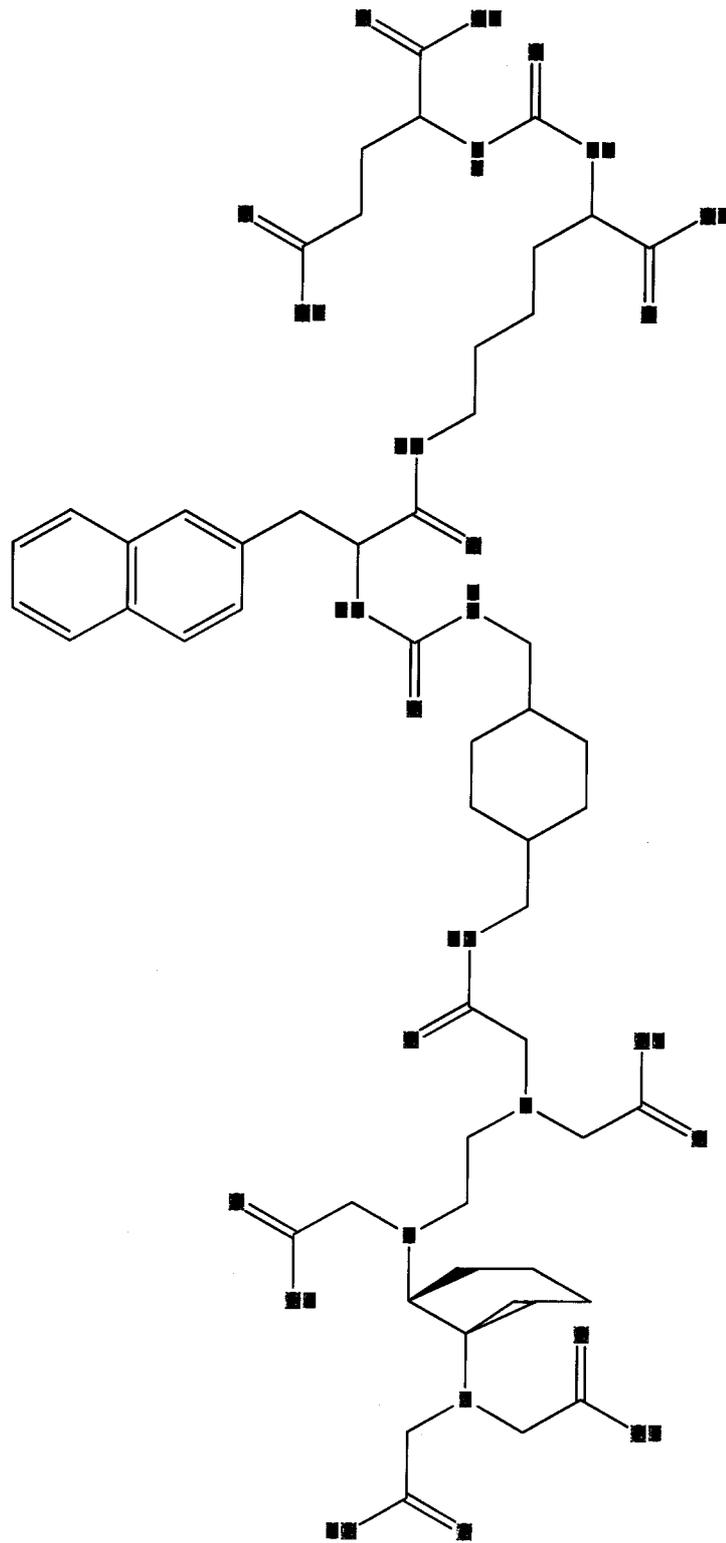
HYNIC-PSMA-415



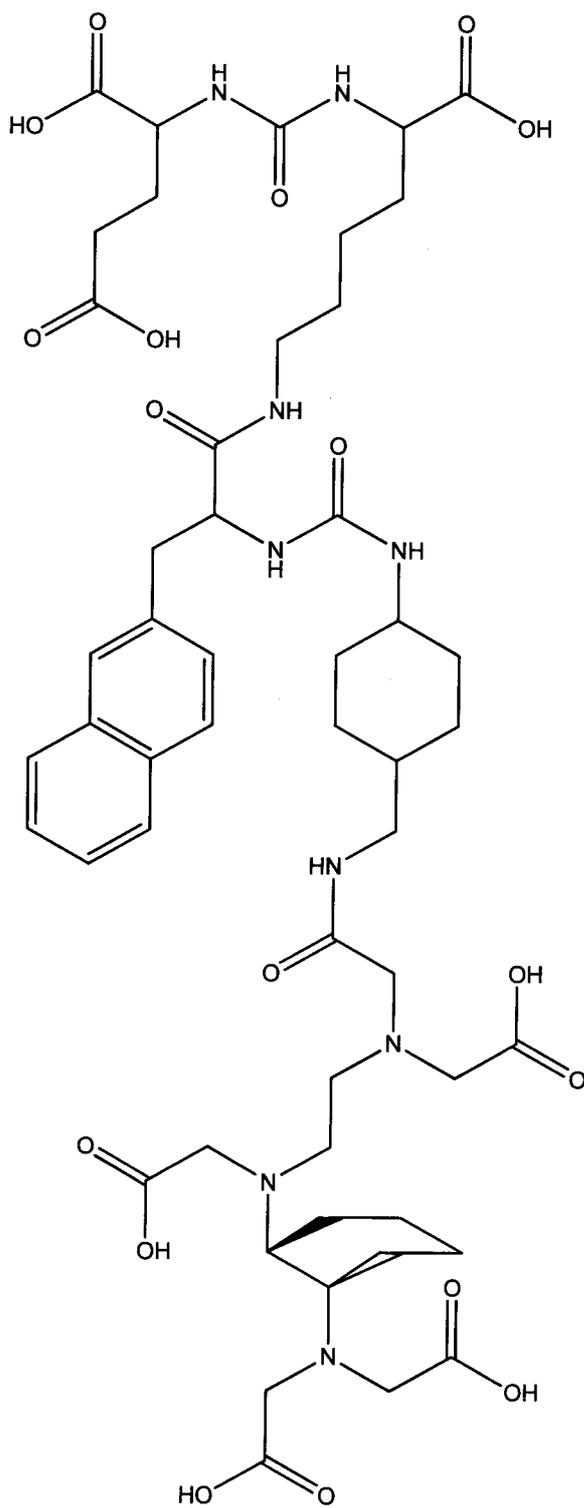
DTPA-PSMA-1201



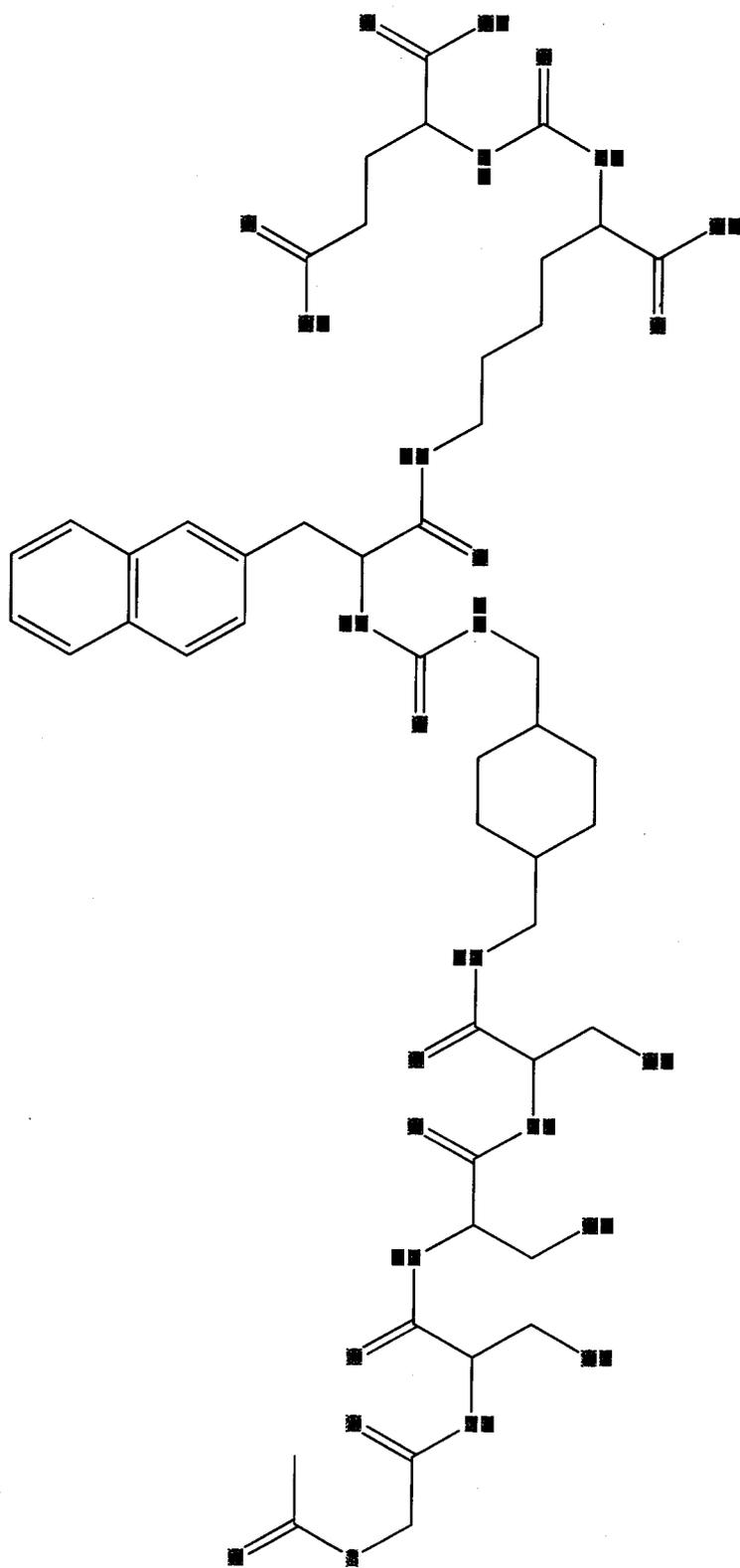
DTPA-PSMA-415



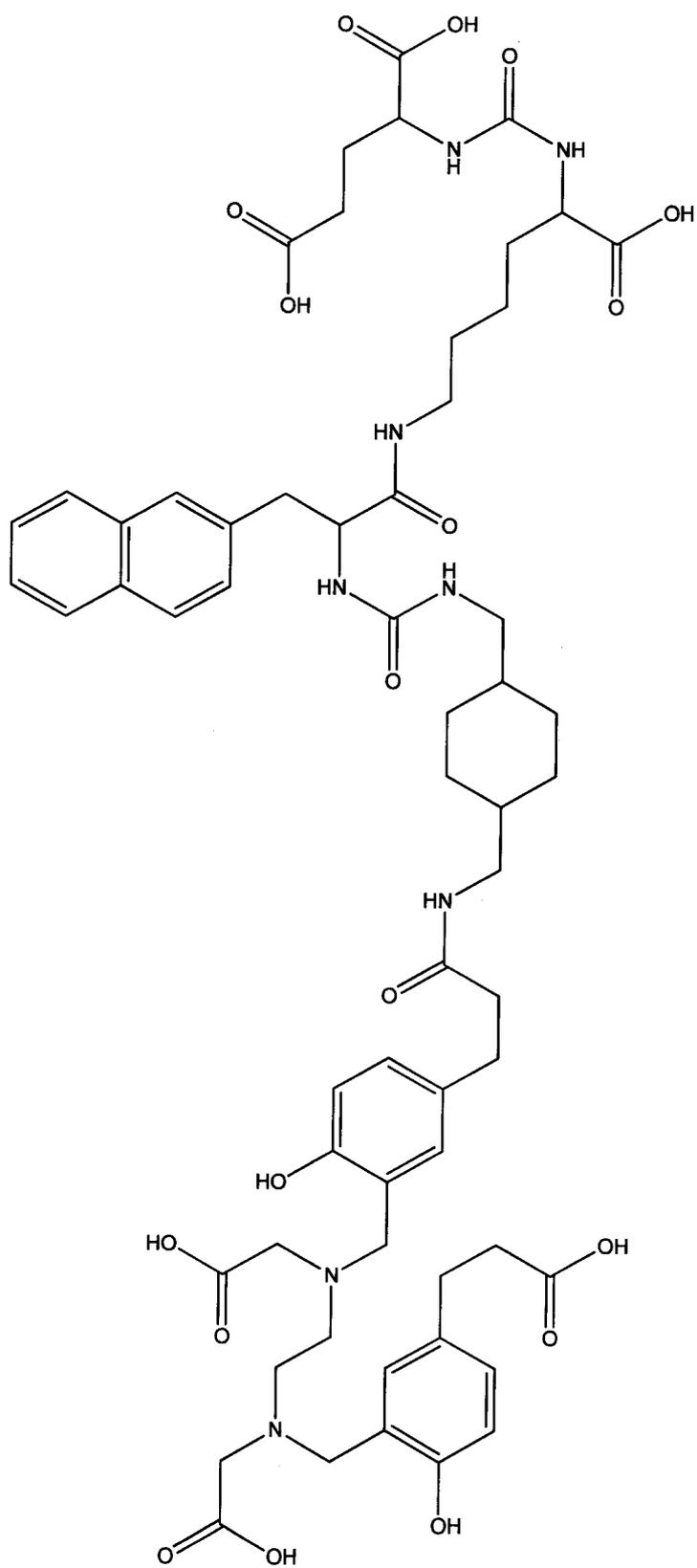
CHX-DTPA-PSMA-1201



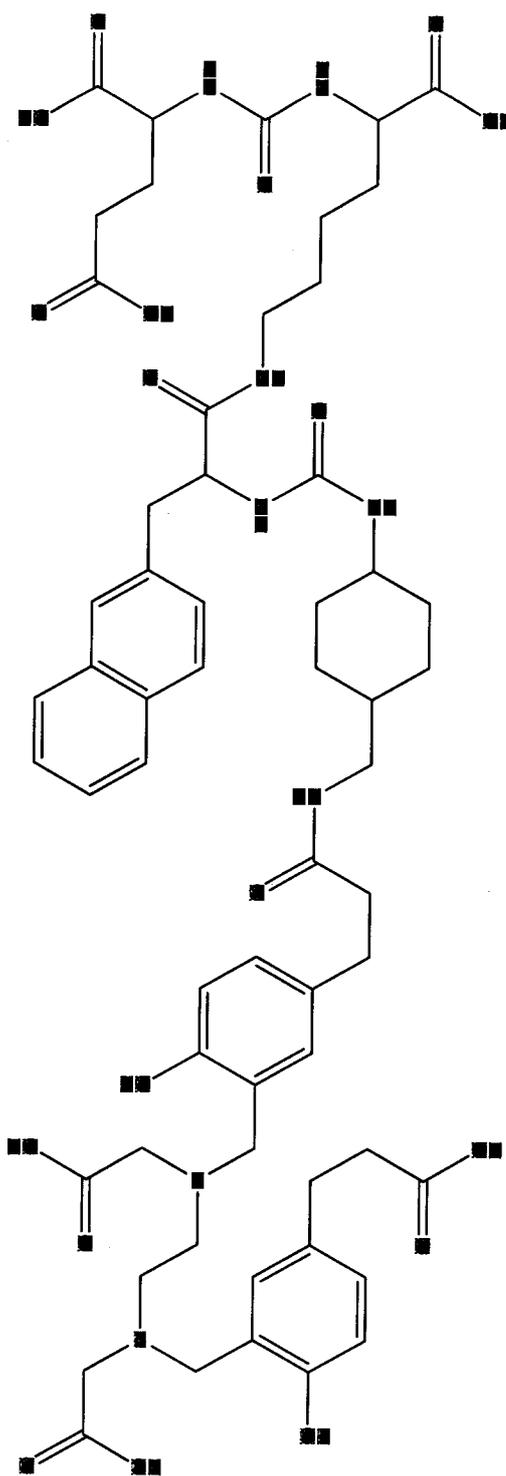
CHX-DTPA-PSMA-415



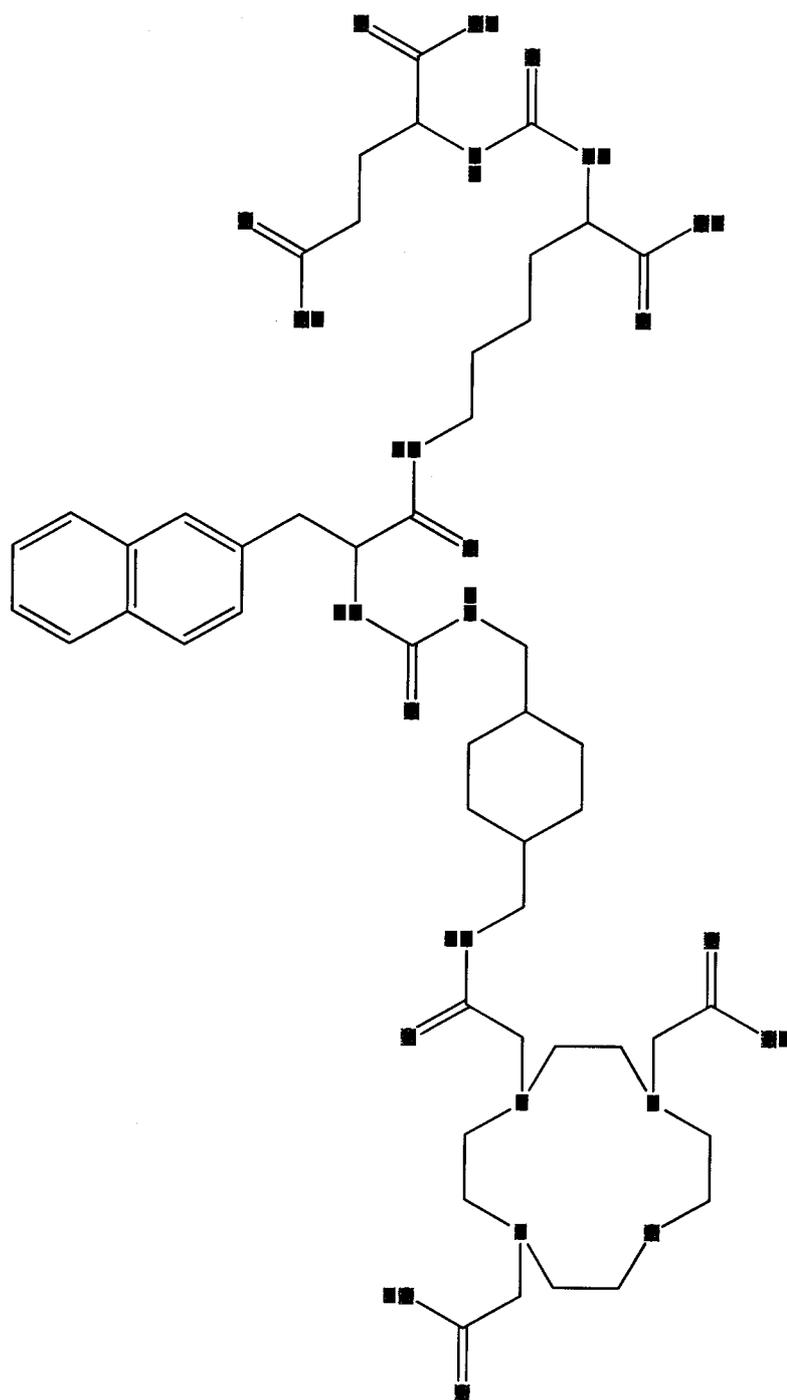
S-acetyl-MAS3-PSMA-1201



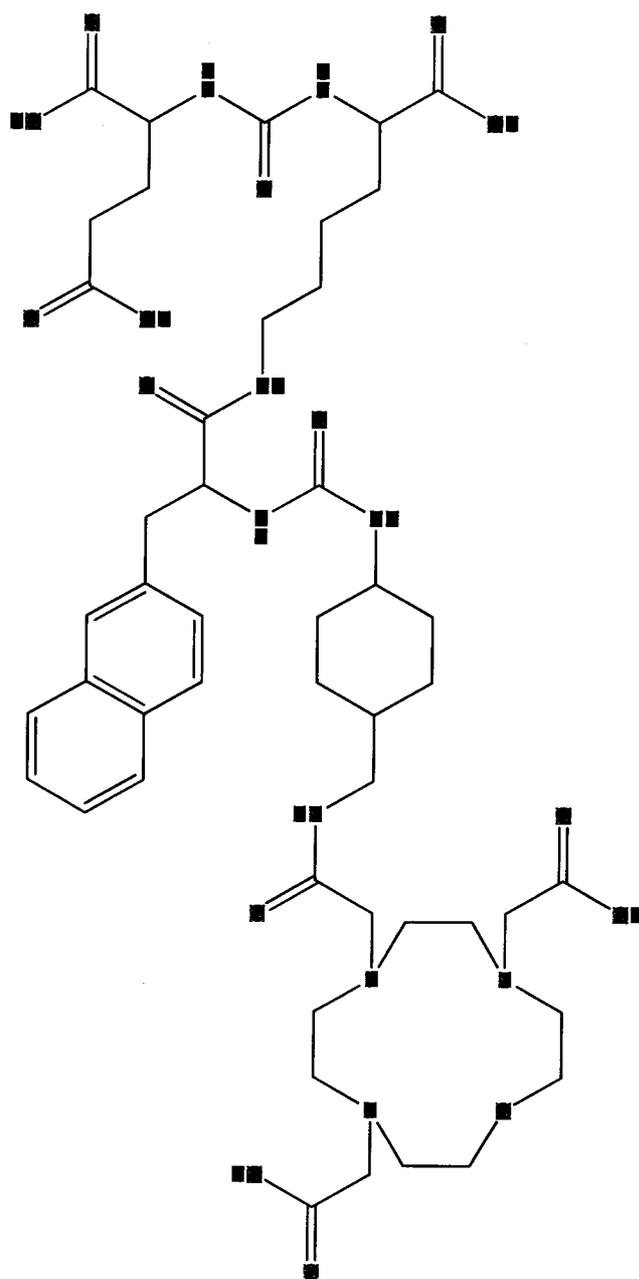
HBED-CC-PSMA-1201



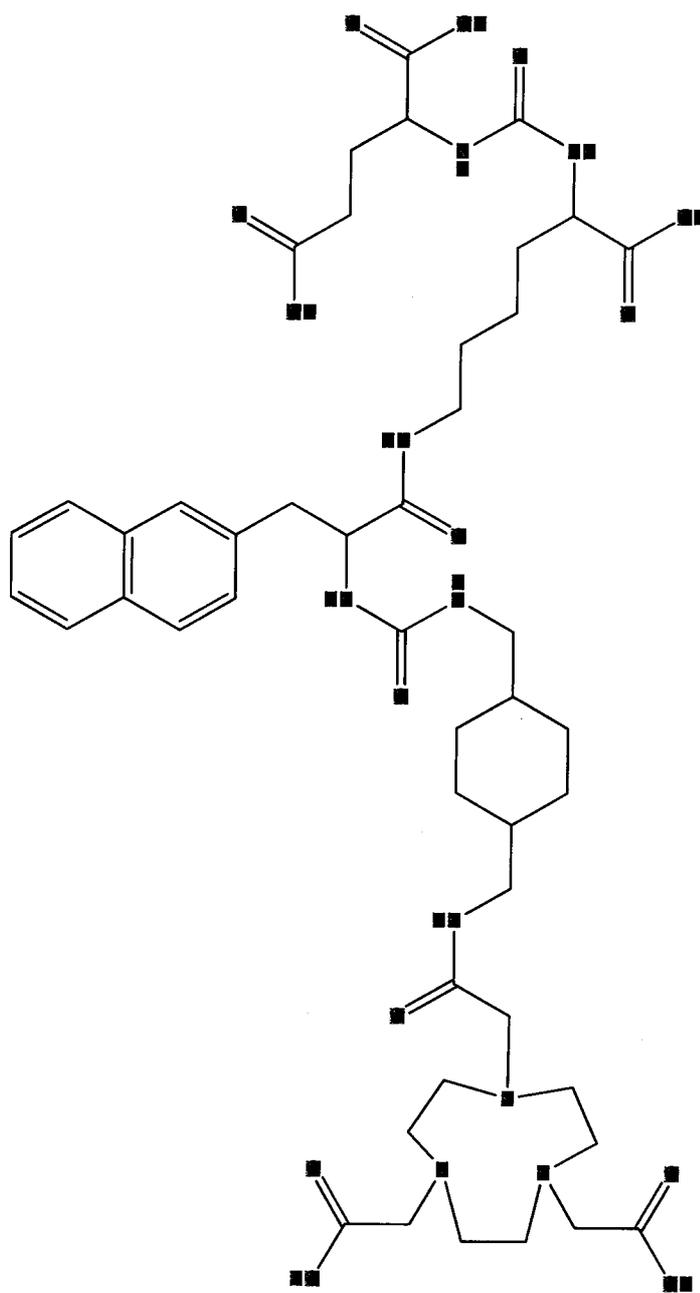
HBED-CC-PSMA-415



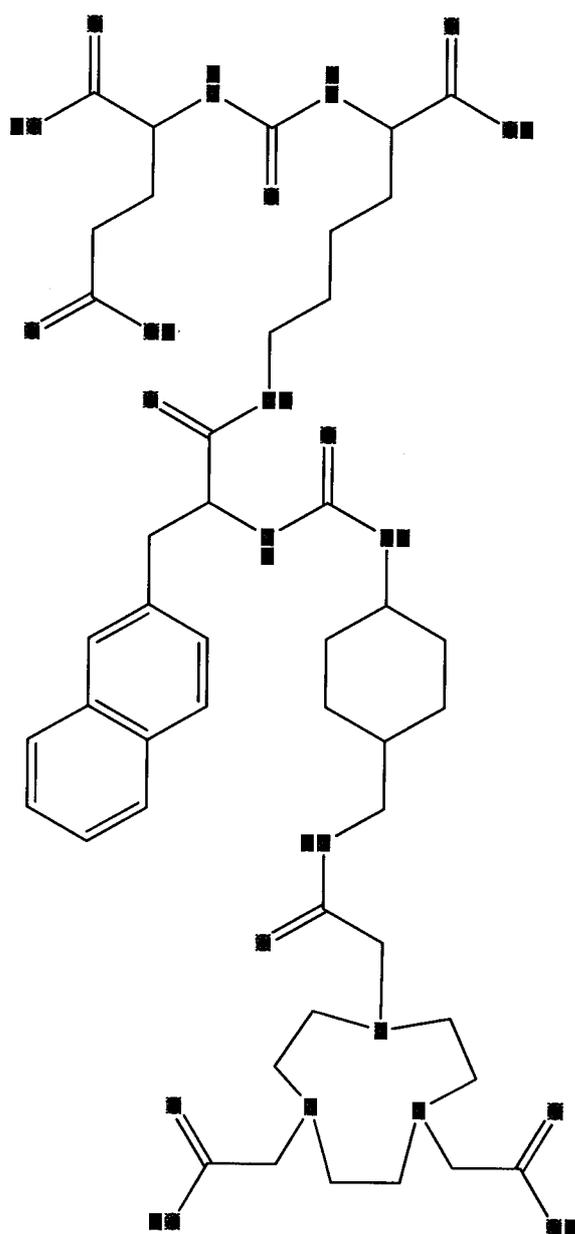
Oxo-DO3A-PSMA-1201



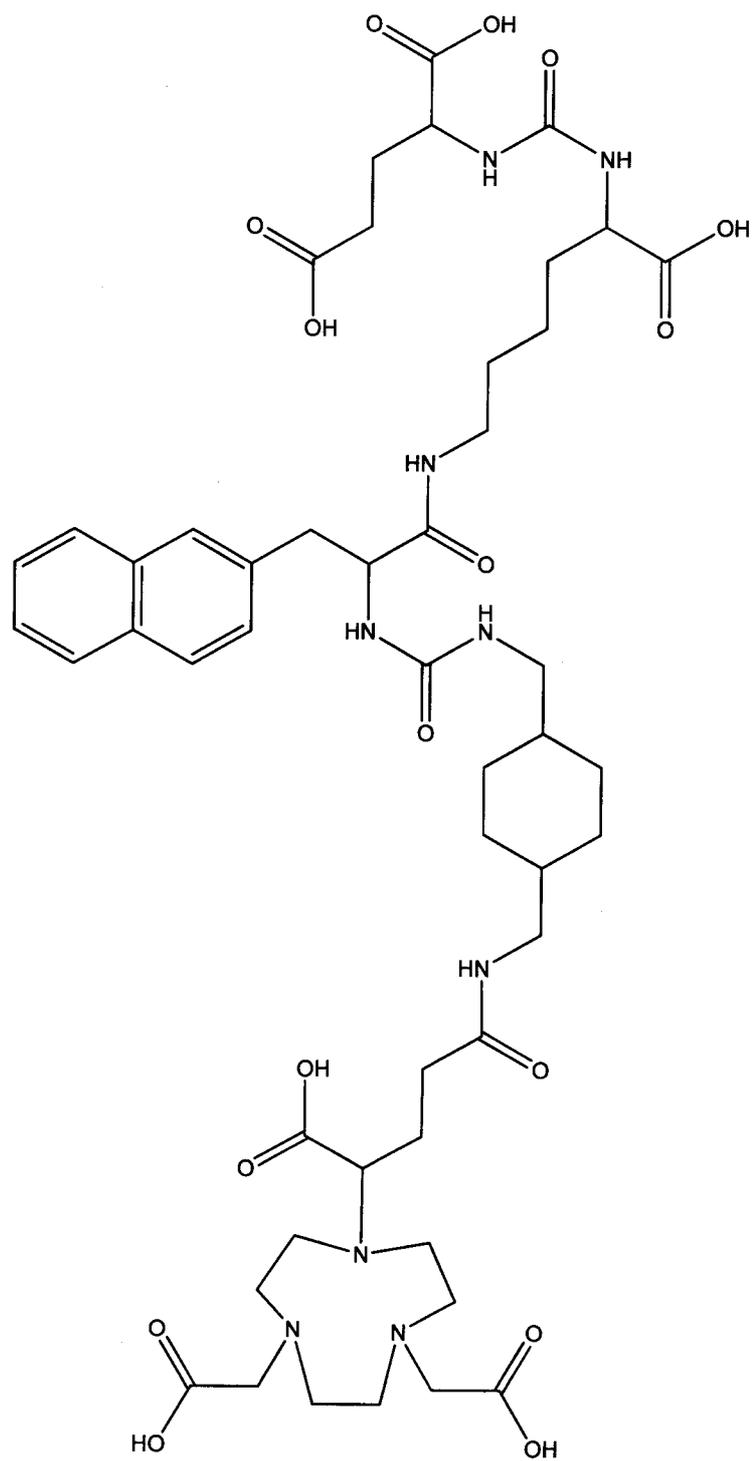
Oxo-DO3A-PSMA-415



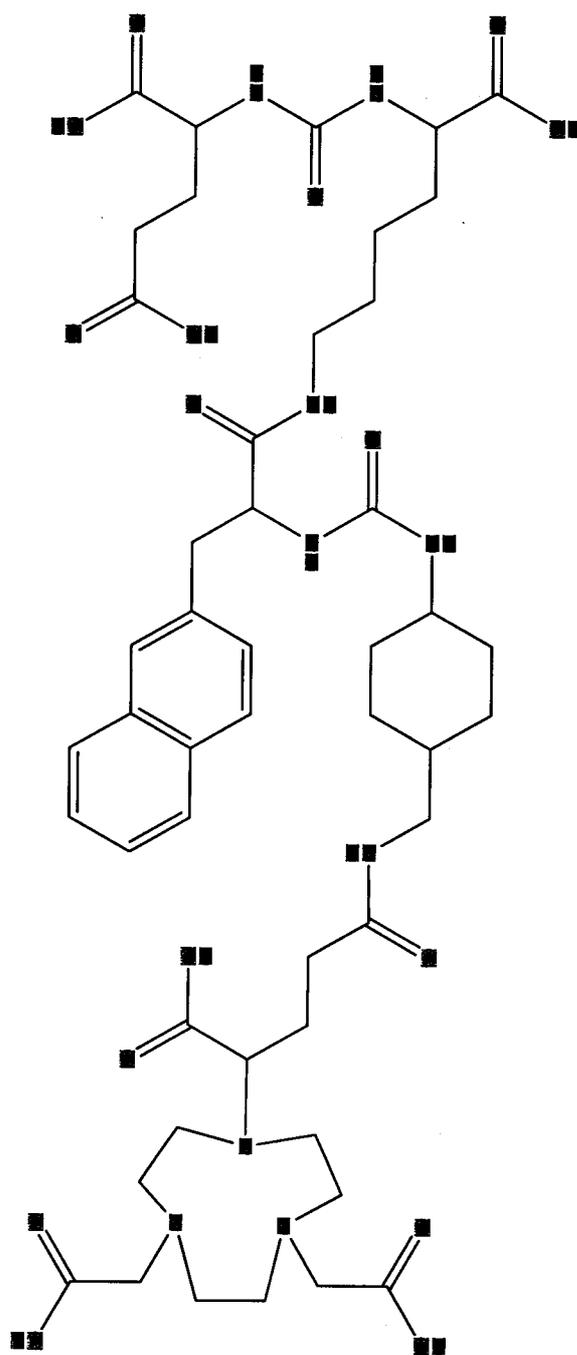
NOTA-PSMA-1201



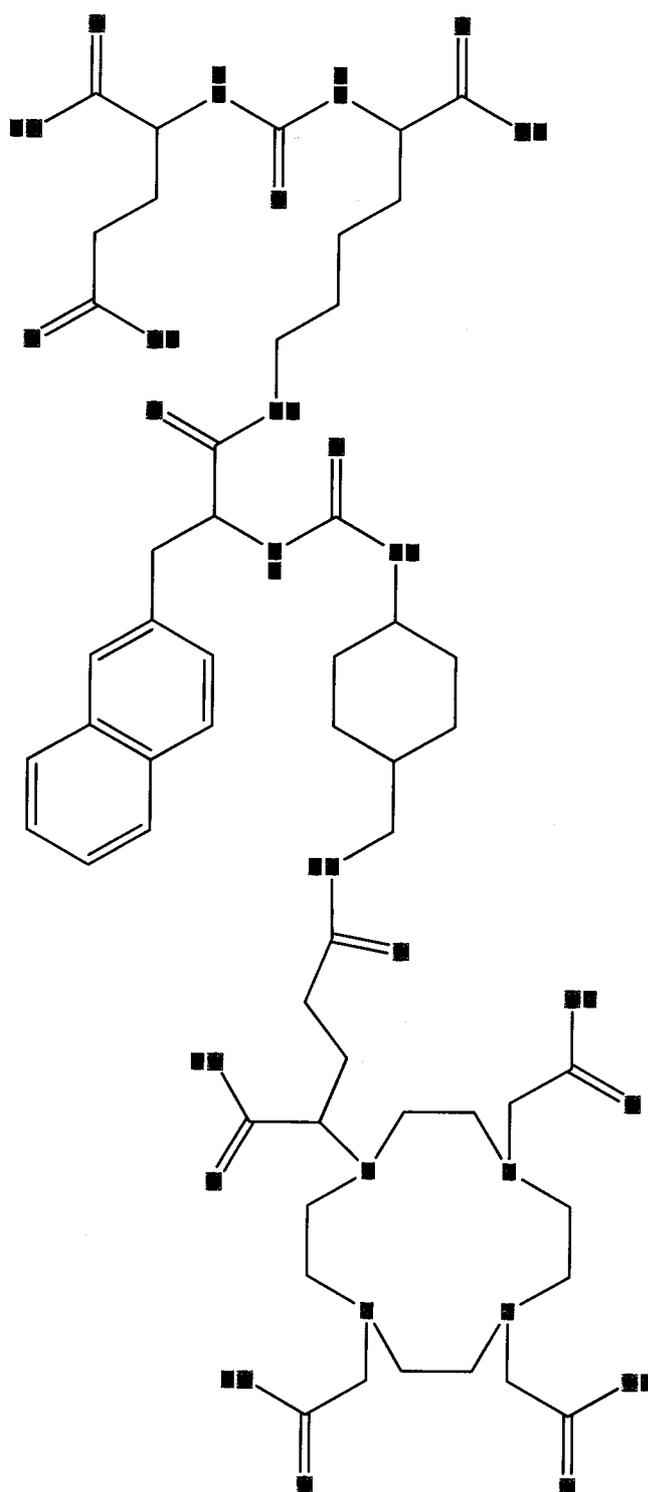
NOTA-PSMA-415



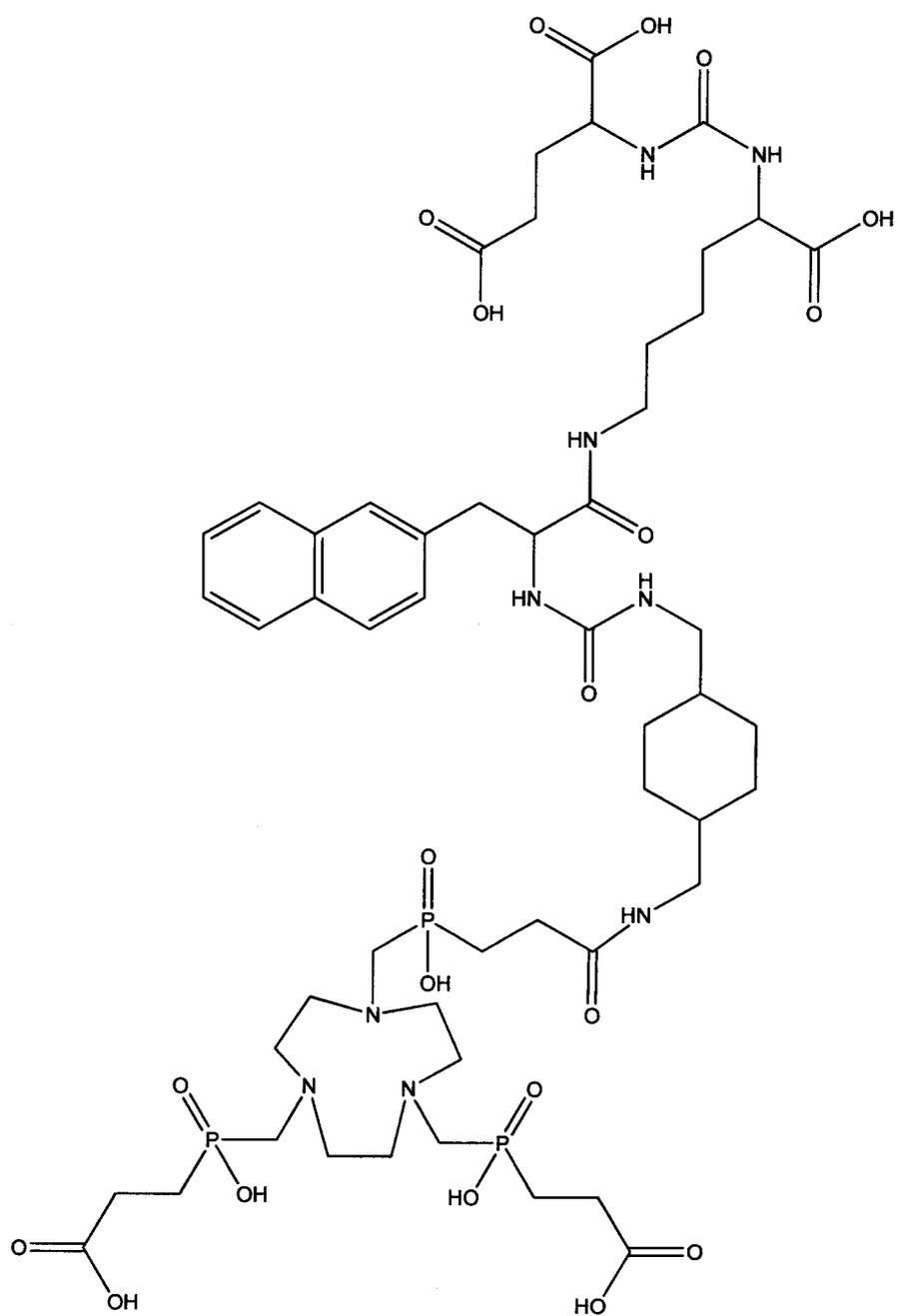
NODAGA-PSMA-1201



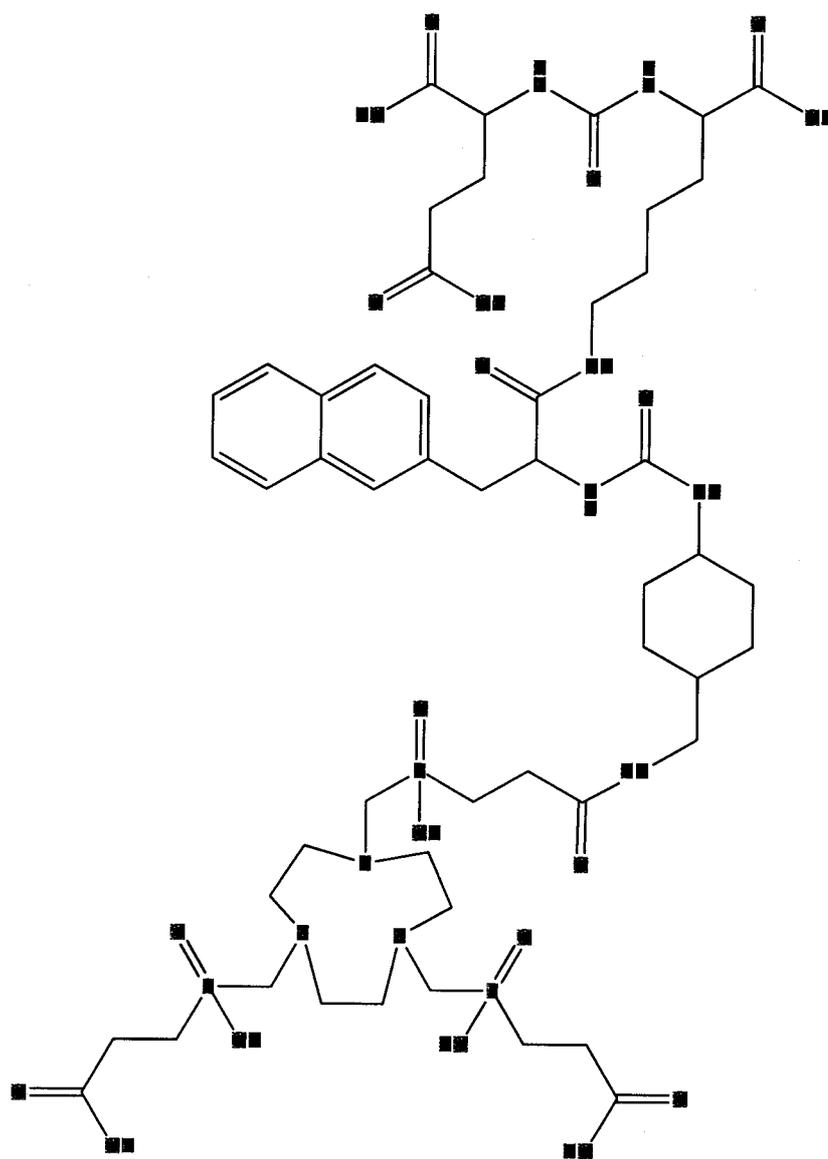
NODAGA-PSMA-415



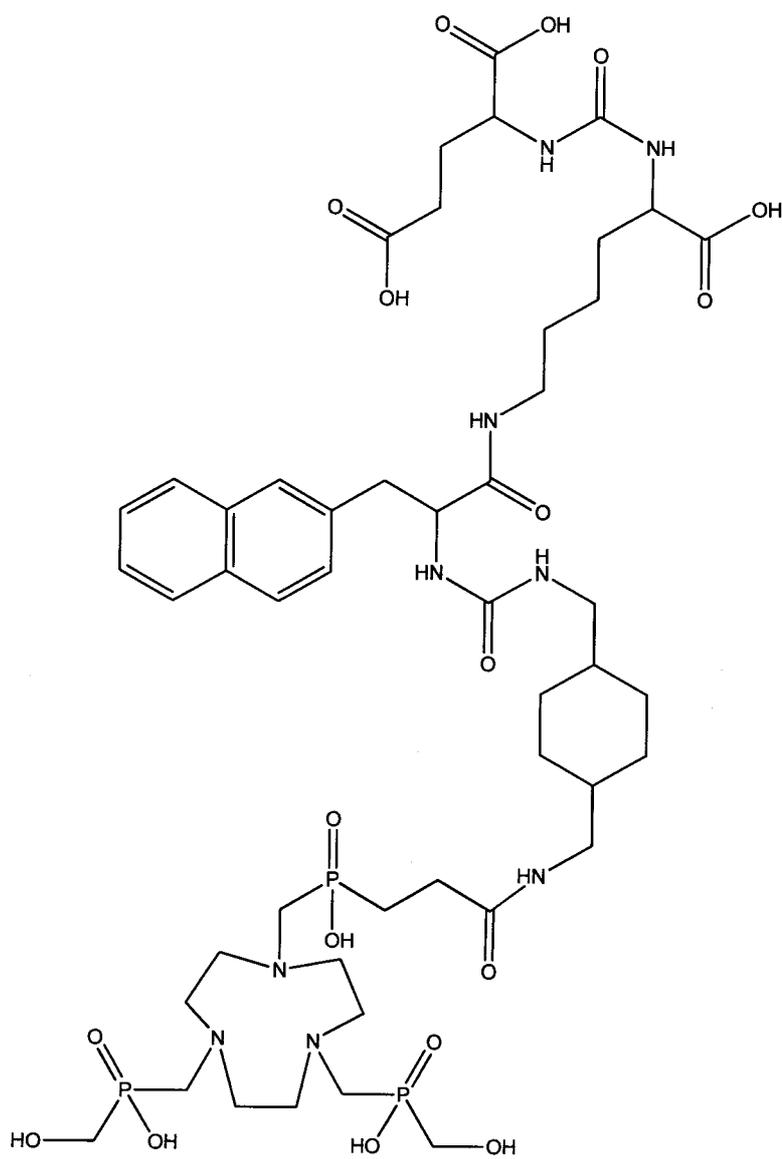
DOTAGA-PSMA-415



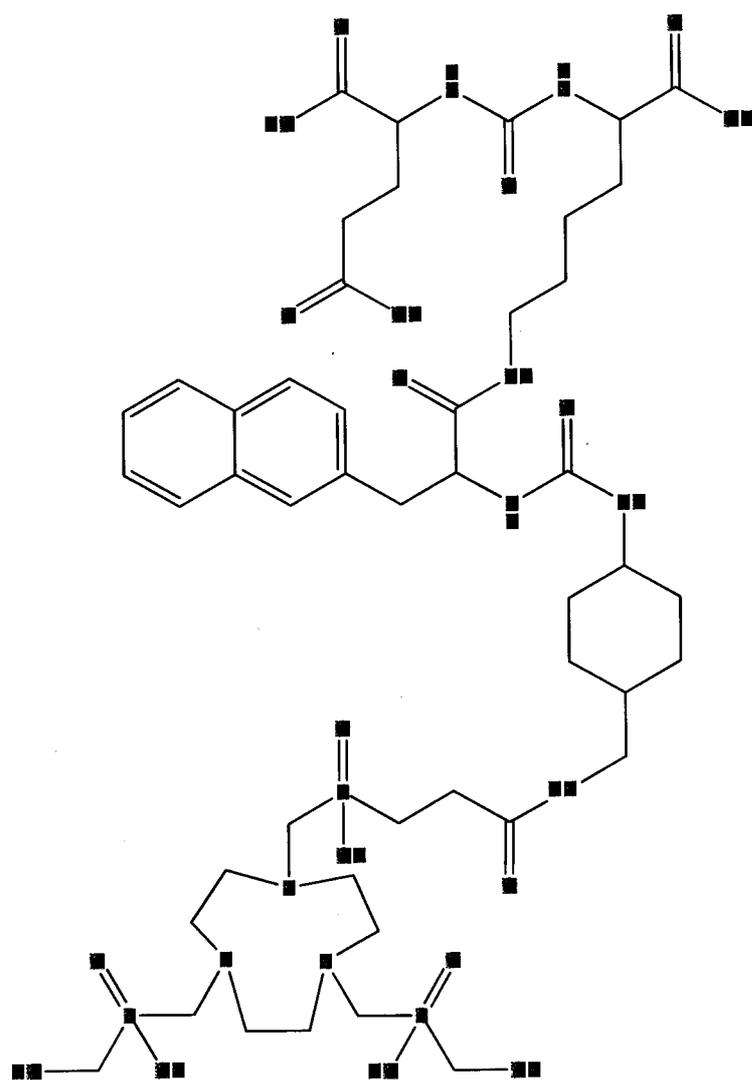
TRAP-Pr-PSMA-1201



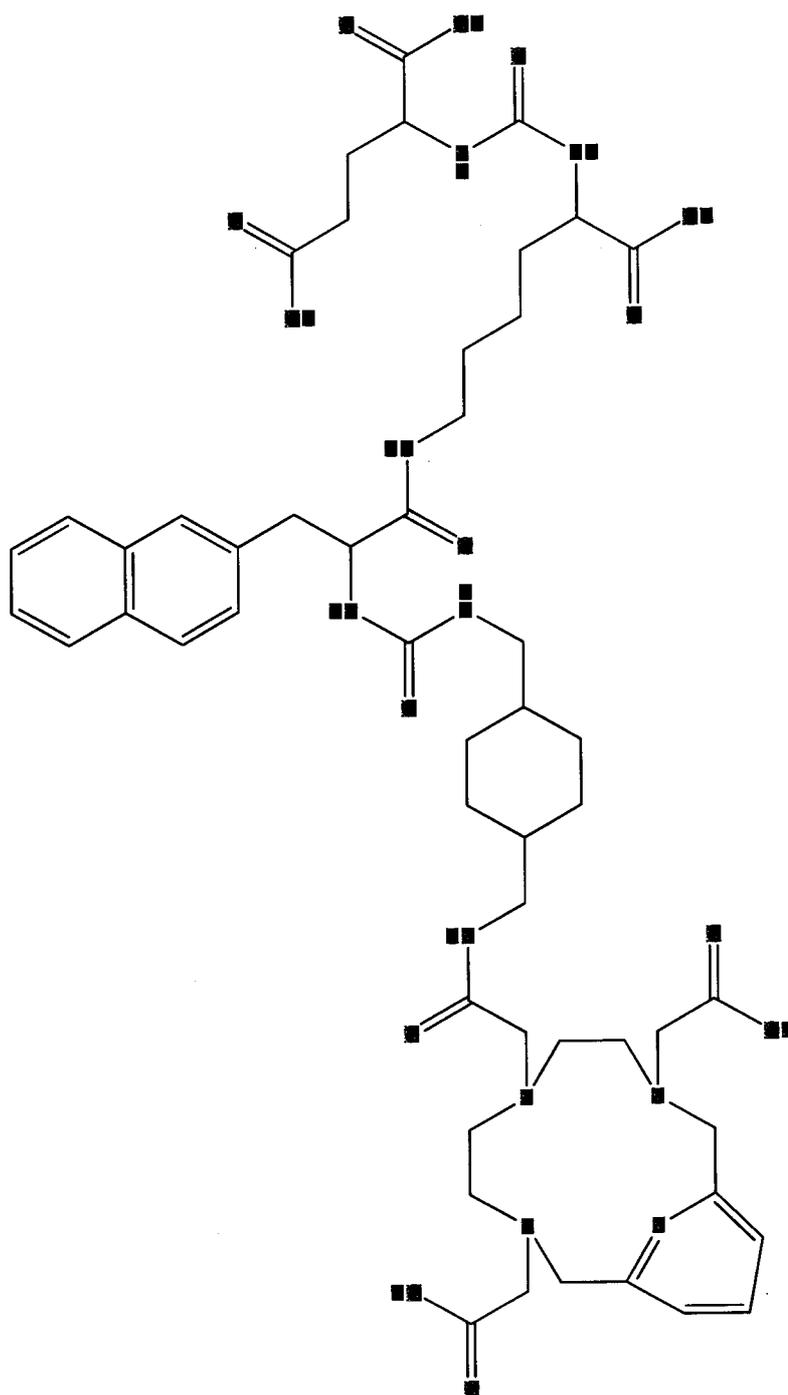
TRAP-Pr-PSMA-415



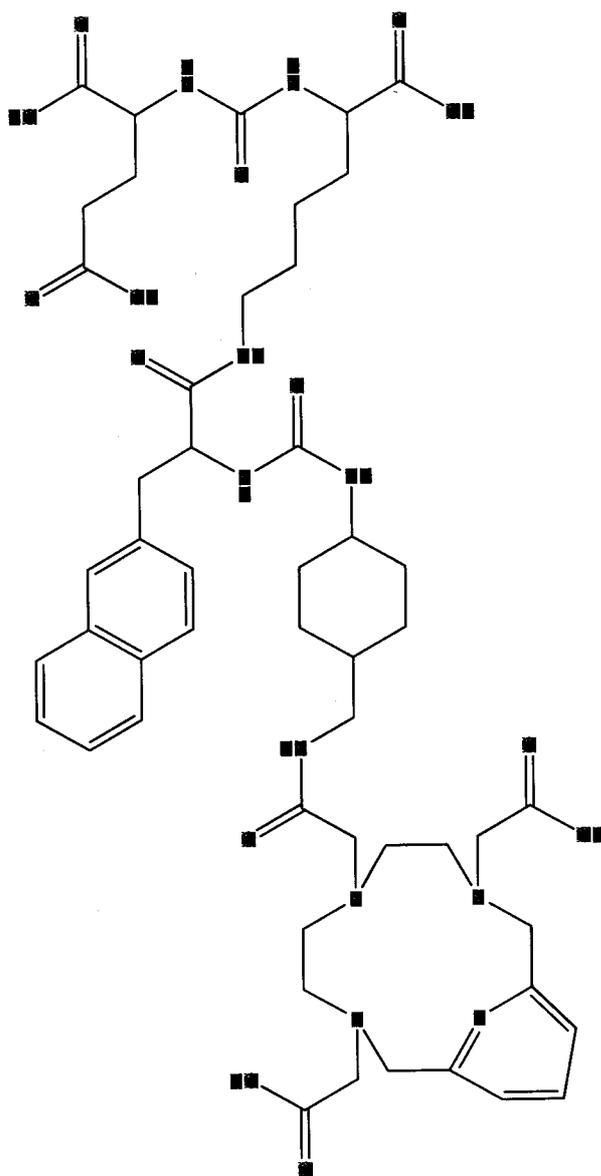
NOPO-PSMA-1201



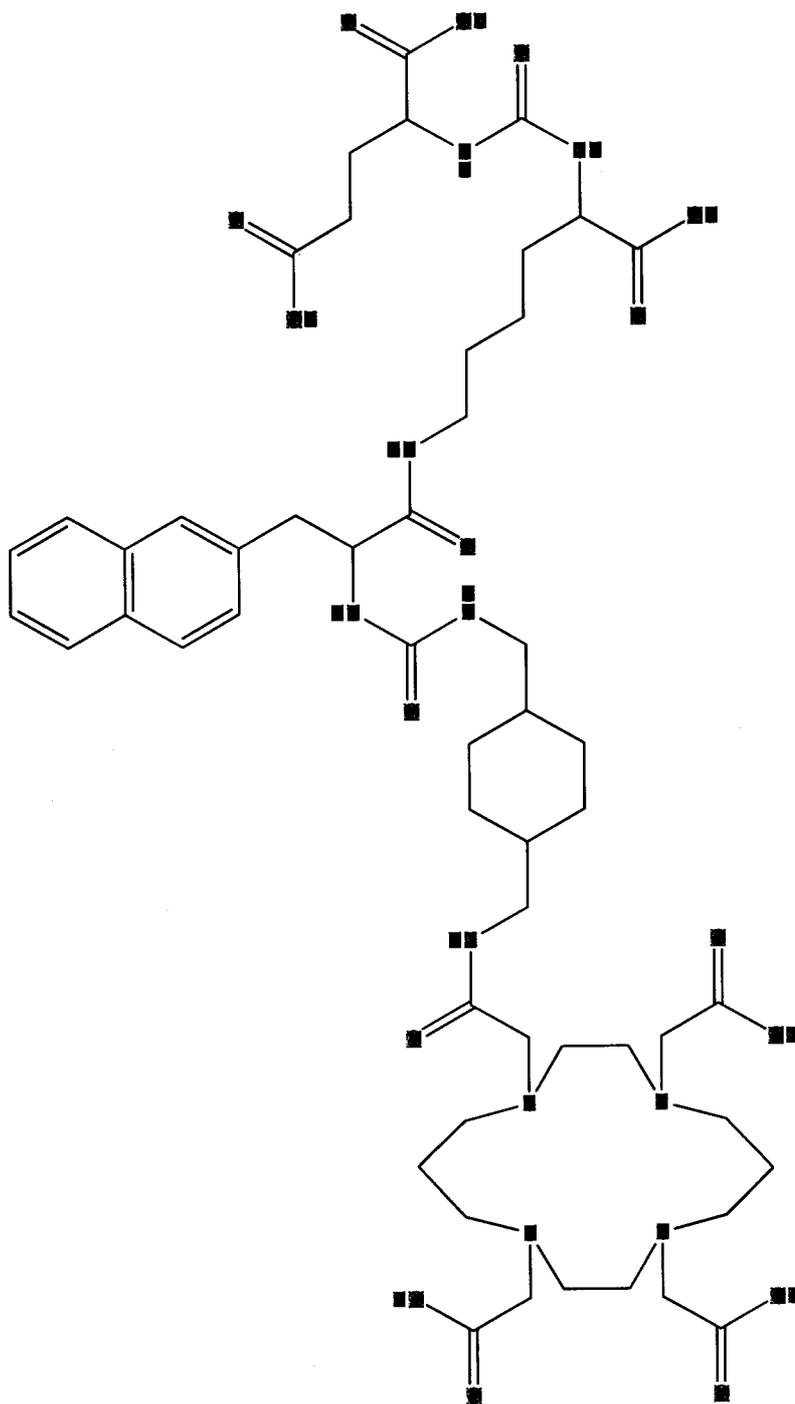
NOPO-PSMA-415



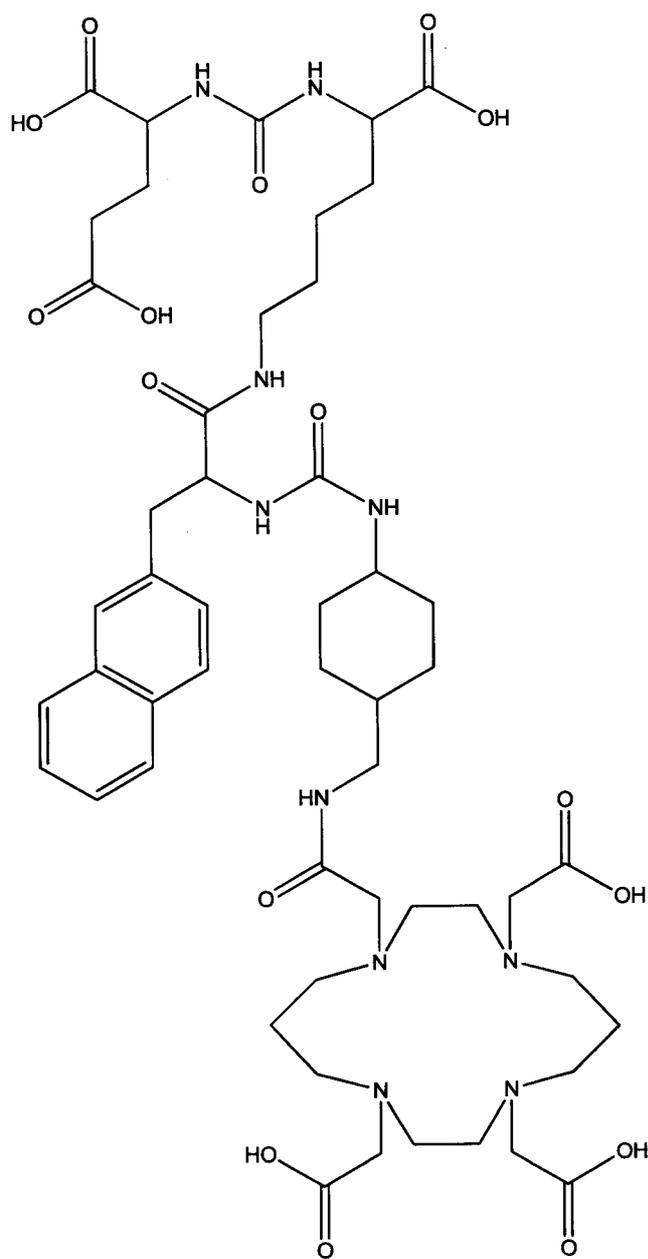
PCTA-PSMA-1201



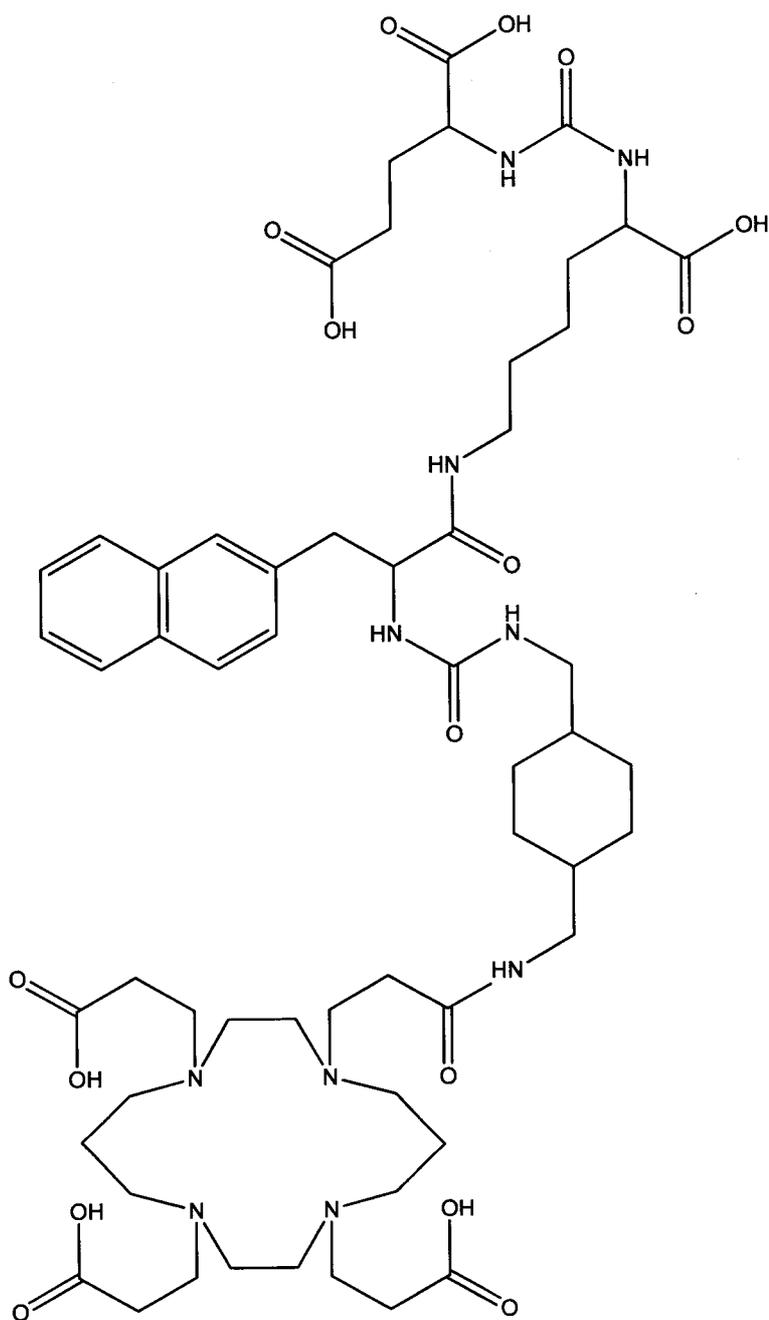
PCTA-PSMA-415



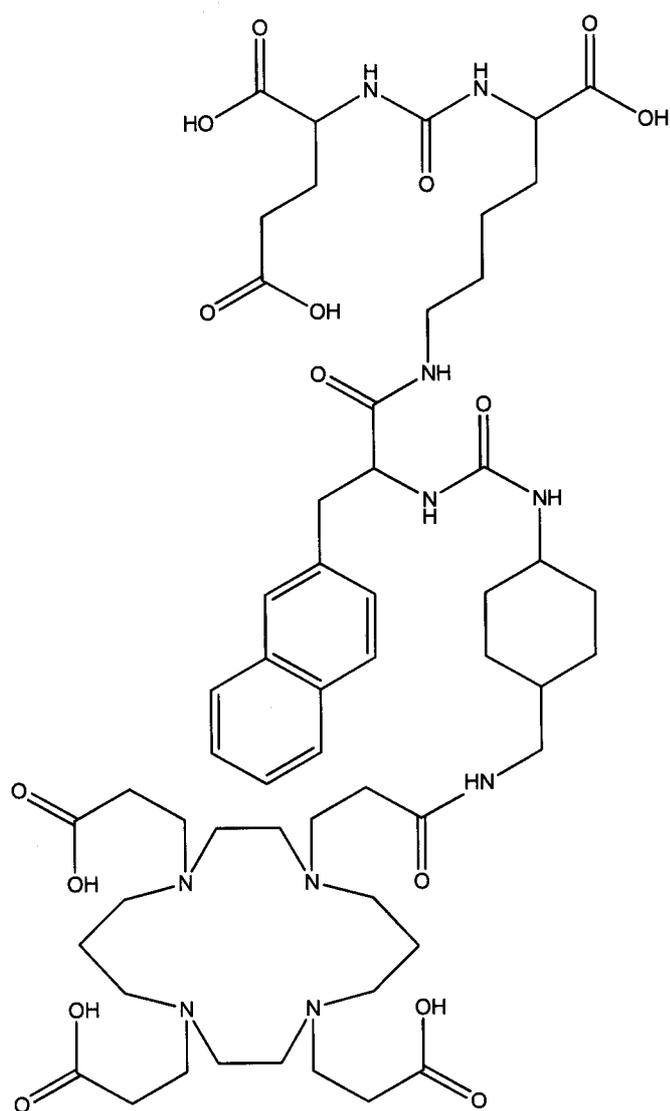
TETA-PSMA-1201



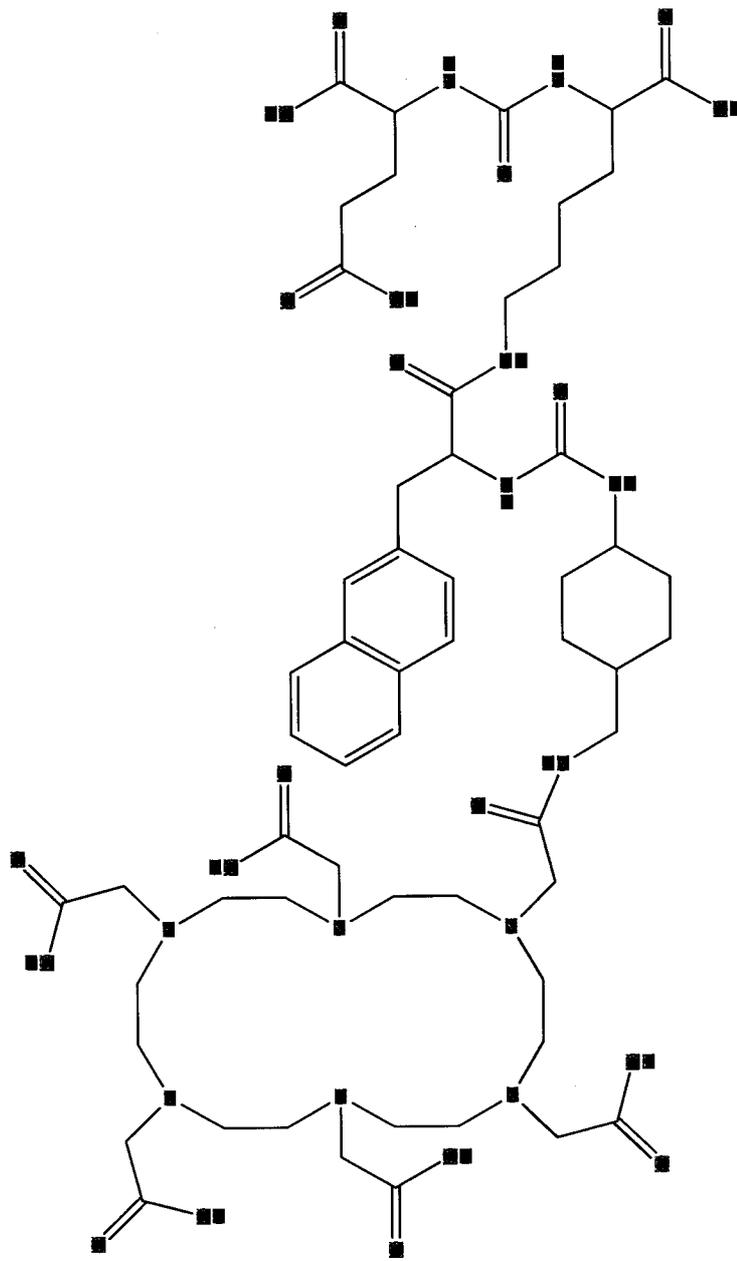
TETA-PSMA-415



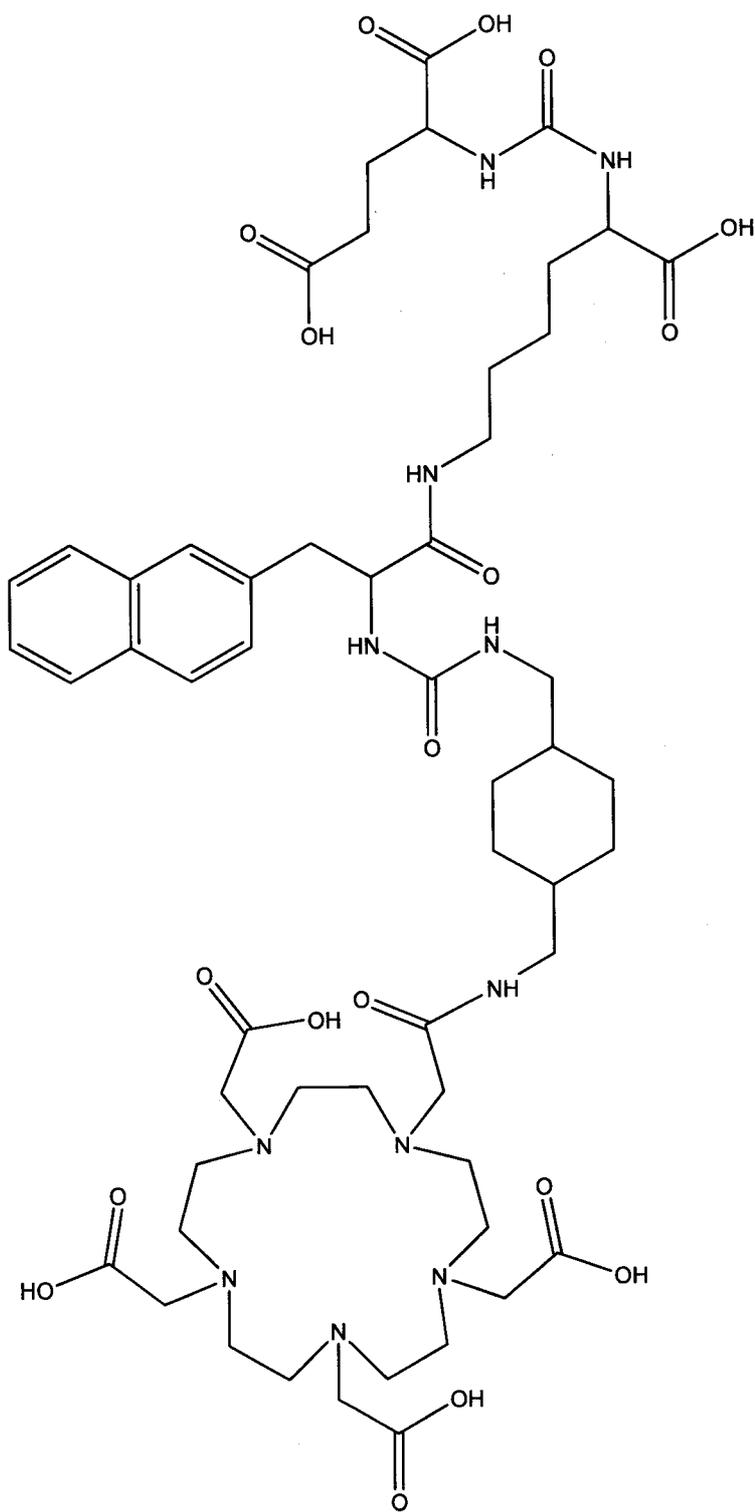
TETPA-PSMA-1201



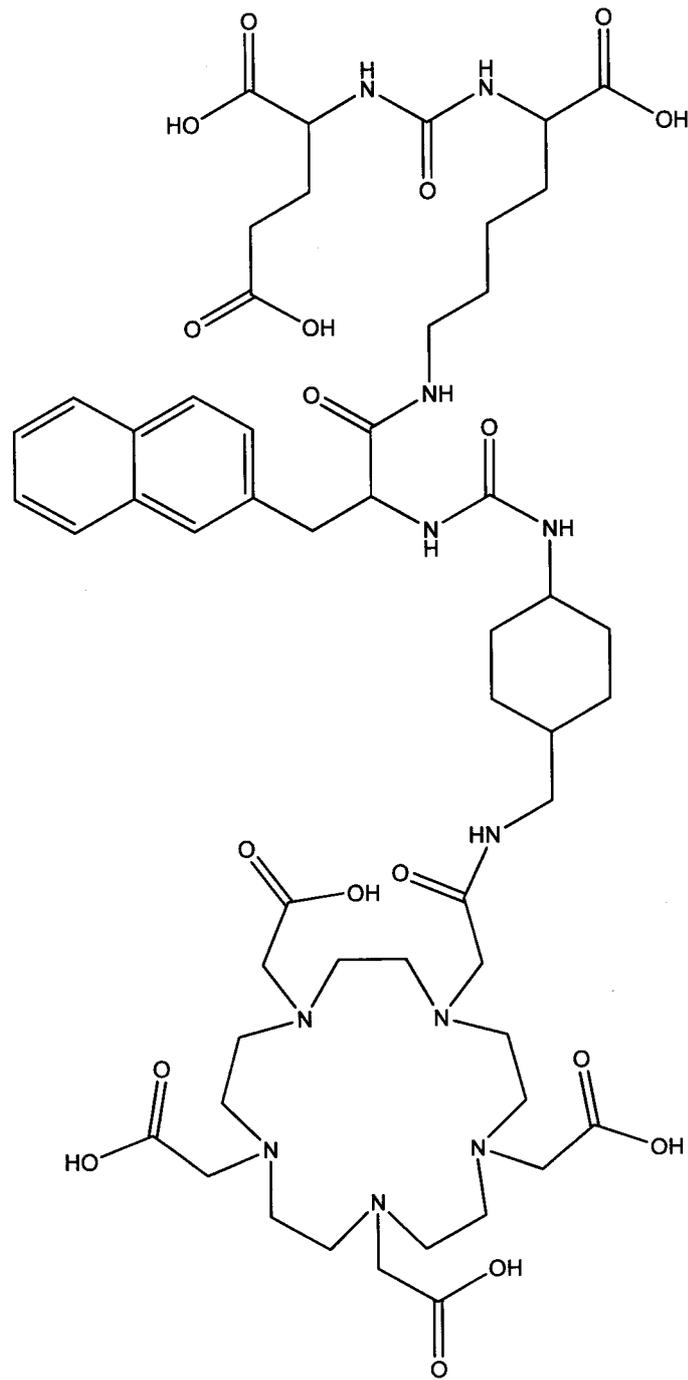
TETPA-PSMA-415



HEHA-PSMA-415



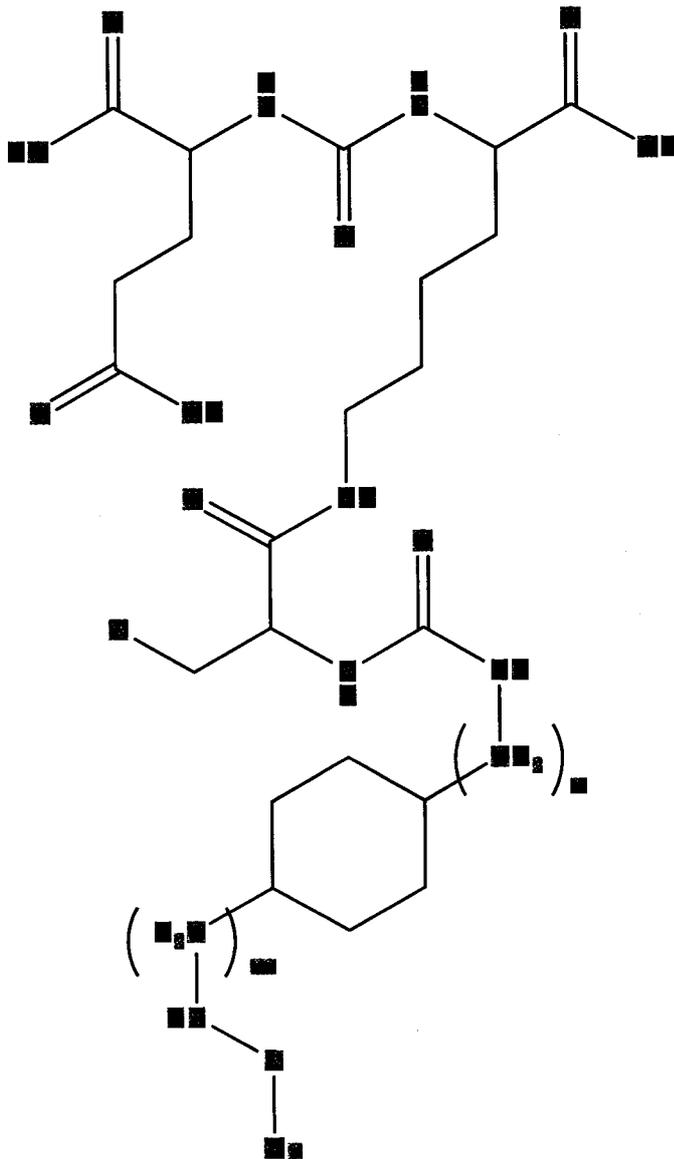
PEPA-PSMA-1201



PEPA-PSMA-415

Другим (вторым) объектом изобретения заявленной группы изобретений является применение соединения общей структуры I для получения комплексного соединения с радионуклидами металлов I-Me.

5 Еще одним (третьим) изобретением заявленной группы является следующее комплексное соединение структуры I-Me, в котором фрагмент Me – это радионуклид металла, связанный ковалентно с соединением общей структуры I координационным механизмом образования связи.



10

При этом, в этом комплексном соединении структуры I-Me фрагменту Me соответствует радионуклид, выбранный из: ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y ,

^{90}Y , ^{90}Nb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .

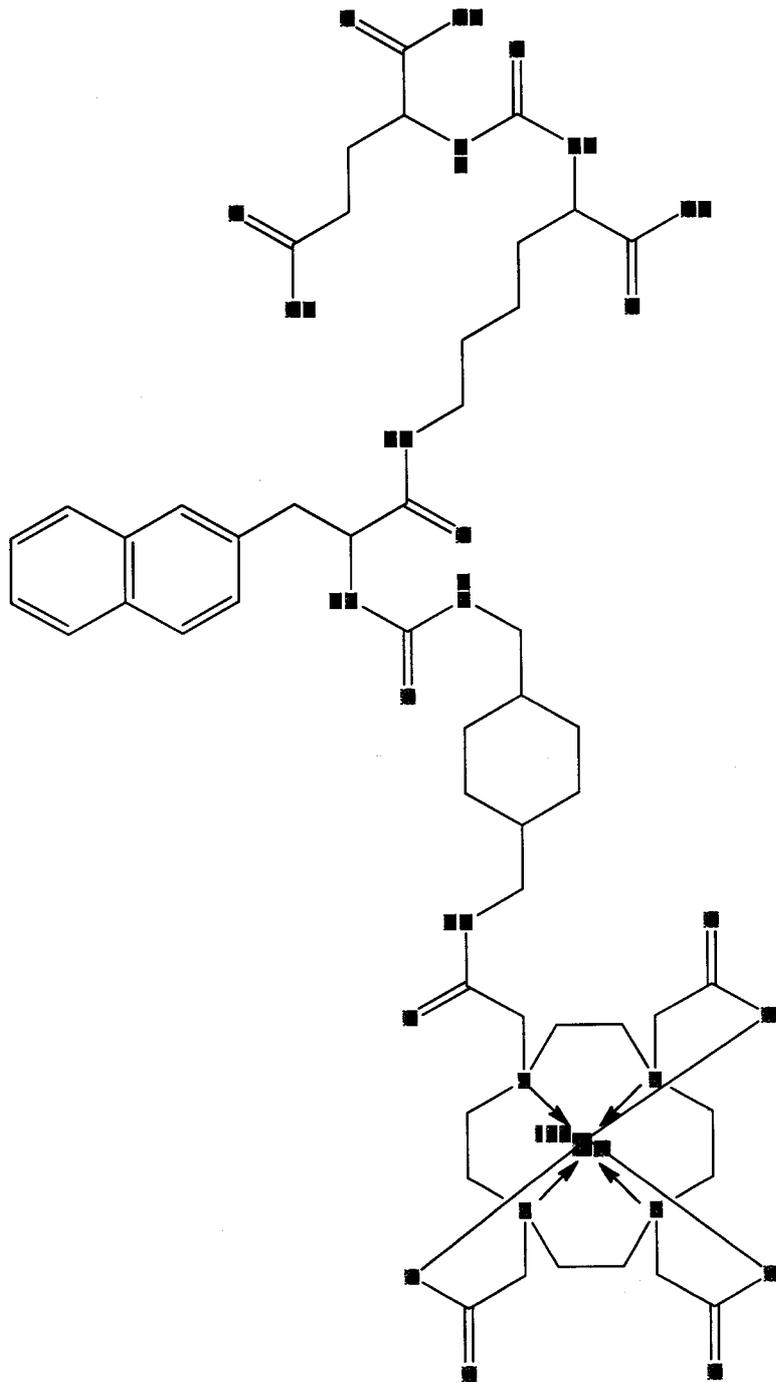
5 Причем, в комплексном соединении структуры I-Me радионуклид Me и хелатирующий агент R в составе молекулы I выбираются, предпочтительно, в зависимости от требуемых характеристик по выходу реакции комплексообразования, скорости реакции комплексообразования, устойчивости образованного комплекса I-Me соединения структуры (I)

10 с радионуклидами металлов где фрагмент R и Me имеют следующие значения:

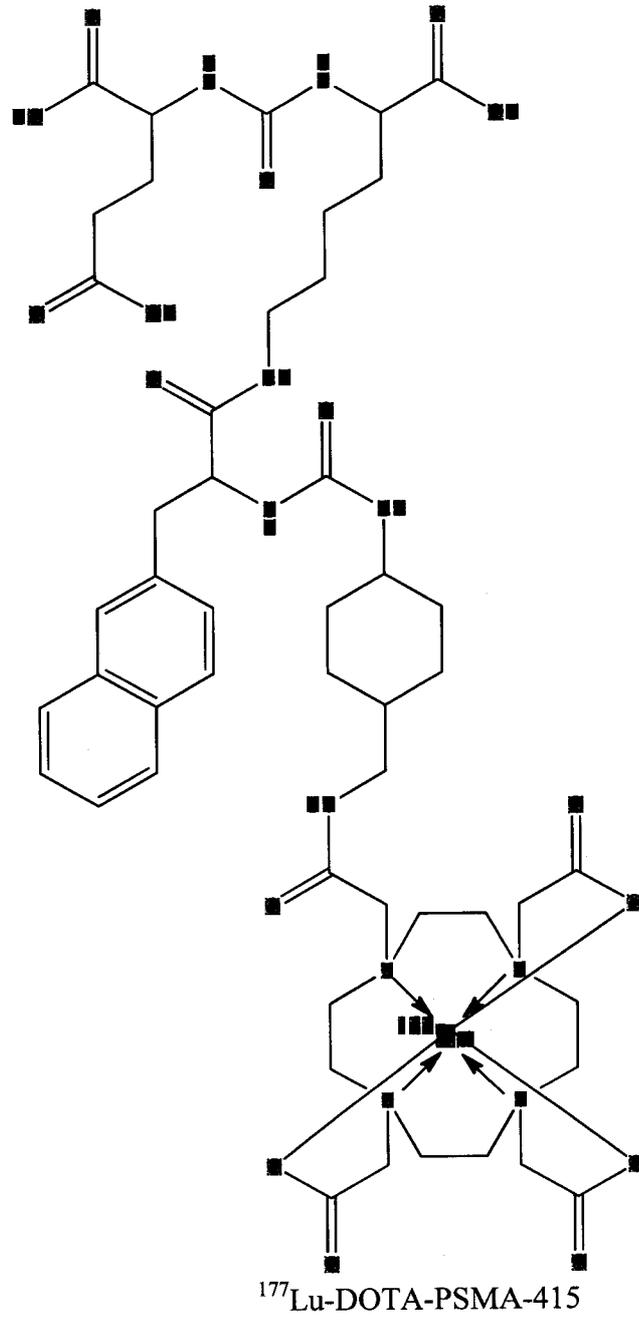
фрагмент R:	радионуклиды Me:
(-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A);	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
(-HBED-CC); (-DTPA); (-CHX-DTPA)	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
(-NOTA); (-NODAGA); TRAP-H); (-TRAP-Pr); (-NOPO)	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga
(-TETA); (-TETPA); (-HEHA); (-PEPA); (-DFO); (-macropa)	^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
(-S-acetyl-MAG3); (-S-acetyl-MAS3); (-HYNIC)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re , ^{188}Re

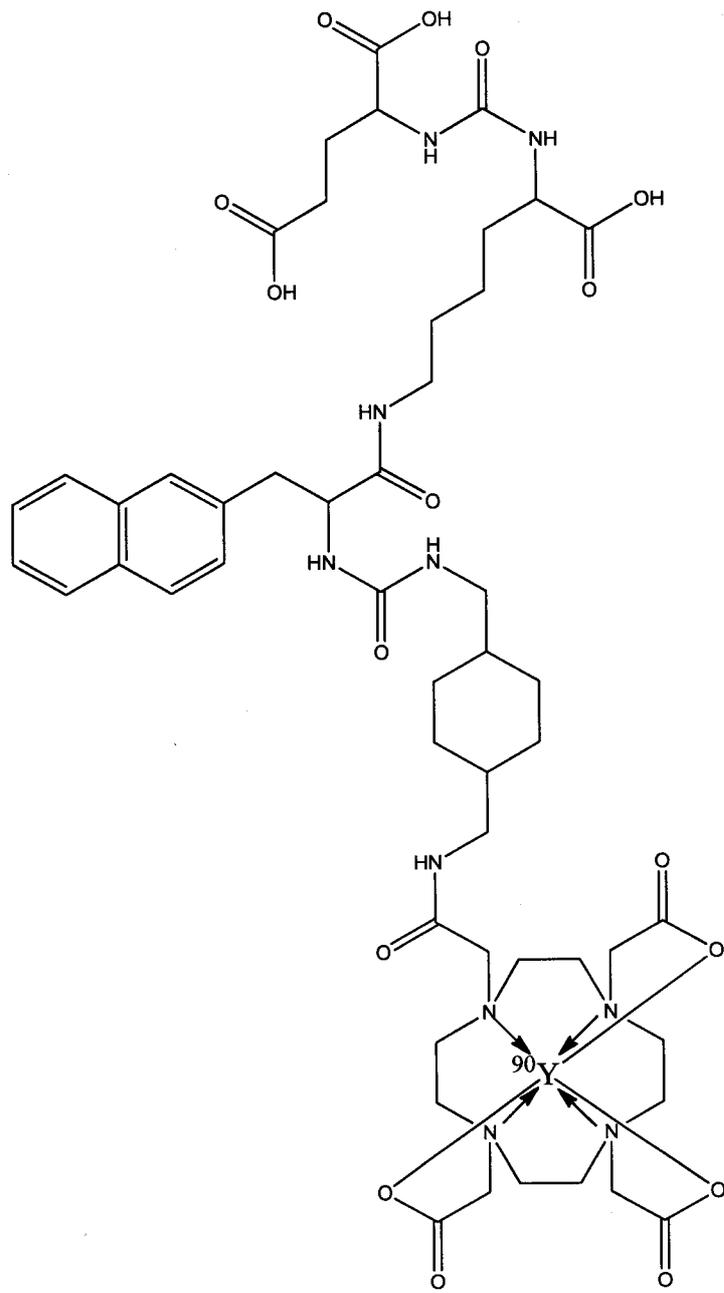
При этом, комплексное соединение структуры I-Me
выбрано из следующих соединений с конкретными
радионуклидами металлов:

5

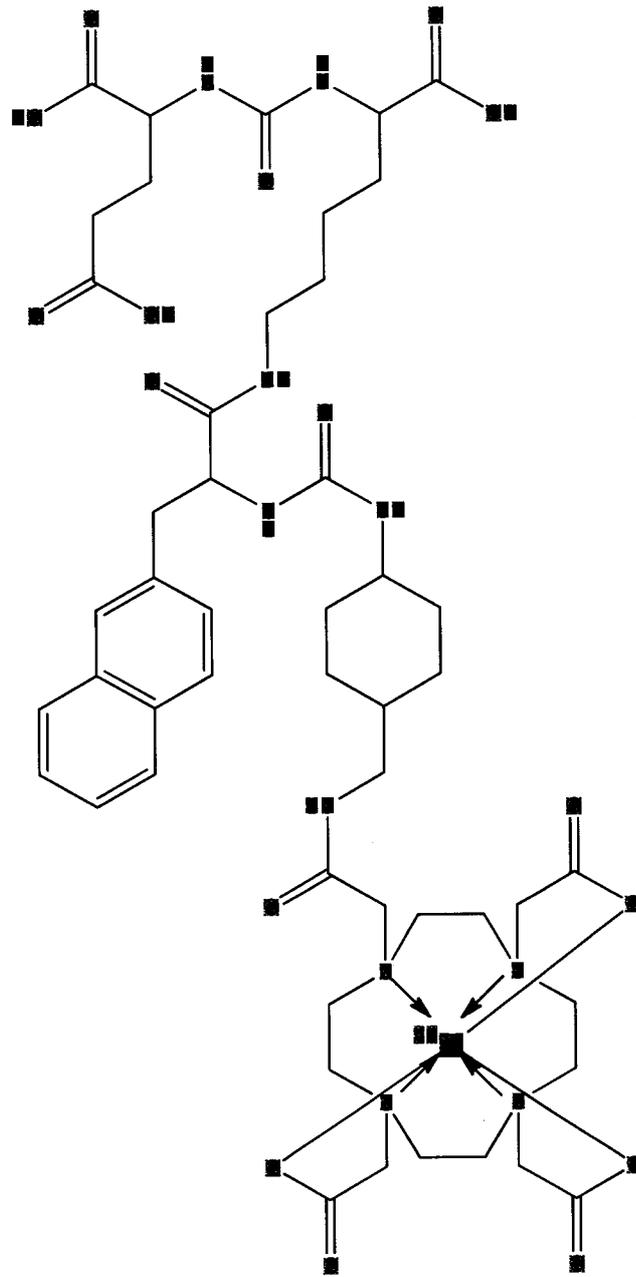
 ^{177}Lu -DOTA-PSMA-1201

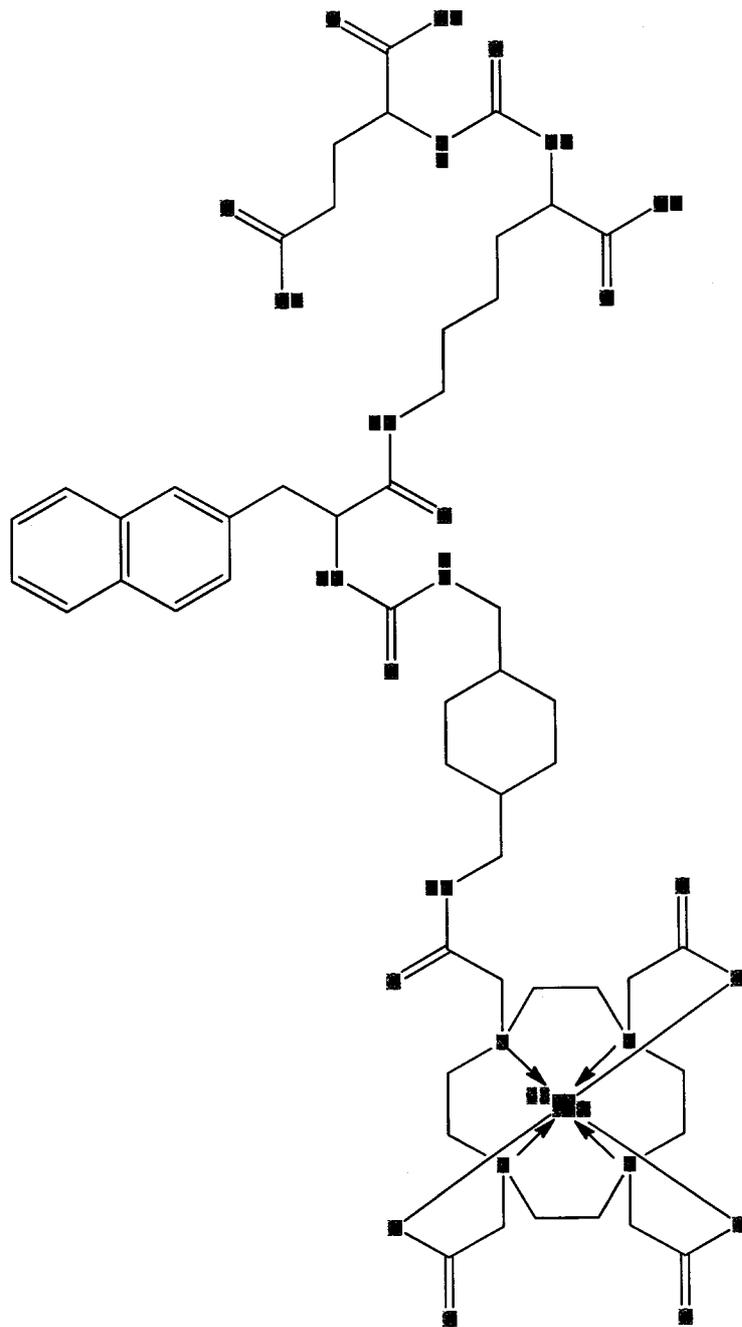
10

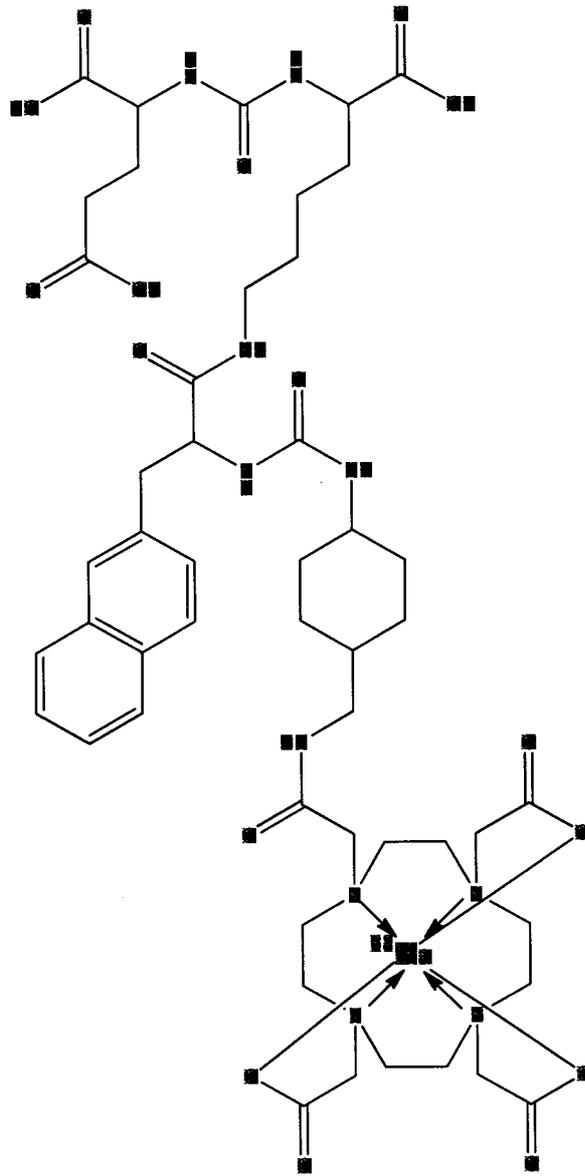


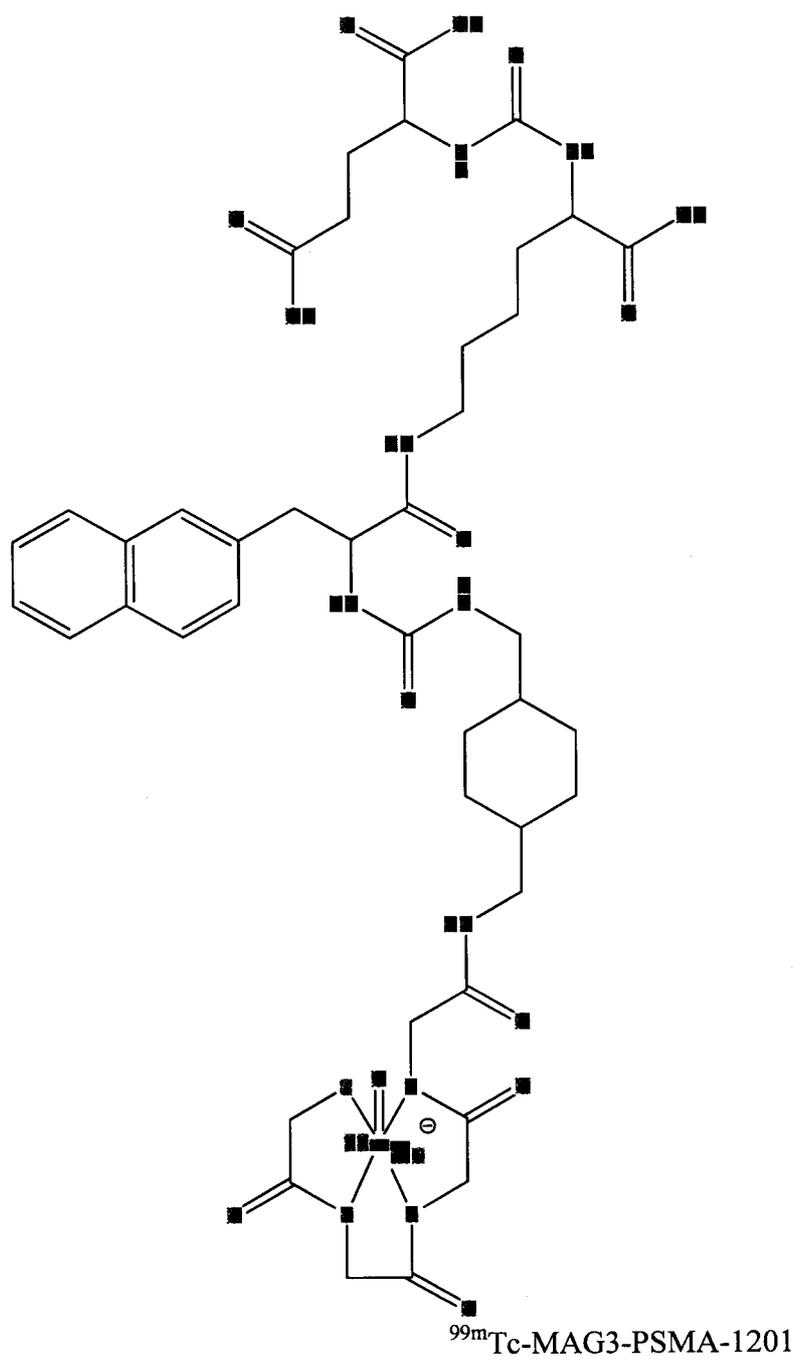


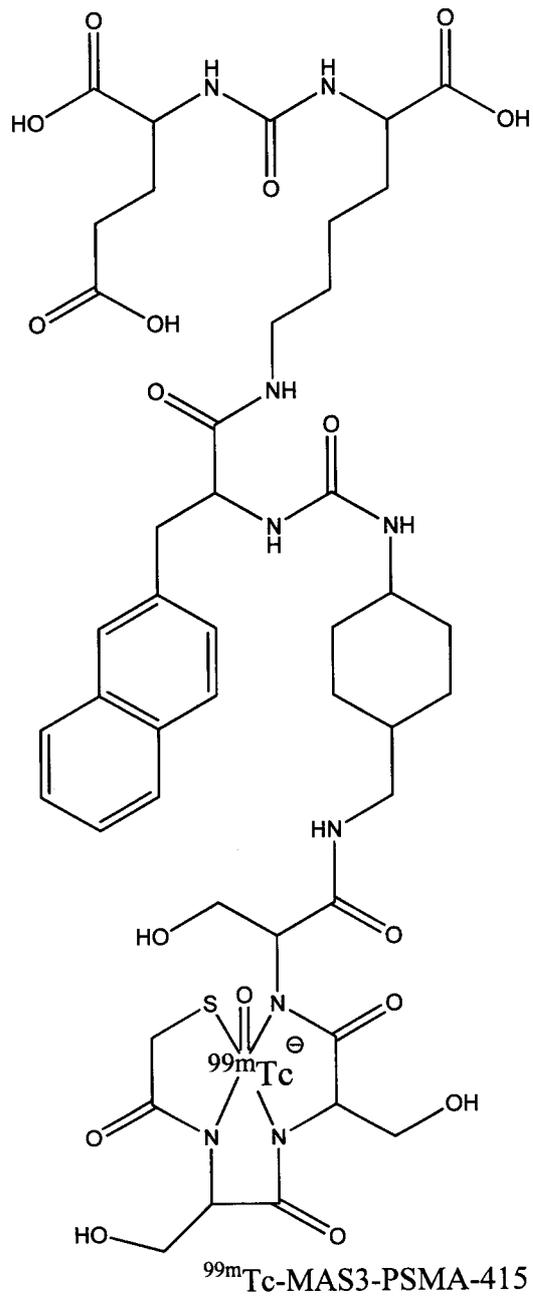
⁹⁰Y-DOTA-PSMA-1201

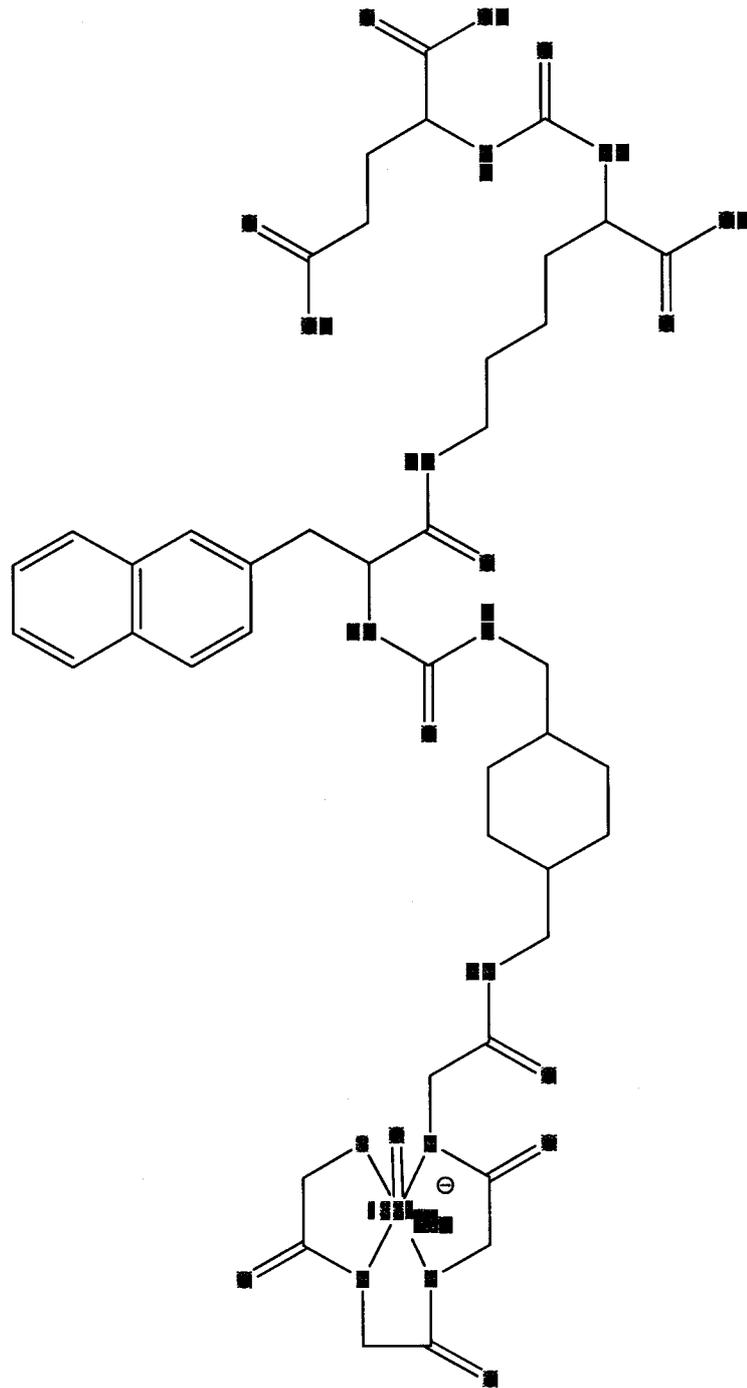
 ^{90}Y -DOTA-PSMA-415

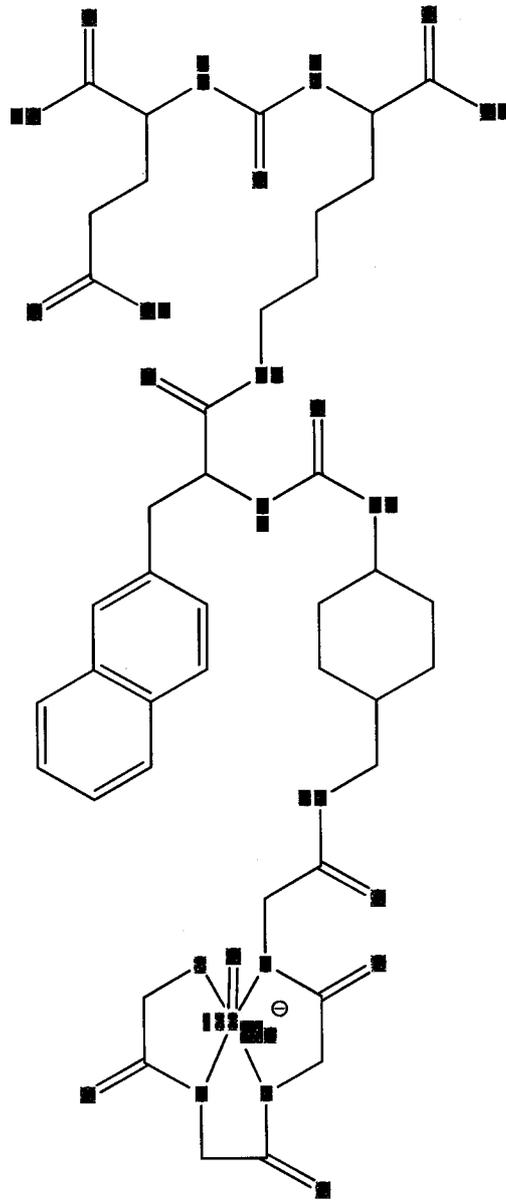
 ^{68}Ga -DOTA-PSMA-1201

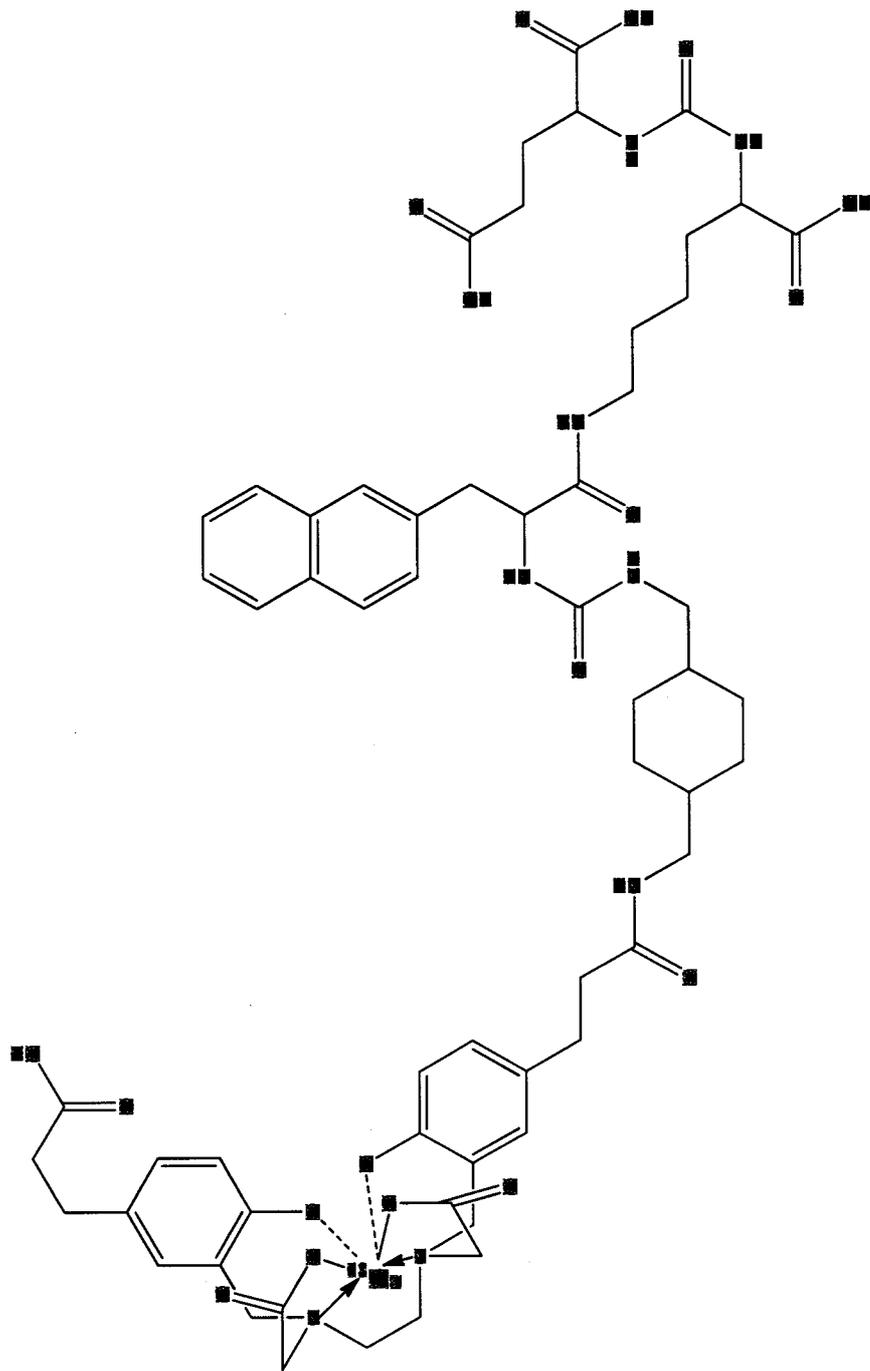
 ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415



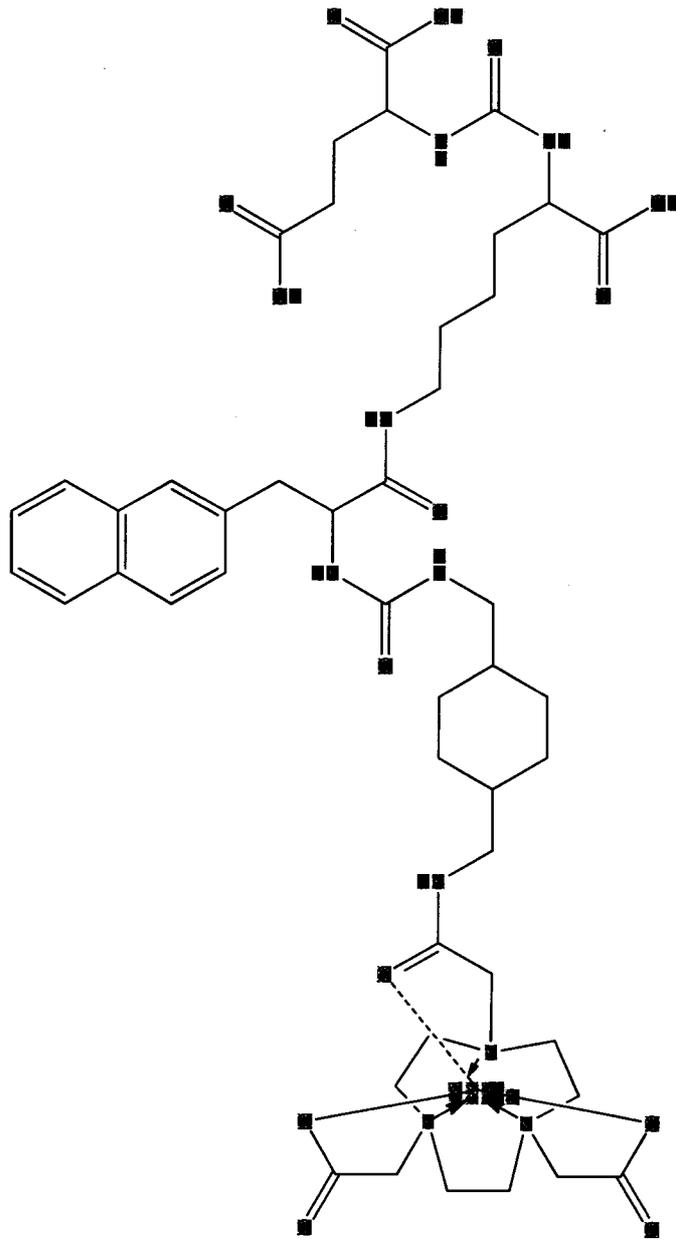


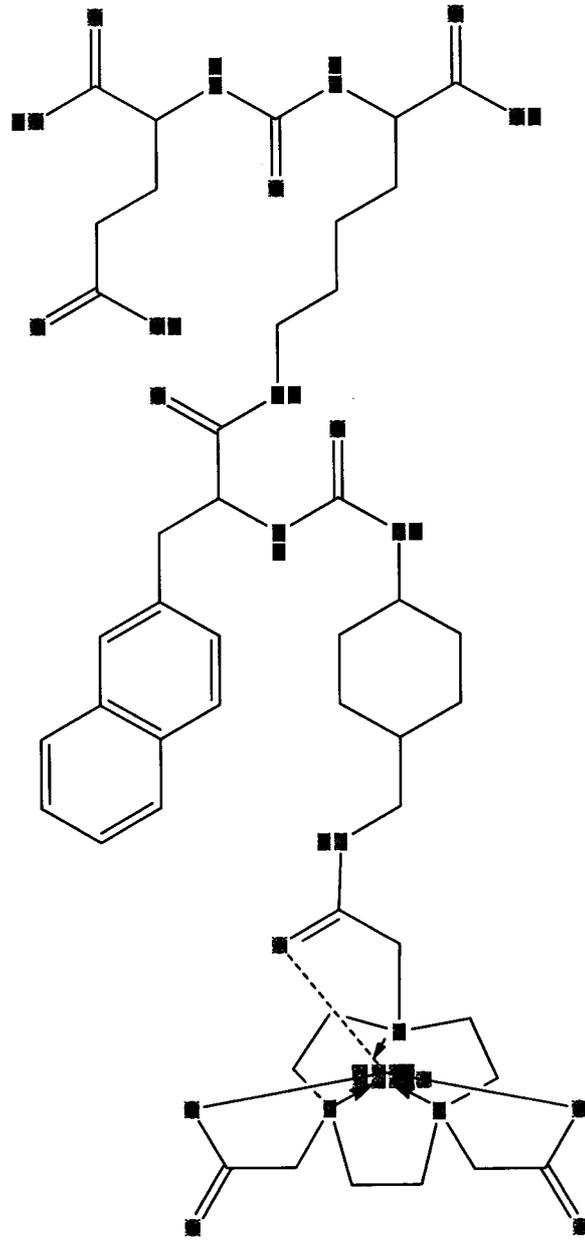
 ^{188}Re -MAG3-PSMA-1201

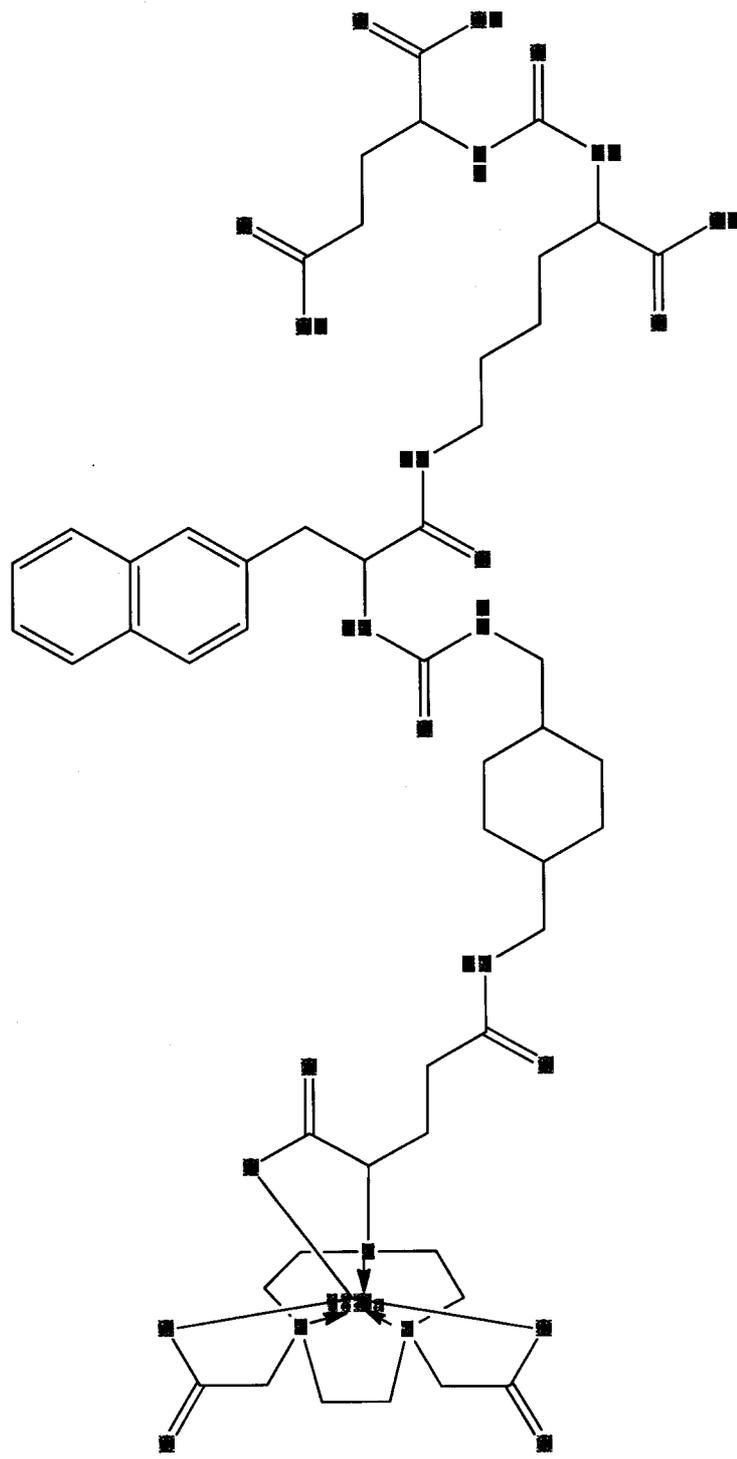
 ^{188}Re -MAG3-PSMA-415

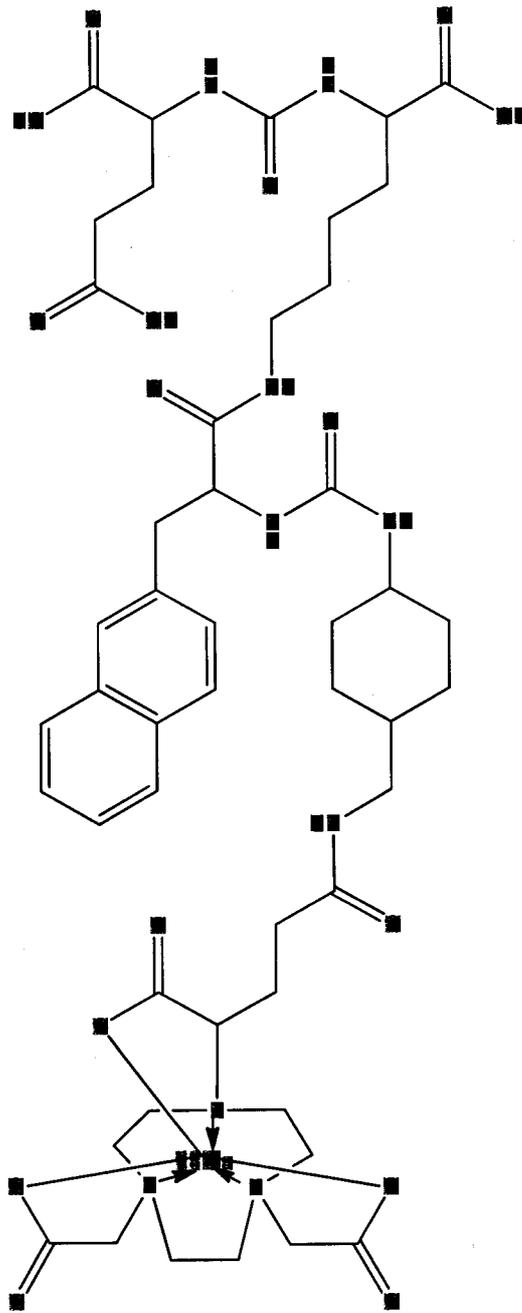


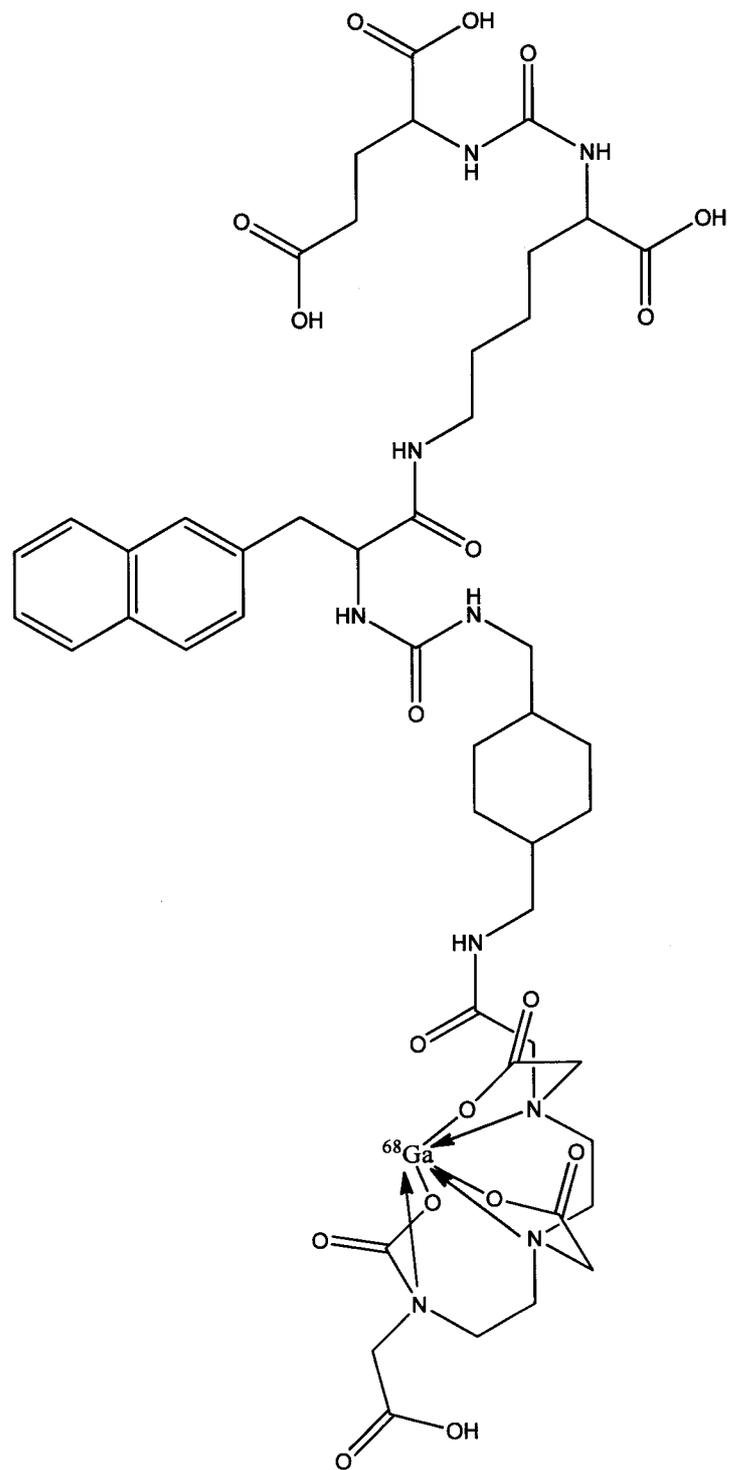
^{68}Ga -HBED-CC-PSMA-1201

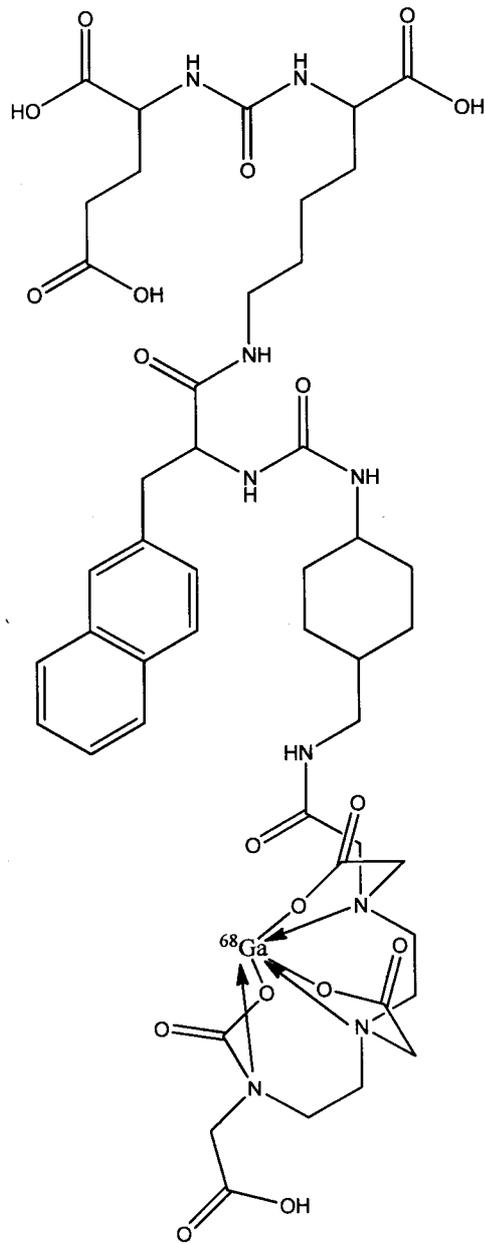
 ^{68}Ga -NOTA-PSMA-1201

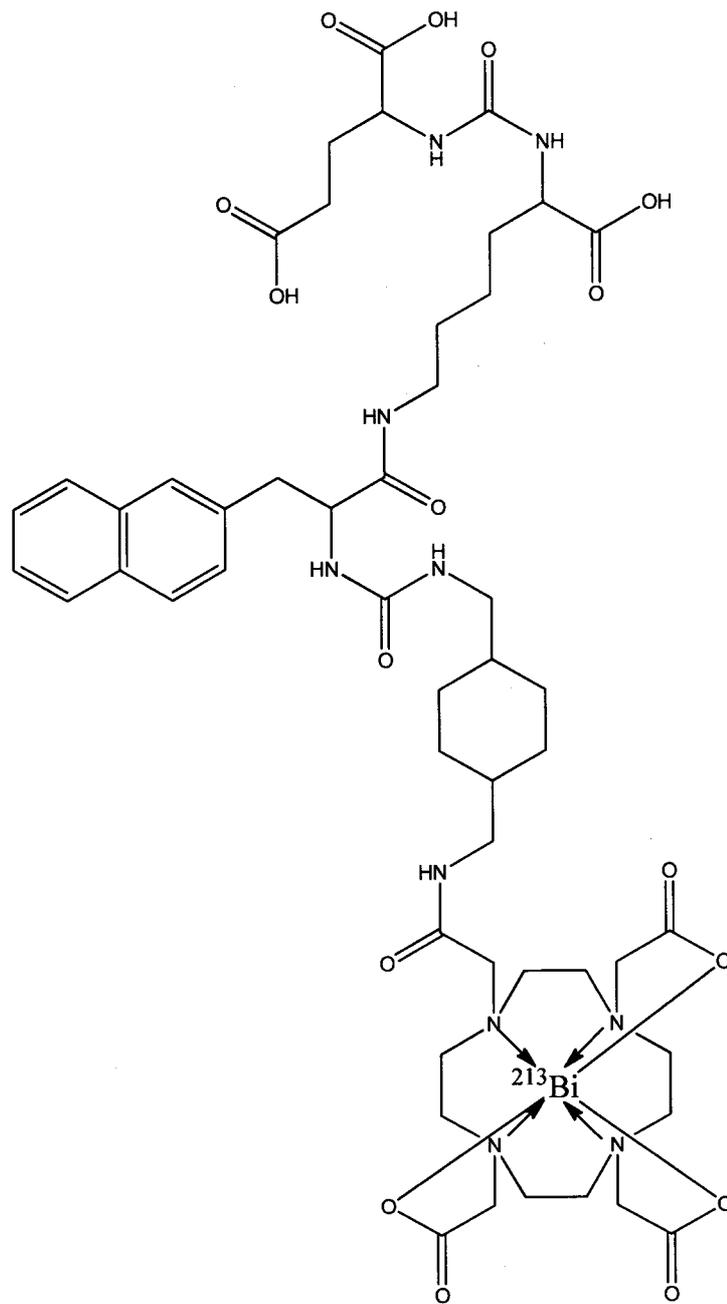
 ^{68}Ga -NOTA-PSMA-415

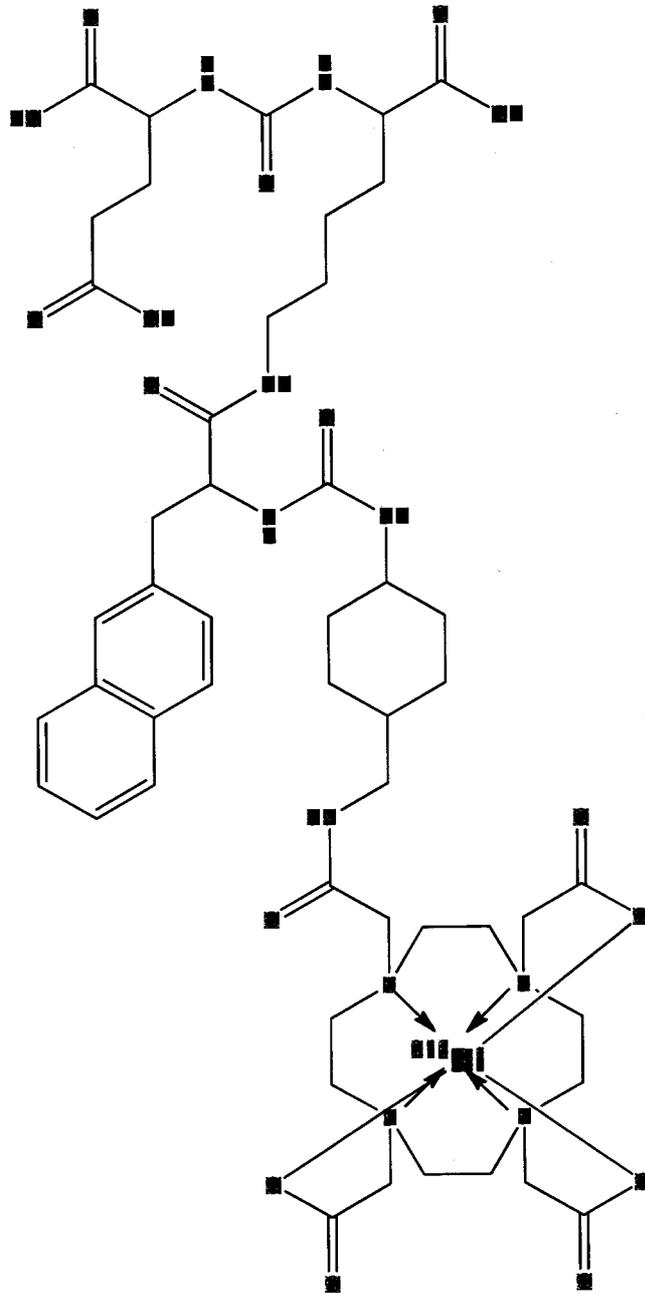
 ^{68}Ga -NODAGA-PSMA-1201

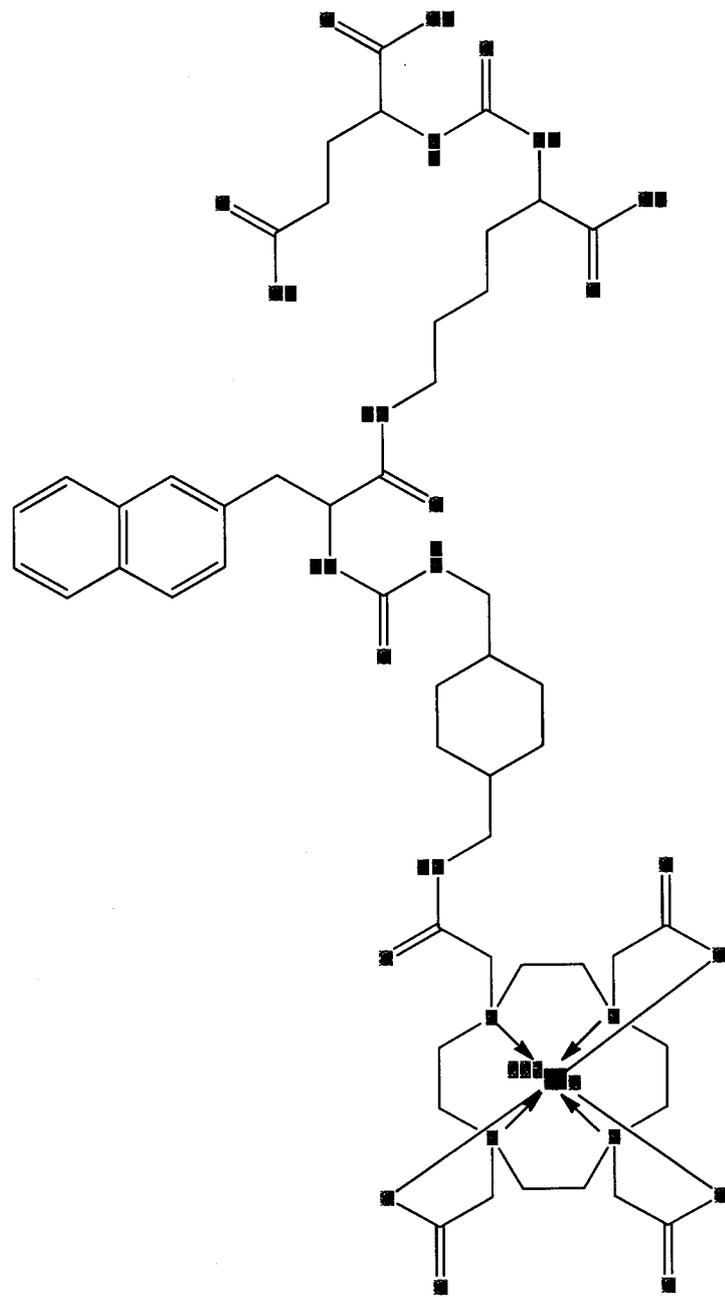
 ^{68}Ga -NODAGA-PSMA-415

 ^{68}Ga -DTPA-PSMA-1201

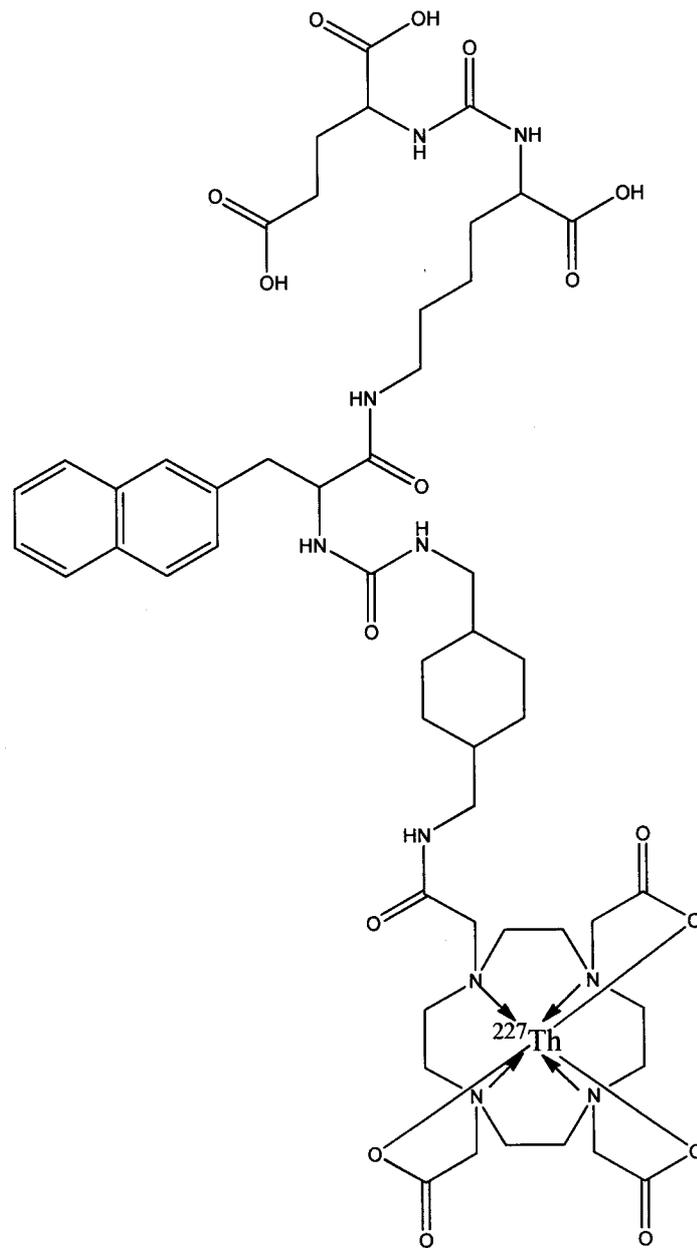
 ^{68}Ga -DTPA-PSMA-415

 ^{213}Bi -DOTA-PSMA-1201

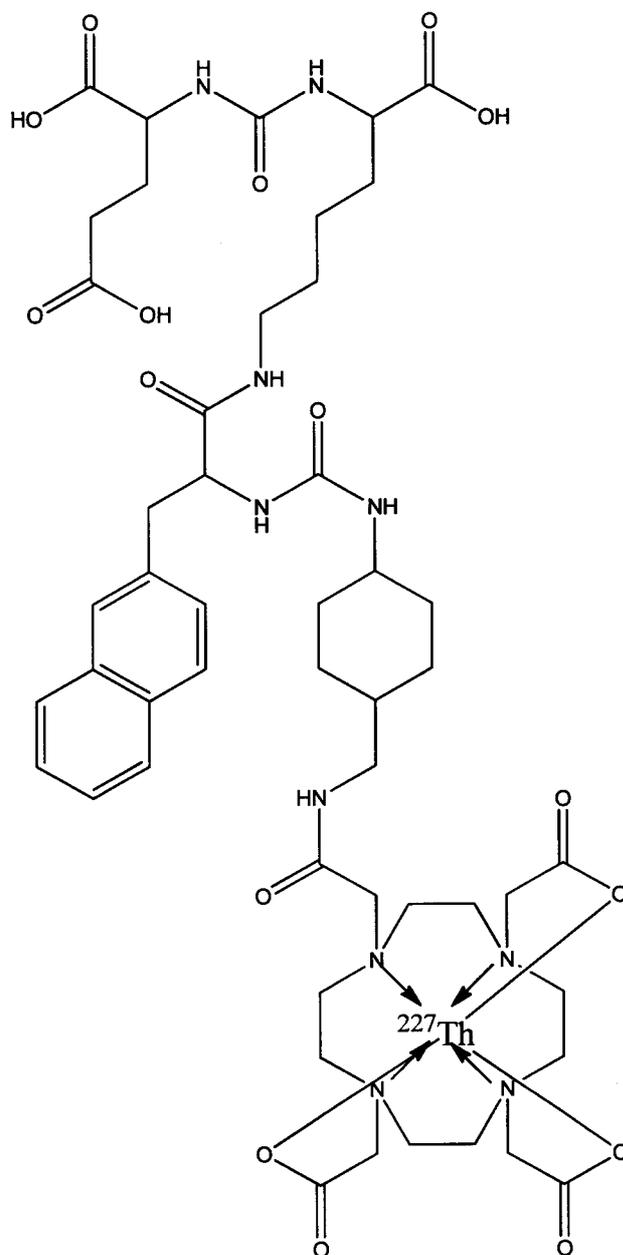
 ^{213}Bi -DOTA-PSMA-415

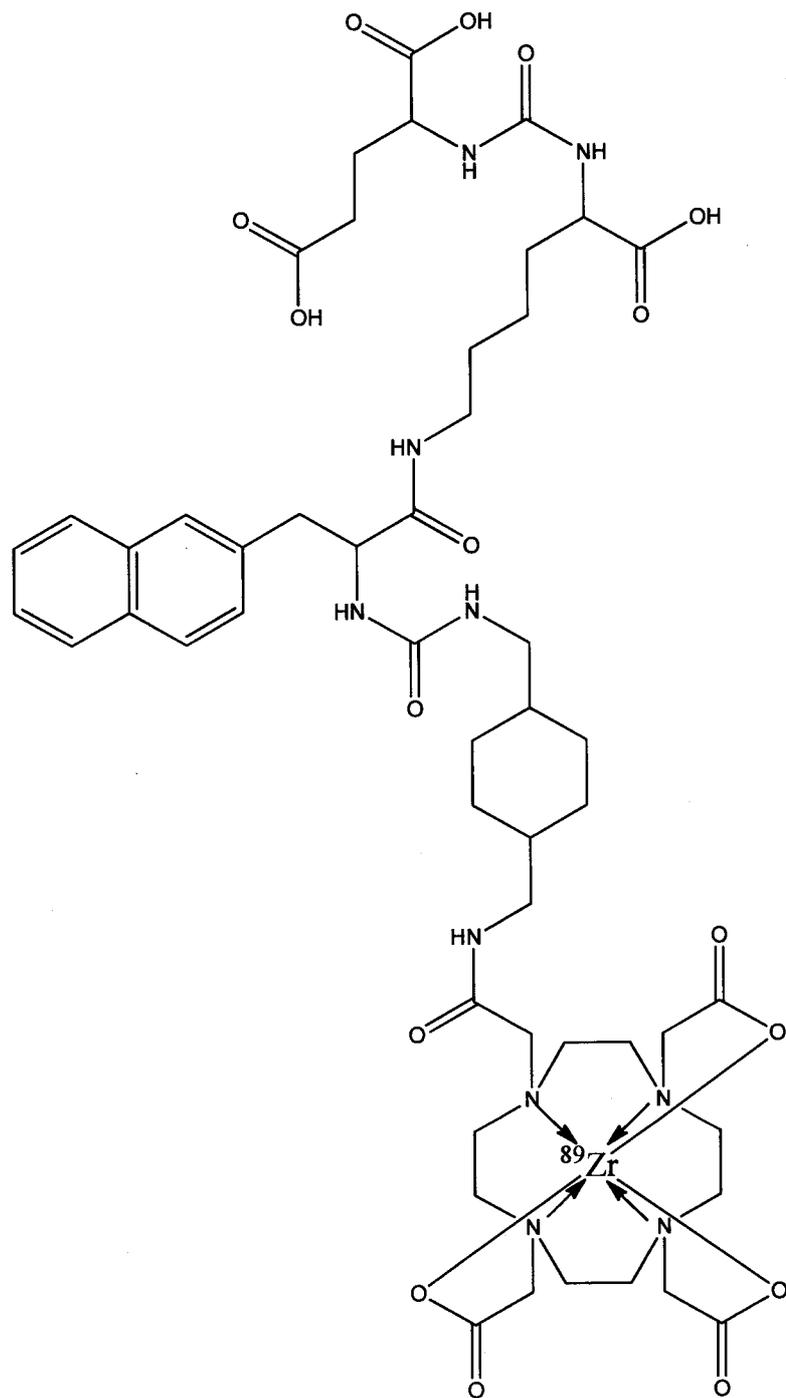


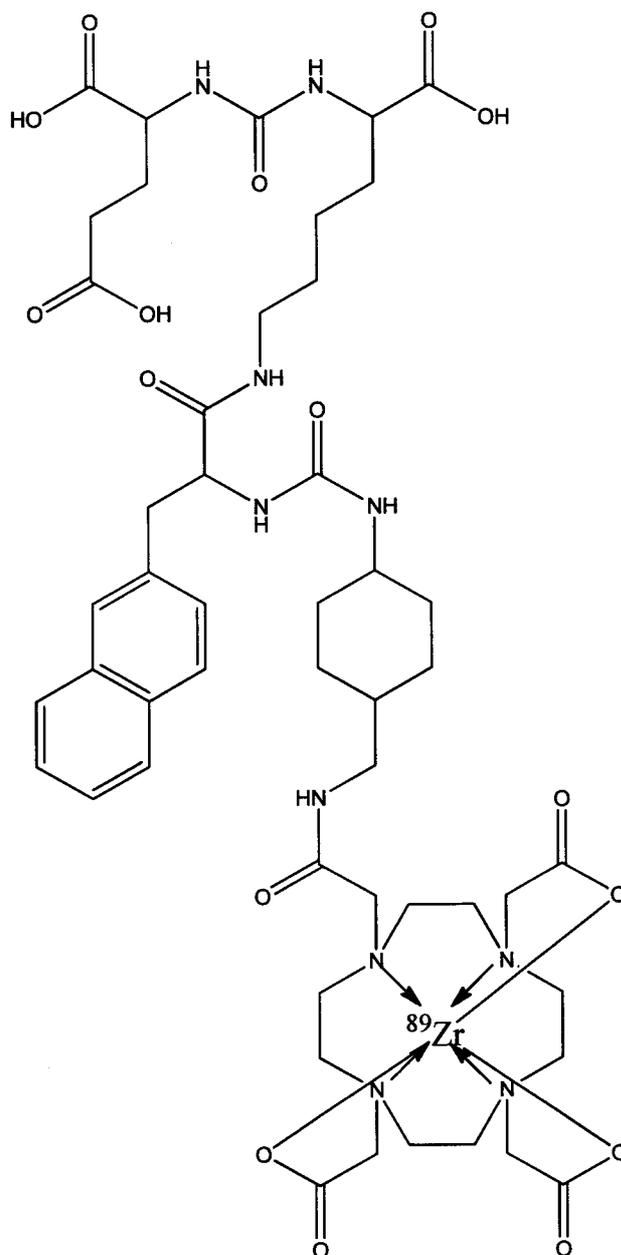
^{225}Ac -DOTA-PSMA-1201

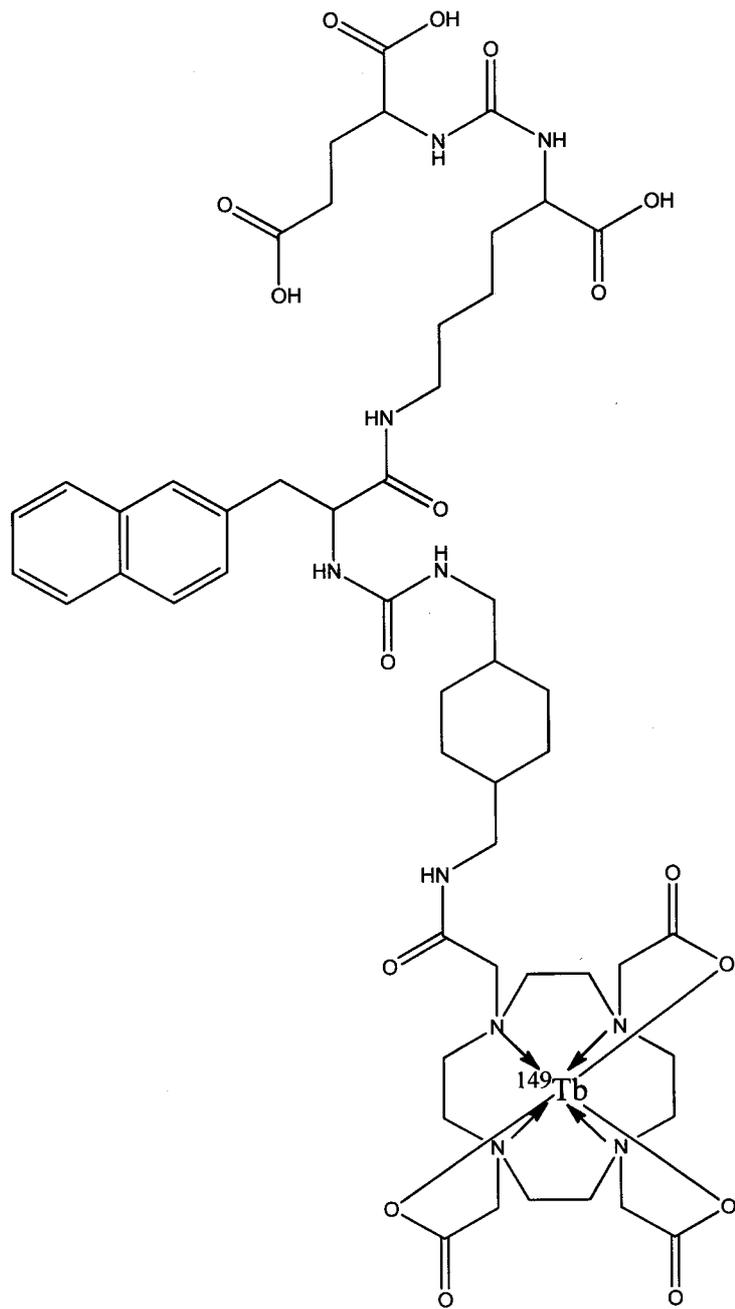


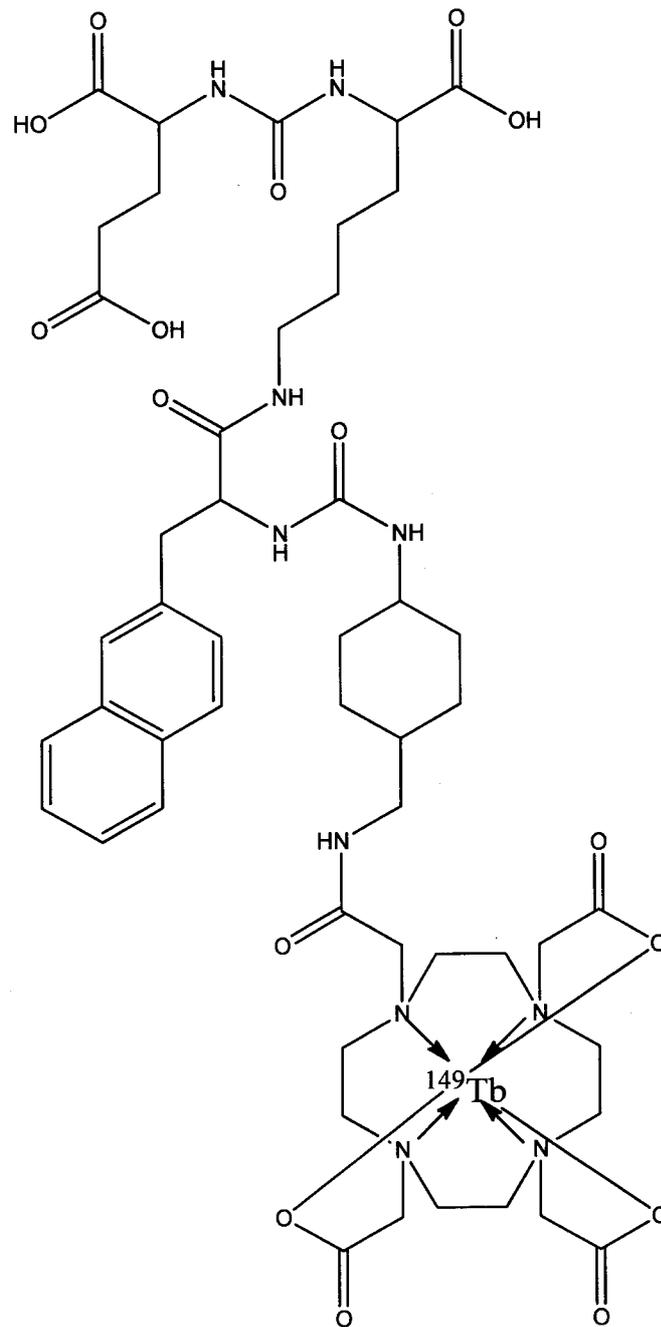
^{227}Th -DOTA-PSMA-1201

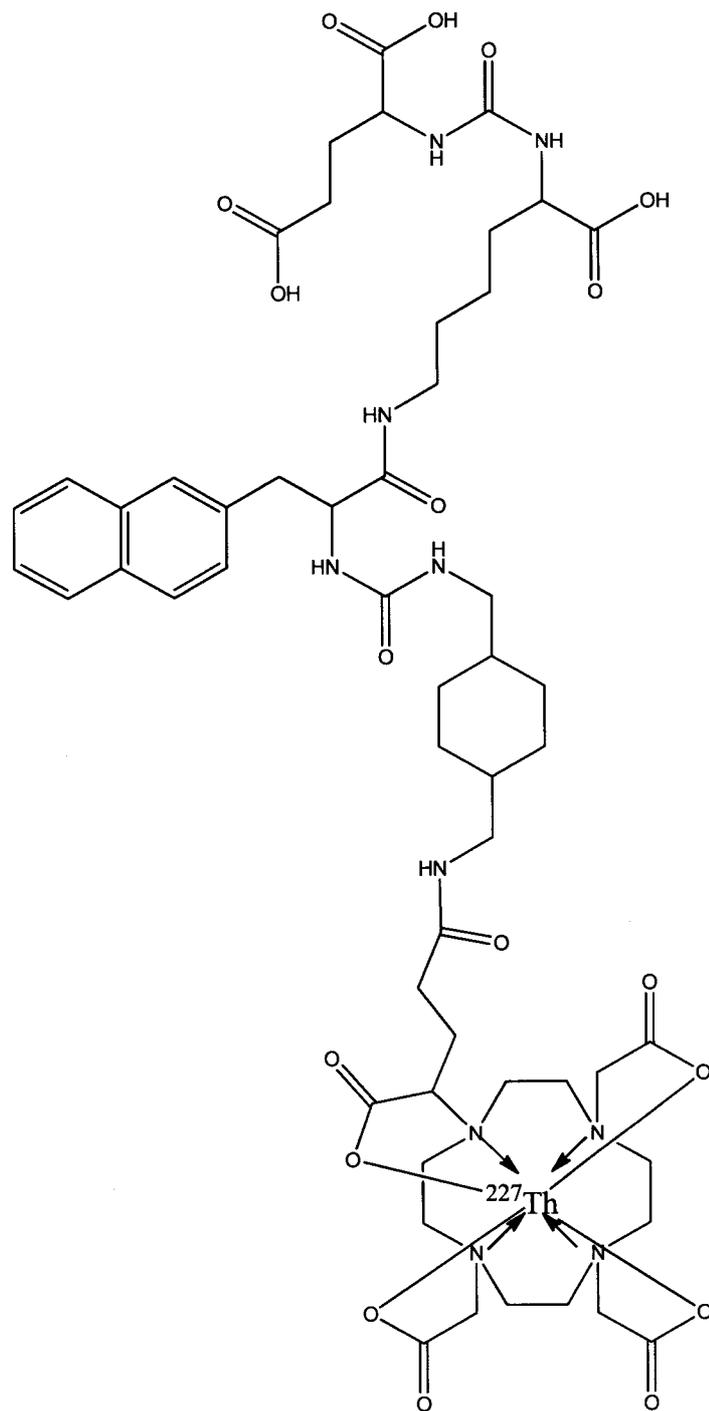
 ^{227}Th -DOTA-PSMA-415

 ^{89}Zr -DOTA-PSMA-1201

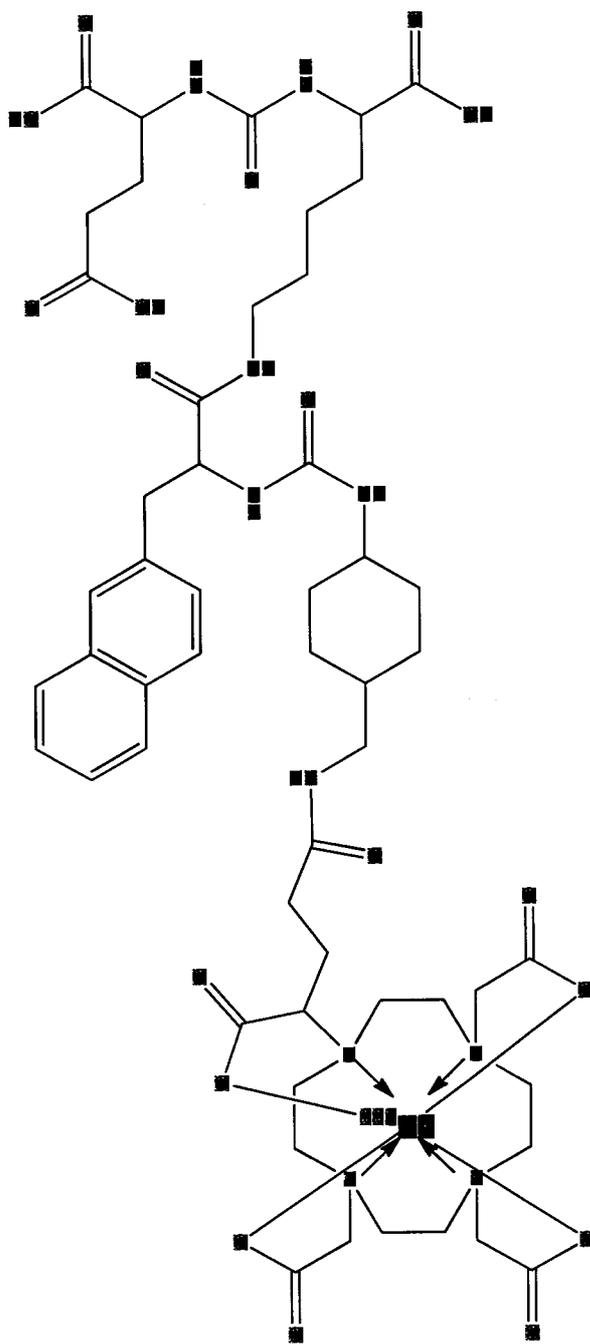
 ^{89}Zr -DOTA-PSMA-415

 ^{149}Tb -DOTA-PSMA-1201

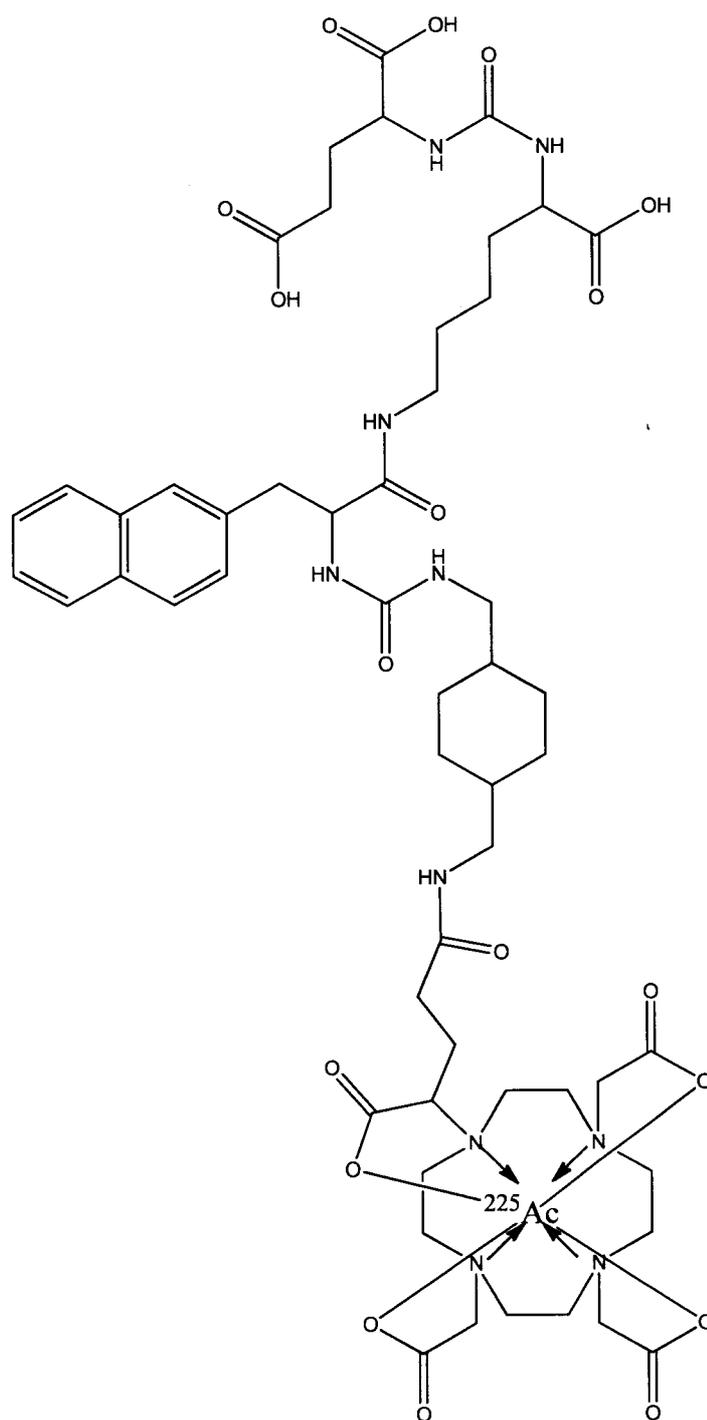
 ^{149}Tb -DOTA-PSMA-415



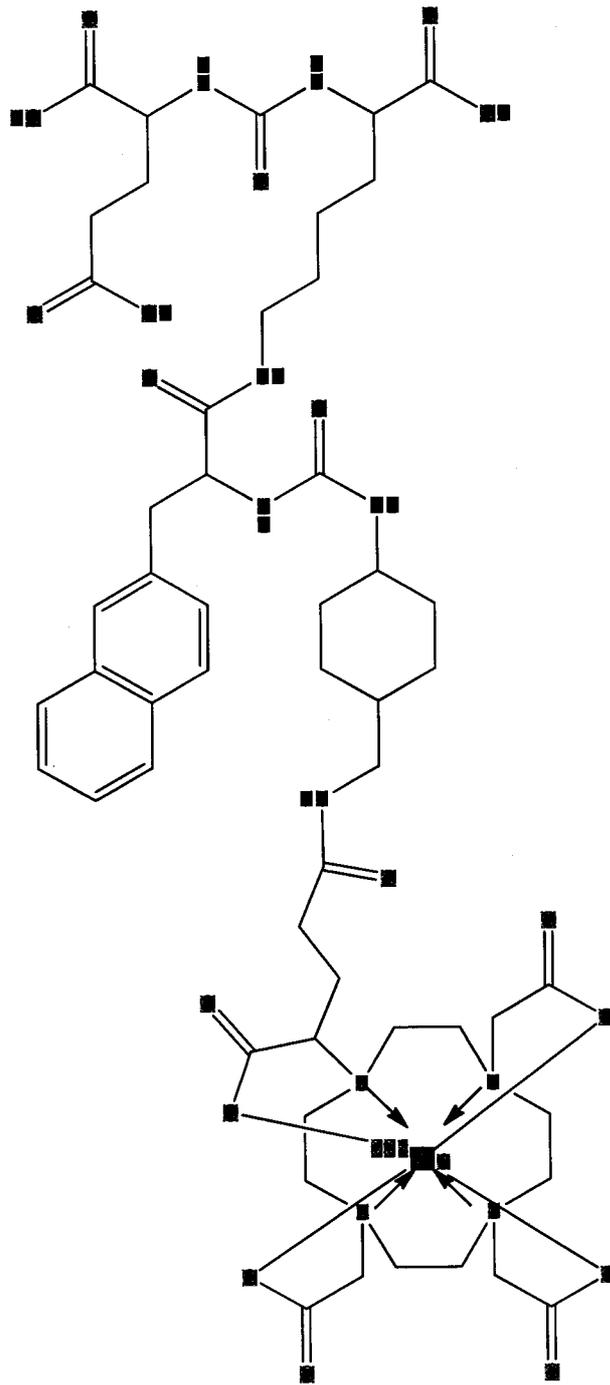
^{227}Th -DOTAGA-PSMA-1201

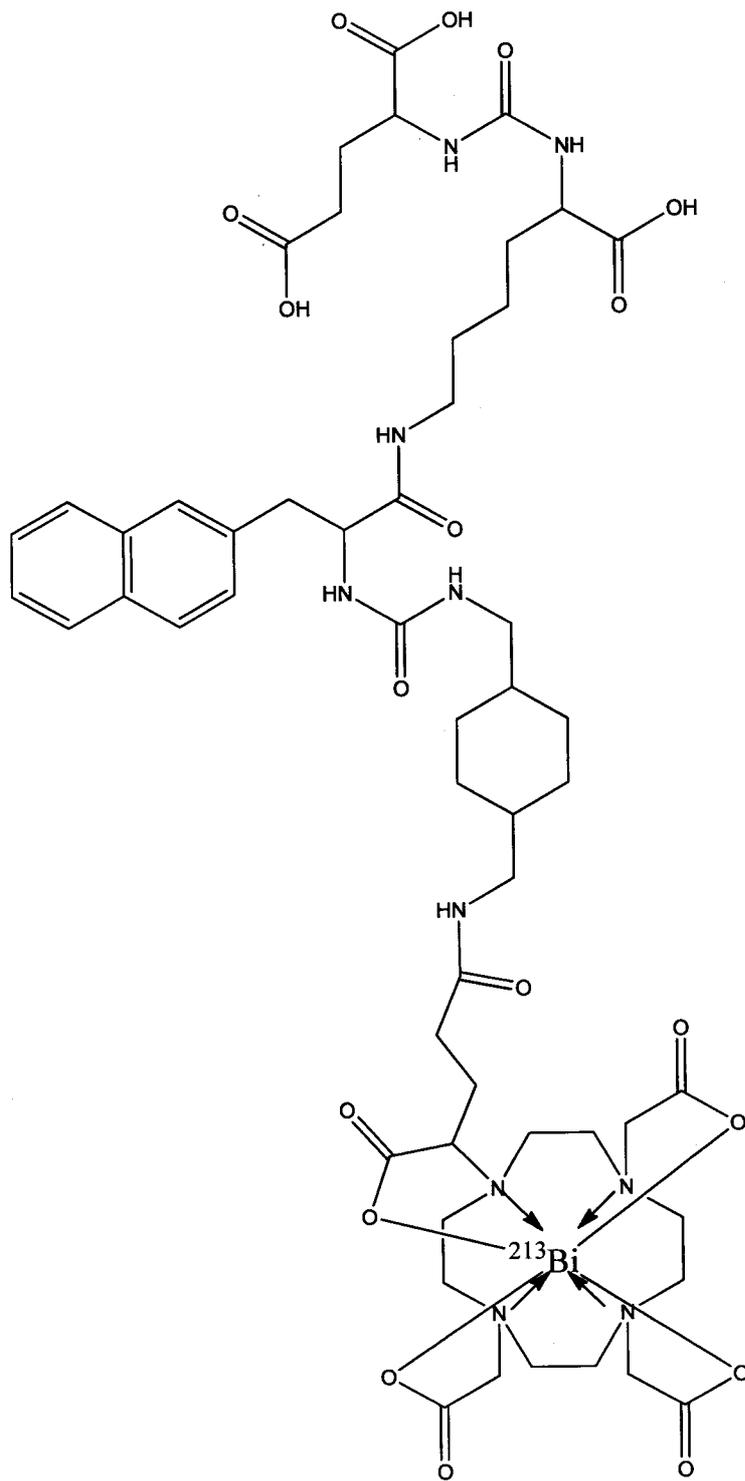


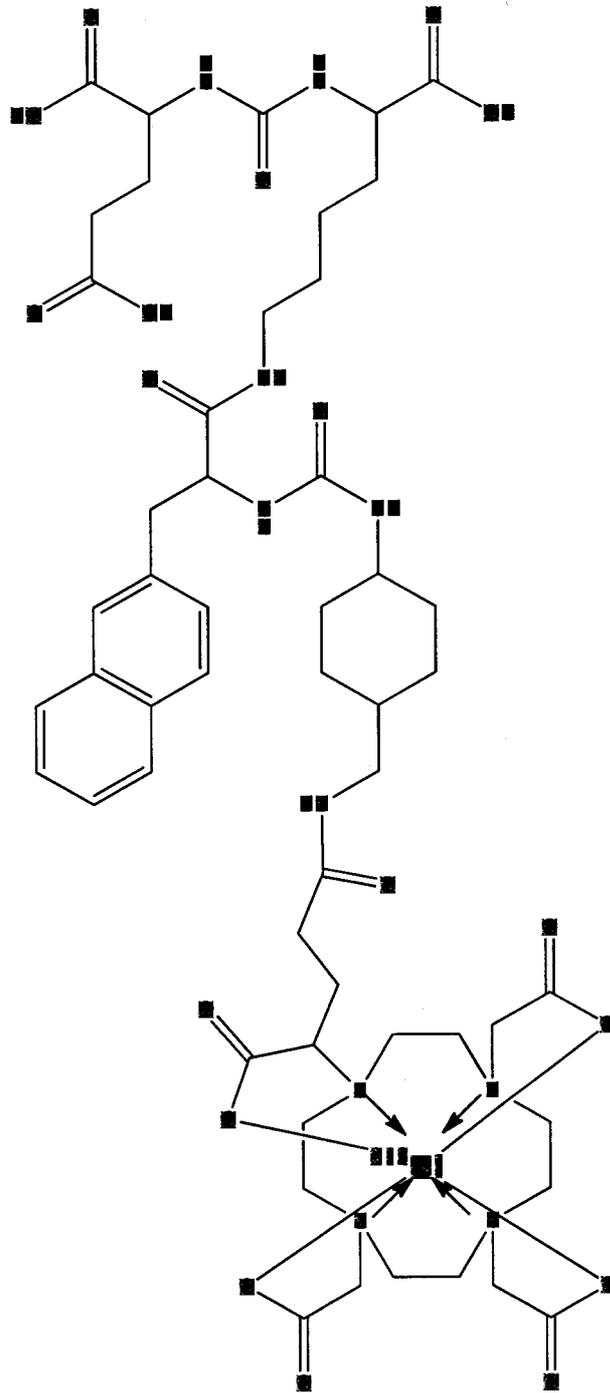
^{227}Th -DOTAGA-PSMA-415

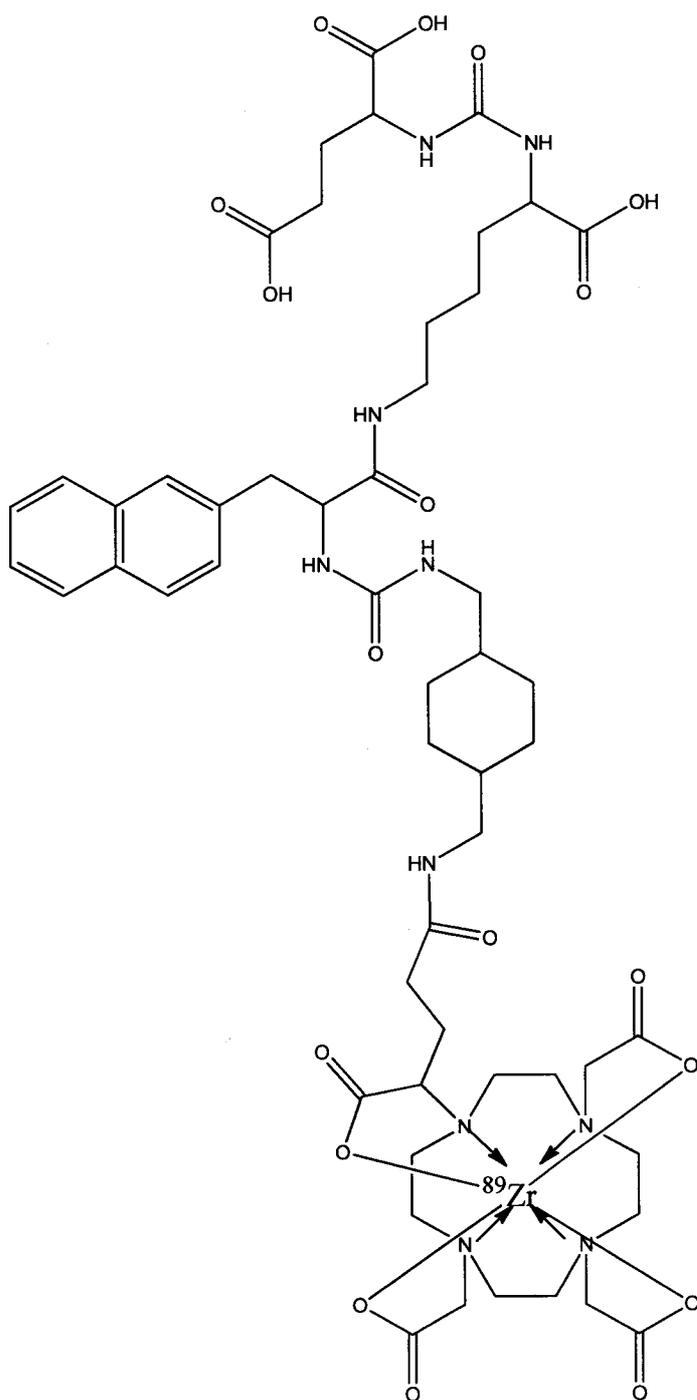


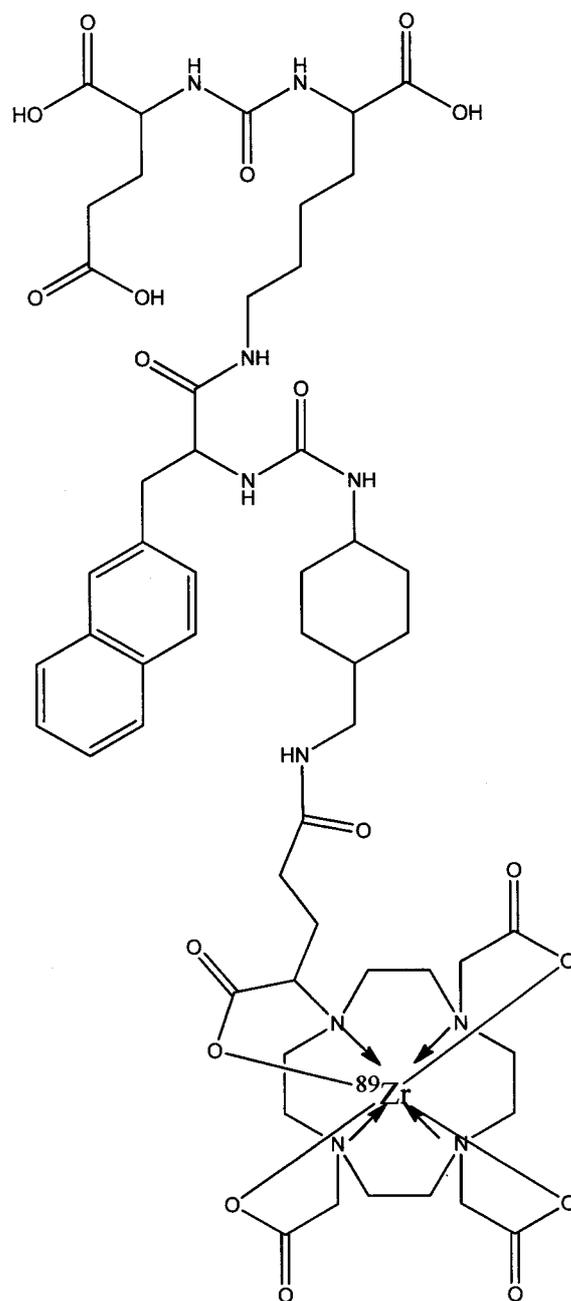
^{225}Ac -DOTAGA-PSMA-1201

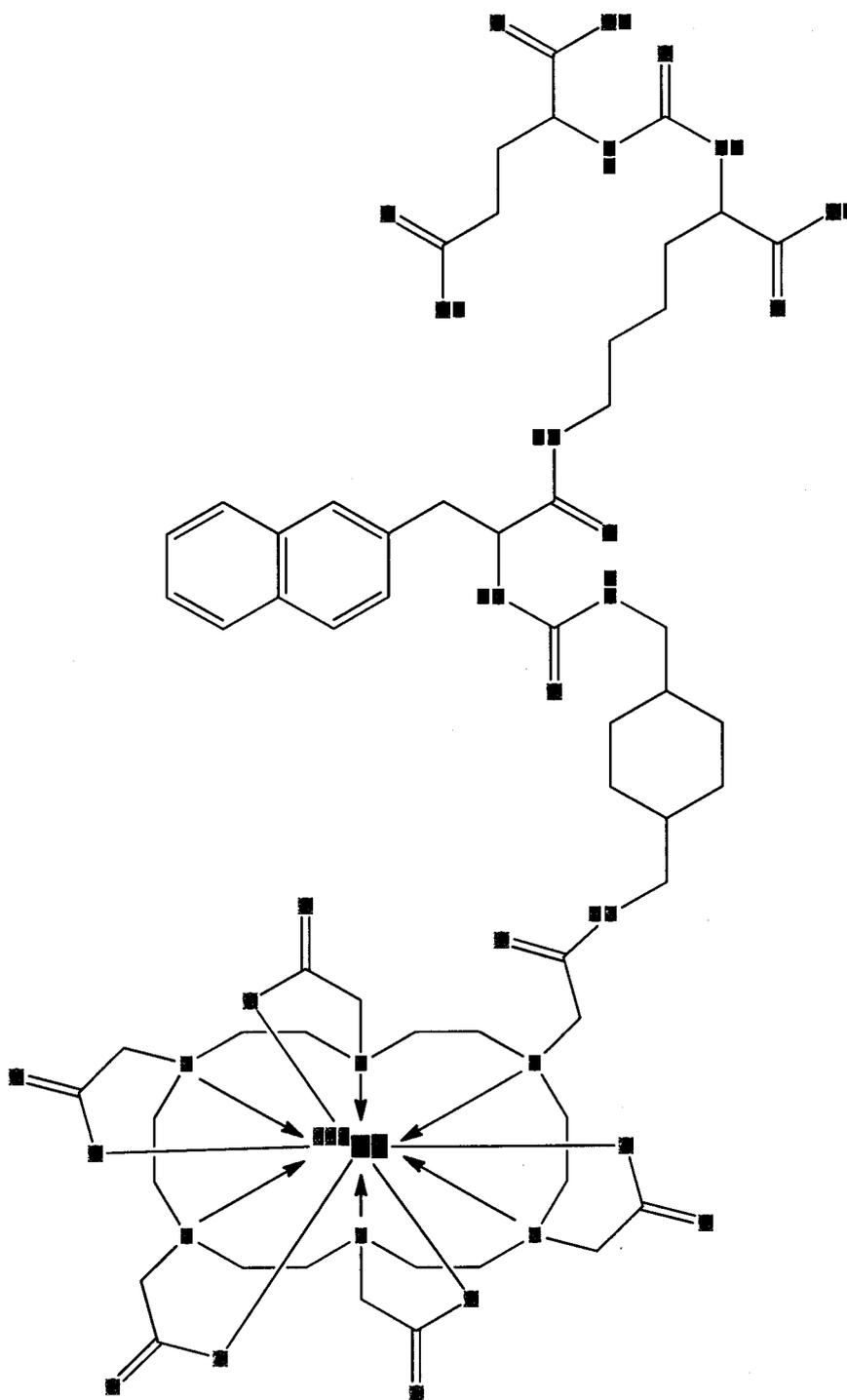
 ^{225}Ac -DOTAGA-PSMA-415

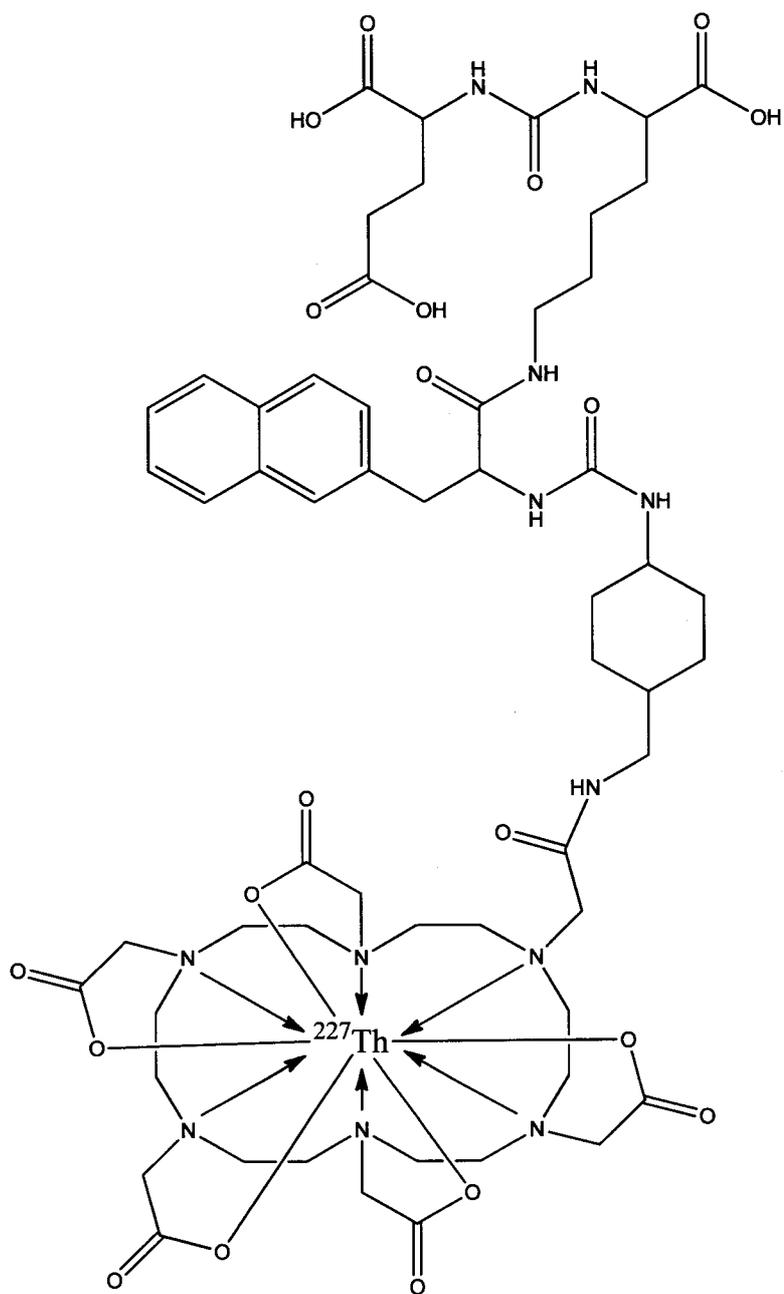
 ^{213}Bi -DOTAGA-PSMA-1201

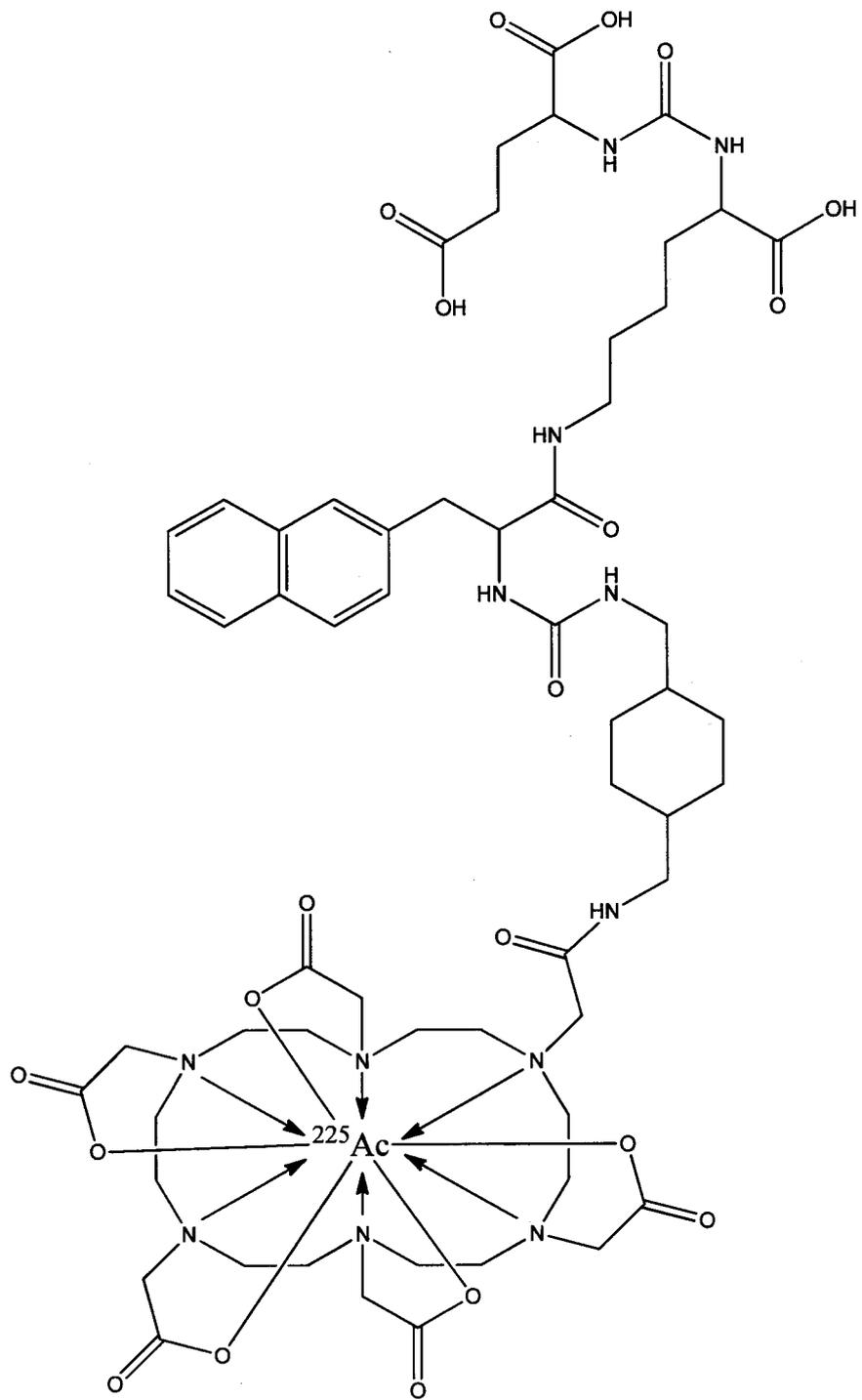


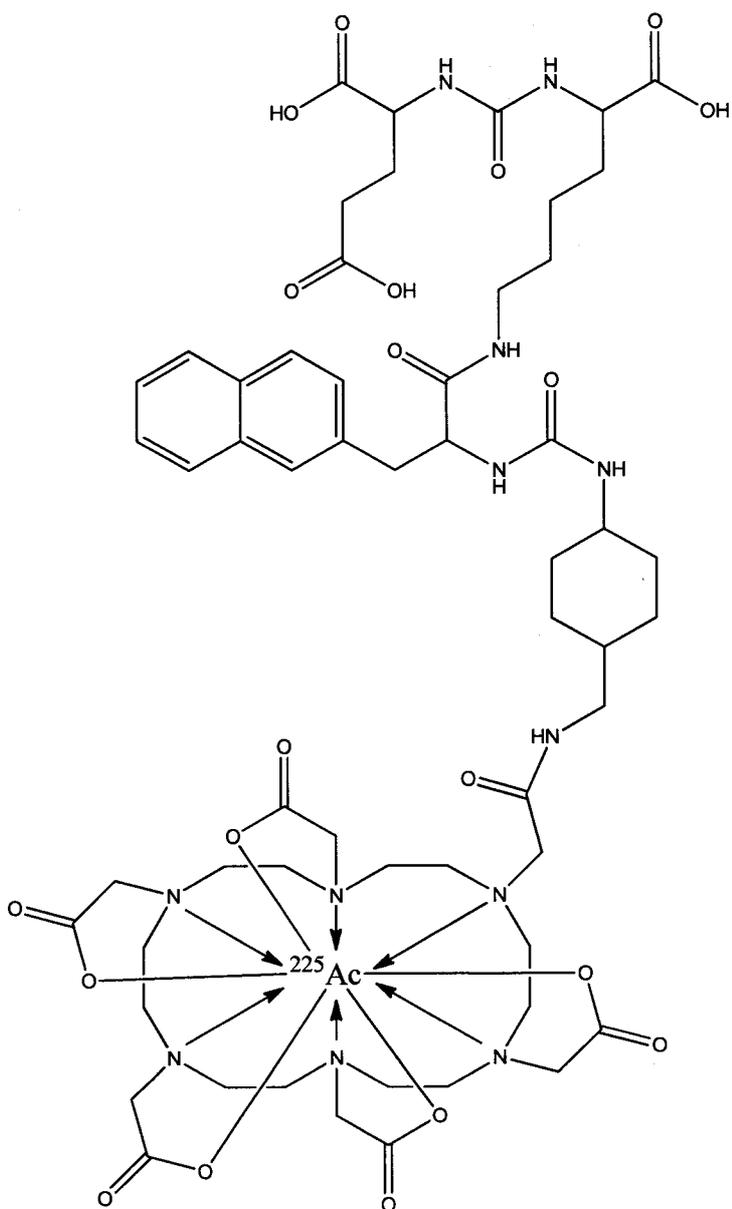
 ^{89}Zr -DOTAGA-PSMA-1201

 ^{89}Zr -DOTAGA-PSMA-415

 $^{227}\text{Th-HEHA-PSMA-1201}$

 ^{227}Th -HEHA-PSMA-415

 $^{225}\text{Ac-HEHA-PSMA-1201}$



5

 ^{225}Ac -HEHA-PSMA-415

И еще одним (четвертым) изобретением заявленной группы изобретений является применение комплексного соединения общей структуры I-Ме для получения радиофармацевтических лекарственных средств.

10

Изобретение также относится к фармацевтическим агентам, которые являются основным активным действующим началом (основой) при получении различных фармакологических препаратов, и которые содержат терапевтически эффективное количество активных ингредиентов [(соединение согласно изобретению формулы (1)] вместе с органическими или неорганическими твердыми или жидкими, фармацевтически приемлемыми носителями, которые подходят для предполагаемого применения, и которые без недостатков взаимодействуют с активными ингредиентами.

Соединения согласно изобретению могут быть составлены, где это целесообразно, вместе с другими активными веществами, а также с наполнителями и носителями, обычными в фармацевтических композициях, например - в зависимости от производимого препарата - тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные и неводные носители, жировые тела животного или растительного происхождения, производные парафина, гликоли (в частности, полиэтиленгликоль), различные пластификаторы, диспергаторы или эмульгаторы, фармацевтически совместимые газы (например, воздух, кислород, диоксид углерода и т. д.), консерванты.

Для получения жидких препаратов можно использовать добавки, такие как вода для инъекций, физиологический раствор (раствор хлорида натрия), этанол, сорбит, глицерин, оливковое масло, миндальное масло, пропиленгликоль или этиленгликоль.

Когда используются растворы для инфузий или инъекций, они предпочтительно представляют собой водные растворы или суспензии, их можно приготовить перед использованием, например из лиофилизированных препаратов, которые содержат активное действующее вещество как таковое или вместе с носителем, таким как маннит, лактоза, глюкоза, альбумин и т.п. в «терапевтически эффективных количествах», означают то количество соединения, материала или композиции, содержащего соединение по настоящему изобретению или другой активный ингредиент, которое эффективно для получения желаемого терапевтического эффекта в по крайней мере, субпопуляция клеток в животном с разумным соотношением польза / риск, применимым к любому медицинскому лечению.

Готовые растворы стерилизуются и, при необходимости, смешиваются с вспомогательными веществами, например с консервантами, стабилизаторами, эмульгаторами, солюбилизаторами, буферами.

- 5 Как указано выше соединения формулы (I) по изобретению применяются для получения комплексных соединений структуры (I-Me) с различными радионуклидами, которые в свою очередь могут использоваться в качестве агентов радиовизуализации или радиофармацевтических препаратов, и различные радионуклиды образуют комплекс с различными указанными хелатирующими агентами.
- 10

Итак, первым изобретением заявленной группы изобретений является соединение с общей структурной формулой (I), молекула которого включает следующие фрагменты:

15

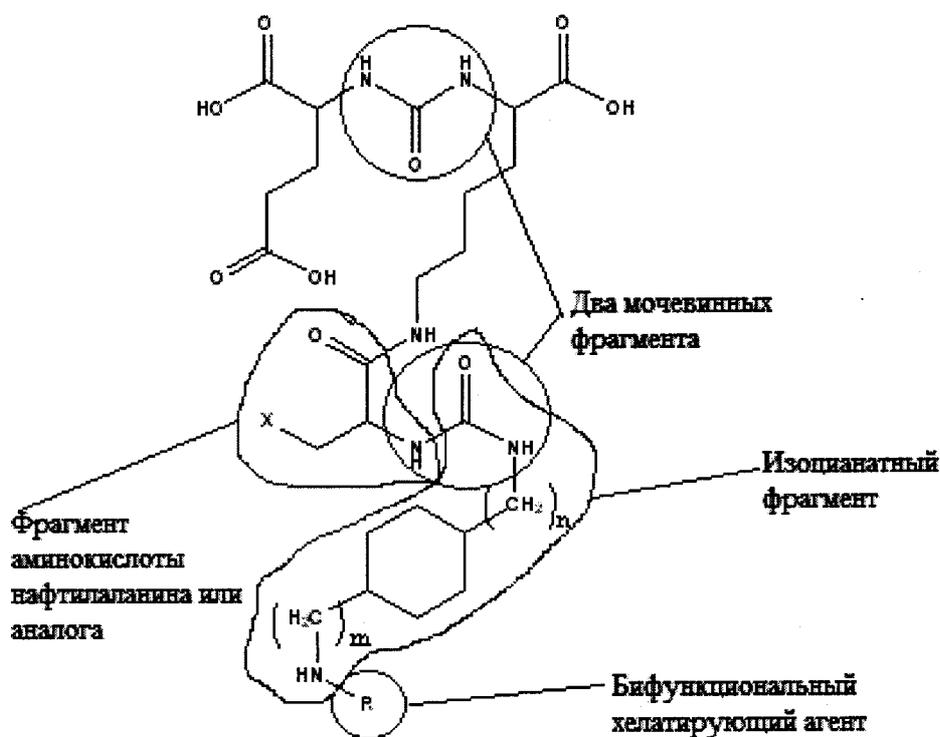


Рисунок 1: строение молекулы общей структуры I.

Молекула общей структуры I включает в себя бифункциональный хелатирующий агент R, выбранный из:

- 5 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (-DOTA);

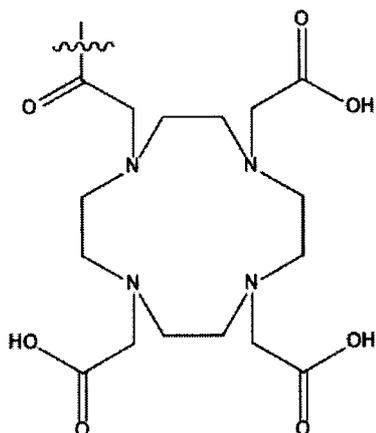


Рисунок 1: фрагмент R – хелатор DOTA.

10

1. N,N'-бис[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-N,N''-диуксусная кислота (-HBED-CC);

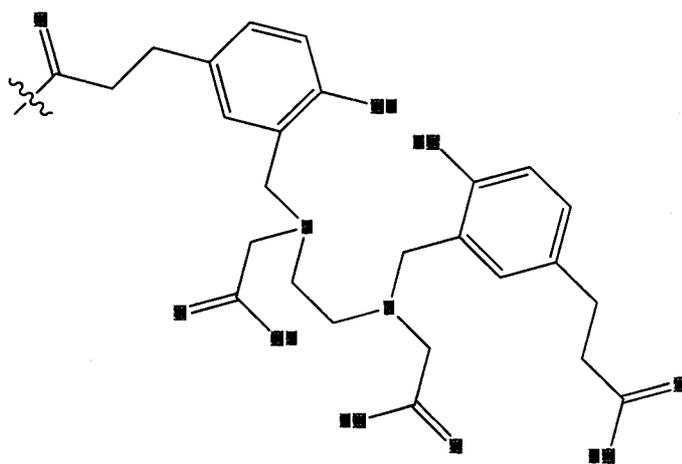


Рисунок 3: фрагмент R – хелатор HBED-CC.

15

3. 1,4,7-триазациклононан-1,4,7- триуксусная кислота (-NOTA);

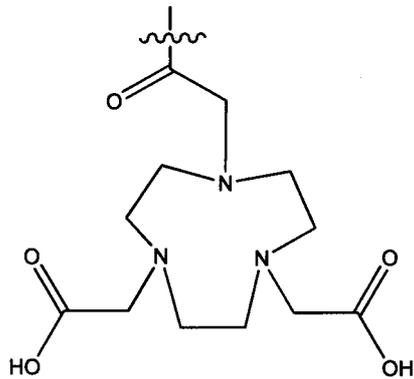


Рисунок 3: фрагмент R – хелатор NOTA.

5 4. 2-(4,7-бис(карбоксиметил)-1,4,7-триазонан-1-ил)пентандиовая кислота (-NODAGA);

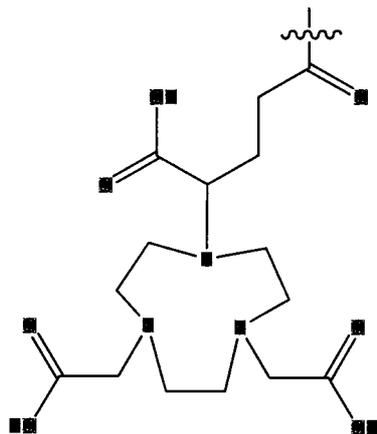


Рисунок 5: фрагмент R – хелатор NODAGA.

10

2. 2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентандиовая кислота (-DOTAGA);

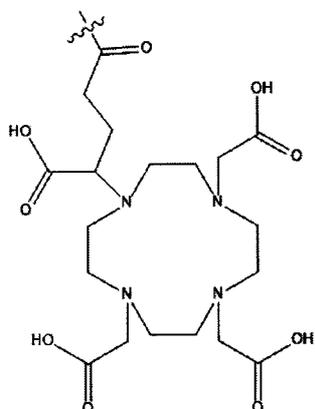


Рисунок 6: фрагмент R – хелатор DOTAGA.

- 5 3. 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три[метил(2-карбоксиил)фосфиновая кислота] (-TRAP-Pr);

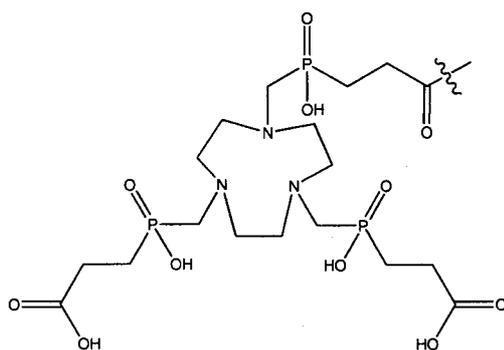
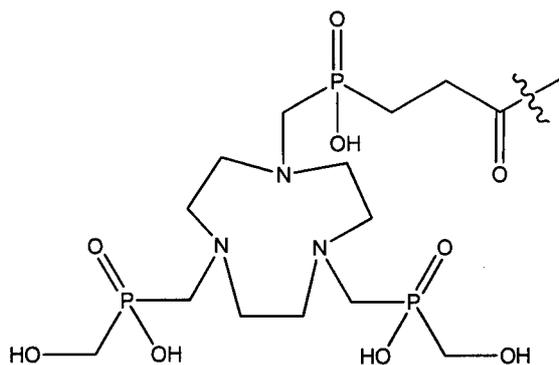


Рисунок 7: фрагмент R – хелатор TRAP-Pr.

10

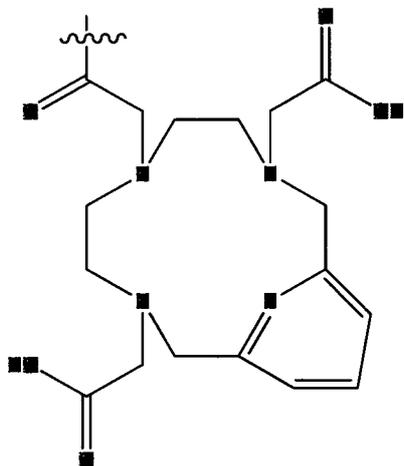
4. 1,4,7-триазациклононан-1-[метил(2-карбоксиил) фосфиновая кислота]-4,7-бис[метил(2-гидроксиметил) фосфиновая кислота] (-NOPO);



15

Рисунок 8: фрагмент R – хелатор NOPO.

5. 3,6,9,15-тетраазабицикло[9.3.1.]пентадека-1(15),11,13-триен-3,6,9-триуксусная кислота (-РСТА);



5

Рисунок 9: фрагмент R – хелатор РСТА

10

6. 1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-4,7,10-триуксусная кислота (-охо-DO3A);

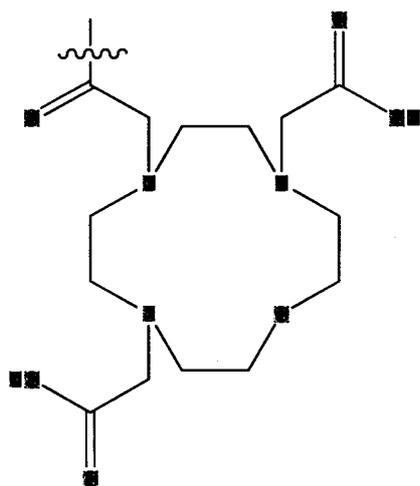


Рисунок 10: фрагмент R – хелатор охро-DO3A.

15

1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота (-ТЕТА);

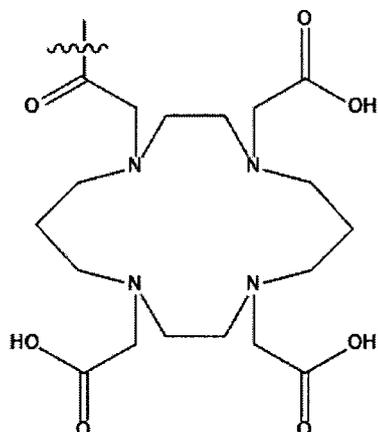
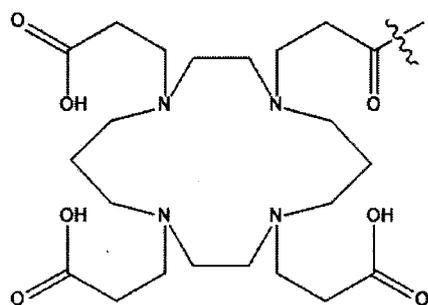


Рисунок 11: фрагмент R – хелатор ТЕТА.

5

7. 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовая кислота (-ТЕТРА);



10

12. Рисунок 12: фрагмент R – хелатор ТЕТРА.

8. 1,4,7,10,13,16-гексаазациклооктадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусная кислота (-НЕНА);

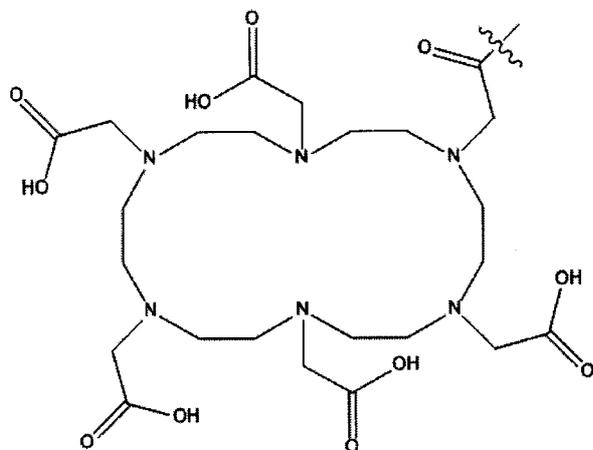
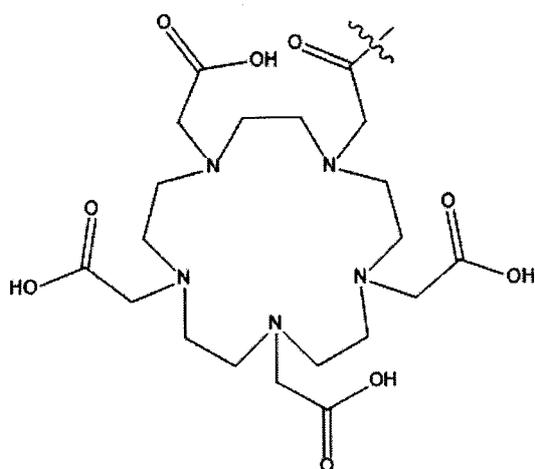


Рисунок 13: фрагмент R – хелатор HEHA.

9. 1,4,7,10,13,-пентаазациклопентадекан-1,4,7,10,13-пентауксусная кислота (-PEPA);



5

Рисунок 14: фрагмент R – хелатор PEPA.

10

10. Диэтиленetriаминпентауксусная кислота (-DTPA);

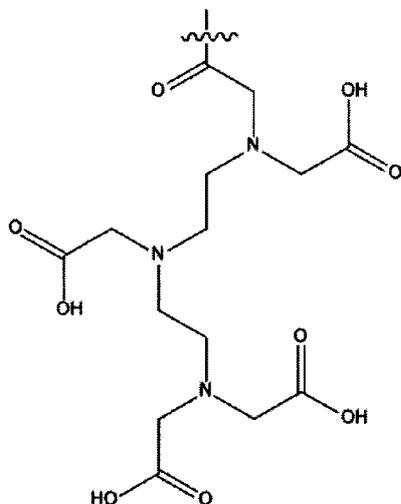
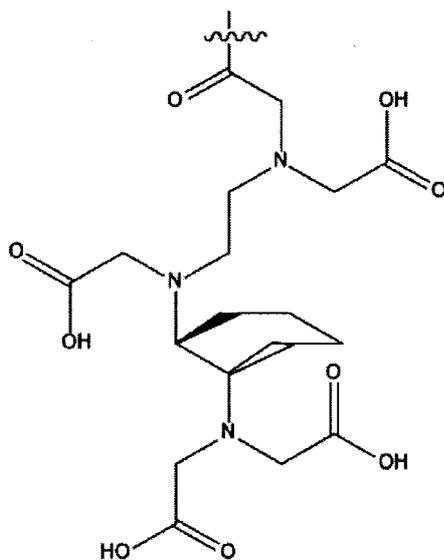


Рисунок 15: фрагмент R – хелатор DTPA.

11. Транс-циклогексил-диэтиленetriаминпентауксусная кислота (-CHX-DTPA);



5

Рисунок 16: фрагмент R – хелатор CHX-DTPA.

12. S-ацетил-меркаптоацетилтриглицин (-S-acetyl-MAG3) R = CH₃; S-бензоил-меркаптоацетилтриглицин (-S-acetyl-MAG3) R = C₆H₅;

10

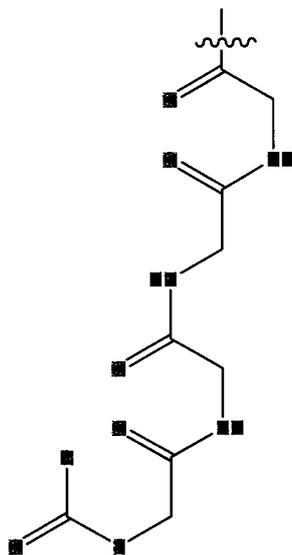


Рисунок 17: фрагмент R – хелатор S-acetyl-MAG3.

5

- 10 13. S-ацетил-меркаптоацетилтрисерин (-S-acetyl-MAS3) R = CH₃; S-бензоил-меркаптоацетилтрисерин (-S-acetyl-MAS3) R = C₆H₅.

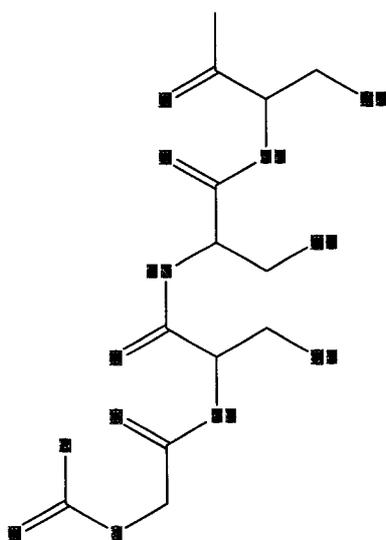


Рисунок 18: фрагмент R – хелатор S-acetyl-MAS3.

6-гидразиноникотиновая кислота (-HYNIC).

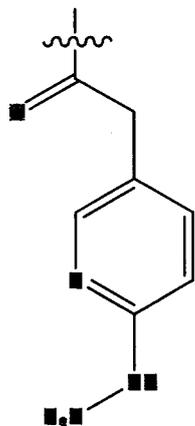


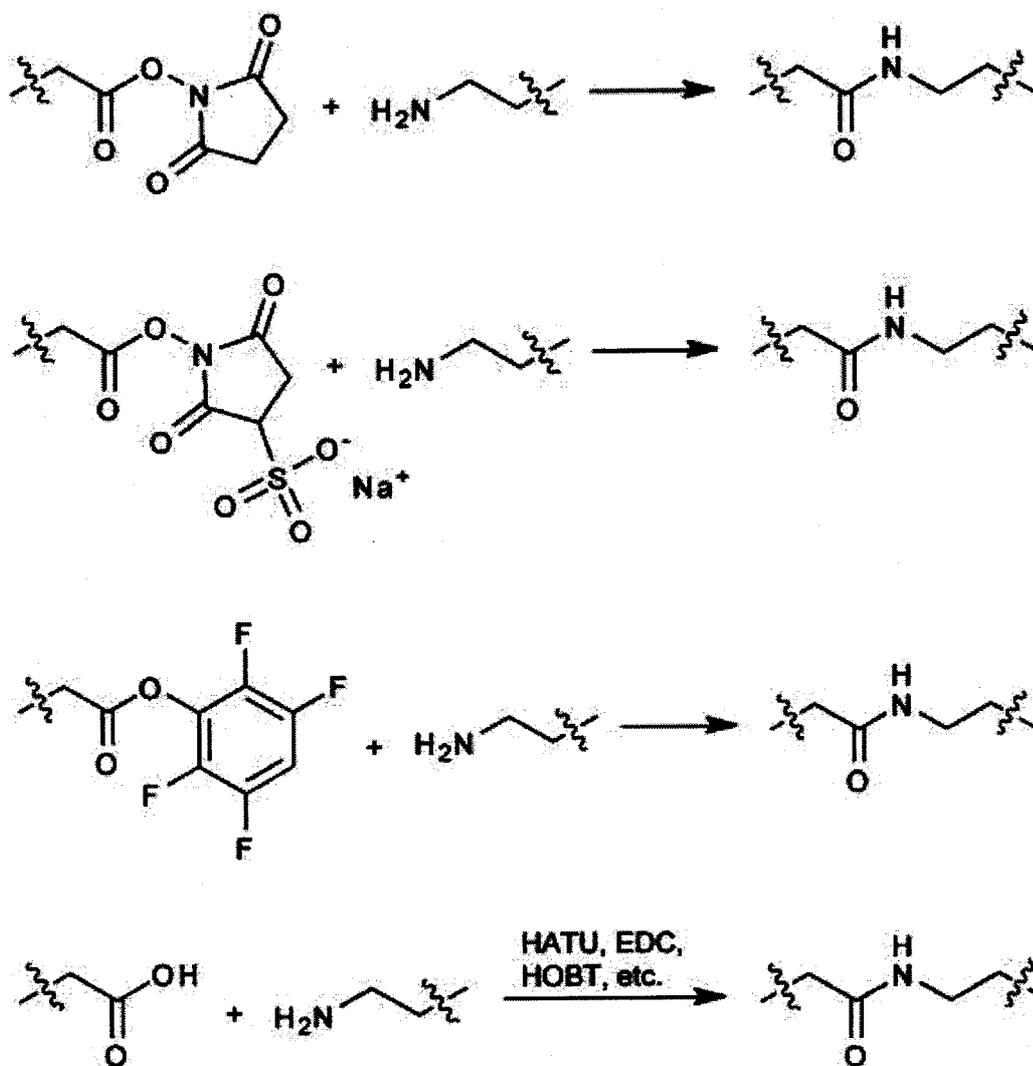
Рисунок 19: фрагмент R – хелатор HYNIC.

5 Все вышеобозначенные хелатирующие агенты R входят в состав молекулы об-
щей структуры I за счет образования амидной связи. Конъюгирование бифункцио-
нального агента R в состав молекулы общей структуры I может проходить с использо-
ванием различных способов активации карбоксильной группы фрагмента R (рисунок
1), при этом, не участвующие в образовании амидной связи карбоксильные группы
10 при необходимости защищаются, например, трет-бутильным фрагментом [«A practical
guide to the construction of radiometallated bioconjugates for positron emission
tomography» Brian M. Zeglis and Jason S. Lewis, / Dalton Trans./, 2011, 40, 6168–6195].

15 При проведении экспериментальных работ использовалась активация кар-
боксильной группы реагентами пептидного связывания, однако, это не ограничивает
объект заявляемого изобретения как технического решения использования
только такого способа активации карбоксильной группы.

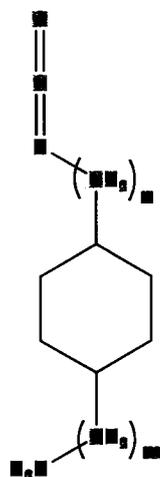
20

25



5 *Рисунок 20: образование пептидной связи посредством реакции первичного*
аминa с активированной карбоновой кислотой, соответствующей бифункционально-
му хелатирующему агенту R, с сукцинимидоловым эфиром (NHS), сульфосукцинимидо-
вым эфиром (SNHS), тетрафторфенолом (TFP) или реагентом пептидного свя-
 10 *зывания [A practical guide to the construction of radiometallated bioconjugates for positron*
emission tomography» Brian M. Zeglis and Jason S. Lewis, / Dalton Trans./ , 2011, 40,
6168–6195].

В качестве изоцианатного фрагмента могут быть использованы молекулы со следующей структурой:



5 *Рисунок 21: общая структура изоцианатного фрагмента, входящего в состав молекул общей структуры I.*

В которых $m = 0; 1$ и $n = 0; 1$ при этом, наиболее предпочтительно $m = 1, n = 0$ или $m = 1, n = 1$. Аминогруппа изоцианатного фрагмента защищена Cbz-защитой, либо Fmoc-защитой, либо Boc-защитой. Cbz-защита наиболее предпочтительна и использовалась нами при синтезе. Использование изоцианата с Boc-защищенной аминогруппой, как показала практика, обладает недостатком – в процессе гидролиза метилового эфира в реакционной смеси получается циклический побочный продукт – гидантоин (более подробно в примерах). Изоцианат с Fmoc-защитой нами не использовался, но возможность его применения с целью синтеза молекулы общей структуры I остается.

15 Итак, основным отличием от указанного близкого аналога EA 201690495 является создание молекулы общей структуры I, содержащей в своем составе два мочевиновых фрагмента, это сделано с целью возможного увеличения связывания молекул общей структуры I с активными центрами в клетках ЗНО рака предстательной железы, отвечающими за взаимодействие с мочевиным фрагментом [«Design, Synthesis, Computational, and Preclinical Evaluation of natTi/ 45Ti-Labeled Urea-Based Glutamate PSMA Ligand»
20 Kristina Søborg Pedersen, Christina Baun, Karin Michaelsen Nielsen, Helge Thisgaard, Andreas Ingemann Jensen and Fedor Zhuravlev, / Molecules / 2020, 25, 1104].

Помимо изоцианатного фрагмента, второй мочевиный фрагмент в молекуле общей структуры I формирует аминокислота, содержащая фрагмент X. Наиболее предпочтительной аминокислотой является нафтилаланин. В заявке на патент EA 201690495 это-

было показано. Однако, не исключается возможность использования в качестве фрагмента X и других неполярных, либо слабополярных фрагментов, а именно: фенил, индолил (=2,3-бензопирролил), бензотриазолил, п-йодфенил, п-бромфенил.

Таким образом, с учетом вышеизложенного, молекула общей структуры I может содержать различные бифункциональные хелатирующие агенты R в своем составе, изоцианатные фрагменты, отличающиеся количеством метиленовых групп, а также аминокислоты, отличающихся фрагментом X и образующих мочевиновую связь с изоцианатным фрагментом.

Обозначение молекул общей структуры I на примере молекул DOTA-PSMA-415 и DOTA-PSMA-1201. Методика их синтеза приведена в разделе «примеры».

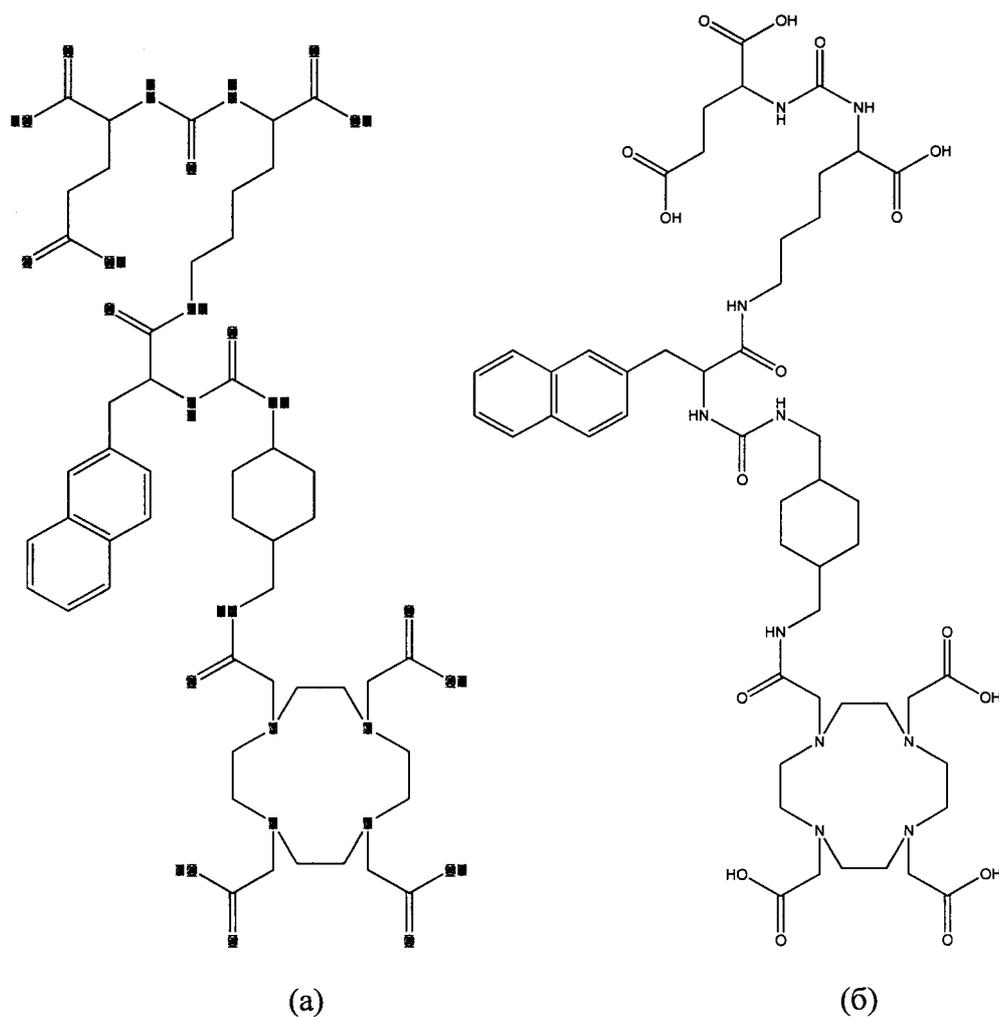


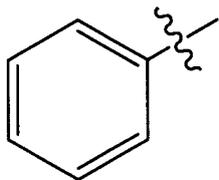
Рисунок 22: структурные формулы молекул общей структуры I: DOTA-PSMA-415 (а), DOTA-PSMA-1201 (б).

В названии первым указывается хелатор R, далее обозначается сочетание остальных фрагментов молекулы I. При использовании изоцианатного фрагмента с $m = 1$, $n = 0$, а в качестве аминокислоты – нафтилаланин и в качестве фрагмента X – нафтил, то это PSMA-415. При использовании изоцианатного фрагмента с $m = 1$, $n = 1$, а в качестве аминокислоты – нафтилаланин и в качестве фрагмента X – нафтил, то это PSMA-1201.

При изменении фрагмента X, это отображается в названии соединения (на примере DOTA-PSMA-415):

10

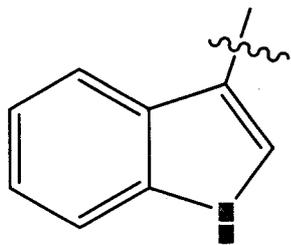
- если X = фенил, изоцианатному фрагменту соответствует $m = 1$, $n = 0$, а хелатор = DOTA, то после названия молекулы общей структуры I в скобках указывается (Ph):



15

Рисунок 23: структура фрагмента X в молекуле DOTA-PSMA-415(Ph);

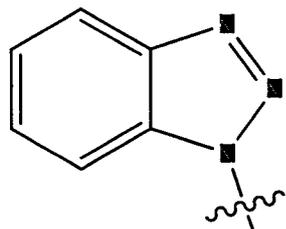
- если X = индолил, изоцианатному фрагменту соответствует $m = 1$, $n = 0$, а хелатор = DOTA, то после названия молекулы общей структуры I в скобках указывается (Ind): DOTA-PSMA-415(Ind);



20

Рисунок 24: структура фрагмента X в молекуле DOTA-PSMA-415(Ind);

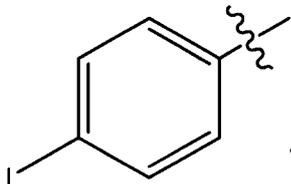
- если X = бензотриазолил, изоцианатному фрагменту соответствует $m = 1$, $n = 0$, а хелатор = DOTA, то после названия молекулы общей структуры I в скобках указывается (Btr): DOTA-PSMA-415(Btrz);



25

Рисунок 25: структура фрагмента X в молекуле DOTA-PSMA-415(Btrz);

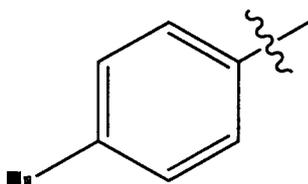
если X – п-йодфенил, изоцианатному фрагменту соответствует $m = 1$, $n = 0$, а хелатор = DOTA, то после названия молекулы общей структуры I в скобках указывается (IPh): DOTA-PSMA-415(IPh);



5 *Рисунок 26: структура фрагмента X в молекуле DOTA-PSMA-415(IPh);*

- если X = п-бромфенил, изоцианатному фрагменту соответствует $m = 1$, $n = 0$, а хелатор = DOTA, то после названия молекулы общей структуры I в скобках указывается (BrPh): DOTA-PSMA-415(BrPh).

•



10 *Рисунок 27: структура фрагмента X в молекуле DOTA-PSMA-415(BrPh);*

При замене хелатора DOTA на хелаторы, описанные выше, возможны к получению молекулы:

15

20

25

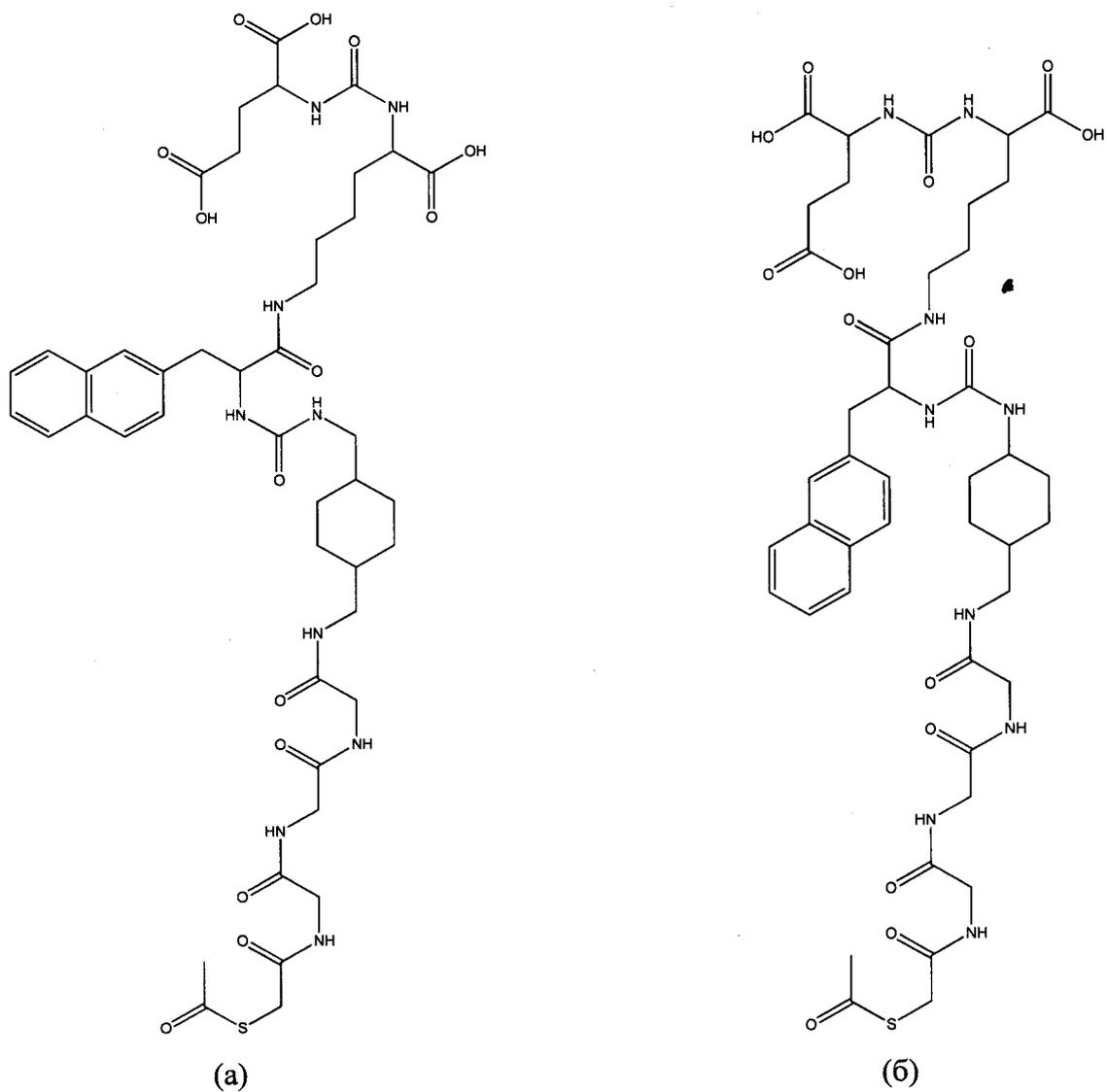


Рисунок 27: молекулы: S-acetyl-MAG3-PSMA-1201 (а); S-acetyl-MAG3-PSMA-415 (б). R = CH₃ или R = C₆H₅.

5

5

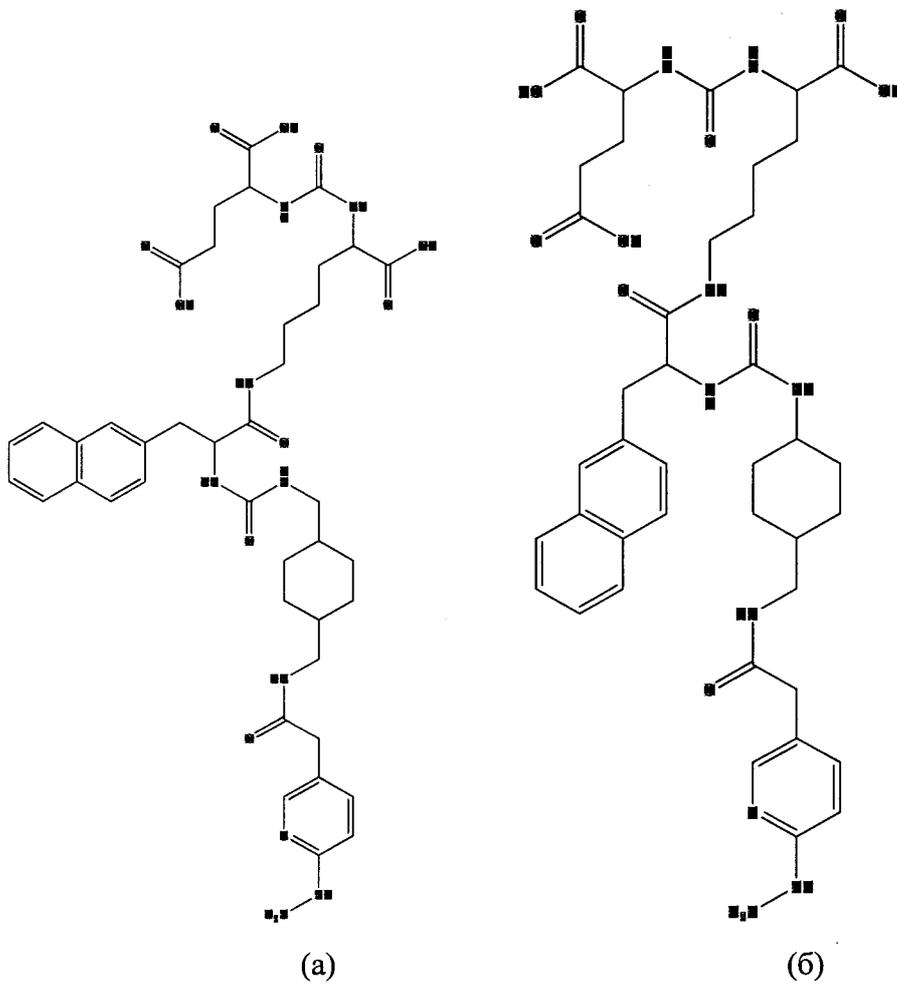
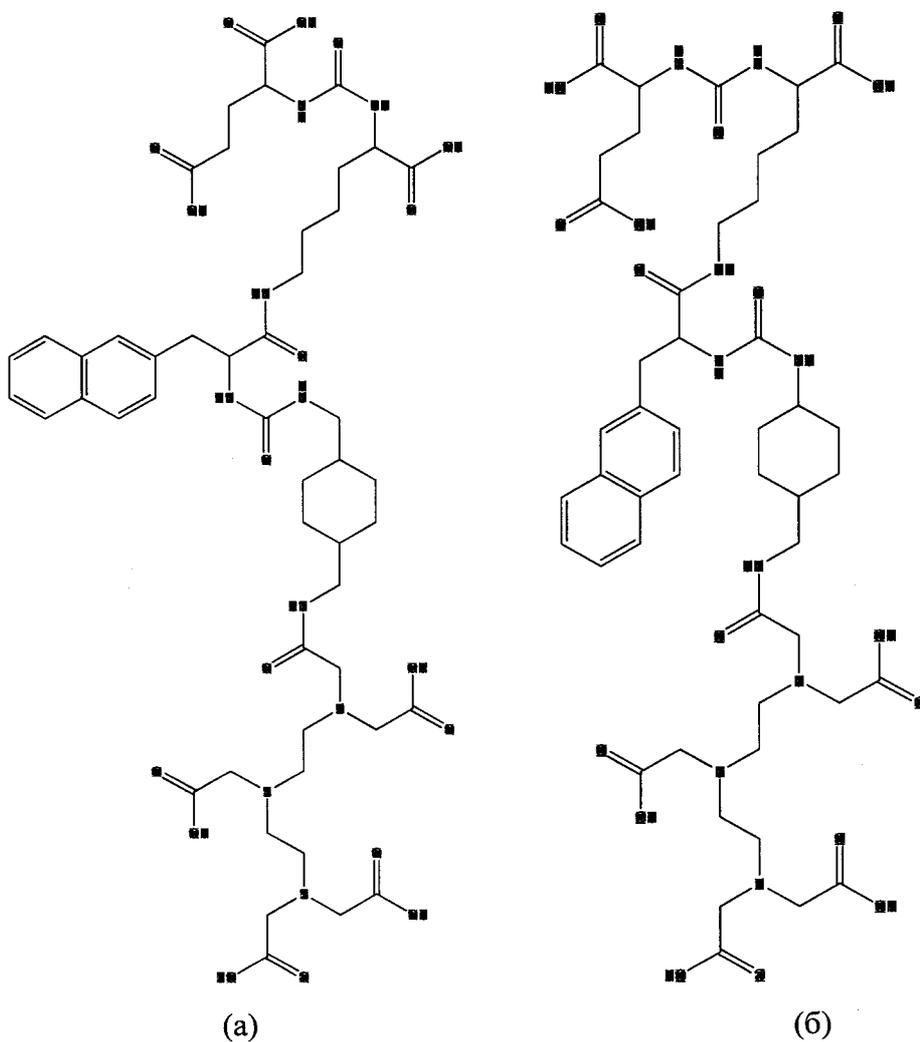


Рисунок 28: молекулы: HYNIC-PSMA-1201 (a); HYNIC-PSMA-415 (б).

10

15

5



10

Рисунок 29: молекулы: DTPA-PSMA-1201 (a); DTPA-PSMA-415 (б).

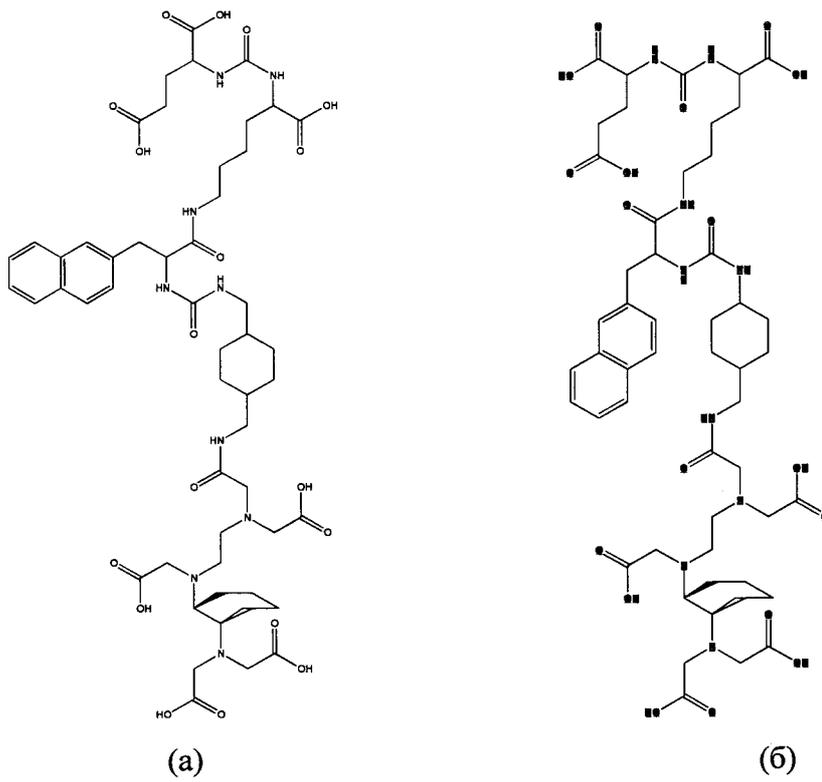
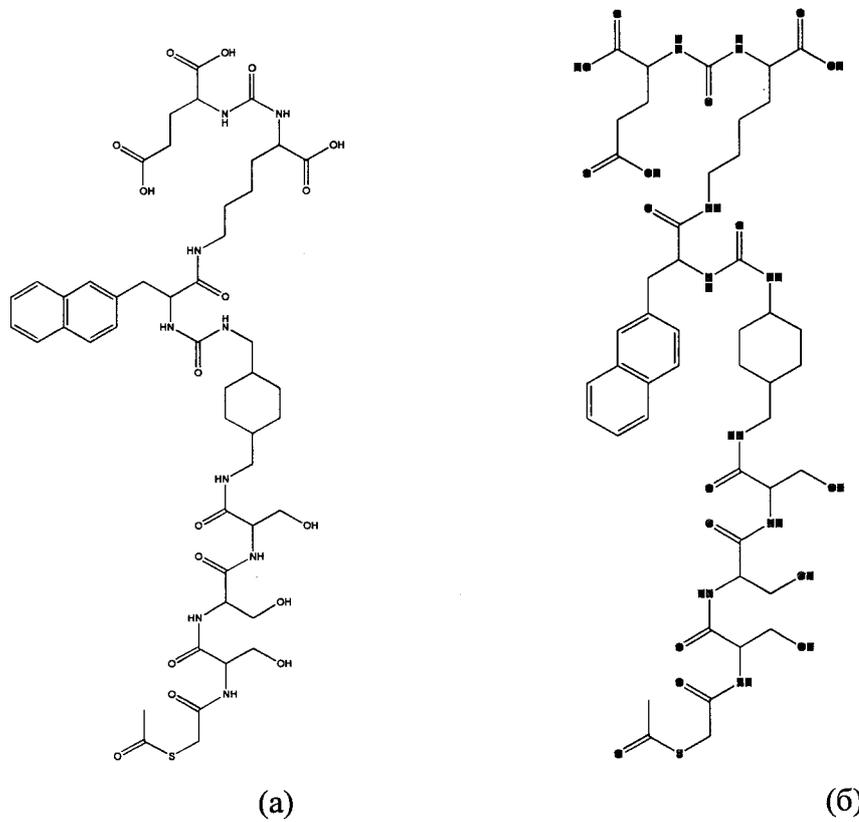


Рисунок 30: молекулы: CHX-DTPA-PSMA-1201 (a); CHX-DTPA-PSMA-415 (б).



5

Рисунок 31: молекулы: S-acetyl-MAS3-PSMA-1201 (a); S-acetyl-MAS3-PSMA-415 (б). R = CH₃ или R = C₆H₅.

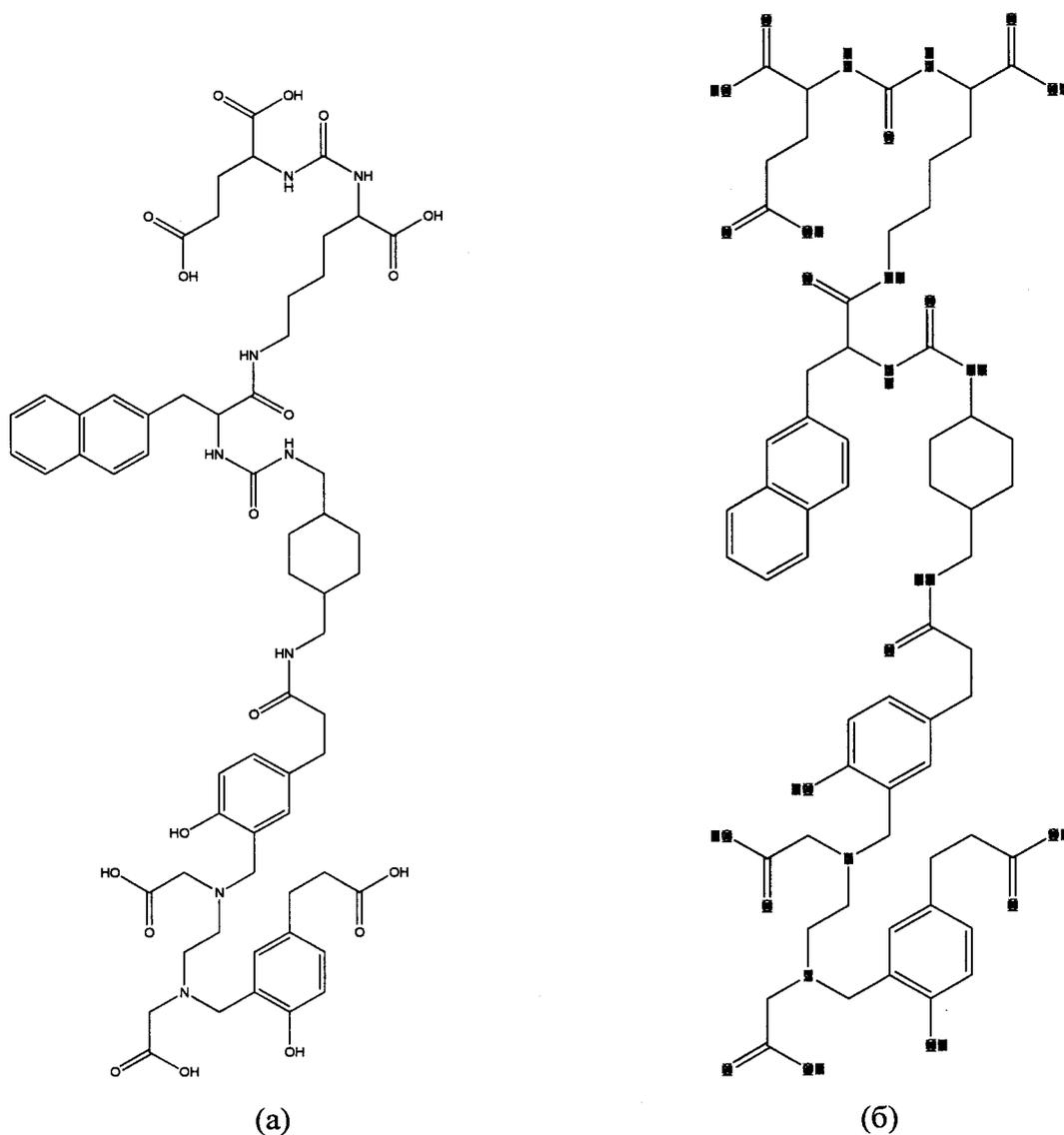


Рисунок 32: молекулы HBED-CC-PSMA-1201 (a); HBED-CC-PSMA-415 (б).

5

10

15

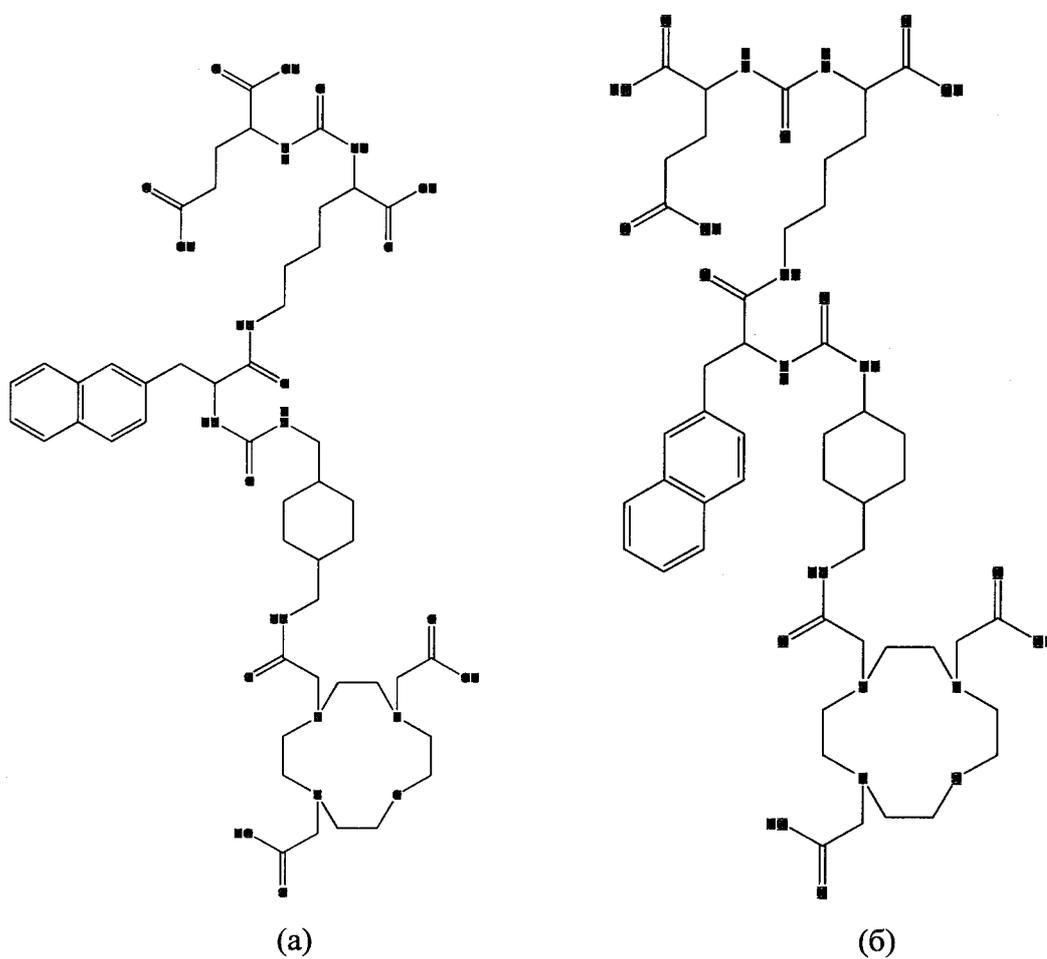


Рисунок 33: молекулы Охо-DO3A-PSMA-1201 (а); Охо-DO3A -PSMA-415 (б).

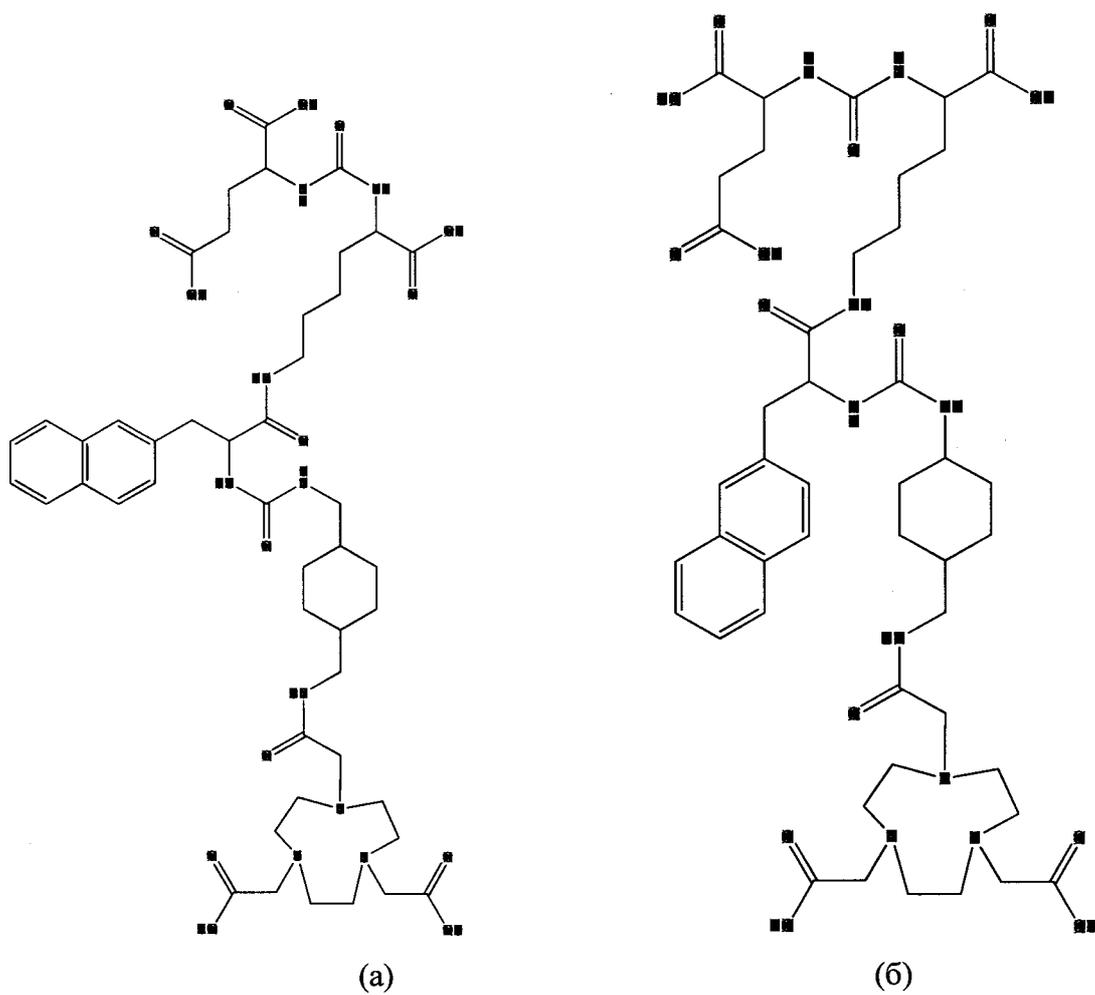


Рисунок 34: молекулы NOTA-PSMA-1201 (а); NOTA -PSMA-415 (б).

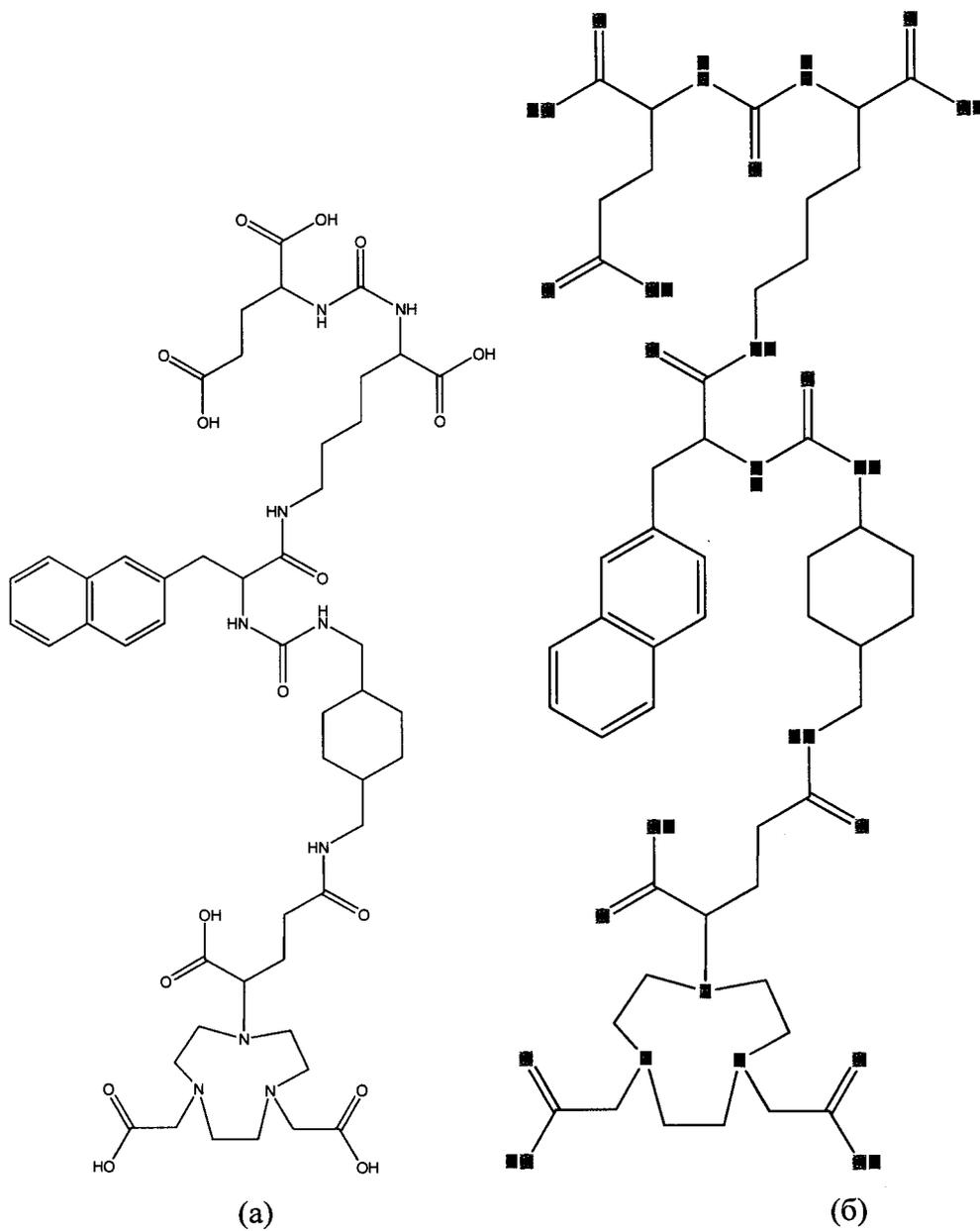
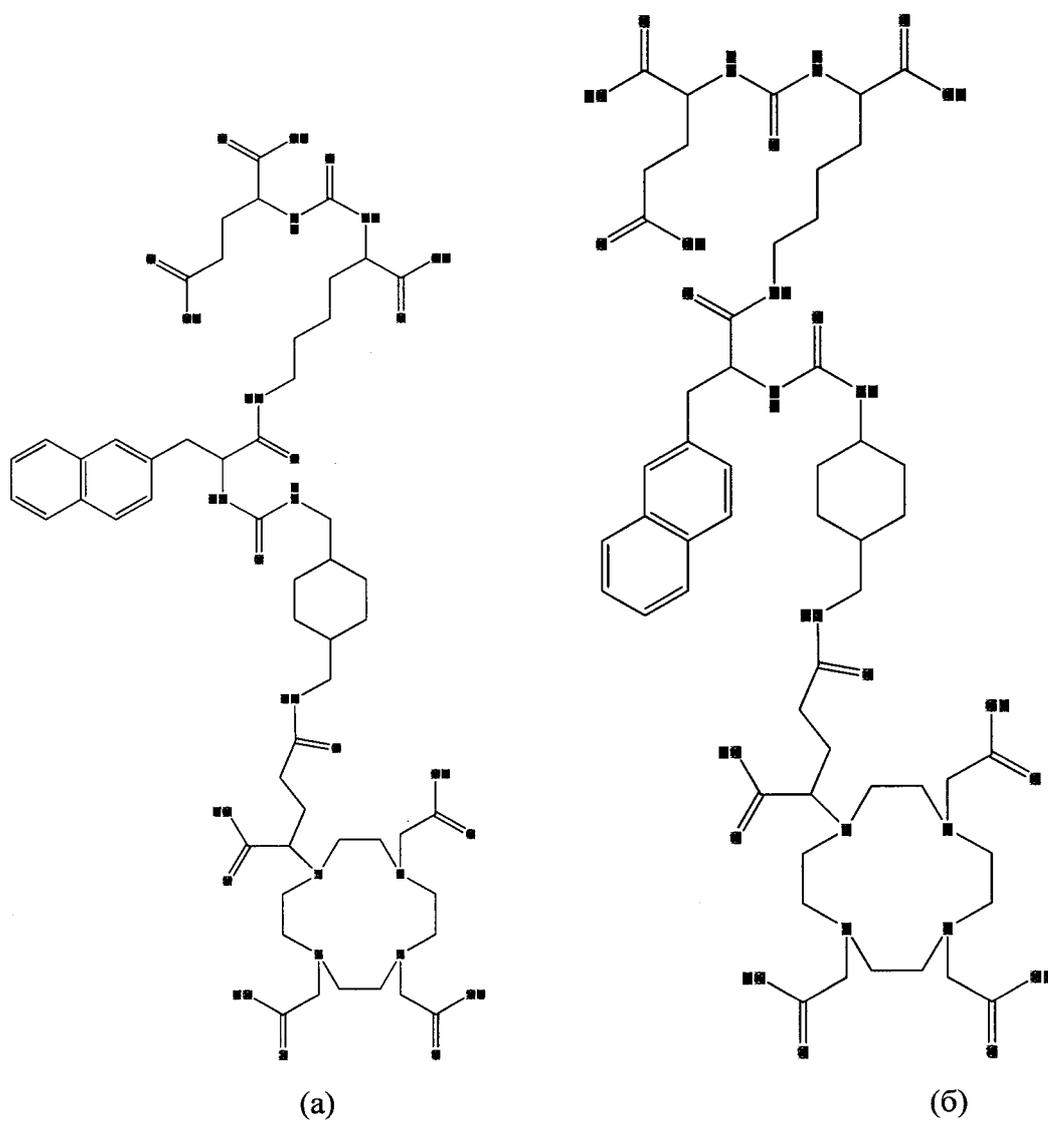


Рисунок 35: молекулы NODAGA-PSMA-1201 (а); NODAGA -PSMA-415 (б).

5

10

5



10

Рисунок 36: молекулы DOTAGA-PSMA-1201 (а); DOTAGA -PSMA-415 (б).

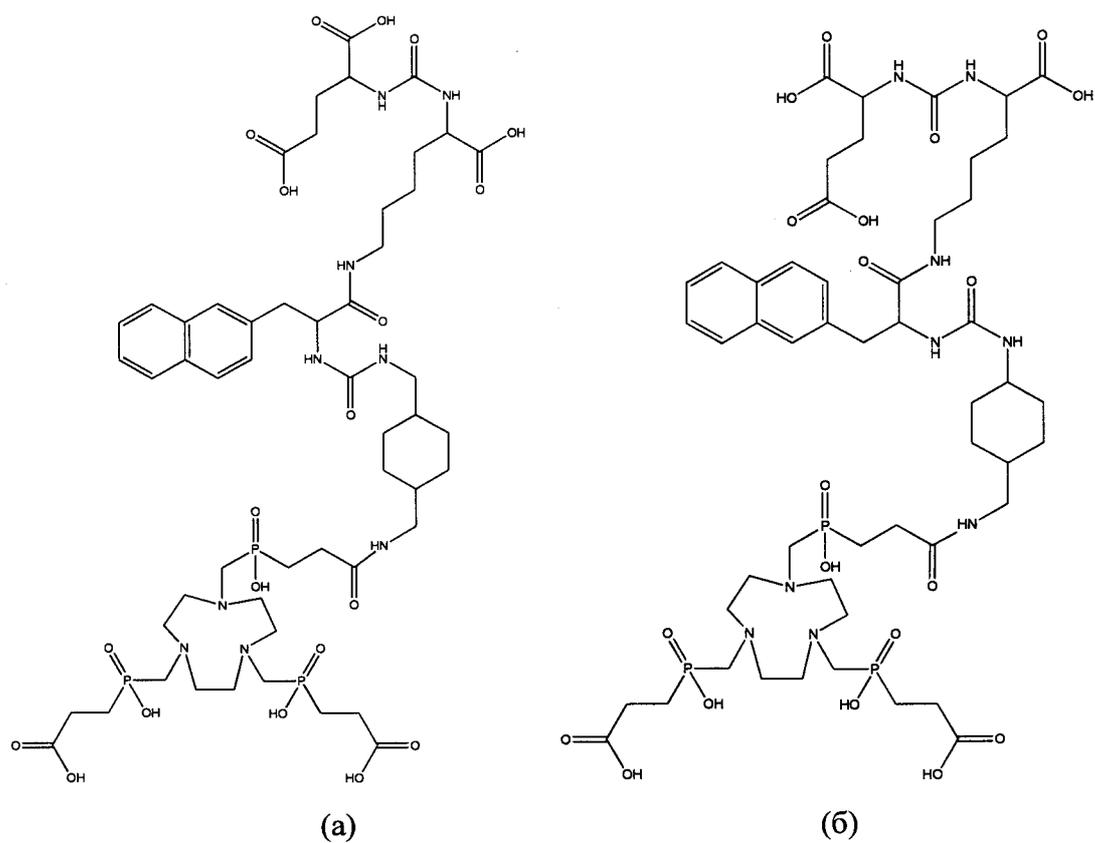


Рисунок 37: молекулы TRAP-Pr-PSMA-1201 (а); TRAP-Pr-PSMA-415 (б).

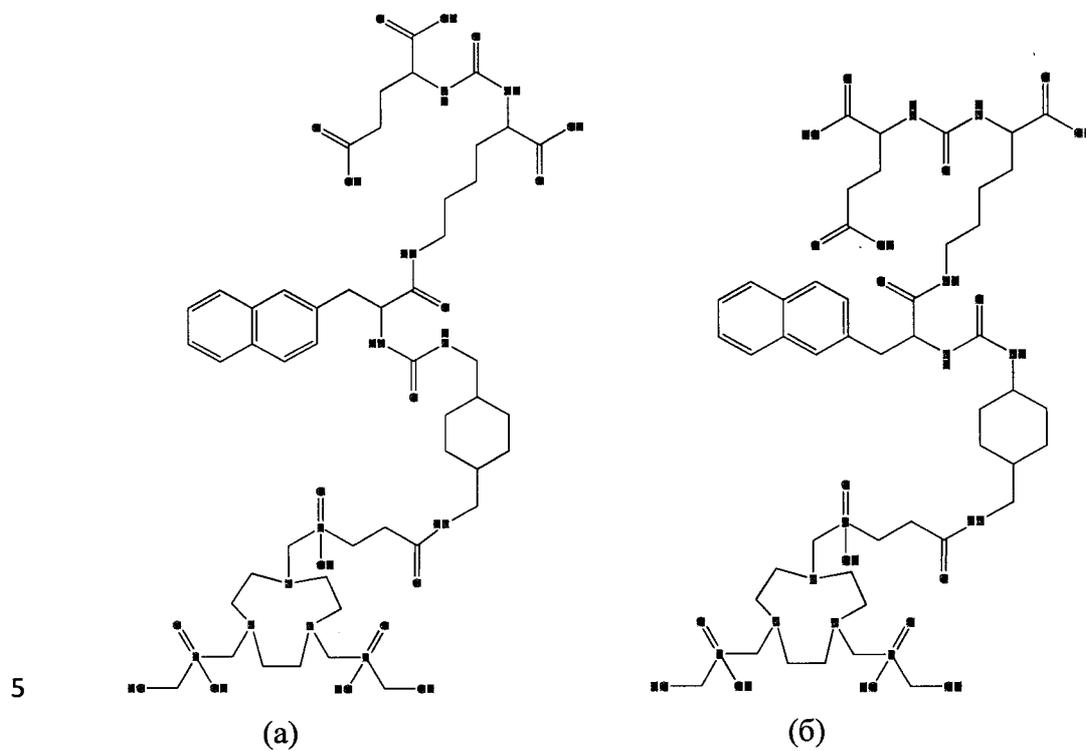


Рисунок 38: молекулы NOPO-PSMA-1201 (а); NOPO-PSMA-415 (б).

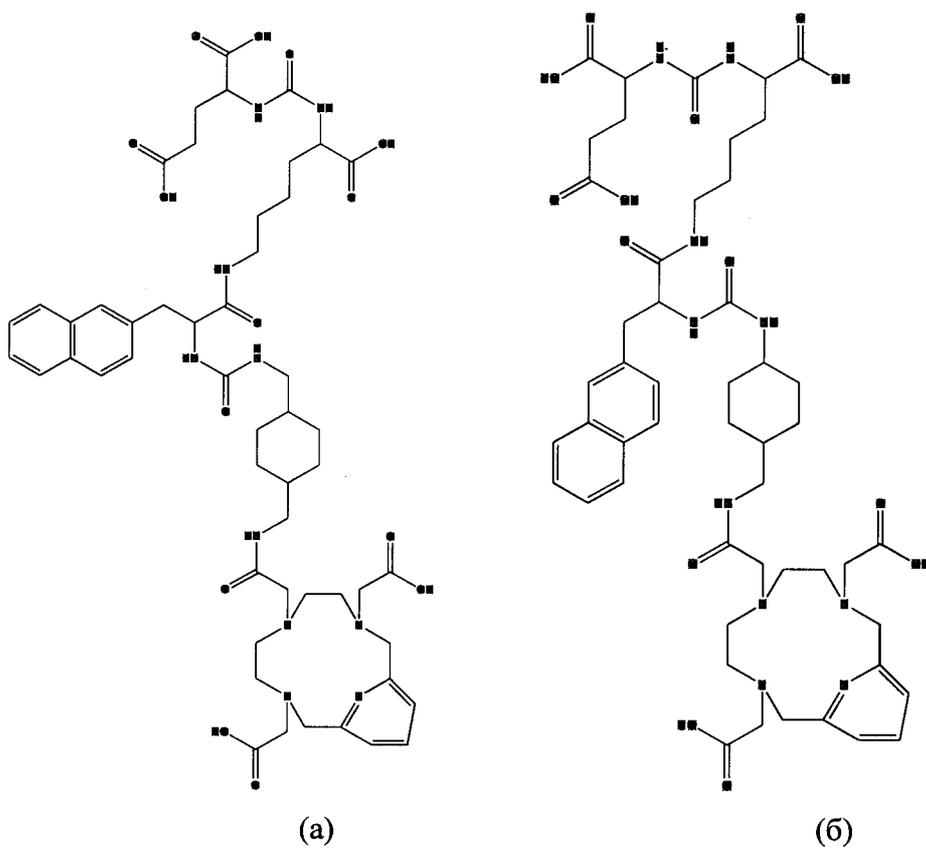
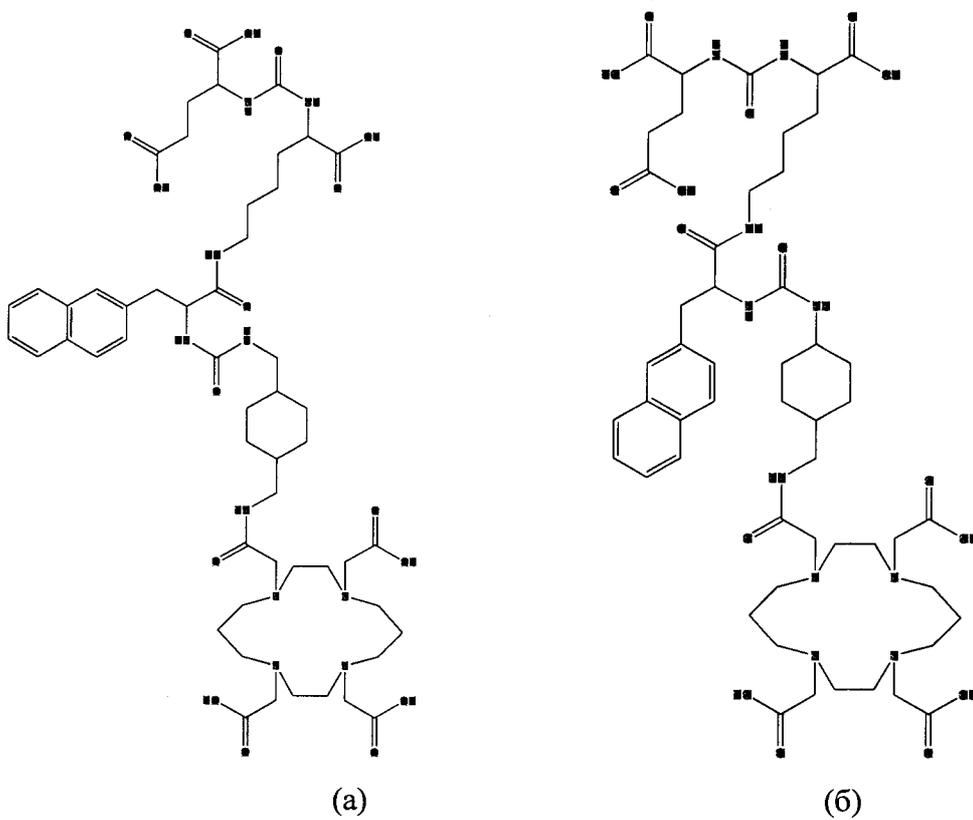
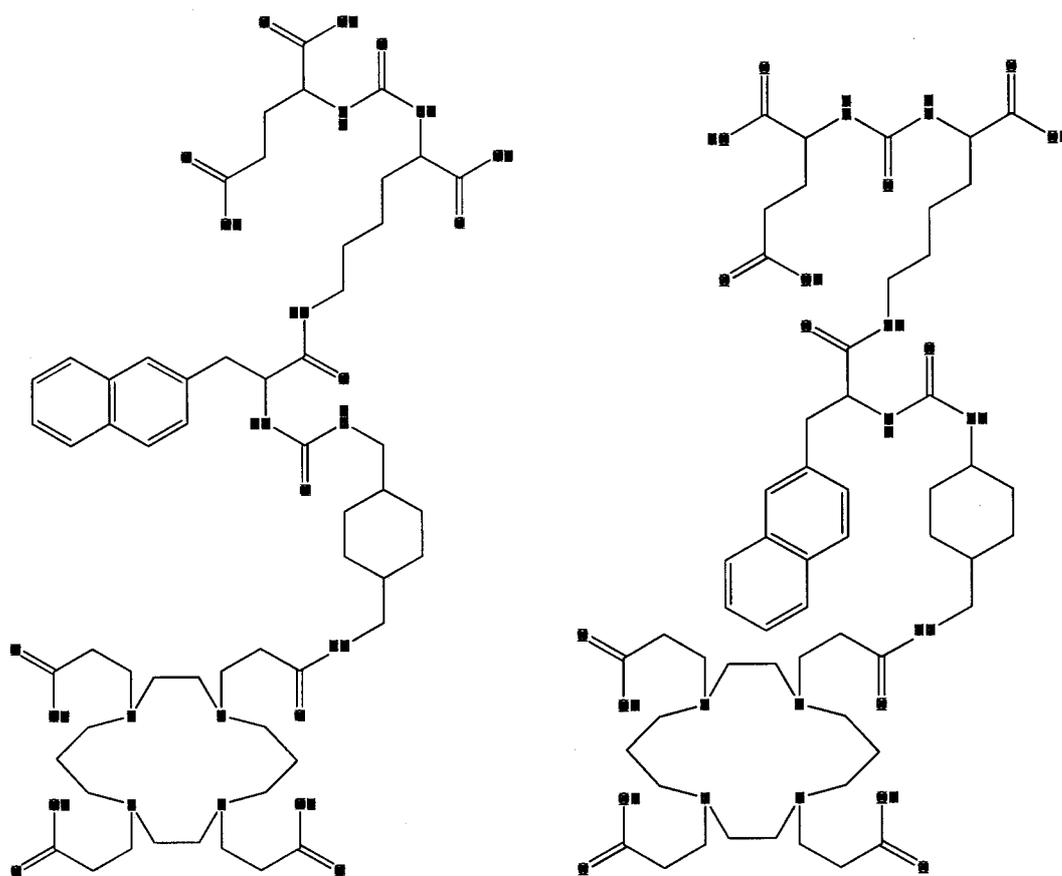


Рисунок 39: молекулы PCTA-PSMA-1201 (a); PCTA-PSMA-415 (б).



5

Рисунок 40: молекулы TETA-PSMA-1201 (a); TETA-PSMA-415 (б).



5

(a)

(б)

Рисунок 41: молекулы ТЕТРА-PSMA-1201 (a); ТЕТРА-PSMA-415 (б).

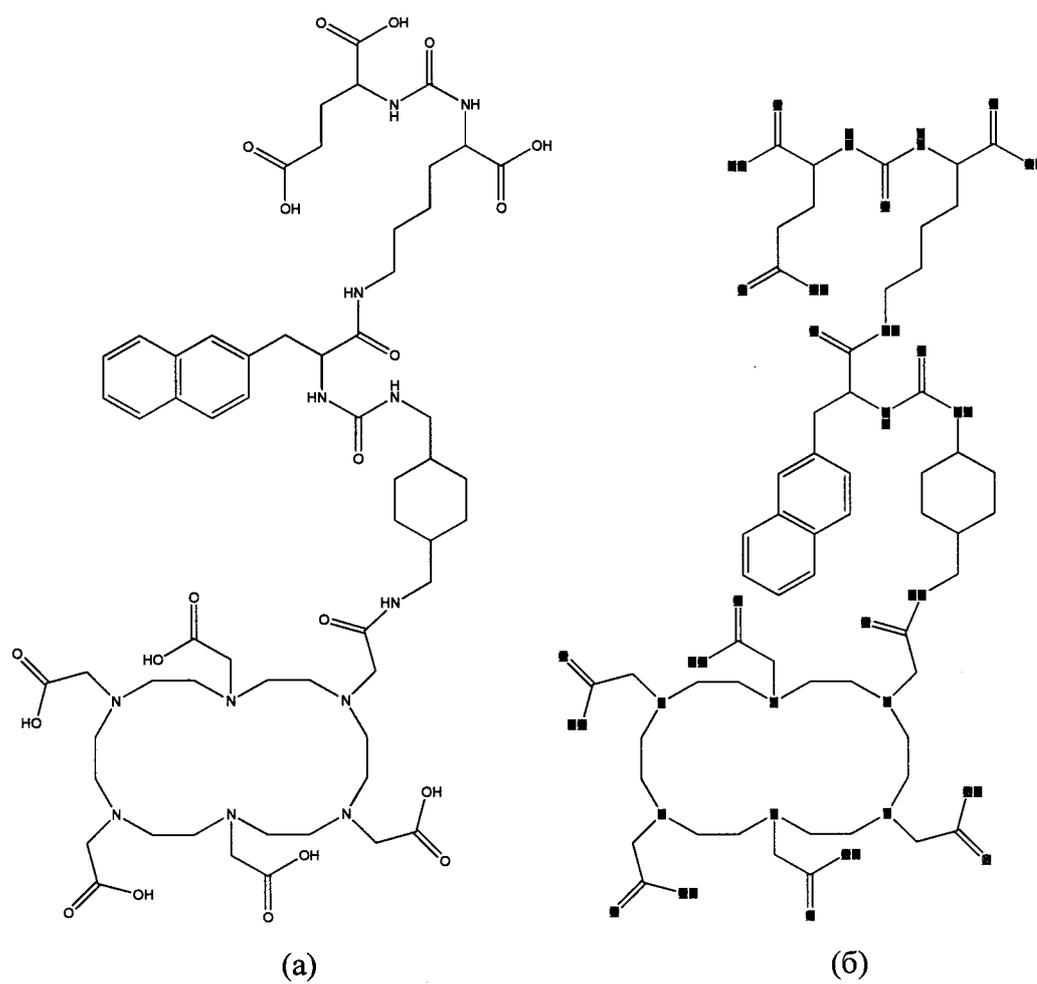
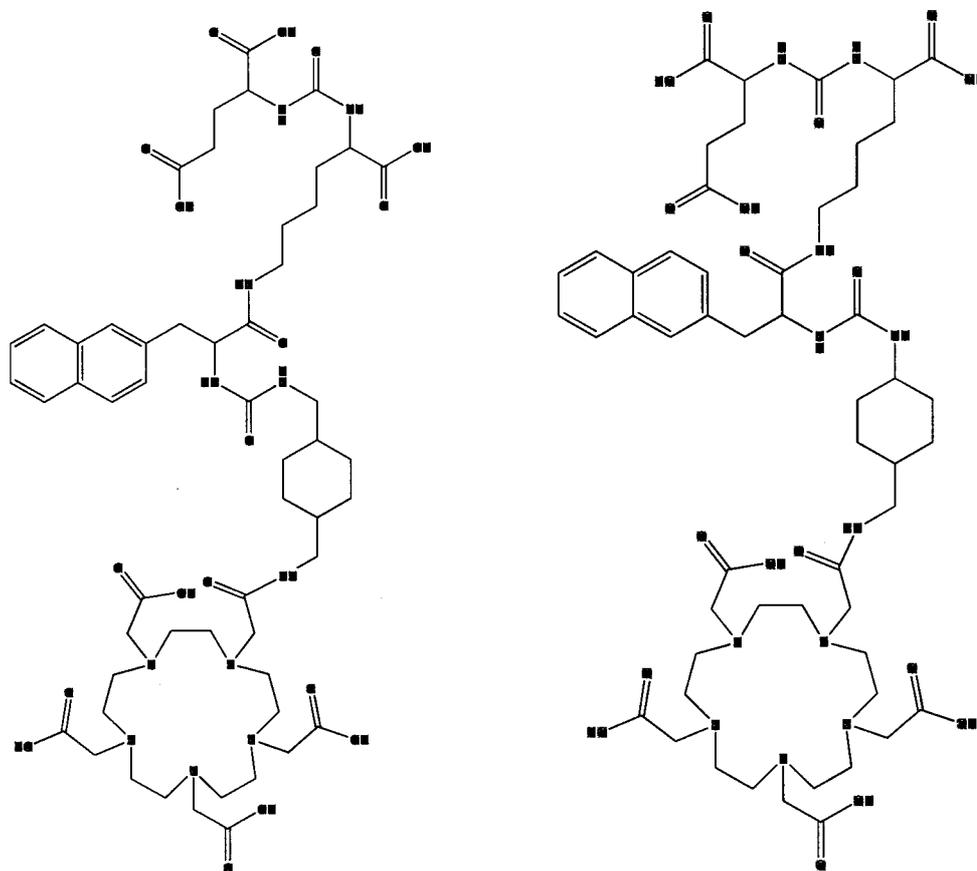


Рисунок 42: молекулы HEHA-PSMA-1201 (а); HEHA-PSMA-415 (б).

5

10

15



5

(а)

(б)

Рисунок 43: молекулы PEPA-PSMA-1201 (а); PEPA-PSMA-415 (б).

Как было указано выше, вторым объектом заявляемого изобретения является комплексное соединение общей структуры I-Me, в котором фрагменту I соответствует описанная выше молекула I, а фрагменту Me – катион металла, особенно радионуклид

10 металла, выбранный из списка: ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .

Как было отмечено выше, за комплексообразование между молекулой I и радионуклидом Me отвечает бифункциональный хелатирующий агент R. В зависимости от степени окисления конкретного радионуклида, размеров его атома, а также периода полураспада, подбираются хелатирующие агенты, образующие максимально устойчивые ком-

15

плексы с максимальным выходом реакции комплексообразования и с учетом времени реакции образования молекул I-Me [«Bifunctional Chelators in the Design and Application of Radiopharmaceuticals for Oncological Diseases», Sarko, D., Eisenhut, M., Haberkorn, U., & Mier, W. / *Current Medicinal Chemistry*, / 2012, 19(17), 2667–2688.].

- 5 Таблица 1: соотношение оптимального сочетания хелатирующего агента R в составе молекулы общей структуры I с различными радионуклидами металлов Me.

Фрагмент R:	Наиболее подходящие радионуклиды Me:
<p>(-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A)</p> <p>Хелатирующие агенты, подходящие для комплексообразования большинства трехвалентных и некоторых четырехвалентных катионов радионуклидов металлов.</p> <p>Минусы: длительное время комплексообразования.</p>	<p>^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{55}Co, ^{59}Fe, ^{66}Ga, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{89}Zr, ^{86}Y, ^{90}Y, ^{90}Nb, ^{111}In, ^{135}Sm, ^{159}Gd, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{161}Tb, ^{165}Er, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{213}Pb, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Th.</p>
<p>(-HBED-CC); (-ДТРА); (-CHX-ДТРА)</p> <p>Хелатирующие агенты, подходящие для комплексообразования большинства трехвалентных и некоторых четырехвалентных катионов радионуклидов металлов.</p> <p>Минусы: меньшая устойчивость молекул I-Me, относительно хелаторов, указанных выше.</p>	<p>^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{55}Co, ^{59}Fe, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{89}Zr, ^{86}Y, ^{90}Y, ^{90}Nb, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In, ^{135}Sm, ^{159}Gd, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{161}Tb, ^{165}Er, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{213}Pb, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Th.</p>

<p>(-NOTA); (-NODAGA); (-TRAP-Pr); (-NOPO)</p> <p>Хелатирующие агенты, подходящие для комплексообразования трехвалентных и некоторых двухвалентных катионов радионуклидов металлов, обладающих небольшими размерами атома.</p>	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga
<p>(-TETA); (-TETPA); (-HEHA); (-PEPA)</p> <p>Хелатирующие агенты, подходящие для комплексообразования трехвалентных и некоторых четырехвалентных катионов радионуклидов металлов, обладающих большими размерами атома.</p>	^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
<p>(-S-acetyl-MAG3); (-S-acetyl-MAS3); (-HYNIC)</p> <p>Хелатирующие агенты, подходящие для комплексообразования некоторых катионов радионуклидов металлов.</p>	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re , ^{188}Re

Далее в разделе «примеры» приводится описание методики получения некоторых комплексных соединений общей структуры I-Me для каждого типа бифункциональных хелатирующих агентов, указанных в таблице выше.

При этом, соединение, соответствующее общей структурной формуле (I-Me), выбрано, например, из следующих конкретных соединений (указанные ниже структуры не должны трактоваться как ограничивающие перечень возможных молекул общей структуры I-Me):

5

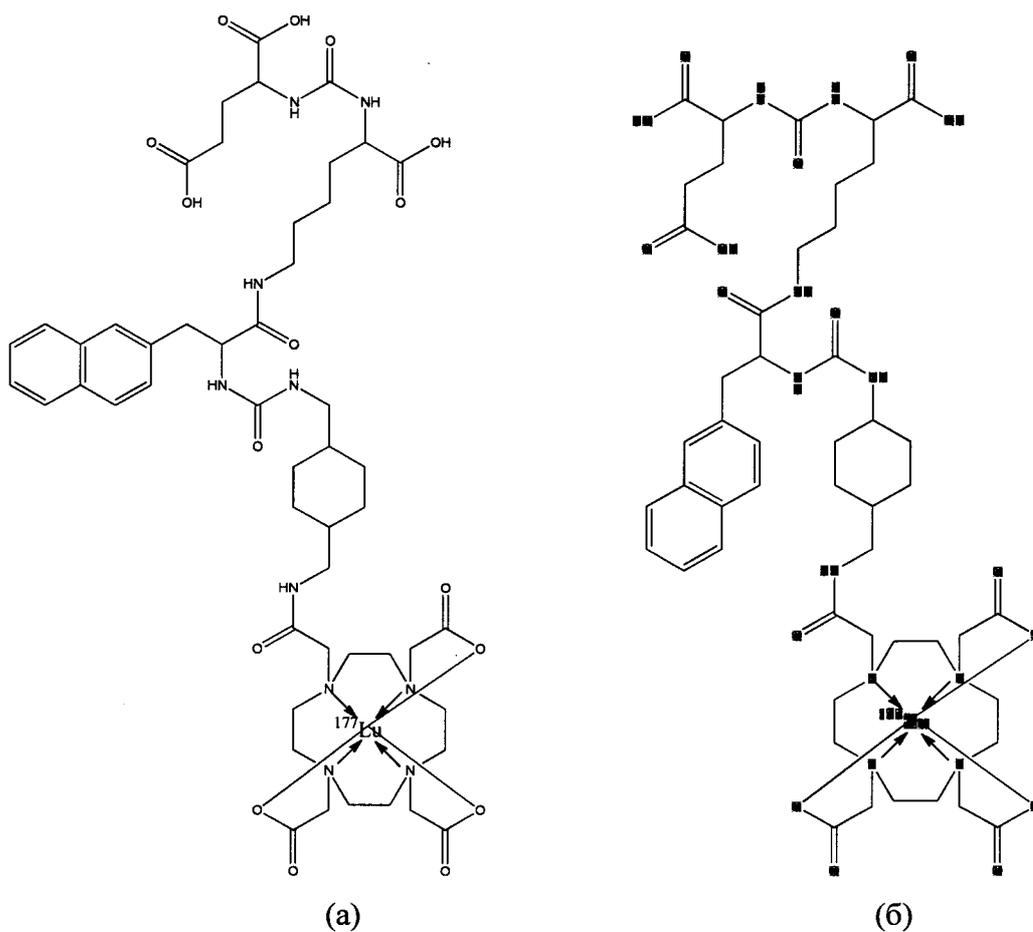
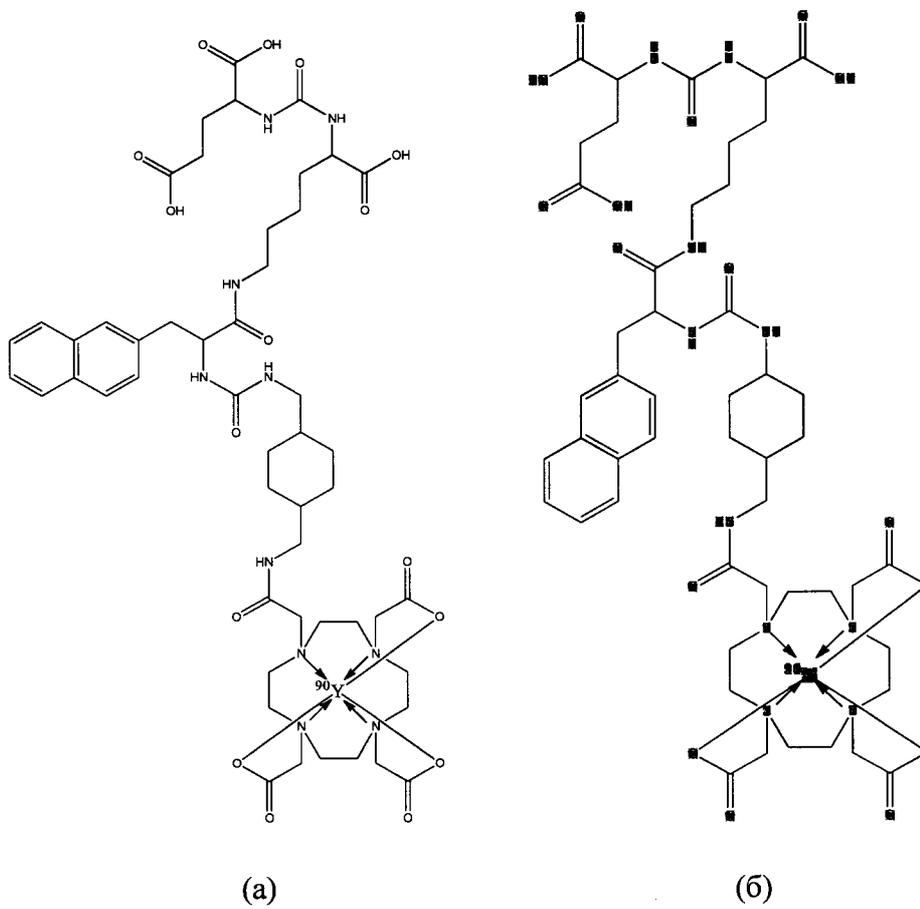


Рисунок 44: молекулы ^{177}Lu -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{177}Lu -DOTA-PSMA-415 (б).

10

15

5



10

Рисунок 45: молекулы ^{90}Y -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{90}Y -DOTA-PSMA-415 (б).

15

5

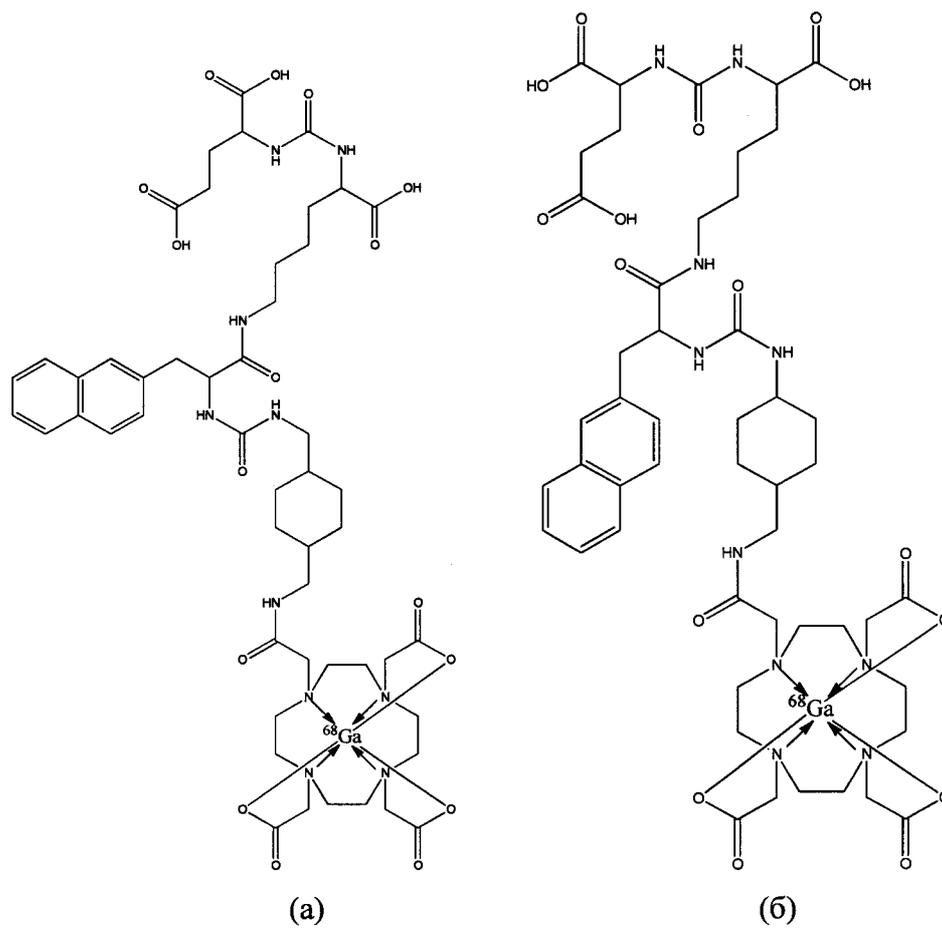
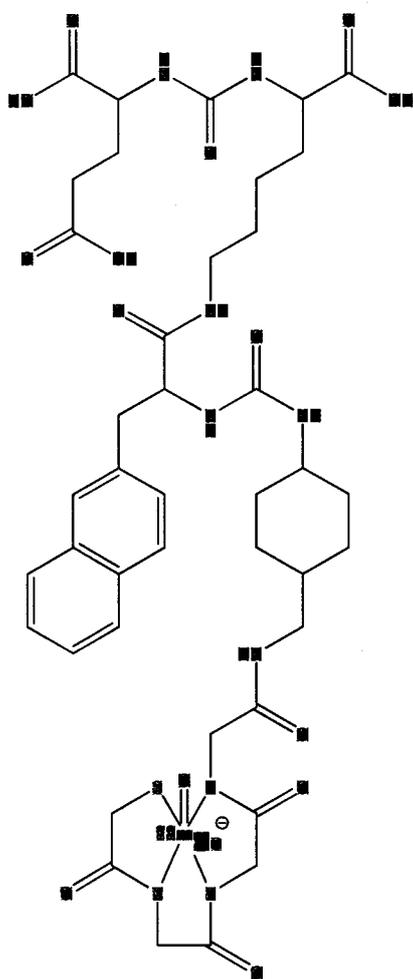
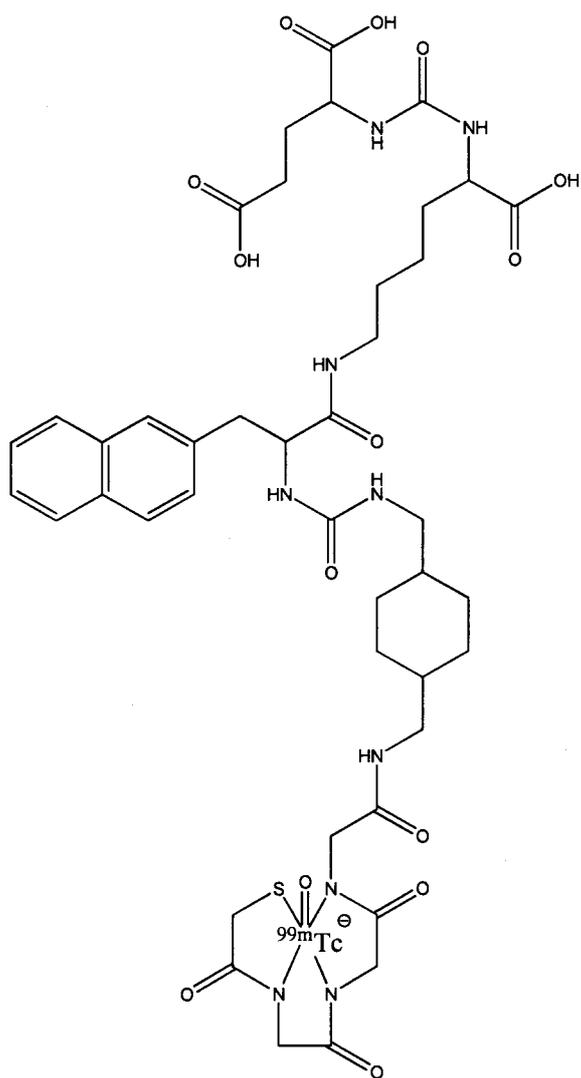


Рисунок 46: молекулы ^{68}Ga -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 (б).



(a)



(б)

5

Рисунок 47: молекулы ^{99m}Tc -MAG3-PSMA-1201 (a); ^{99m}Tc -MAG3-PSMA-415 (б).

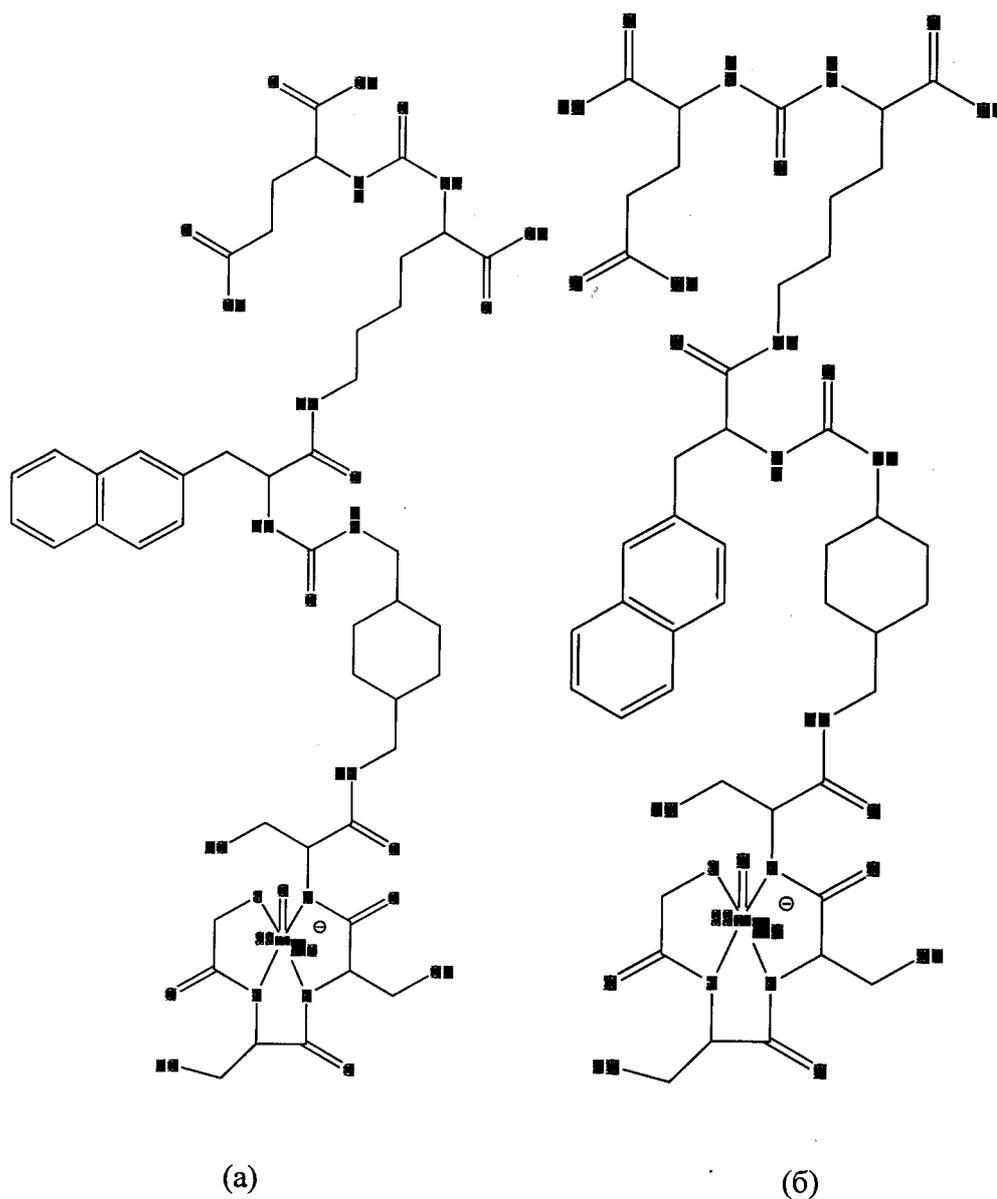


Рисунок 48: молекулы ^{99m}Tc -MAS3-PSMA-1201 (а); ^{99m}Tc -MAS3-PSMA-415 (б).

5

10

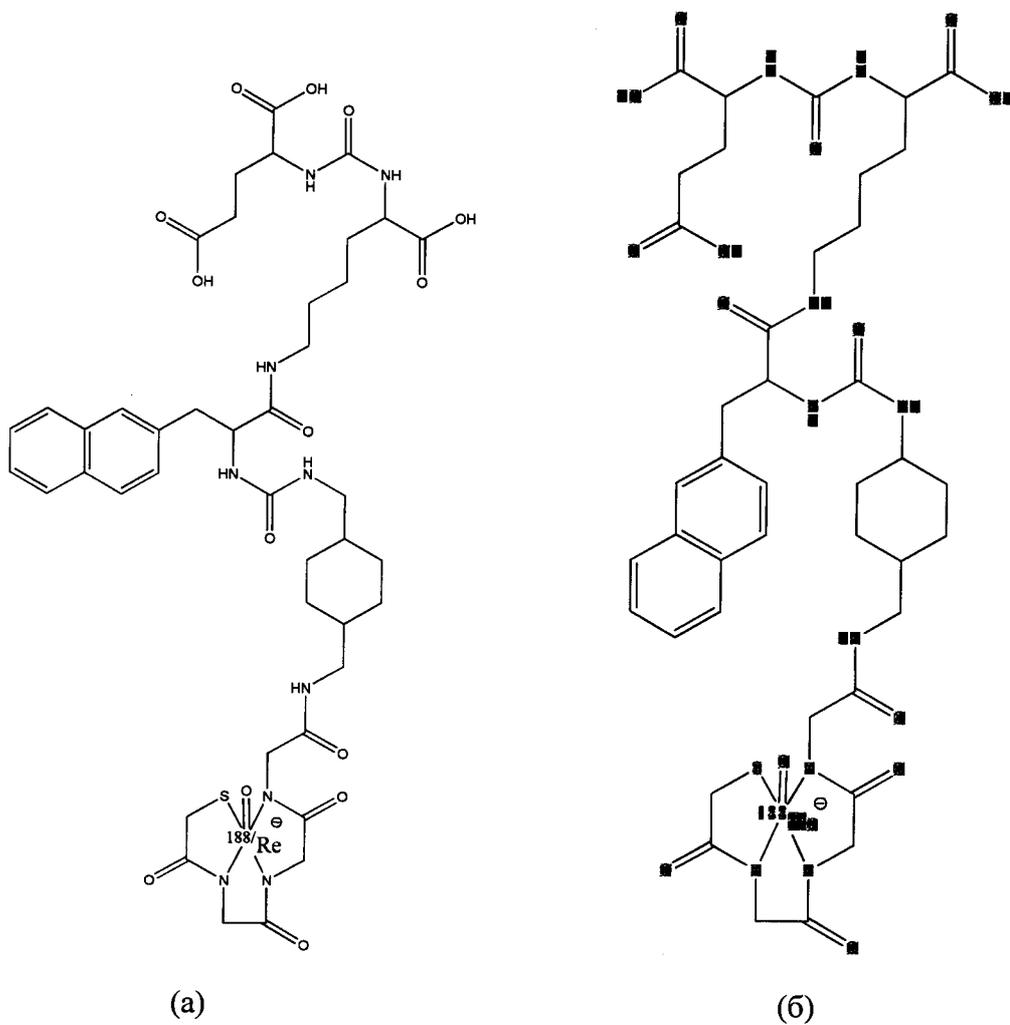


Рисунок 49: молекулы ^{188}Re -MAG3-PSMA-1201 (a); ^{188}Re -MAG3-PSMA-415 (б).

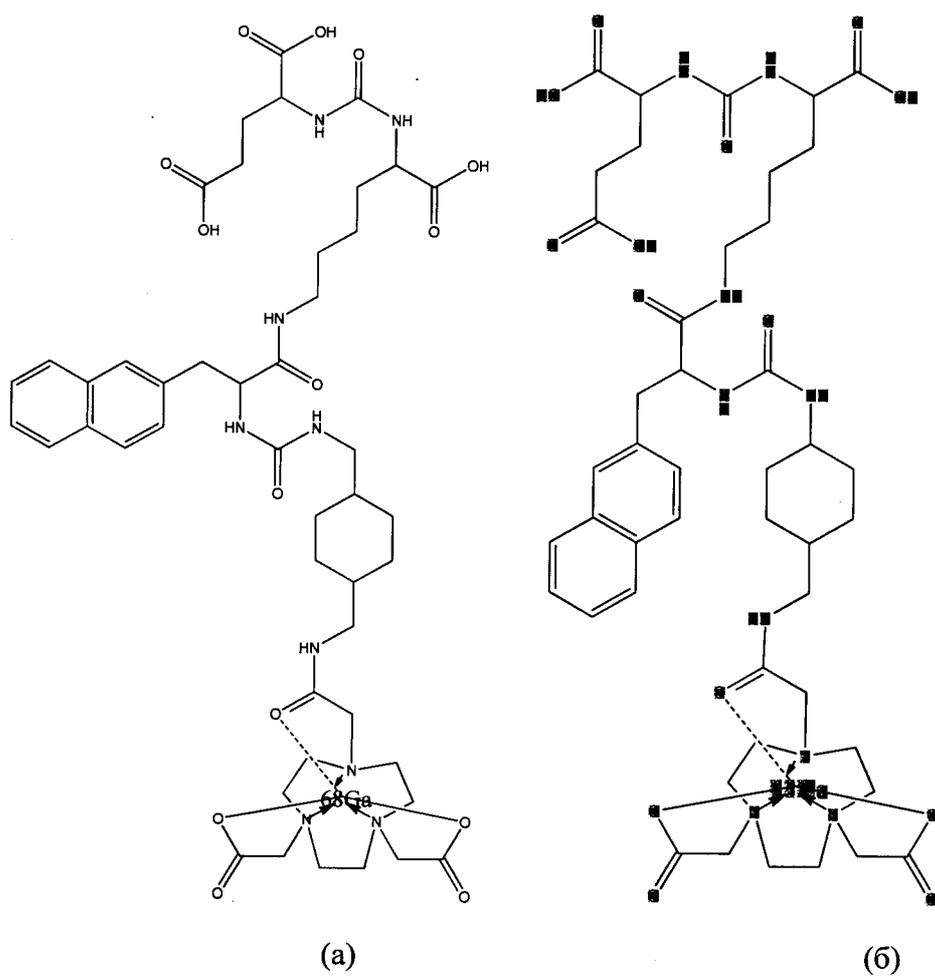


Рисунок 51: молекулы ^{68}Ga -NOTA-PSMA-1201 (a); ^{68}Ga -NOTA-PSMA-415 (б).

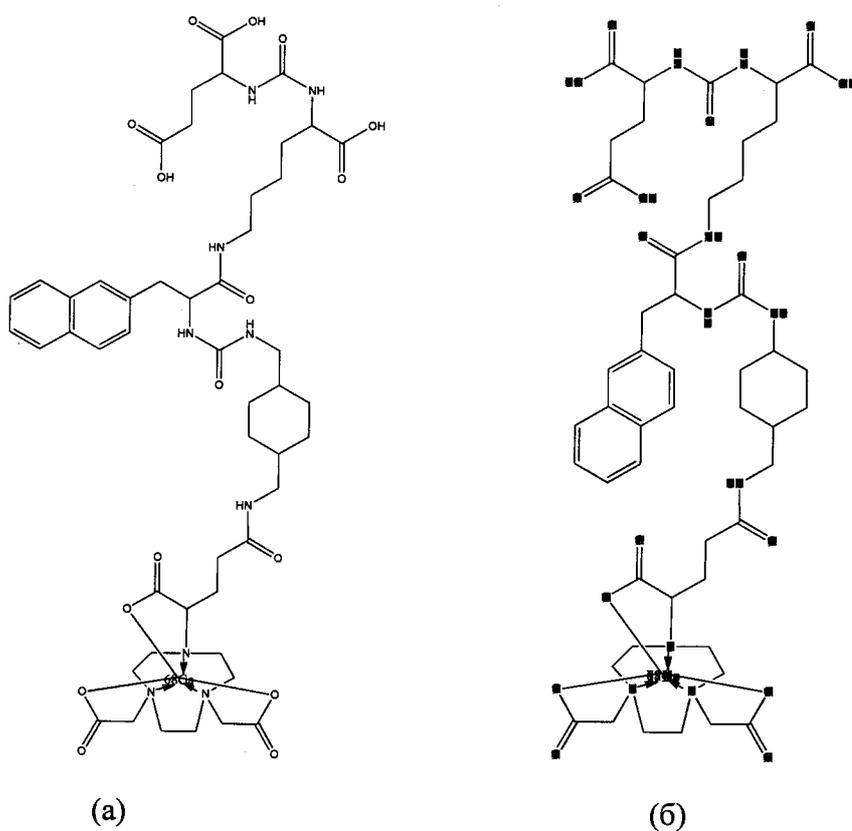
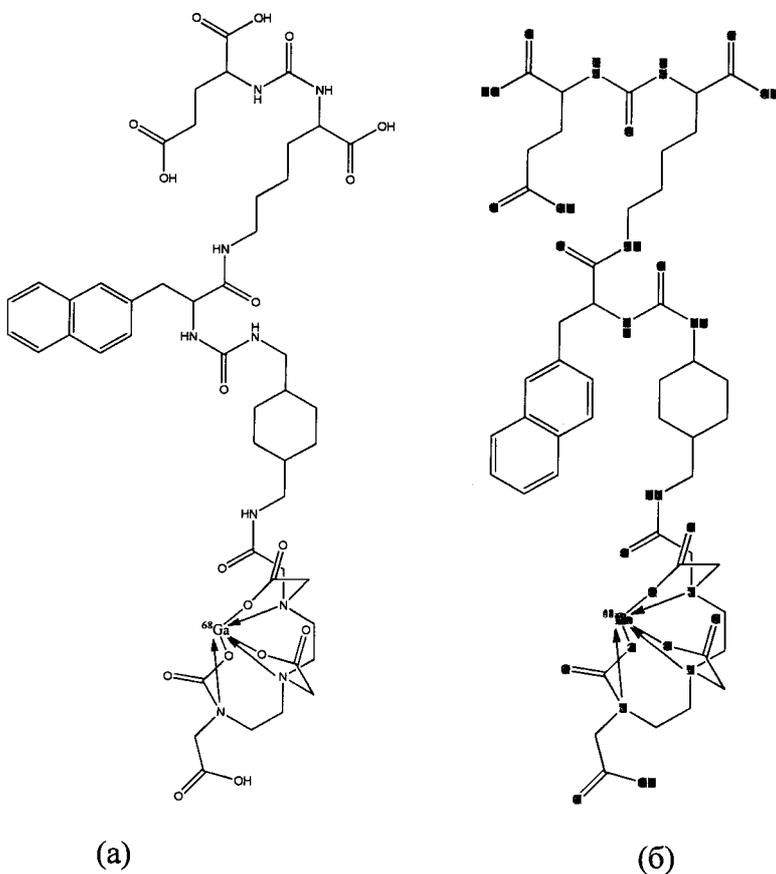
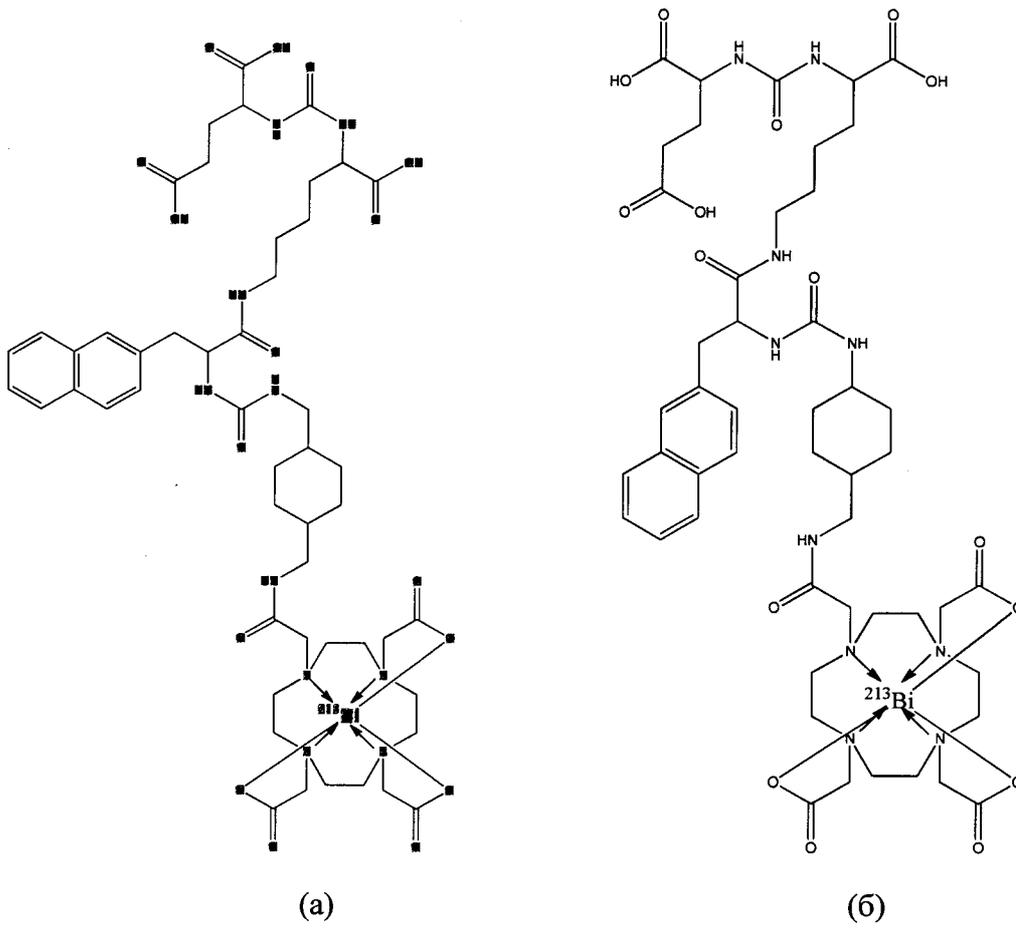


Рисунок 52: молекулы ^{68}Ga -NODAGA-PSMA-1201 (a); ^{68}Ga -NODAGA-PSMA-415 (б).



5

Рисунок 53: молекулы ^{68}Ga -DTPA-PSMA-1201 (a); ^{68}Ga -DTPA-PSMA-415 (б).



5

(a)

(б)

Рисунок 54: молекулы ^{213}Bi -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{213}Bi -DOTA-PSMA-415 (б).

10

15

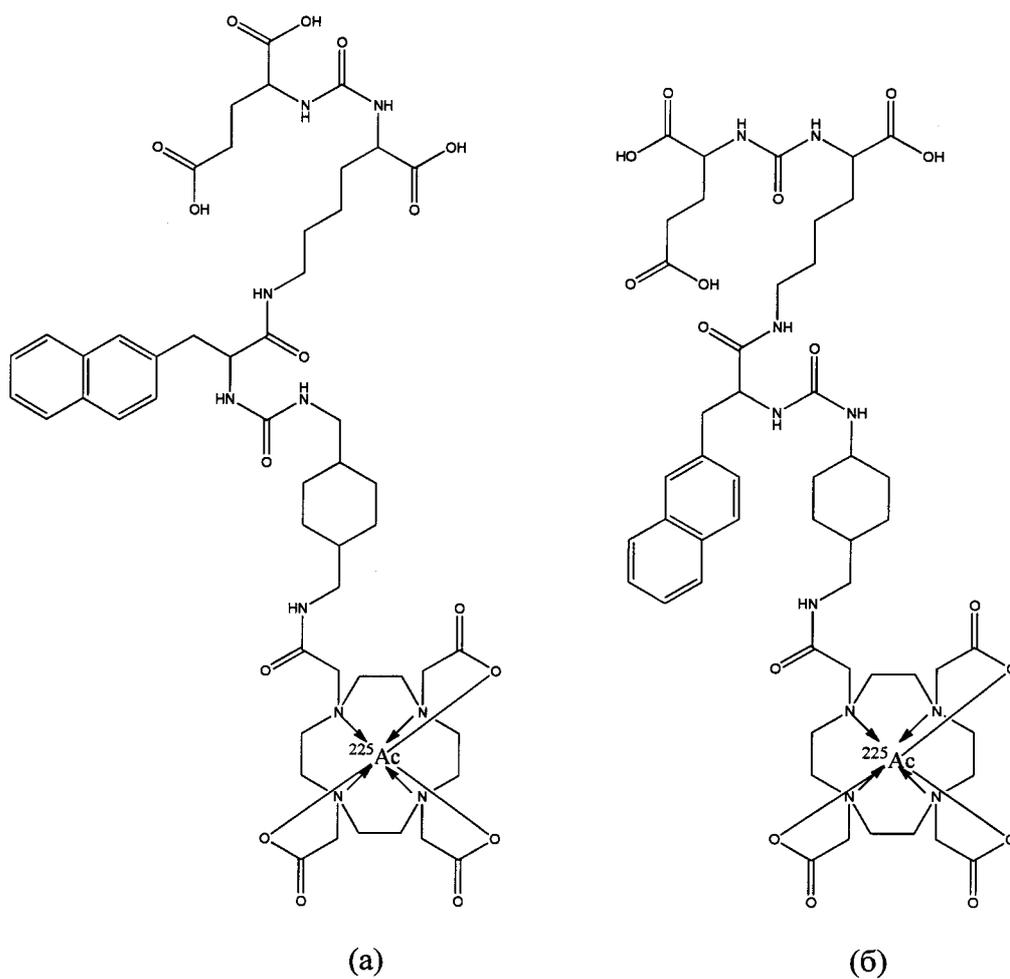
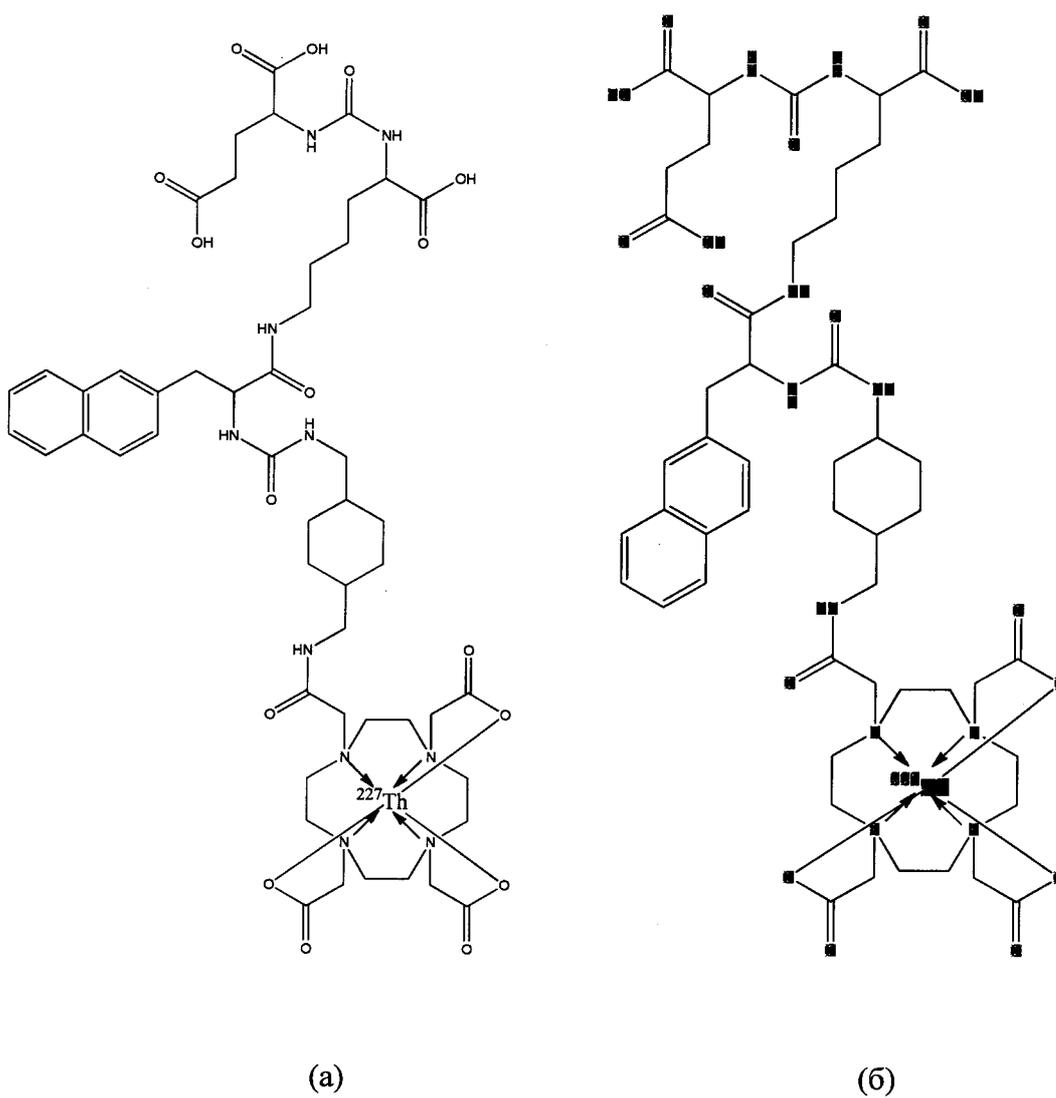


Рисунок 55: молекулы ^{225}Ac -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 (б).



5 Рисунок 56: молекулы ^{227}Th -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{227}Th -DOTA-PSMA-415 (б).

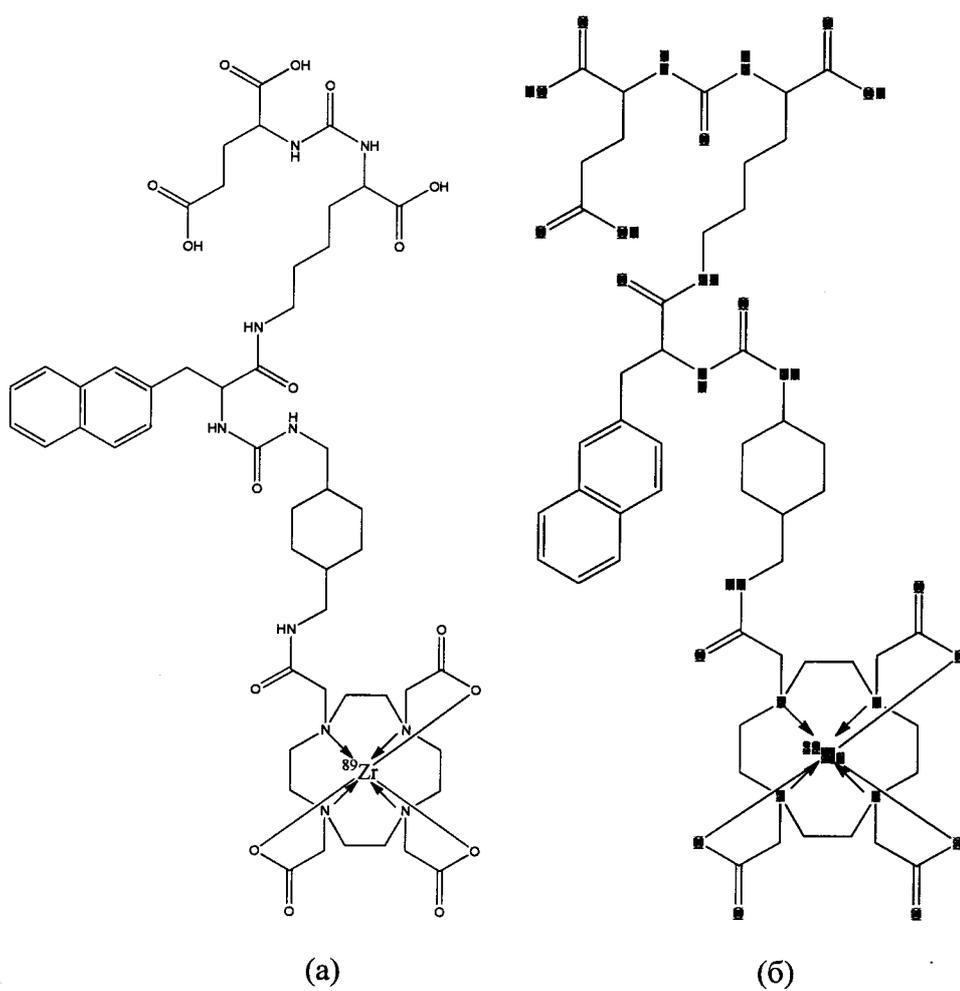
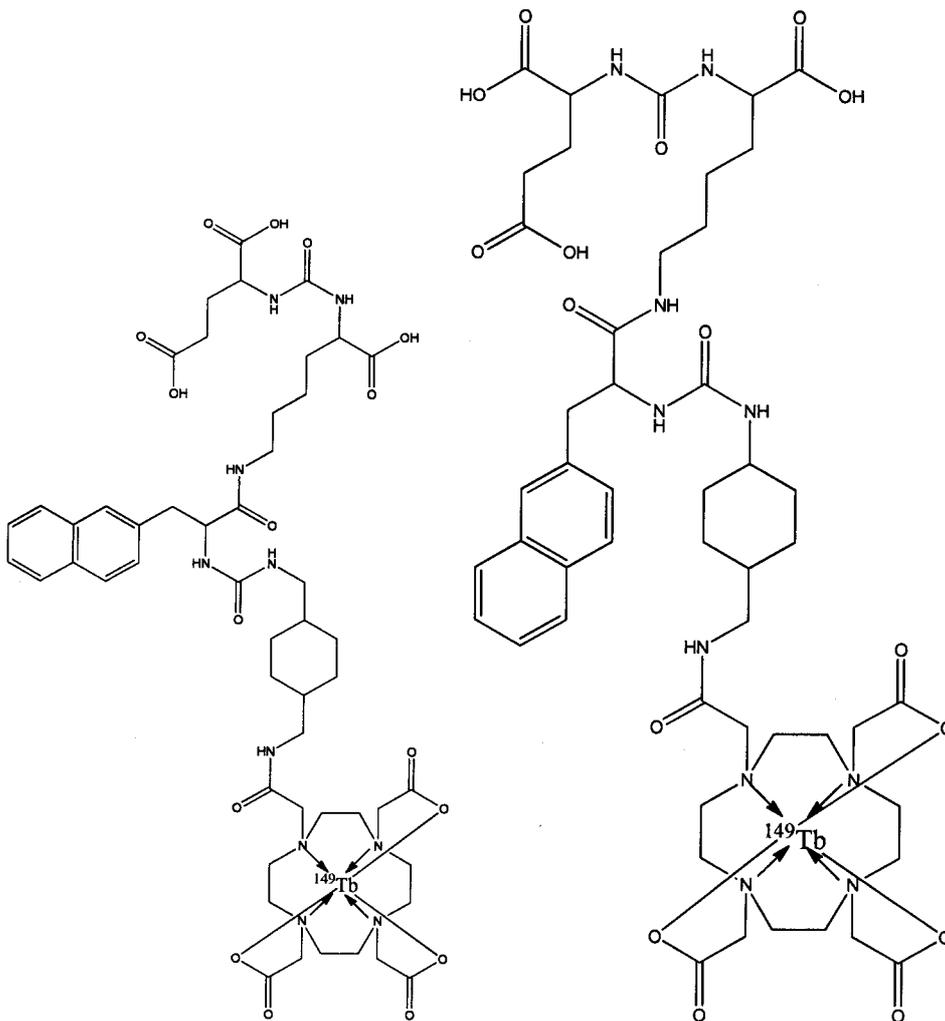


Рисунок 57: молекулы ^{89}Zr -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{89}Zr -DOTA-PSMA-415 (б).

5

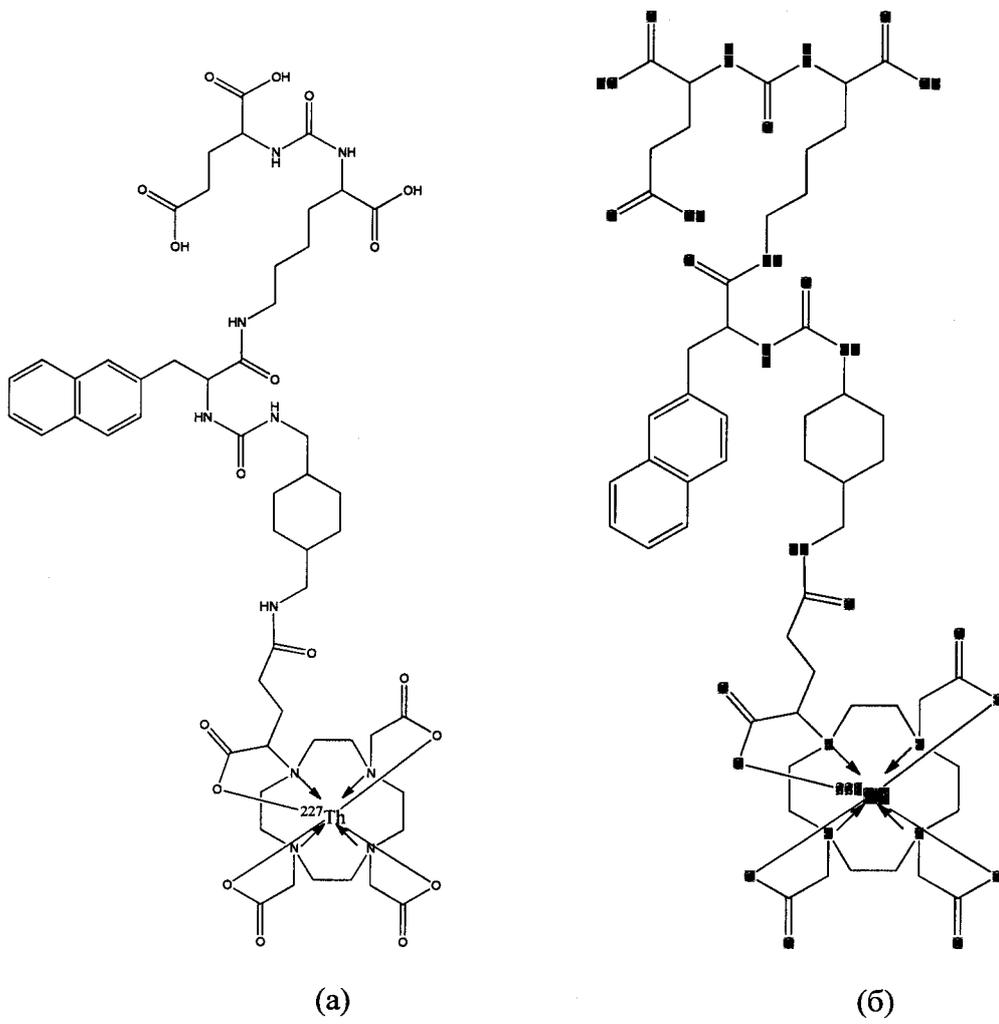
10



(a)

(b)

Рисунок 58: молекулы ^{149}Tb -DOTA-PSMA-1201 (a); ^{149}Tb -DOTA-PSMA-415 (б).



5

Рисунок 59: молекулы ^{227}Th -DOTAGA-PSMA-1201 (a); ^{227}Th -DOTAGA-PSMA-415 (б).

10

5

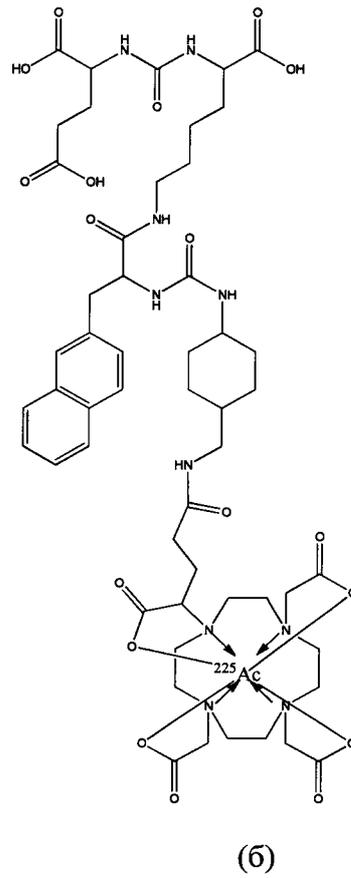
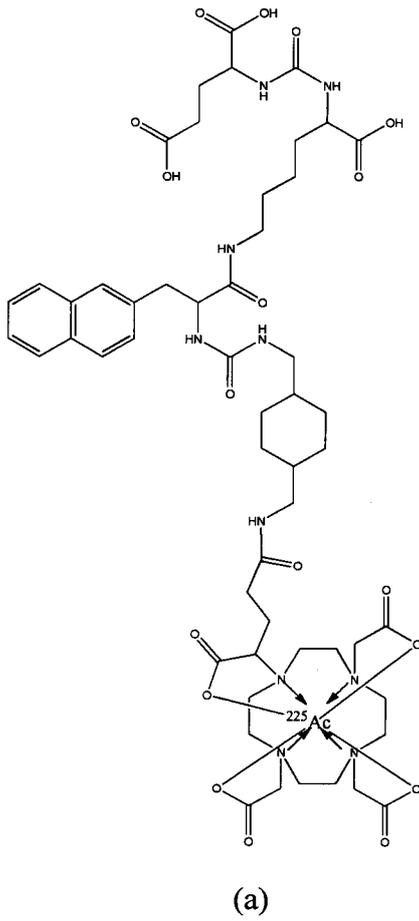
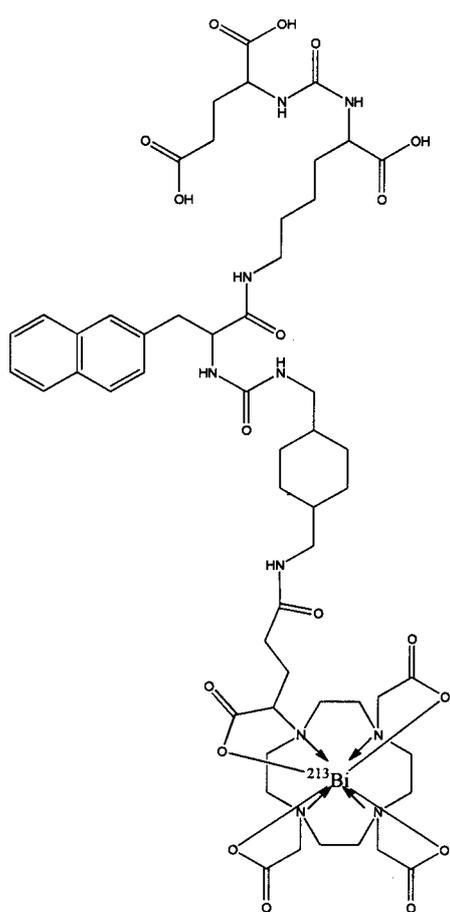
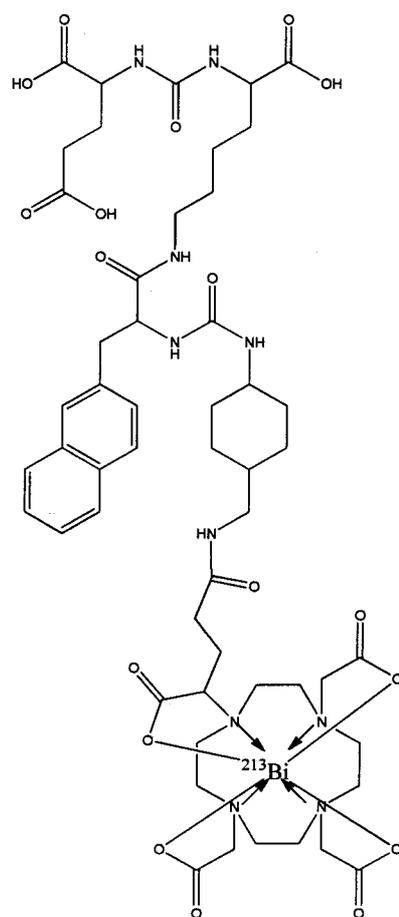


Рисунок 60: молекулы ^{225}Ac -DOTAGA-PSMA-1201 (a); ^{225}Ac -DOTAGA-PSMA-415 (б).



(a)



(б)

Рисунок 61: молекулы ^{213}Bi -DOTAGA-PSMA-1201 (a); ^{213}Bi -DOTAGA-PSMA-415 (б).

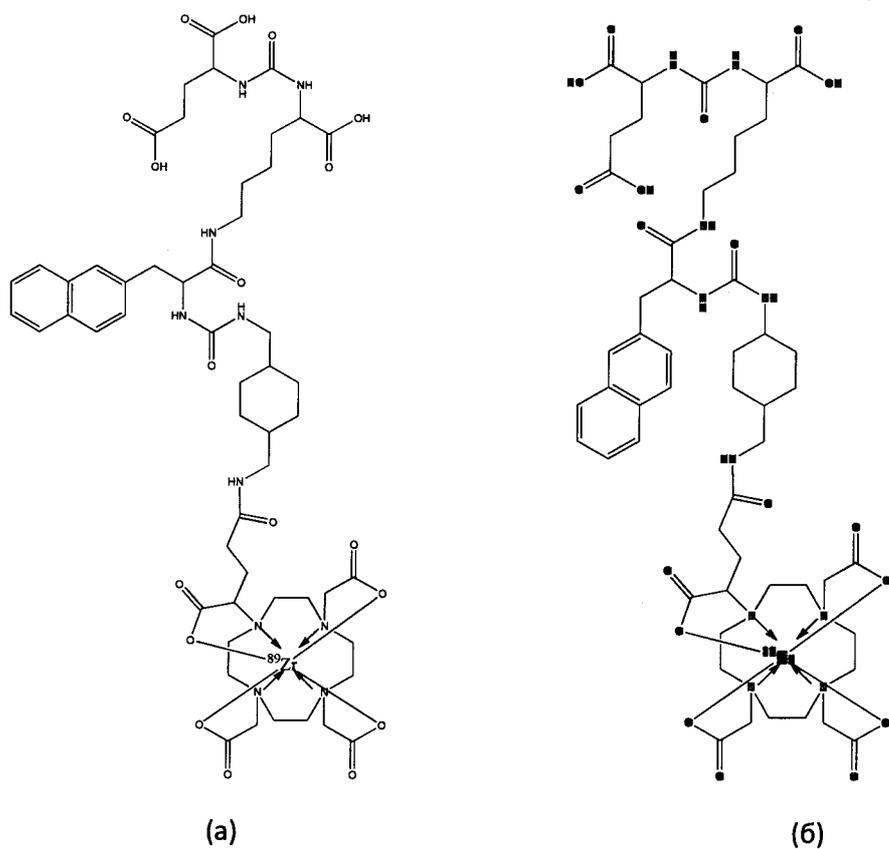
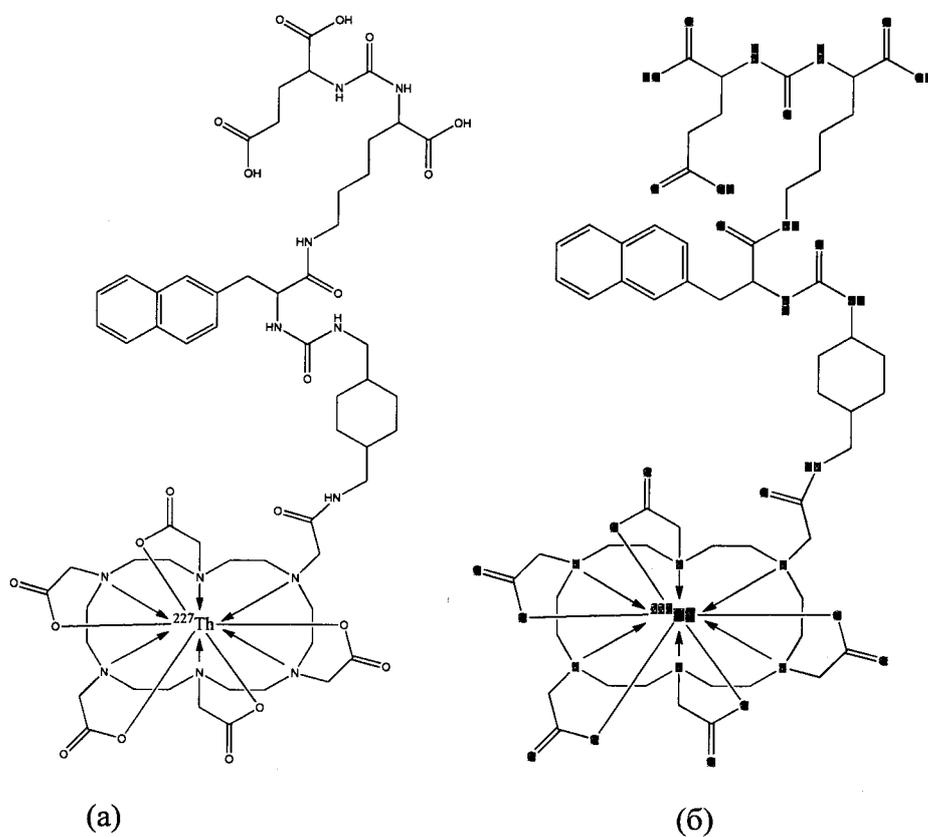


Рисунок 62: молекулы ^{89}Zr -DOTAGA-PSMA-1201 (a); ^{89}Zr -DOTAGA-PSMA-415 (б).



5

Рисунок 63: молекулы ^{227}Th -HEHA-PSMA-1201 (a); ^{227}Th -HEHA-PSMA-415 (б).

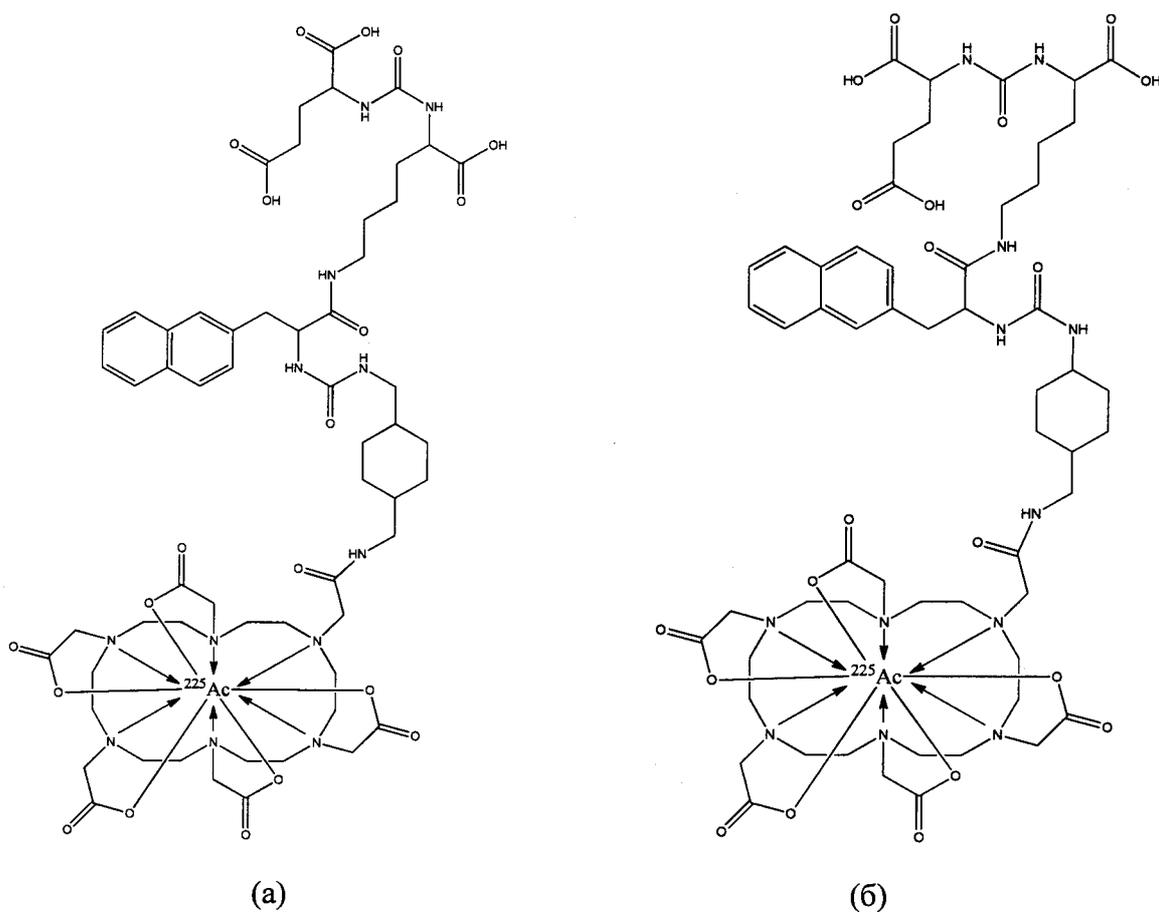


Рисунок 64: молекулы ^{225}Ac -HEHA-PSMA-1201 (а); ^{225}Ac -HEHA-PSMA-415 (б).

5 Примеры:

Синтез молекул общей структуры I:

Общие методы, используемые вещества

Растворители (метанол, диметилформамид, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетонитрил для ВЭЖХ) приобретались в Merck и использовались без предварительной очистки. Дихлорметан перегонялся над CaH_2 . Исходные вещества, реагенты и аминокислоты приобретались в Merck. Анализ соединений и характеристика осуществлялась посредством ВЭЖХ-МС системы Agilent с колонкой ReprosilPurBasicC18, с элюентами: вода + 0.1% ТФУ и ацетонитрил + 0.1% ТФУ. Программа градиента 5% - 100% ацетонитрила в воде в течение 30 минут.

15

Общее описание синтеза.

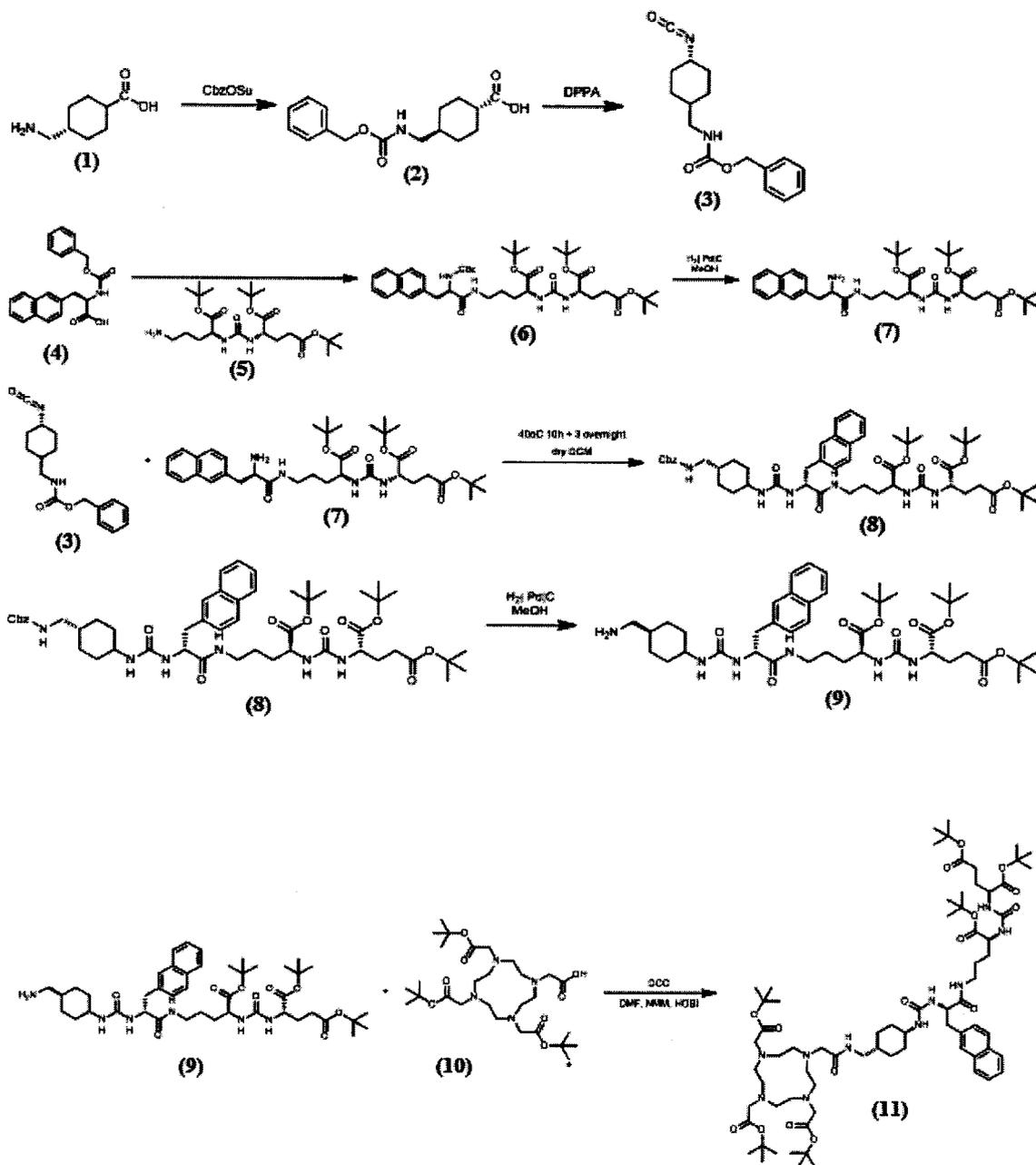
5 Подробно синтез соединений согласно выносящемуся на защиту решению приведен ниже на примерах получения молекул DOTA-PSMA-415 и DOTA-PSMA-1201. Приведенные схемы не должны трактоваться как ограничивающие структуры соединений согласно настоящему решению исключительно представленным на них бифункциональным хелатирующим агентом - DOTA или выбором защищенного изоцианата (3) –производного аминокислоты (1), а также выбором аминокислоты на месте нафтилаланина (4). Примеры
10 иных возможных к использованию бифункциональных хелатирующих агентов, защищенных изоцианатов, а также аминокислот на месте нафтилаланина будут приведены ниже. Опытному химику не составит труда адаптировать приведенные ниже методики под иные бифункциональные хелатирующие агенты, защищенные изоцианаты, а также аминокислоты на месте нафтилаланина.

Методика синтеза описывает пептидный синтез в жидкой фазе, не исключено использование твердофазного метода синтеза, описанного подробно в заявке EA201690495 A1, являющейся прототипом.

15 **Пример 1:**

Синтез молекулы R-PSMA-415 на примере DOTA-PSMA-415.

Предложен ретросинтетический подход, основанный на Cbz-защищенном изоцианате (на примере производного транексамовой кислоты), который позволяет осуществить формирование мочевинового фрагмента на поздних стадиях синтеза, при последовательной сборке от N- конца к C- концу. В качестве хелатирующего агента R в составе защищаемого пептида выбран бифункциональный хелатирующий агент DOTA ((1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраил)тетрауксусная кислота), однако, не исключено использование других хелатирующих агентов, указанных выше.



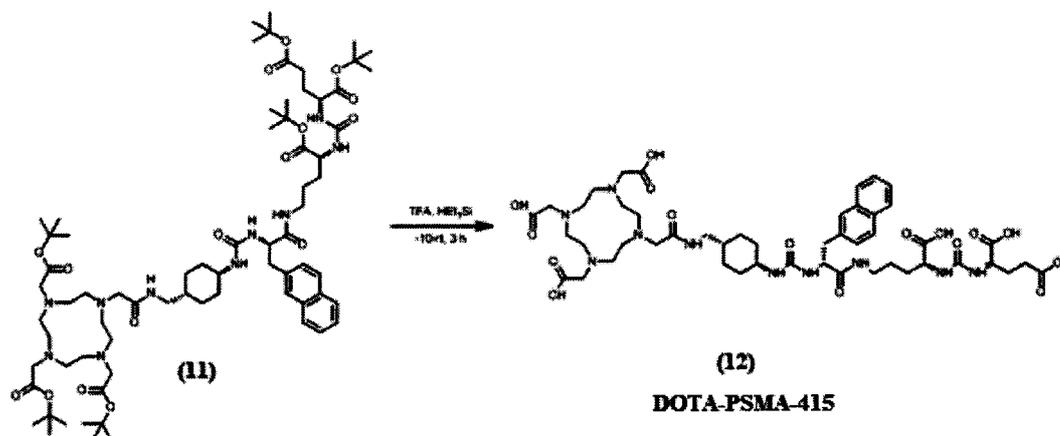
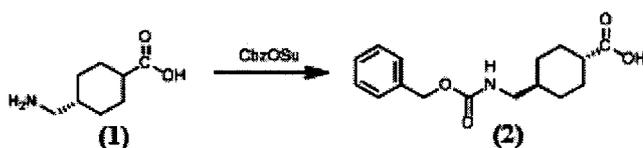


Рисунок 65: Цепочка синтеза молекулы DOTA-PSMA-415.

Получение соединения (2):

Cbz-Транексамовая кислота.



5

Схема 1.

При охлаждении льдом и перемешивании к раствору транексамовой кислоты (1) (5 г., 31.8 ммоль) и NaOH(2.6 г, 65 ммоль) в смеси 50 мл. воды и 30 мл. тетрагидрофурана прикапывают одновременно из двух воронок бензилхлорформат (7 г, 41 ммоль) и раствор NaOH (1.3 г, 32.5 ммоль) в 5 мл воды. Смесь оставляют на 16 часов. Прикапывают еще 0.7 г (4.1 ммоль) бензилхлорформата при комнатной температуре. Через час смесь промывают три раза по 50 мл петролейного эфира и далее два раза по 50 мл диэтилового эфира. Остатки эфира удаляют под вакуумом на роторном испарителе, подкисляют соляной кислотой до pH=2, экстрагируют дихлорметаном, экстракт сушат ночь над сульфатом натрия.

15 Фильтруют, упаривают, остаток затирают с петролейным эфиром, высушивают. Получено 8.8 г N-бензилоксикарбонилтранексамовой кислоты (2) 98% чистоты по данным ВЭЖХ.

Получение соединения (3):

бензил ((4-изоцианаточиклогексил)метил)карбамат.

20

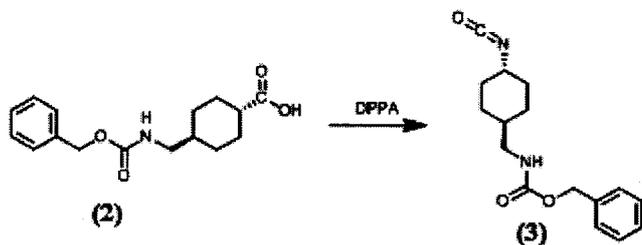


Схема 2.

К раствору N-бензилоксикарбонилтранексамовой кислоты (2) (291 мг., 1 ммоль., 1 экв.) добавили Et₃N (0.18 мл., 1.28 ммоль), дифенилфосфоразид (DPPA, 0.28 мл., 1.28 ммоль), молекулярный сита (4Å, 1.0 г) и суспендировали в толуоле (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали на масляной бане до кипения с дефлегматором при 110°C в течение 4 часов, охладили до к.т., отфильтровали через целит. Далее использовали раствор изоцианата (3) без выделения.

10 Получение соединения (6):

Ди-трет-бутил(((S)-1-(трет-бутокси)-5-((R)-3-(нафт-2-ил)-2-((2-оксо-2-фенил-112-этил)амино)пропанамидо)-1-оксопент-2-ил)карбамоил)-L-глутамат.

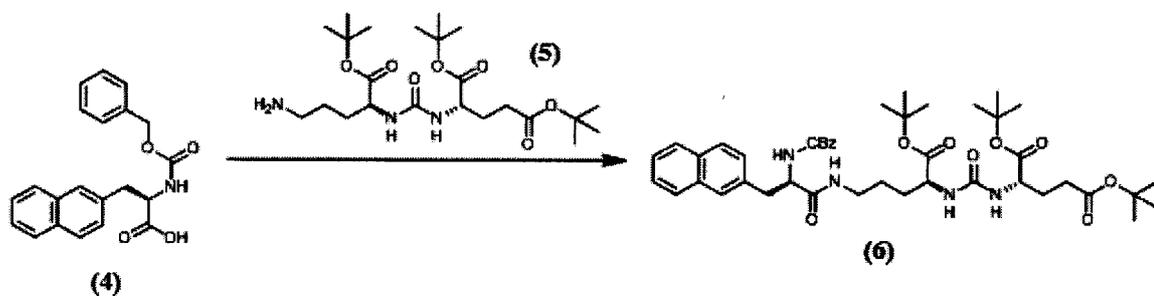


Схема 3.

15 К охлажденному на ледяной бане раствору смеси состоящей из мочевины (5) (10.59 г., 17 ммоль, 76% чистоты) (см. схему), N-бензилоксикарбонил-3-(2-нафтил)-L-аланина (4) (6.2 г., 17.7 ммоль), N-гидроксибензотриазола моногидрата (4.2 г., 27.5 ммоль) в 100 мл диметилформамида добавили N-метилморфолин (6.8 г., 67.2 ммоль) и прикапывали в течение получаса раствор дициклогексилкарбодиимида (4.6 г., 22.3 ммоль) в 30 мл диметил-
20 формамида. Смесь оставили на 16 часов перемешиваться при комнатной температуре. Отфильтровали от выпавшей дициклогексилмочевины и упарили на роторе до массы 25 г. Остаток растворили в 100 мл этилацетата и промыли в делительной воронке 10% раство-

ром лимонной кислоты (3×50 мл.), затем три раза по 30 мл воды. Сушили ночь над сульфатом натрия, отфильтровали, упарили. Остаток перекристаллизовали из этилацетата, получено 12.6 г вещества (6) с чистотой 94% по данным ВЭЖХ.

5 Получение соединения (7):

Ди-трет-бутил (((S)-5-((R)-2-амино-3-(нафт-2-ил)пропанамидо)-1-(трет-бутокси)-1-оксопент-2-ил)карбамоил)-L-глутамат.

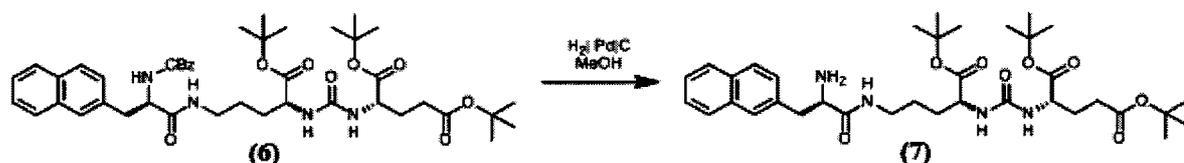


Схема 4.

10 В смеси 110 мл метанола и 2 мл тетрагидрофурана растворили 12.6 г карбата (6). Добавили $\text{Pd}(\text{OH})_2$ и полученную смесь гидрировали в течение суток при нормальном давлении. Смесь отфильтровали через целит, упарили, остаток затирали с диэтиловым эфиром, отфильтровали, высушили. Получено 11 г амина 87% чистоты по данным ВЭЖХ.

Получение соединения (8):

15 **Ди-трет-бутил (((S)-5-((R)-2-(3-((1R,4R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)циклогексил)уреидо)-3-(нафт-2-ил)пропанамидо)-1-(трет-бутокси)-1-оксопент-2-ил)карбамоил)-L-глутамат.**

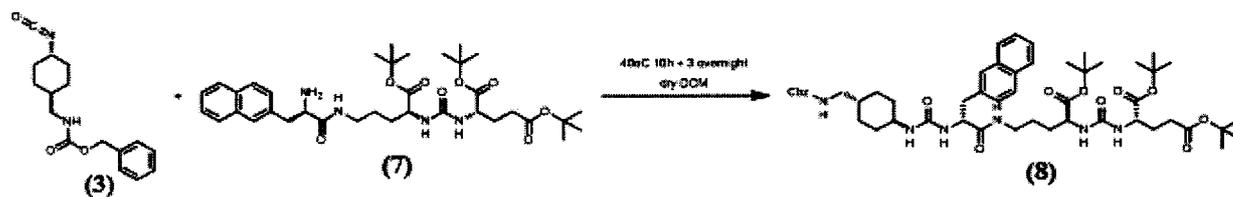


Схема 5.

20 Изоцианат (3) (288.3 мг., 1 ммоль, 1 экв.) и амин (7) (570 мг., 0.85 ммоль, 0.85 экв.) растворили в сухом дихлорметане (10 мл, перегнанный над CaH_2). Прибавили к реакционной смеси N-метилморфолин (NMM, 108 мкл., 1 экв.). Далее 6 часов нагревали реакционную смесь на водяной бане при температуре 40°C , и затем оставили на ночь при к.т. Продукт осадил из раствора холодным гексаном (20 мл.) и отфильтровали осадок.

Осадок промыли 1 раз Et₂O (10 мл.), гексаном (3×10 мл.). Получено 760мг., белый порошок (8). Выход: 93%. HPLC-MS (Q): [M+H]⁺=959.54 m/z.

Получение соединения (9):

- 5 Ди-трет-бутил (((S)-5-((R)-2-(3-((1s,4S)-4-(аминометил) циклогексил) уреидо)-3(нафт-2-ил) пропанамидо)-1-(трет-бутоксид)-1-оксопент-2-ил)карбамоил)-L-глутамат.

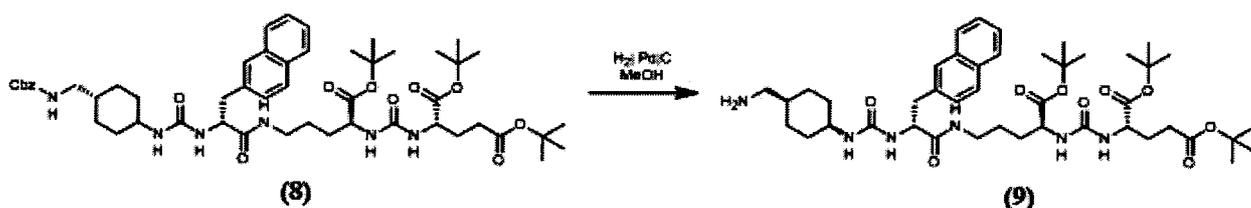


Схема 6.

- 10 В 10 мл метанола растворили 760мг. карбамата (8). Добавили Pd(OH)₂ и полученную смесь гидрировали в течение суток при нормальном давлении. Смесь отфильтровали через целит, упарили, остаток затирали с диэтиловым эфиром, отфильтровали, высушили. Получено 645 мг. амина (9) 89% чистоты по данным ВЭЖХ. Выход: 98%. HPLC-MS (Q): [M+H]⁺=825.50m/z.

Получение соединения (11):

- 15 Ди-трет-бутил (((S)-1-(трет-бутоксид)-5-((R)-3-(нафт-2-ил)-2-(3-((1r,4R)-4-((2-(4,7,10-трис-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазацилодод-1-цил)ацетамидо)метил)циклогексил)уреидо)пропанамидо)-1-оксопент-2-ил)карбамоил)-L-глутамат.

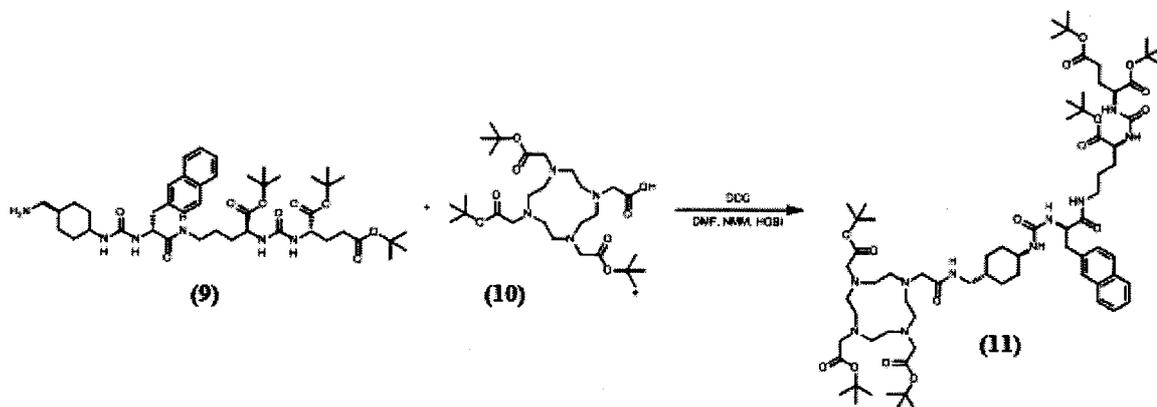
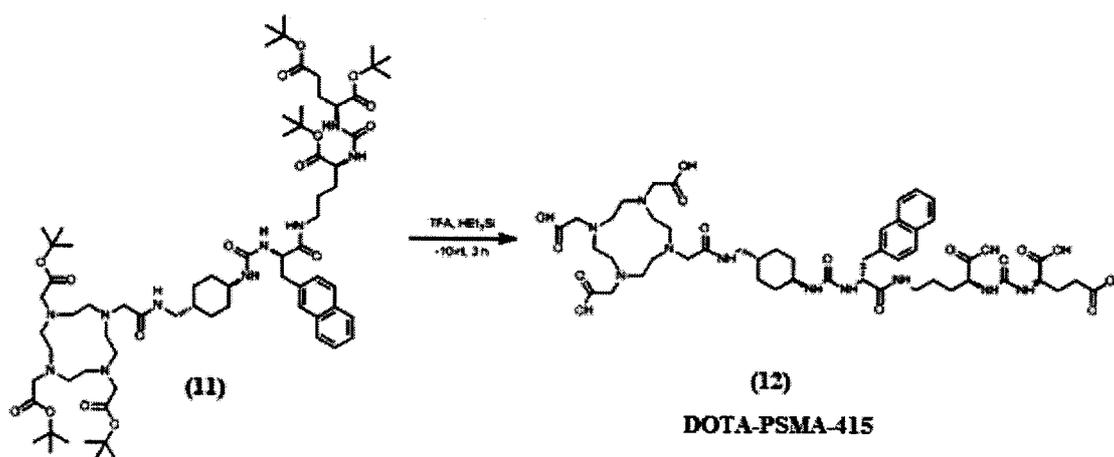


Схема 7.

К раствору смеси амина (9) (645 мг, 0.672 ммоль, 1 экв.) 89% чистоты, DOTA(*tert*-Bu)₃OH (10) (432,9 мг, 0.751 ммоль), N-гидроксисбензотриазола моногидрата (0.21 г., 0.72 ммоль) в 16 мл диметилформамида прибавили N-метилморфолин (1.1 г., 10.9 ммоль) при перемешивании и комнатной температуре. Прикапали раствор дициклогексилкарбодиида (1.27 г., 6.16 ммоль) в 5 мл диметилформамида в течение получаса, оставили на 16 часов. Отфильтровали от выпавшей дициклогексилмочевины, фильтрат упарили и остаток растворили в смеси 20 мл н-бутанола и 20 мл этилацетата. Полученный раствор промыли смесью 100 мл рассола и 100 мл 10% раствора лимонной кислоты (5×40 мл.). Затем смесью 100 мл рассола и 100 мл воды (5×40 мл.). Отфильтровали повторно через целит и сушили ночь над сульфатом натрия. Упарили на роторном испарителе, остаток затерли с диэтиловым эфиром. Масса продукта (11) 1.03 г с чистотой 86% по данным ВЭЖХ. **Выход:** 95% HPLC-MS (Q): [M+H]⁺=1379.87 m/z.

15 Получение соединения (12) DOTA-PSMA-415:

((*S*)-1-карбокси-4-((*R*)-3-(нафт-2-ил)-2-(3-((1*r*,4*R*)-4-((2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазапододе-1-цил)ацетамидо)метил)циклогексил)уреидо)пропанамидо)бутил)карбамоил)-D-глутаминовая кислота (DOTA-PSMA-415).



20

Схема 8.

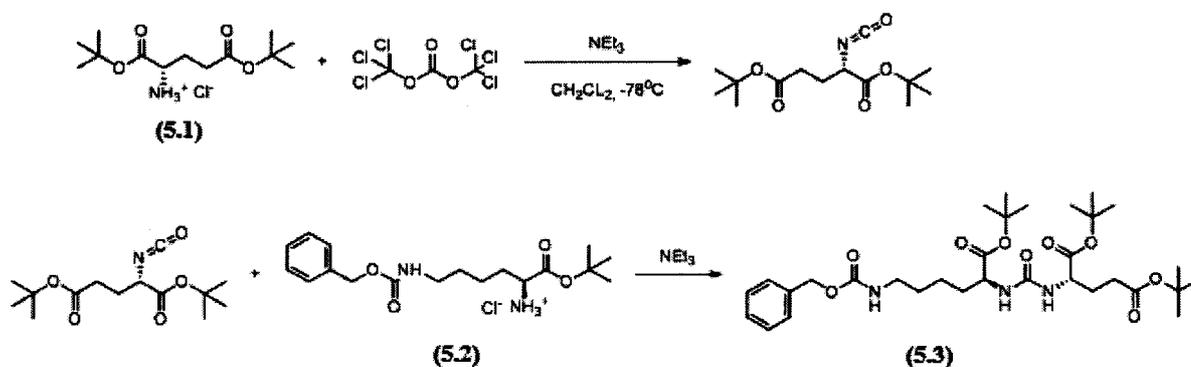
К охлажденной до -15°C ТФУ (1 мл) прибавили HSiEt₃ при перемешивании. Далее к реакционной смеси прибавили PSMA(-OtBu)₆ (11) (0.1 г., 7·10⁻⁵ моль). Выдержали реакци-

онную смесь при этой температура 10 минут, после чего убрали баню и перемешивали при к.т. 3 часа, затем при 0°C 24 часа. Реакционную смесь разбавили холодным Et₂O (10 мл), декантировали жидкость с осадка, промыли (2×5 мл.) холодного Et₂O и высушили на роторном испарителе. **Получено 72.5 мг целевого PSMA. Выход 96%.**

5

Дальнейшая очистка осуществлялась методом препаративного ВЭЖХ на C18 силикагеле, в качестве элюента использовались ацетонитрил и вода с добавкой ТФУ 0.5 г/л.

Получение соединения (5):



10

Схема 9.

К смеси 10г. (33,8 ммоль) дитретбутилового эфира L-глутаминовой кислоты гидрохлорида (5.1) и 15.4 мл (110 ммоль) триэтиламина в 300 мл дихлорметана при перемешивании и охлаждении сухим льдом в атмосфере азота прикапывают раствор 3,41 г (11,5 ммоль) трифосгена в 100 мл дихлорметана в течение одного часа. Дают выдержку 10 мин, убирают баню, перемешивают ещё 30 мин при комнатной температуре. После чего присыпают 7.57 г (20,3 ммоль) третбутилового эфира ε-карбобензоксид-L-лизина гидрохлорида (5.2) и затем прикапывают 2,85 мл (20,5 ммоль) триэтиламина. Смесь оставляют на 16 часов при комнатной температуре и перемешивании. Реакционную массу разбавляют 200 мл дихлорметана и промывают в воронке три раза по 300 мл воды. Сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом. Получают 16,7 г. масла которое разделяют на хроматографической колонке смесью этилацетат-гексан (2-3). Выделяют соединение (5.3) в количестве 12,8 г.

20

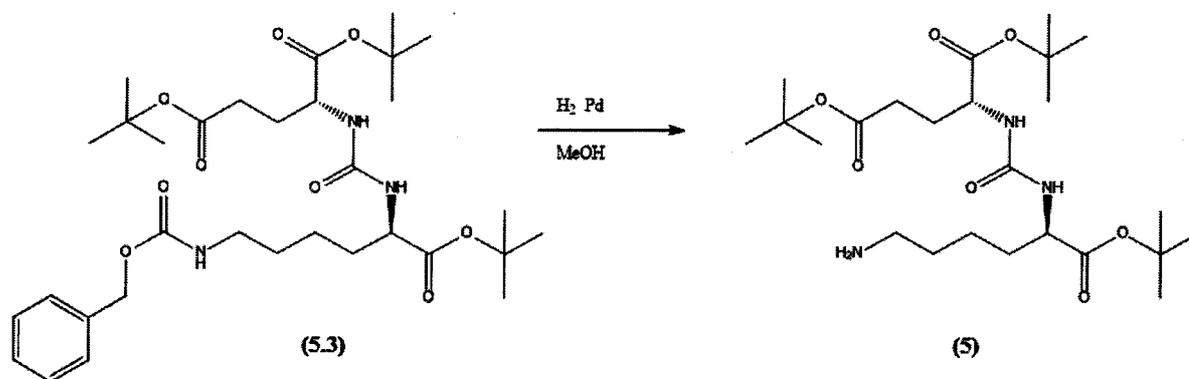


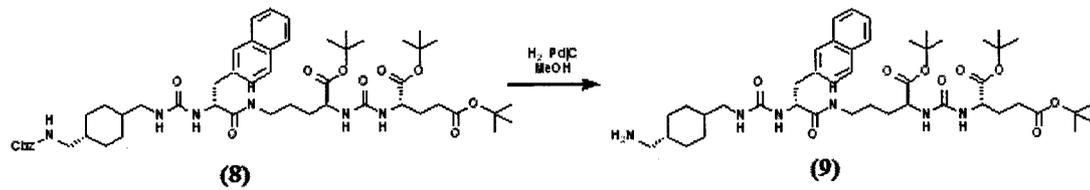
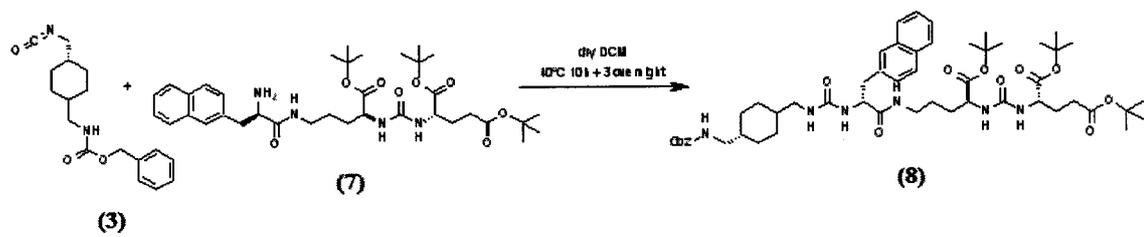
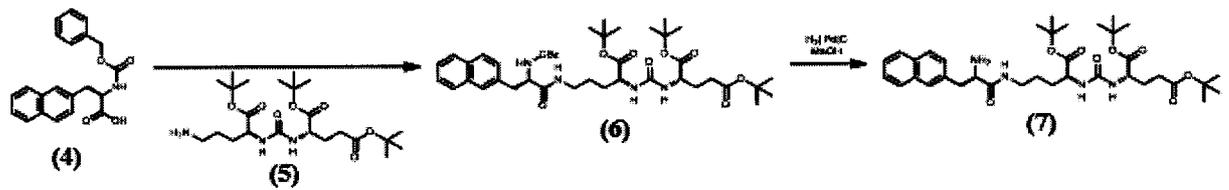
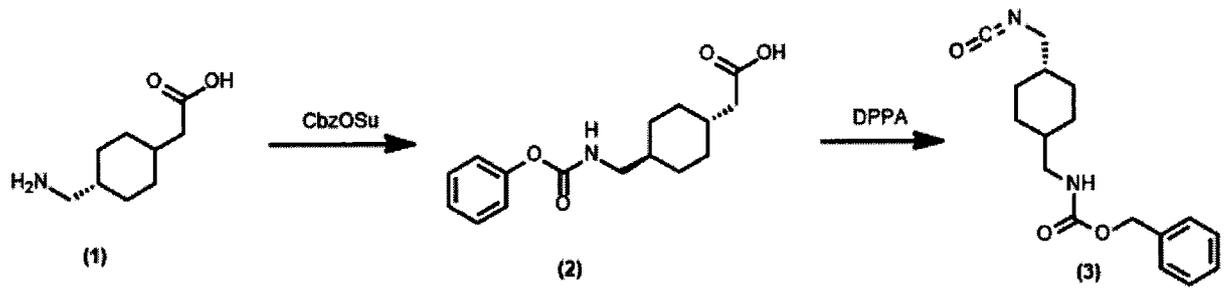
Схема 10.

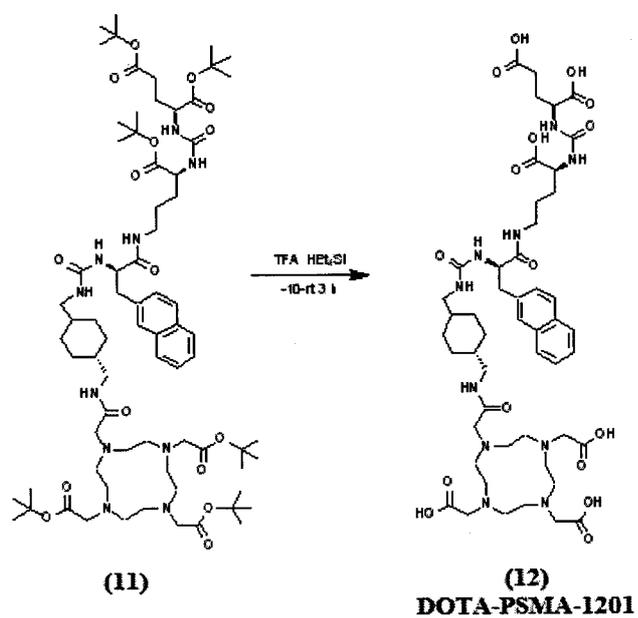
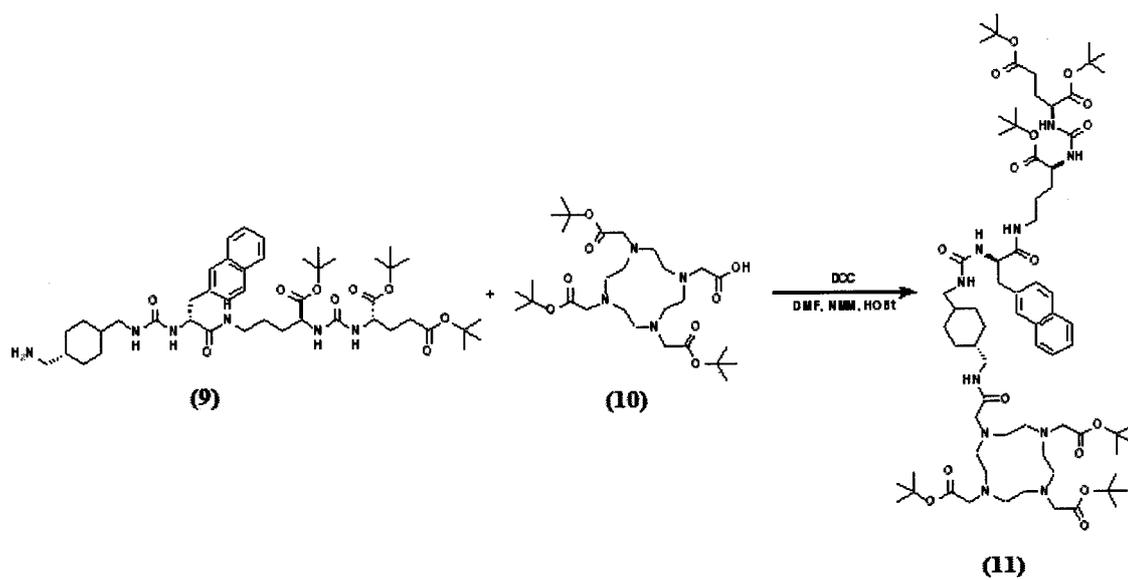
- 5 В 130 мл метанола растворяют 12,8 г (20,58ммоль) соединения (5.3), добавляют Pd и гидрируют при нормальном давлении в течение ночи. Смесь фильтруют от катализатора, раствор упаривают, а остаток затирают с небольшим количеством петролейного эфира. Получают 9,59 г соединения (5) (19,72ммоль).

10 Пример 2:

Синтез молекулы R-PSMA-1201 на примере DOTA-PSMA-1201.

- Основное отличие молекулы DOTA-PSMA-1201 от DOTA-PSMA-415 заключается в наличии дополнительной метиленовой группы в фрагменте изоцианата (3) и следовательно – аминокислоты (1) из которой он получается. Методика сходна с методикой, описанной в примере 1. В качестве хелатирующего агента R в составе защищаемого пептида
 15 выбран бифункциональный хелатирующий агент DOTA ((1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраил)тетрауксусная кислота), однако, не исключено использование других хелатирующих агентов, указанных выше.





5

Рисунок 66: Цепочка синтеза молекулы DOTA-PSMA-1201.

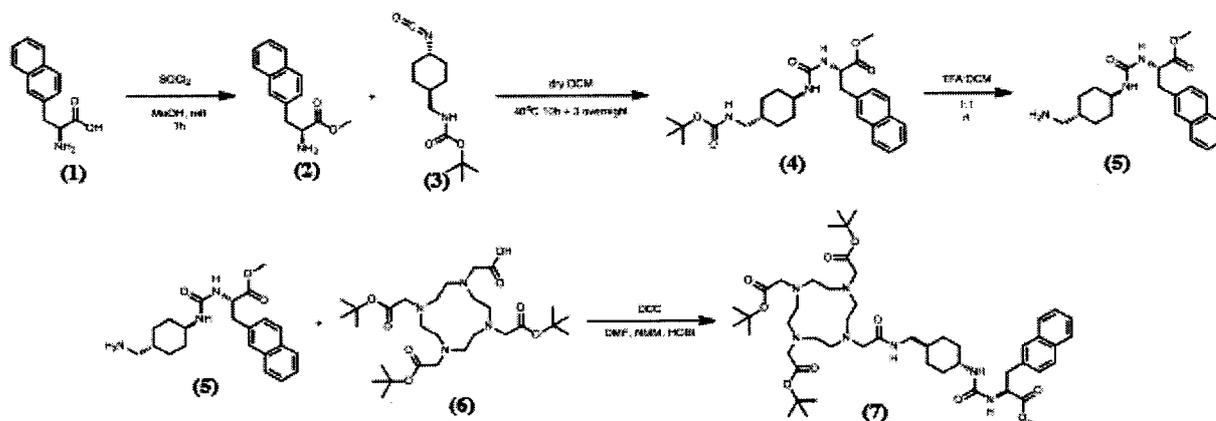
Пример 3:

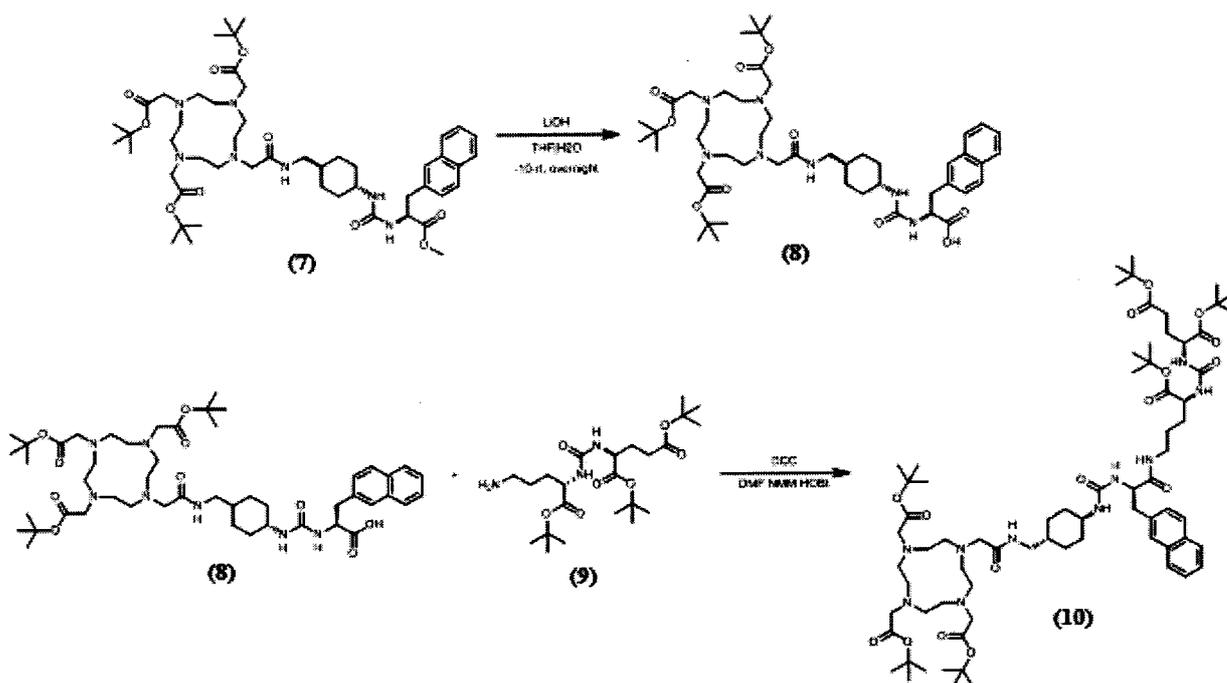
Основное отличие от примера 1 приведенной ниже методики получения DOTA-PSMA-415 заключается в использовании изоцианатного фрагмента (3), защищенного t-Boc защитой, который является коммерчески доступным.

Сначала производится сборка первой половины структуры пептида из метилового эфира нафтил-аланина (2), изоцианата (3) и трис-tBu-DOTA (6), а затем после гидролиза метилового эфира (7) происходит конвергентная сборка двух пептидных фрагментов.

На последнем этапе синтеза производится снятие tBu- защитных групп в трифторуксусной кислоте, что после препаративной хроматографии позволяет получить целевое соединение (11):

10





5

10

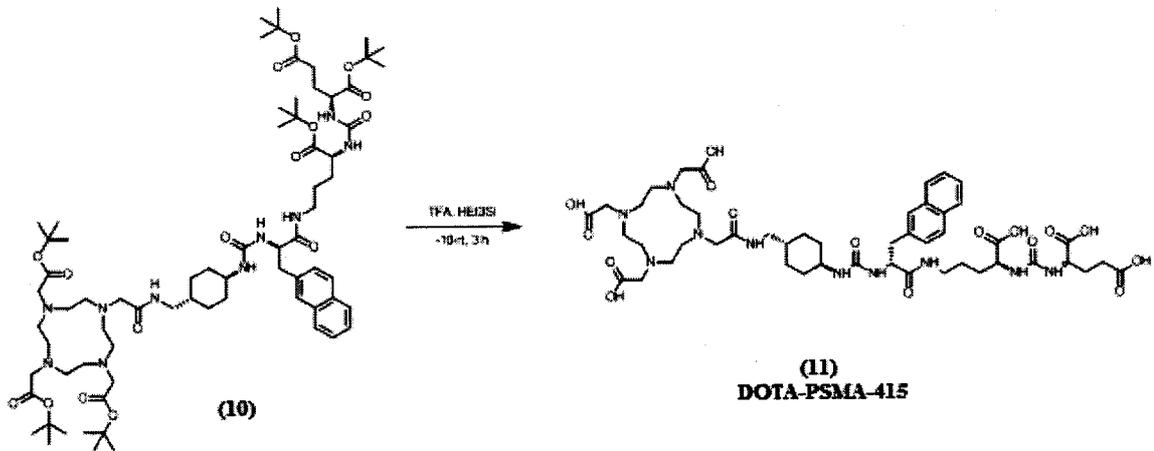


Рисунок 67: Цепочка синтеза молекулы DOTA-PSMA-415 с использованием Вос-защищенного изоцианата.

Этот подход обладает недостатком – в процессе гидролиза метилового эфира (7) в реакционной смеси получается циклический побочный продукт – гидантоин (8.1).

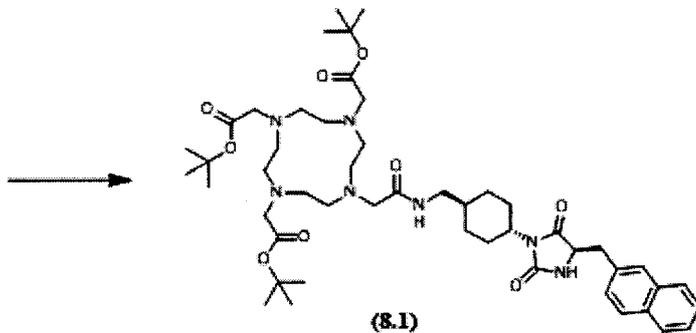


Рисунок 68: Побочный продукт – гидантоин..

Получение соединения 2:

10

Метилвый эфир S-нафтилаланина^{1,2}. (Methyl (S)-2-amino-3-(naphthyleyl)propanoate

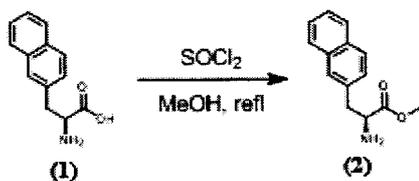


Схема 1.

К раствору L-нафтилаланина (1) (5 г., 0.023 моль, 1 экв.) в метаноле (30 мл.) прибавили по каплям хлористый тионил (SOCl_2 , 6.08 г., 0.051 моль, 2.22 экв.) при охлаждении 0°C, затем подняли температуру реакционной смеси до к.т. и затем кипятили с обратным холодильником 1.5 часа. Реакционную смесь упарили с холодной ловушкой и водяной баней, а затем на роторном испарителе и провели переэкстракцию основной формы в виде свободного основания в EtOAc (50мл.). для этого растворили реакционную смесь в EtOAc (50мл) и насыщенном растворе NaHCO_3 . Органический слой промыли насыщенным раствором NaHCO_3 (3×30 мл.) затем водой (2×30 мл.)

Органические слои были высушены над Na_2SO_4 (б.в.). После упаривания органических фракций на роторном испарителе получено 4.2г метилового эфира (2) в виде коричневого масла, которое закристаллизовалось при стоянии. **Выход: 79%. HPLC-MS (Q): $[\text{M}+\text{H}]^+=230.11 \text{ m/z}$.**

15 Получение соединения 4:

Метил(S)-2-(3-((1R,4S)-4-(аминометил)циклогексил)уреидо)-3-(нафт-2-ил)пропаноат.

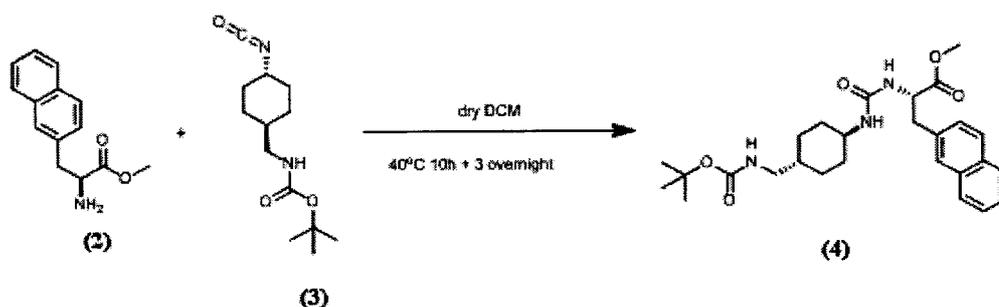


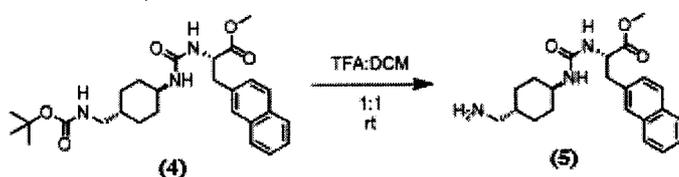
Схема 2.

20 L-Нафтил-аланина метиловый эфир (2) (0.23 г., 0.001 моль, 1 экв.) и изоцианат (3) (0.255 г., 1.15 экв.) растворили в минимальном количестве сухого DCM (1-2ml, перегнанного над CaH_2). Нагрели реакционную смесь на водяной бане до 40°C. Прибавили к реакционной смеси N-метилморфолин (NMM, 108 мкл., 1 экв.). Далее 6 часов нагревали реакционную смесь при температуре 40°C, и затем оставили на ночь при г.т. Продукт осадили из раствора холодным гексаном (20 мл.) и отфильтровали осадок. Осадок промыли 1 раз

Et₂O (10 мл.), гексаном (3×10 мл.). Получено 300 мг., белый порошок (4). **Выход: 62%.**
HPLC-MS (Q): [M+H]⁺=484.27 m/z.

5 Получение соединения 5:

Метил (S)-2-(3-((1r, 4S)-4-(аминометил) циклогексил) уреидо)-3-(нафт-2-ил) пропаноат.



10 **Схема 3.**

Дихлорметан (далее - ДХМ) использовался без предварительной осушающей перегонки. 862 мг. Вос-защищенный полупродукт (4) растворили в ДХМ, реакционную смесь охладили до -20°C и прибавили 20 мл. трифторуксусной кислоты (ТФУ). Через 1 час при комнатной температуре и перемешивании реакционную смесь упарили на роторном испарителе.

Осуществили переэкстракцию в EtOAc (50 ml) в присутствии 10% раствора NaHCO₃ (3 * 15 ml). После переэкстракции свободный амин растворили в ДХМ и упарили на роторном испарителе. Получено 510 мг свободного основания (5). белый аморфный порошок. **Выход: 75% HPLC-MS (Q): [M+H]⁺=384.22 m/z.**

20

Получение соединения 7:

Трис-трет-бутил 2,2',2''-(10-(2-(((1S,4r)-4-(3-((S)-1-метокси-3-(нафт-2-ил)-1-оксопроп-2-ил)уреидо)циклогексил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат.

25

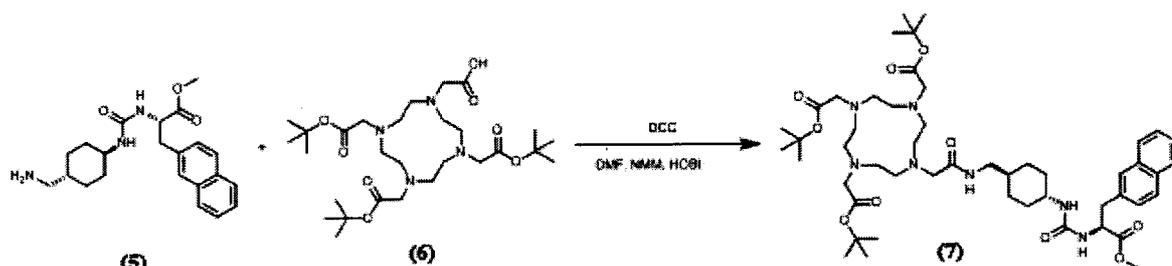


Схема 4.

В колбу на 20 ml загрузили амин (5) (382 мг., 0.001 моль, 1 экв.), кислота (6) (573 мг., 1.2 экв.), HOBT (37 мг., 1 экв.), диметилформамид (ДМФА). Перемешивали в течение 20 минут и охладили до -10°C . Подождали 10 минут при перемешивании и -10°C . Прибавили N-метилморфолин (NMM, 3 экв.) и подождали еще 10 минут. Добавили по каплям раствор дициклогексилкарбодиимид (DCC, 1.7 экв.) в ДМФА в течение 10 минут при -10°C . Затем охлаждение убрали и оставили реакцию overnight при комнатной температуре.

Реакционную смесь упарили на роторном испарителе на 2/3, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 ml). Объединенные органические фракции промывали рассолом, 10% раствором гидрокарбоната натрия (3×20 ml), дистиллятом (1×10 ml).

Получено 170 мг. с чистотой продукта 89% (ВЭЖХ-МС). **Выход: 91%. HPLC-MS (Q): $[M+H]^+ = 938.59$ m/z.**

Получение соединения 8:

(S)-3-(нафт-2-ил)-2-(3-((1r,4S)-4-((2-(4,7,10-трис(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетамидо)метил)циклогексил)уреидо)пропановая кислота.

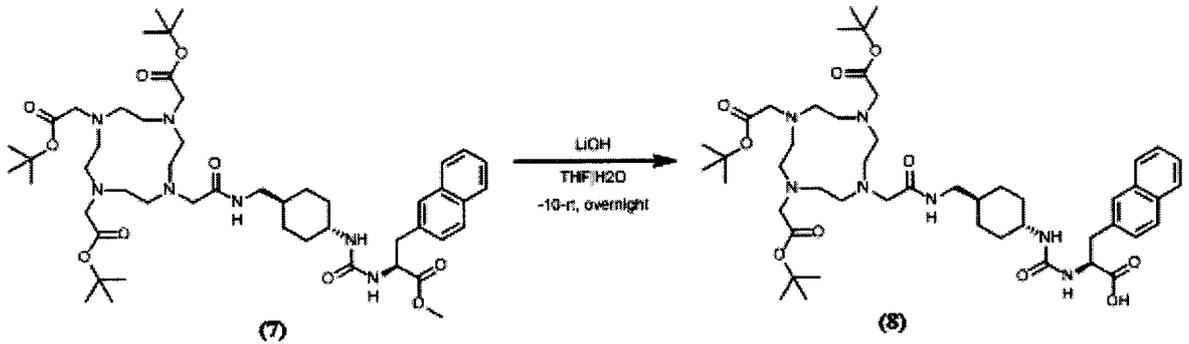


Схема 5.

К охлажденному до -10°C раствору метилового эфира (7) (700 мг., 0.746 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл.) прибавили по капельно раствор LiOH (34.5 мг., 0.82 ммоль, 1.1 экв.) в H_2O (2 мл.). Реакционную смесь перемешивали при -10°C 3 часа. Затем реакционную смесь обрабатывали экстракцией в EtOAc (30 мл.), промывая органический слой 10% лимонной кислотой (2×15 мл.), а затем водой (2×15 мл.). Получено 550 мг продукта (8), содержащего 71% побочного продукта - гидантоина (8.1) (см. схему ниже.).

10

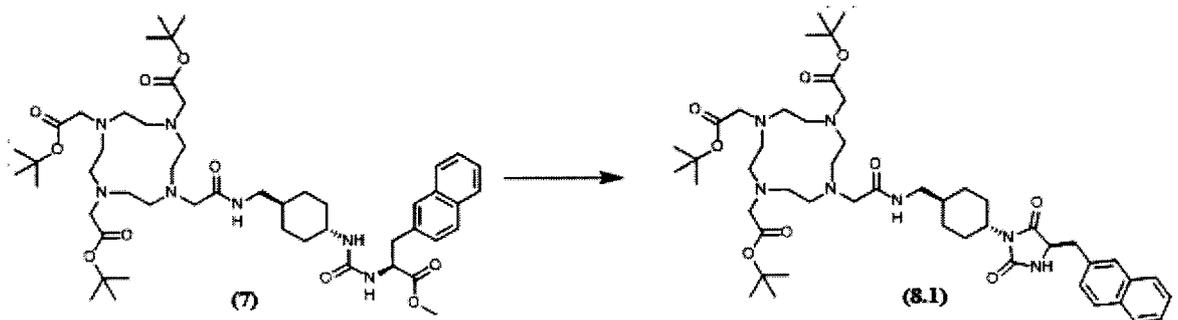


Схема 6.

Эксперимент оказался менее удачным, чем пример 1, поскольку в присутствии LiOH происходит образование циклической мочевины – гидантоина (8.1) (Схема 6).

15

Пример 4:

Синтез молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 на примере DOTA-PSMA-415 или DOTA-PSMA-1201, содержащих в своем составе на месте фрагмента X: фенил, или индолил (=2,3-бензопирролил), или бензотриазолил, или п-йодфенил, или п-бромфенил.

5 Методика синтеза соединений DOTA-PSMA-415(Ph), DOTA-PSMA-415(Ind), DOTA-PSMA-415(Btrz), DOTA-PSMA-415(IPh), DOTA-PSMA-415(BrPh) и DOTA-PSMA-1201(Ph), DOTA-PSMA-1201(Ind), DOTA-PSMA-1201(Btrz), DOTA-PSMA-1201(IPh), DOTA-PSMA-1201(BrPh) отличается от методик, описанных в примерах 1 и 2 лишь аминокислотой (4), используемой при получении соединения (6).

10 В случае синтеза молекул DOTA-PSMA-415(Ph) и DOTA-PSMA-1201(Ph) в качестве соединения (4) используется защищенная аминокислота N-Cbz-фенилаланин.

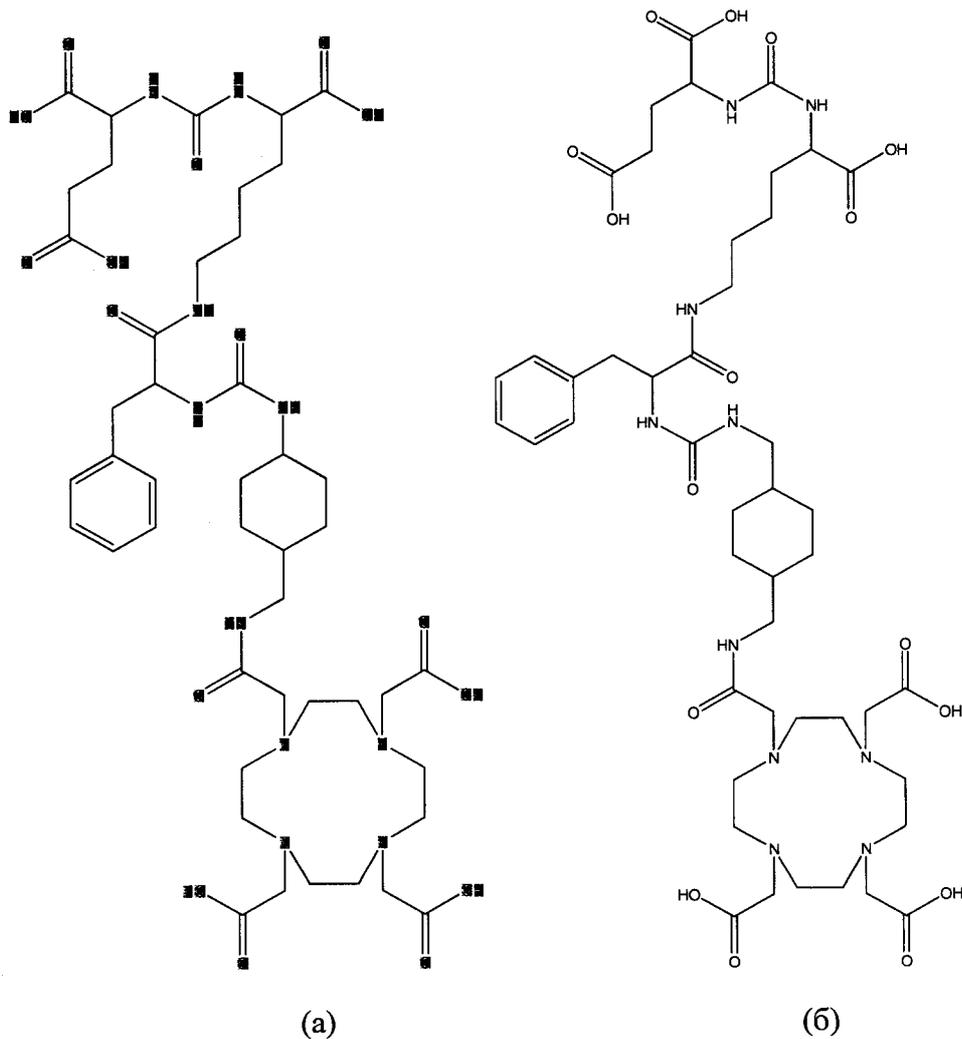
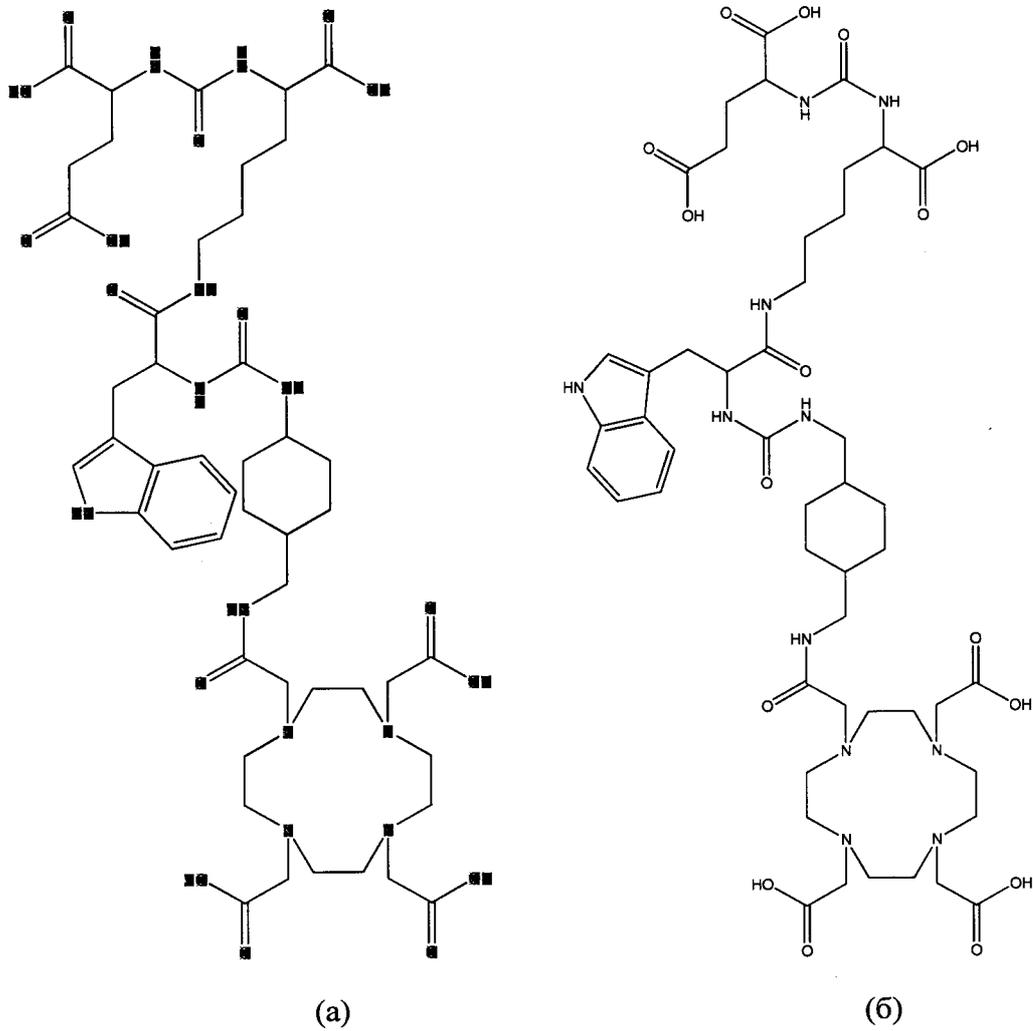


Рисунок 69: Молекулы: DOTA-PSMA-415(Ph) (a); DOTA-PSMA-1201(Ph) (б)

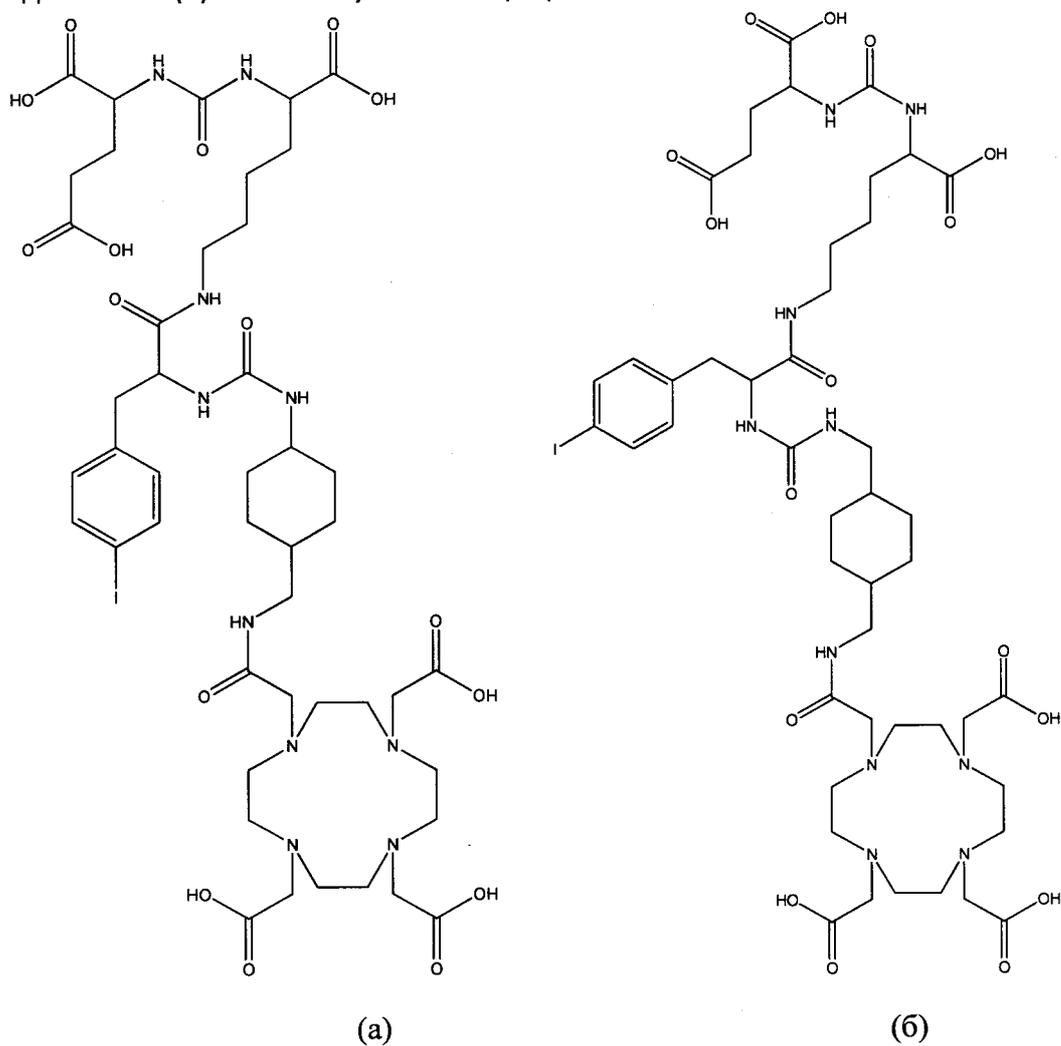
В случае синтеза молекул DOTA-PSMA-415(Ind) и DOTA-PSMA-1201(Ind) в качестве соединения (4) используется защищенная аминокислота N-Cbz-триптофан.



5

Рисунок 70: Молекулы: DOTA-PSMA-415(Ind) (а); DOTA-PSMA-1201(Ind) (б).

В случае синтеза молекул DOTA-PSMA-415(IPh) и DOTA-PSMA-1201(IPh) в качестве соединения (4) используется защищенная аминокислота N-Cbz-p-йод-фенилаланин.

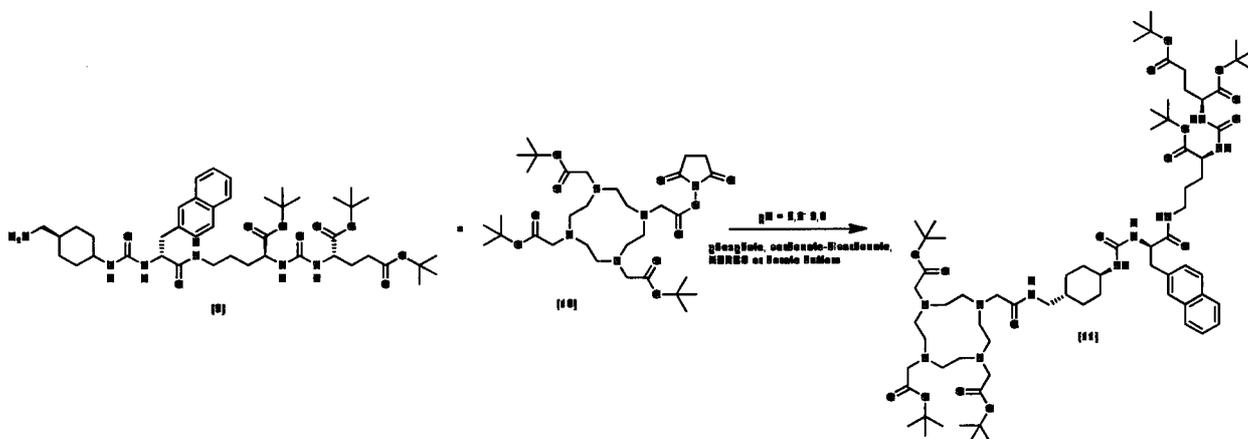


5

Рисунок 71: Молекулы: DOTA-PSMA-415(IPh) (a); DOTA-PSMA-1201(IPh) (б).

эфир), NOTA-ди(трет-бутиловый эфир), NODAGA-трис(трет-бутиловый эфир), DOTAGA-тетра(трет-бутиловый эфир), TRAP-Pr-ди(трет-бутиловый эфир), NOPO, PCTA-ди(трет-бутиловый эфир), охо-DO3A-ди(трет-бутиловый эфир), TETA-трис(трет-бутиловый эфир), TETPA-трис(трет-бутиловый эфир), HEHA-пента(трет-бутиловый эфир),
 5 PEPA-тетра(трет-бутиловый эфир), DTPA-тетра(трет-бутиловый эфир), CHX-DTPA-тетра(трет-бутиловый эфир), S-acetyl-MAG3, S-acetyl-MAS3, HYNIC.

При необходимости, возможно использовать указанные выше бифункциональные агенты, в том числе DOTA-трис(трет-бутиловый эфир), в которых карбоксильная группа, участвующая в образовании амидной связи активирована, например, сукцинимидиловым
 10 эфиром (NHS). В таком случае, схема 7, описанная в примере 1 и пригодная и для примера 2, видоизменится, а точнее – изменится соединение (10), а также условия синтеза и вспомогательные реактивы, но продукт (11) останется неизменным. Реакция проводится в щелочных условиях (pH = 7,2 - 9,0) при комнатной температуре, целевой продукт (11) образуется в течение 30 минут – 4 часов.



15

Рисунок 73: использование в качестве соединения (10) активированного сукцинимидиловым эфиром бифункционального хелатора R на примере DOTA-tris(t-Bu)-NHS-ester.

20 Пример 6:

Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A)), на примере DOTA-PSMA-415 радионуклидом ¹⁷⁷Lu. По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисунку
 44.

DOTA-PSMA-415 растворяют в деионизированной воде или воде для инъекций. От образовавшегося раствора с концентрацией 1 мг/мл отбирают 100-150 мкл и переносят в реакционный флакон. Доводят объем до 0,5 мл; добавляя 0,4 М ацетатный буфер, а также 4 мг гентизиновой кислоты в качестве антиоксиданта.

5 К образовавшемуся раствору добавляют 0,5 – 1,0 мл раствора трихлорида лютеция-¹⁷⁷Lu с активностью до 10 ГБк. Конечный объем реакционной смеси составляет 1,0-1,5 мл. Образовавшийся раствор ставят в печку на 30 минут и нагревают при температуре 90 °С. По завершении нагрева, раствор остужают при комнатной температуре и отбирают контрольную пробу на анализ по показателям качества, основные из которых: рН и РХП.

10 рН раствора должно находиться в интервале 4,5- 5,0.

РХП (радиохимические примеси) – не более 5%. Следовательно, выход комплексообразования ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-415 не менее 95% (методики контроля – либо радио-ВЭЖХ, либо радио-ТСХ).

15 При необходимости, а также при выходе комплексообразования меньше, чем 95%, возможно осуществление очистки.

Очистка может быть осуществлена различными методами: на катионообменной смоле, на SPE картриджах, на хроматографических колонках, но, независимо от применяемого метода, конечный раствор содержит максимально возможное количество молекул ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-415 с минимально возможным содержанием свободного катиона ¹⁷⁷Lu.

20 Возможно изменение количества реагентов, а также вспомогательных компонентов, используемых для получения комплекса ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-415 или ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-1201. Количество реагентов в первую очередь зависят от требуемой конечной активности молекул ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-415 или ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-1201.

25 Образовавшийся раствор, содержащий молекулы ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-415 или ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA-1201 пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 7:

30 Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-HBED-CC); (-DTPA); (-CHX-DTPA); (-NOTA); (-NODAGA);

(-TRAP-Pr); (-NOPO)), на примере DOTA-PSMA-415 радионуклидом ^{68}Ga . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисунку 46.

5 DOTA-PSMA-415 растворяют в деионизированной воде или воде для инъекций. От образовавшегося раствора с концентрацией 1 мг/мл отбирают 20-30 мкл и переносят в реакционный флакон. Доводят объем до 0,5 мл, добавляя 0,4 М ацетатный буфер, а также 4 мг гентизиновой кислоты в качестве антиоксиданта.

10 К образовавшемуся раствору добавляют 0,5 – 1,0 мл раствора трихлорида галлия-68 с активностью до 3,7 ГБк. Конечный объем реакционной смеси составляет 1,0-1,5 мл. Образовавшийся раствор ставят в печку на 15 - 30 минут и нагревают при температуре 90 По завершении нагрева, раствор остужают при комнатной температуре и отбирают контрольную пробу на анализ по показателям качества, основные из которых: pH и РХП.

pH раствора должно находиться в интервале 4,5- 5,0.

15 РХП (радиохимические примеси) – не более 5%. Следовательно, выход комплексообразования ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 не менее 95% (методики контроля – либо радио-ВЭЖХ, либо радио-ТСХ).

При необходимости, а также при выходе комплексообразования меньше, чем 95%, возможно осуществление очистки.

20 Очистка может быть осуществлена различными методами: на катионообменной смоле, на SPE картриджах, на хроматографических колонках, но, независимо от применяемого метода, конечный раствор содержит максимально возможное количество молекул ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 с минимально возможным содержанием свободного катиона ^{68}Ga .

25 Возможно изменение количества реагентов, а также вспомогательных компонентов, используемых для получения комплекса ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 или ^{68}Ga -DOTA-PSMA-1201. Количество реагентов в первую очередь зависят от требуемой конечной активности молекул ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 или ^{68}Ga -DOTA-PSMA-1201.

Образовавшийся раствор, содержащий молекулы ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 или ^{68}Ga -DOTA-PSMA-1201 пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

30 **Пример 8:**

Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DOЗА); (-TETA); (-TETPA); (-HEHA); (-PEPA)), на

примере DOTA-PSMA-415 радионуклидом ^{225}Ac . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисунку 55.

DOTA-PSMA-415 растворяют в 0,1 М трис-буфере. От образовавшегося раствора с концентрацией 0,42 мг/мл отбирают 200 - 300 мкл и переносят в реакционный флакон.
5 Доводят объем до 0,5 мл, добавляя деионизированную воду, а также 30 мг гентизиновой кислоты в качестве антиоксиданта.

Данный раствор смешивают с 20 – 30 мкл раствора нитрата актиния-225 в 0,1 М соляной кислоте. Активность раствора нитрата актиния-225 приблизительно 15-30 МБк

Образовавшийся раствор доводят до 0,6 мл деионизированной водой и ставят в
10 печку на 10 - 15 минут и нагревают при температуре 90 - 95 °С. По завершении нагрева, раствор остужают при комнатной температуре и отбирают контрольную пробу на анализ по показателям качества, основные из которых: рН и РХП.

РХП (радиохимические примеси) – не более 5%. Следовательно, выход комплексообразования ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 не менее 95% (методики контроля – либо радио-
15 ВЭЖХ, либо радио-ТСХ).

При необходимости, а также при выходе комплексообразования меньше, чем 95%, возможно осуществление очистки.

Очистка может быть осуществлена различными методами: на катионообменной смоле, на SPE картриджах, на хроматографических колонках, но, независимо от применя-
20 емого метода, конечный раствор содержит максимально возможное количество молекул ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 с минимально возможным содержанием свободного катиона ^{225}Ac .

Возможно изменение количества реагентов, а также вспомогательных компонен-
25 тов, используемых для получения комплекса ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 или ^{225}Ac -DOTA-PSMA-1201. Количество реагентов в первую очередь зависят от требуемой конечной активности молекул ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 или ^{225}Ac -DOTA-PSMA-1201.

Образовавшийся раствор, содержащий молекулы ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 или ^{225}Ac -DOTA-PSMA-1201 пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в
30 качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 9:

Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-S-acetyl-MAG3); (-S-acetyl-MAS3), на примере S-acetyl-MAG3-PSMA-415 радионуклидом ^{99m}Tc . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисунку 47.

5 S-acetyl-MAG3-PSMA-415 растворяют в водном растворе ацетонитрила (50:50). От образовавшегося раствора с концентрацией 1 мг/мл отбирают 50 - 100 мкл и переносят в реакционный флакон. Добавляют 100 мкл 0,1 М цитратно-фосфатного буфера, либо 1,0 М HEPES, 300 мкл тартрата натрия (40 мг/мл в воде), 100 мкл дихлорида олова (4 мг/мл в 0,05 Н HCl).

10 Данный раствор смешивают с 100 – 200 мкл раствора пертехнетата(^{99m}Tc) натрия в изотоническом растворе хлорида натрия. Активность раствора пертехнетата(^{99m}Tc) натрия приблизительно 370-740 МБк

Образовавшийся раствор ставят в печьку на 10 - 15 минут и нагревают при температуре 95 - 105 °С. По завершении нагрева, раствор остужают при комнатной температуре и отбирают контрольную пробу на анализ по показателям качества, основные из которых:
15 рН и РХП.

РХП (радиохимические примеси) – не более 5%. Следовательно, выход комплексообразования ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 не менее 95% (методики контроля – либо радио-ВЭЖХ, либо радио-ТСХ).

20 При необходимости, а также при выходе комплексообразования меньше, чем 95%, возможно осуществление очистки.

Очистка может быть осуществлена различными методами: на катионообменной смоле, на SPE картриджах, на хроматографических колонках, но, независимо от применяемого метода, конечный раствор содержит максимально возможное количество молекул ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 с минимально возможным содержанием свободного катиона ^{99m}Tc .
25

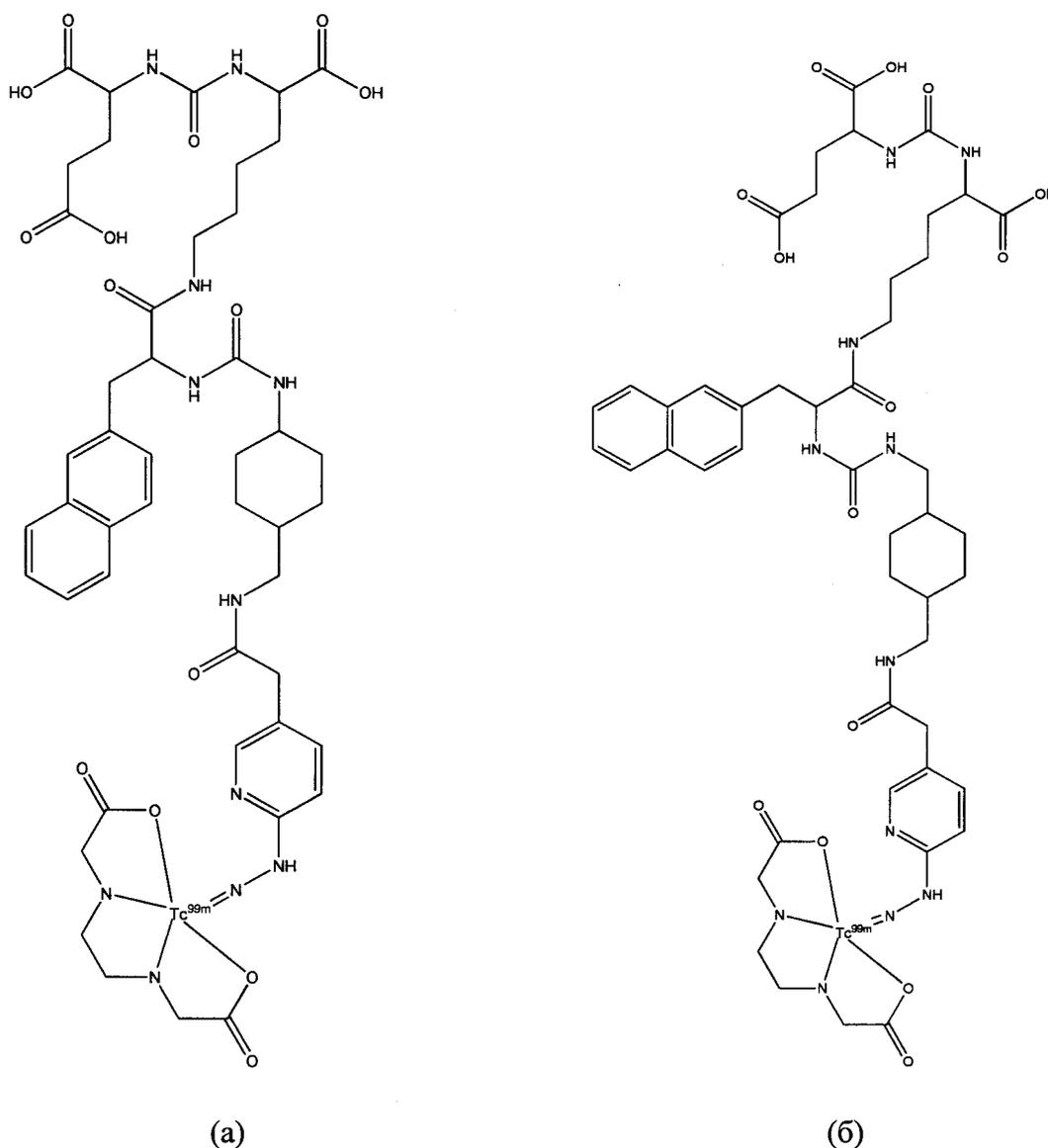
Возможно изменение количества реагентов, а также вспомогательных компонентов, используемых для получения комплекса ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 или ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-1201. Количество реагентов в первую очередь зависят от требуемой конечной активности молекул ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 или ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-1201.
30

Образовавшийся раствор, содержащий молекулы ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 или ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-1201 пригоден для дальнейшего применения в медицин-

ских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 10:

- 5 Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-HYNIC)), на примере HYNIC-PSMA-415 радионуклидом ^{99m}Tc . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисунку 74.



- 10 Рисунок 74: молекулы $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-PSMA-415}$ (a); $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-PSMA-1201}$ (б).

HYNIC-PSMA-415 растворяют в 0,2 М фосфатном буфере. От образовавшегося раствора с концентрацией 1 мг/мл отбирают 25 - 35 мкл и переносят в реакционный фла-

кон. Добавляют 10 мг EDDA, 20 мг трицина, 40 мкг дихлорида олова, объем реакционной смеси доводят до 0,5 мл 0,2 М фосфатным буфером.

5 Данный раствор смешивают с 0,5 – 2,0 мл раствора пертехнетата(^{99m}Tc) натрия в изотоническом растворе хлорида натрия. Активность раствора пертехнетата(^{99m}Tc) натрия приблизительно 370-3700 МБк

10 Образовавшийся раствор ставят в печку на 20 - 30 минут и нагревают при температуре 95 - 105 °С. По завершении нагрева, раствор остужают при комнатной температуре и отбирают контрольную пробу на анализ по показателям качества, основные из которых: рН и РХП.

РХП (радиохимические примеси) – не более 5%. Следовательно, выход комплексообразования ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-415 не менее 95% (методики контроля – либо радио-ВЭЖХ, либо радио-ТСХ).

15 При необходимости, а также при выходе комплексообразования меньше, чем 95%, возможно осуществление очистки.

20 Очистка может быть осуществлена различными методами: на катионообменной смоле, на SPE картриджах, на хроматографических колонках, но, независимо от применяемого метода, конечный раствор содержит максимально возможное количество молекул ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-415 с минимально возможным содержанием свободного катиона ^{99m}Tc .

25 Возможно изменение количества реагентов, а также вспомогательных компонентов, используемых для получения комплекса ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-415 или ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-1201. Количество реагентов в первую очередь зависят от требуемой конечной активности молекул ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-415 или ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-1201.

Образовавшийся раствор, содержащий молекулы ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-415 или ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-1201 пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

30 Пример 11:

Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A)) радионуклидами: ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu ,

^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .

По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисункам: 45, 54-62 и др.

5 Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 6 для молекул ^{177}Lu -DOTA-PSMA-415 и может быть адаптирована как для хелаторов R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

10

Пример 12:

15 Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-HBED-CC); (-DTPA); (-CHX-DTPA); (-NOTA); (-NODAGA); (-TRAP-Pr); (-NOPO)) радионуклидами: ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{111}In , ^{223}Ra . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисункам: 50-53 и др.

Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 7 для молекул ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 и может быть адаптирована как для хелаторов R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

20

Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 13:

25 Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A); (-TETA); (-TETPA); (-HEHA); (-PEPA)) радионуклидами: ^{89}Zr , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисункам: 63, 64 и др.

Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 8 для молекул ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 и может быть адаптирована как для хелаторов R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

5 Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 14:

10 Мечение молекул R-PSMA-415 или R-PSMA-1201 (фрагменту R соответствуют: (-S-acetyl-MAG3); (-S-acetyl-MAS3)) радионуклидами: ^{186}Re , ^{188}Re . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисункам: 48, 49 и др.

Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 9 для молекул $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 и может быть адаптирована как для хелаторов R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

15 Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 15:

20 Мечение молекул I (молекулам I соответствуют: R-PSMA-415(Ph), R-PSMA-415(Ind), R-PSMA-415(Btrz), R-PSMA-415(IPh), R-PSMA-415(BrPh), R-PSMA-1201(Ph), R-PSMA-1201(Ind), R-PSMA-1201(Btrz), R-PSMA-1201(IPh), R-PSMA-1201(BrPh), а фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A)) радионуклидами: ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .

25 Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 6 для молекул ^{177}Lu -DOTA-PSMA-415 и может быть адаптирована как для молекул I с хелаторами R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 16:

5

Мечение молекул I (молекулам I соответствуют: R-PSMA-415(Ph), R-PSMA-415(Ind), R-PSMA-415(Btrz), R-PSMA-415(IPh), R-PSMA-415(BrPh), R-PSMA-1201(Ph), R-PSMA-1201(Ind), R-PSMA-1201(Btrz), R-PSMA-1201(IPh), R-PSMA-1201(BrPh), а фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-HBED-CC); (-DTPA); (-CHX-DTPA); (-NOTA); (-NODAGA); (-TRAP-Pr); (-NOPO)) радионуклидами: ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{111}In , ^{223}Ra .

10

Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 7 для молекул ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415 и может быть адаптирована как для молекул I с хелаторами R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

15

Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 17:

20

Мечение молекул I (молекулам I соответствуют: R-PSMA-415(Ph), R-PSMA-415(Ind), R-PSMA-415(Btrz), R-PSMA-415(IPh), R-PSMA-415(BrPh), R-PSMA-1201(Ph), R-PSMA-1201(Ind), R-PSMA-1201(Btrz), R-PSMA-1201(IPh), R-PSMA-1201(BrPh), а фрагменту R соответствуют: (-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A); (-TETA); (-TETPA); (-HEHA); (-PEPA)) радионуклидами: ^{89}Zr , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th . По завершении комплексообразования образуются молекулы по рисункам: 63, 64 и др.

25

Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 8 для молекул ^{225}Ac -DOTA-PSMA-415 и может быть адаптирована как для молекул I с хелаторами R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

30

Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 18:

- 5 Мечение молекул I (молекулам I соответствуют: R-PSMA-415(Ph), R-PSMA-415(Ind), R-PSMA-415(Btrz), R-PSMA-415(IPh), R-PSMA-415(BrPh), R-PSMA-1201(Ph), R-PSMA-1201(Ind), R-PSMA-1201(Btrz), R-PSMA-1201(IPh), R-PSMA-1201(BrPh), а фрагменту R соответствуют: (-S-acetyl-MAG3); (-S-acetyl-MAS3)) радионуклидами: ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re .
- 10 Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклидов, указанных выше, детально описана в примере 9 для молекул ^{99m}Tc -S-acetyl-MAG3-PSMA-415 и может быть адаптирована как для молекул I с хелаторами R, указанных выше, так и для радионуклидов Me.

- 15 Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Пример 19:

- 20 Мечение молекул I (молекулам I соответствуют: R-PSMA-415(Ph), R-PSMA-415(Ind), R-PSMA-415(Btrz), R-PSMA-415(IPh), R-PSMA-415(BrPh), R-PSMA-1201(Ph), R-PSMA-1201(Ind), R-PSMA-1201(Btrz), R-PSMA-1201(IPh), R-PSMA-1201(BrPh), а фрагменту R соответствует: (-HYNIC)) радионуклидом ^{99m}Tc .

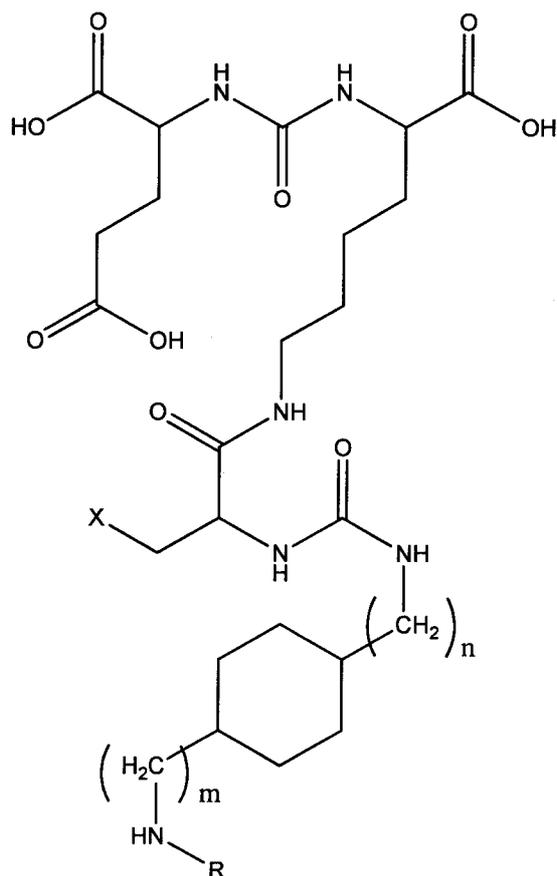
- 25 Методика образования молекул общей структуры I-Me для радионуклида, указанного выше, детально описана в примере 10 для молекул ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA-415 и может быть адаптирована как для молекул I с хелатором R, указанных выше, так и для радионуклида ^{99m}Tc .

Образовавшийся раствор пригоден для дальнейшего применения в медицинских целях в качестве фармацевтического начала для создания радиофармацевтических лекарственных средств.

Таким образом, заявленное изобретение (группа изобретений) позволяет расширить арсенал новых биологически активных молекул, включающих ПСМА-связывающий лиганд, с высокой селективностью действий этих соединений в отношении клеток, экспрессирующих ПСМА, а также расширить круг лигандов, которые взаимодействуют с ПСМА и способны образовывать устойчивые комплексные соединения с радионуклидами металлов, образуя потенциальные перспективные молекулы для использования при диагностике или терапии рака предстательной железы и метастазов.

Формула изобретения:

1. Соединение I общей структуры:



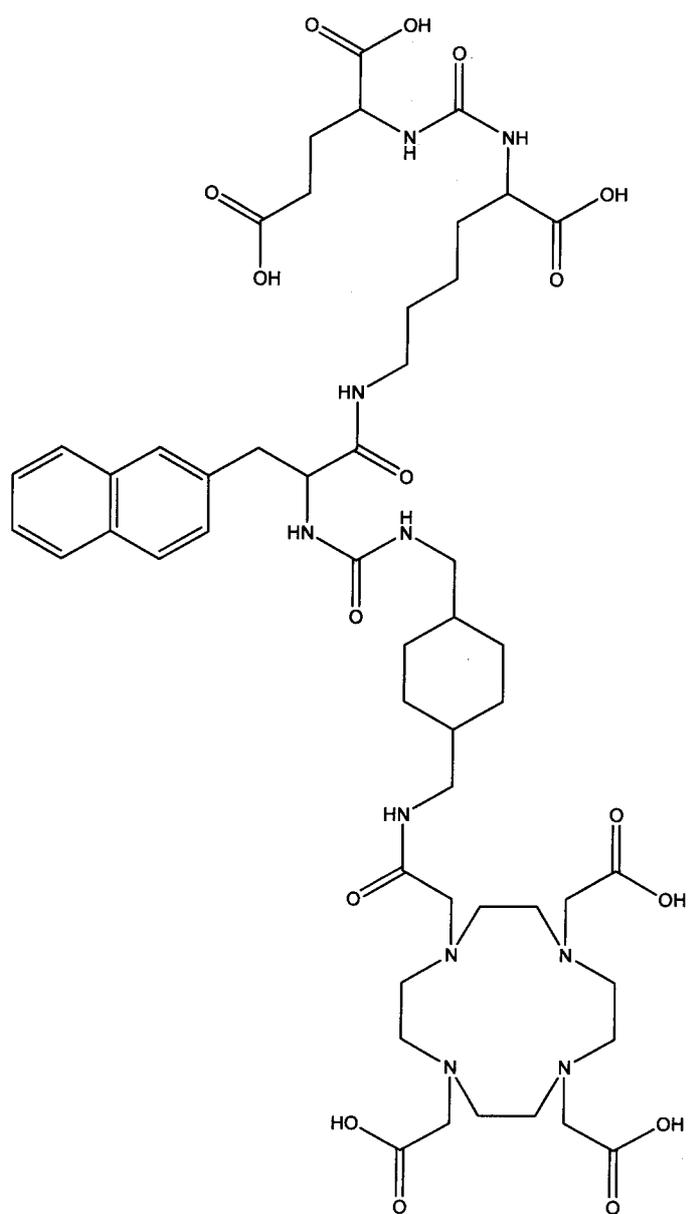
где "m", "n", "X" и "R" имеют следующие значения:

n:	0; 1
m:	0; 1
X:	нафтил (наиболее предпочтительно), фенил, бифенил, индолил (=2,3- бензопирролил), бензотриазолил, п- йодфенил, п-бромфенил.
R – фрагмент, соответствующий бифункциональным	1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10- тетрауксусная кислота (-DOTA); N,N'-бис[2-гидрокси-5-

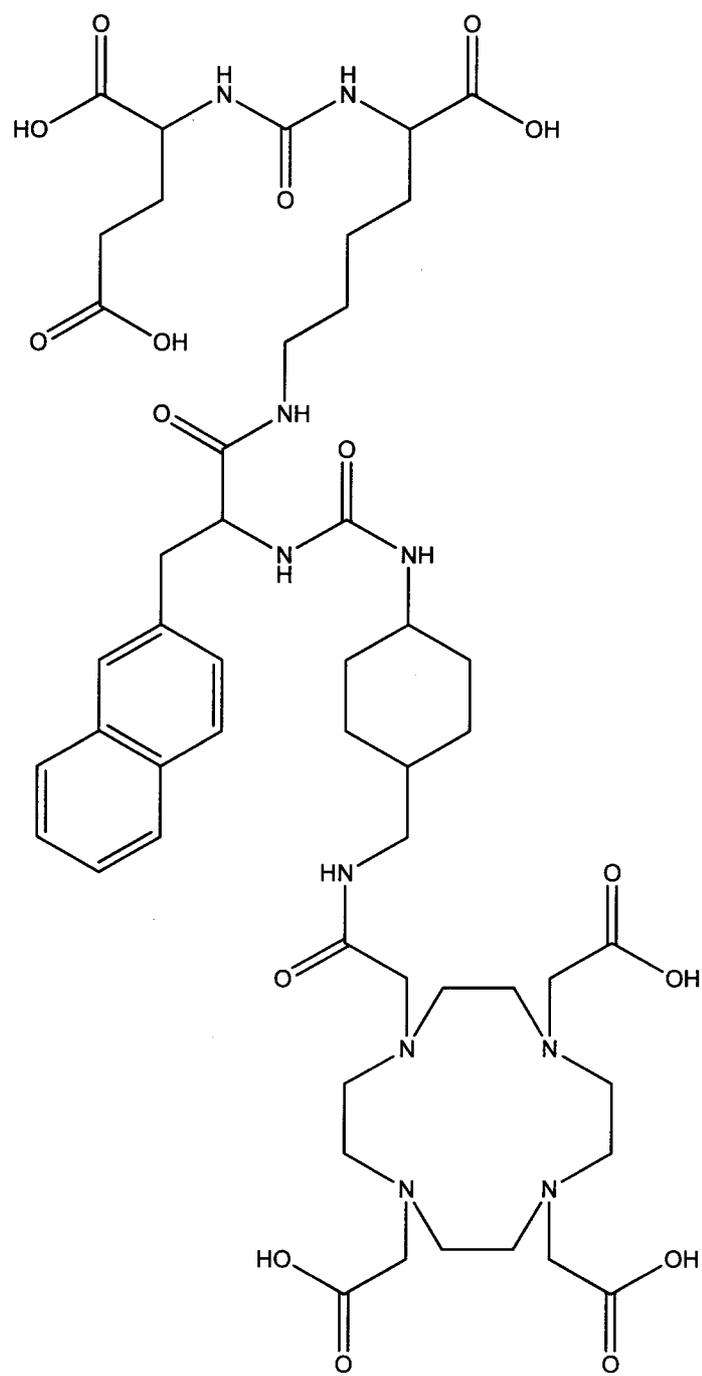
<p>хелатирующим агентам приведенным правее, либо их производным (эфирам, ангидридам, солям), входящий в состав соединения I за счет образования амидной связи и способный образовывать координационные связи с катионами металлов.</p>	<p>(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-N,N''- диуксусная кислота (-HBED-CC);</p> <p>1,4,7-триазациклононан-1,4,7- триуксусная кислота (-NOTA);</p> <p>2-(4,7-бис(карбоксиметил)-1,4,7-триазонан-1- ил)пентандиовая кислота (-NODAGA);</p> <p>2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10- тетраазациклододекан-1-ил)пентандиовая кислота (-DOTAGA);</p> <p>1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три[метил(2- карбоксиэтил)фосфиновая кислота] (-TRAP- Pr);</p> <p>1,4,7-триазациклононан-1-[метил(2- карбоксиэтил) фосфиновая кислота]-4,7- бис[метил(2-гидроксиметил) фосфиновая кислота] (-NOPO);</p> <p>3,6,9,15-тетраазабицикло[9.3.1.]пентадека- 1(15),11,13-триен-3,6,9-триуксусная кислота (-PCTA);</p> <p>1-окса-4,7,10-тетраазациклододекан-4,7,10- триуксусная кислота (-охо-DO3A);</p> <p>1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11- тетрауксусная кислота (-TETA);</p> <p>1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11- тетрапропионовая кислота (-TETPA);</p> <p>1,4,7,10,13,16-гексаазациклооктадекан-</p>
--	--

	1,4,7,10,13,16-гексауксусная кислота (-НЕНА);
	1,4,7,10,13,-пентаазациклопентадекан- 1,4,7,10,13-пентауксусная кислота (-РЕРА);
	Диэтилентриаминпентауксусная кислота (-ДТРА);
	Транс-циклогексил- диэтилентриаминпентауксусная кислота (-СНХ-ДТРА);
	S-ацетил-меркаптоацетилтриглицерин (-S-acetyl-MAG3);
	S-ацетил-меркаптоацетилтрисерин (-S-acetyl- MAS3);
	б-гидразиноникотиновая кислота (-НУНИС).

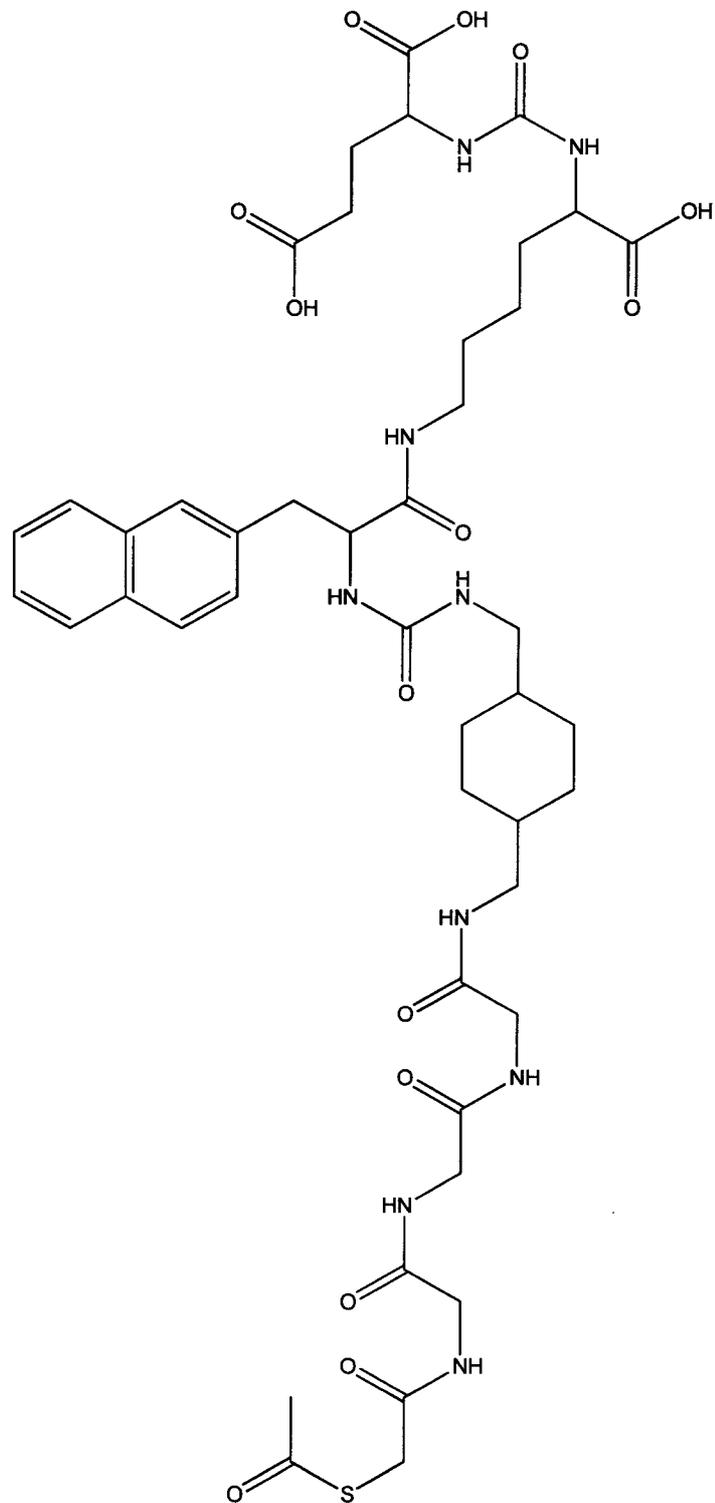
2. Соединение, соответствующее структуре I по п.1, выбранное из группы, включающей следующие соединения:



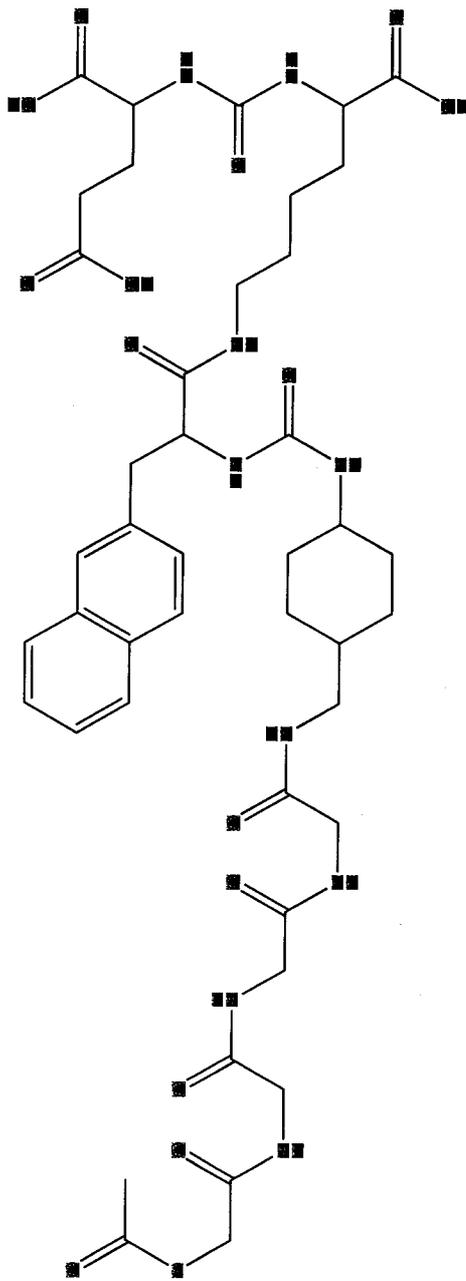
DOTA-PSMA-1201



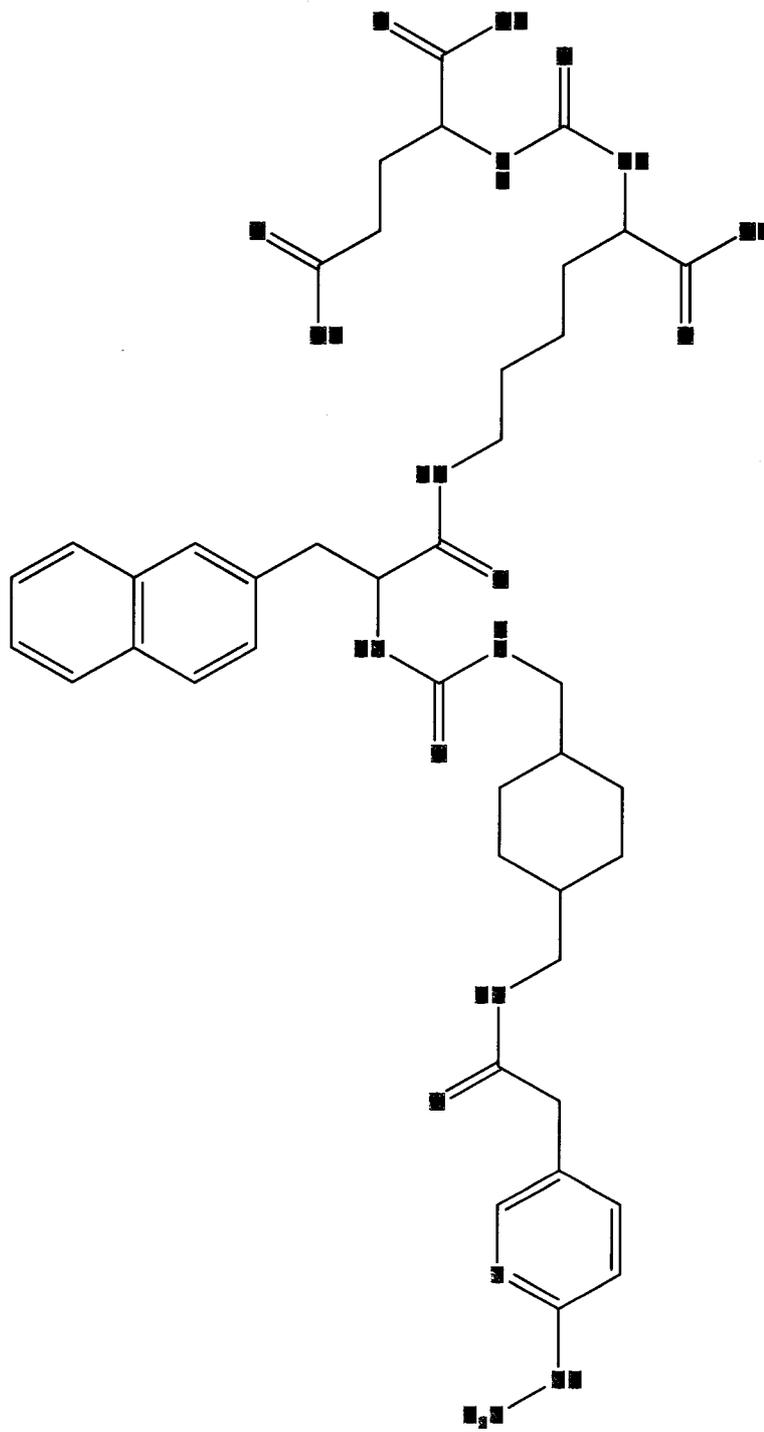
DOTA-PSMA-415



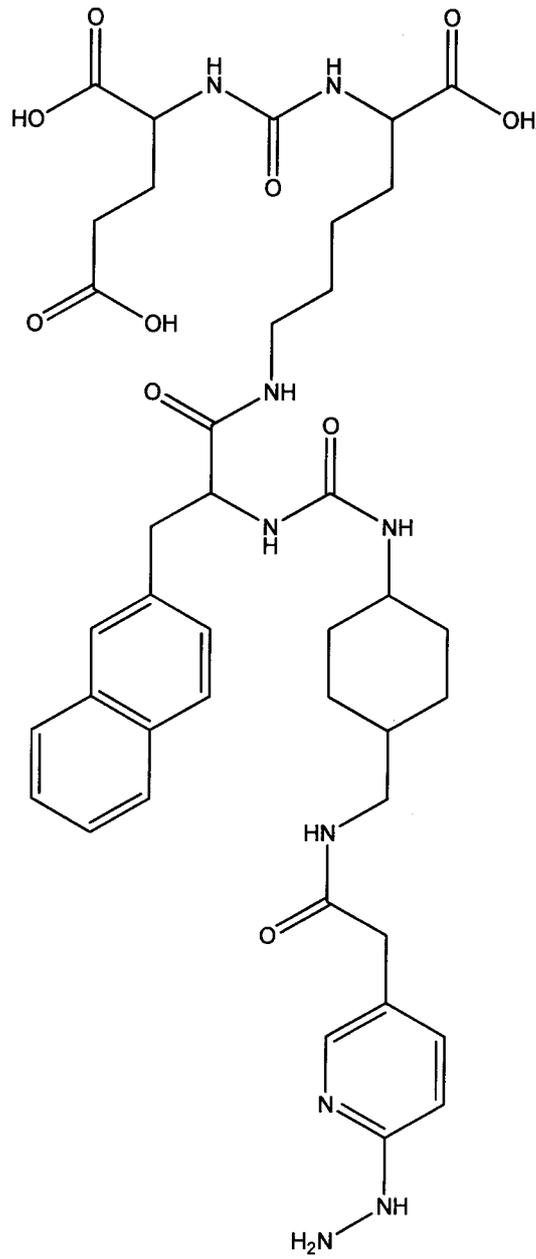
S-acetyl-MAG3-PSMA-1201



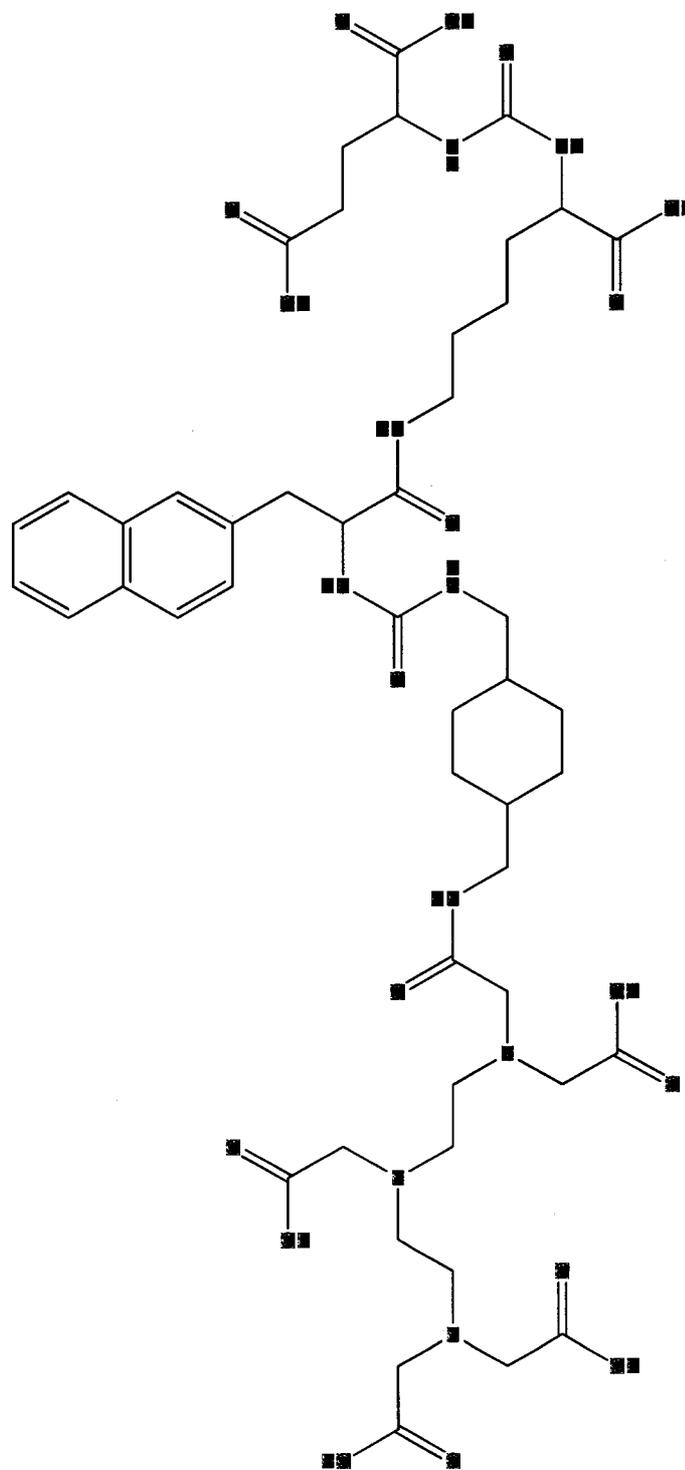
S-acetyl-MAG3-PSMA- 415



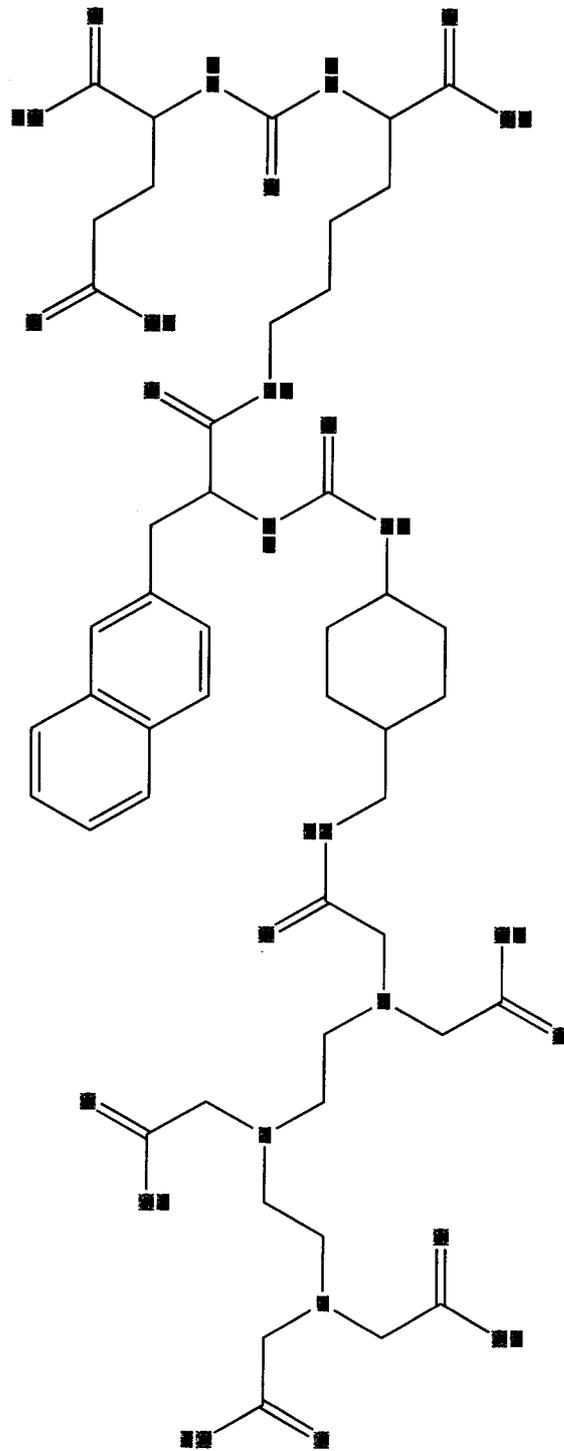
HYNIC-PSMA-1201



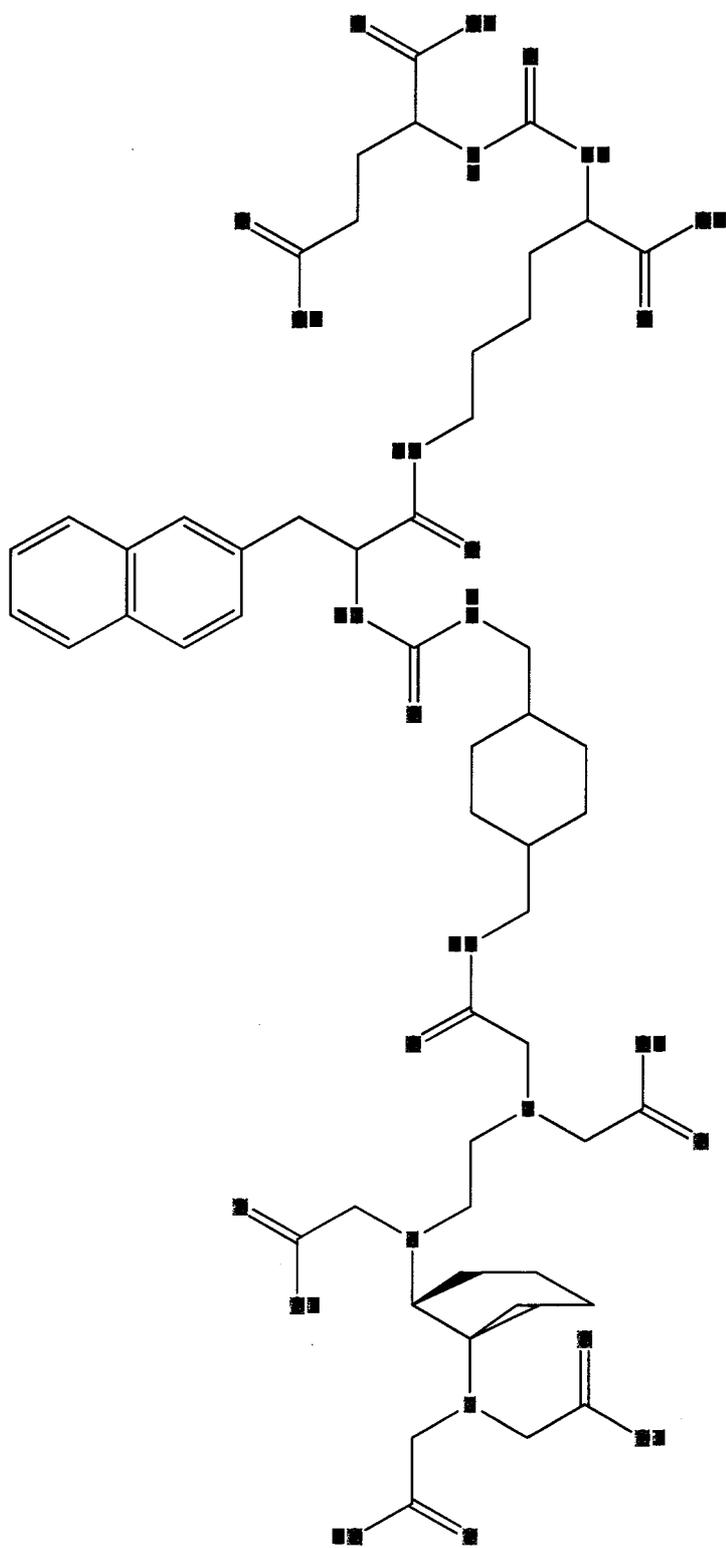
HYNIC-PSMA-415



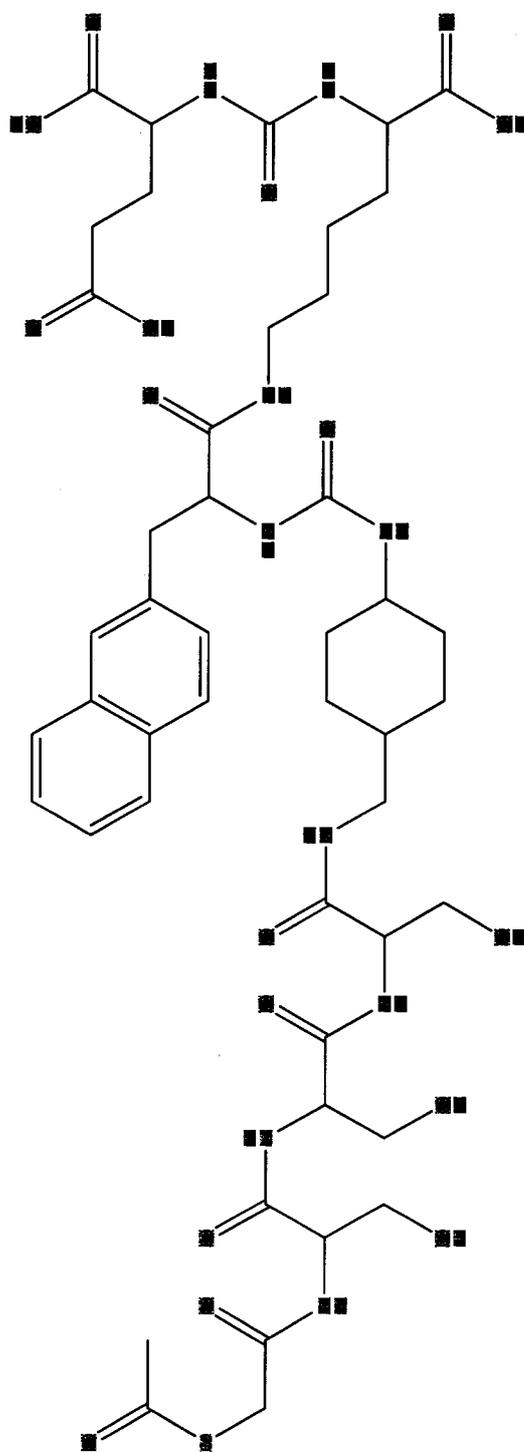
DTPA-PSMA-1201



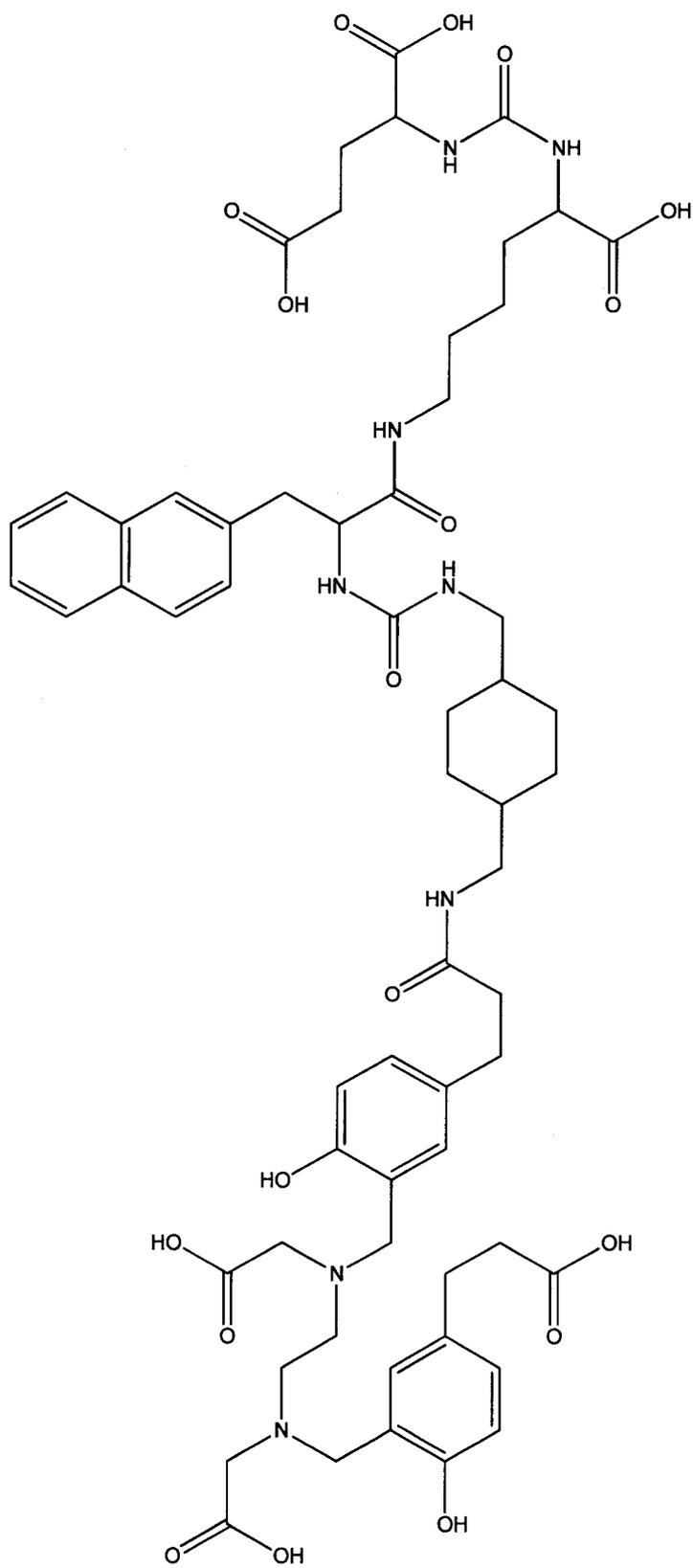
DTPA-PSMA-415



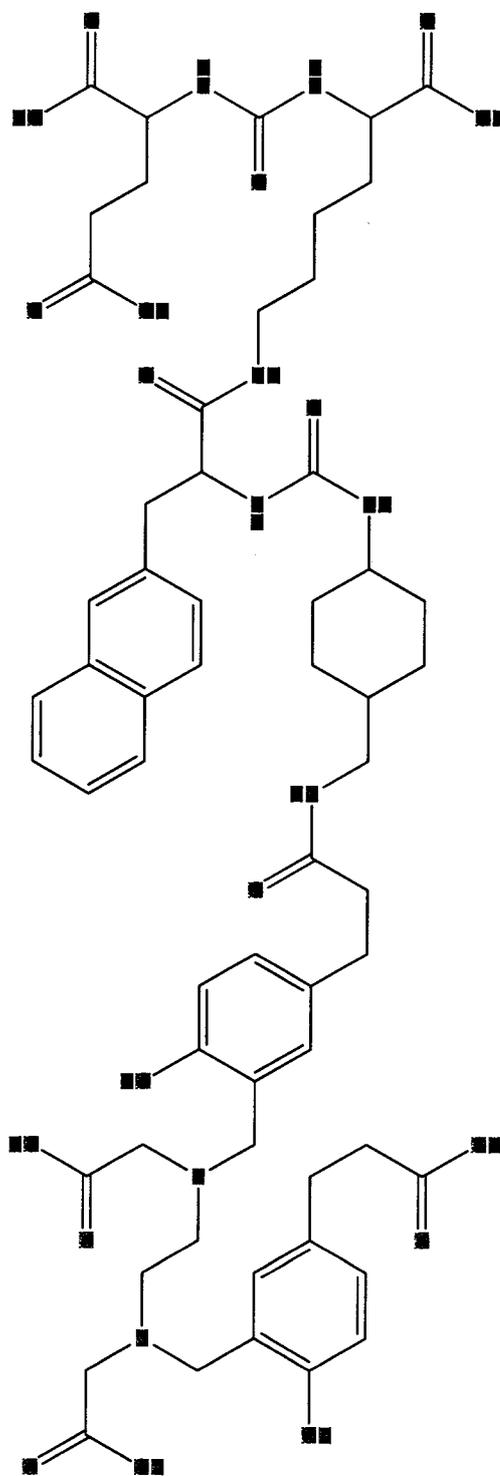
CHX-DTPA-PSMA-1201



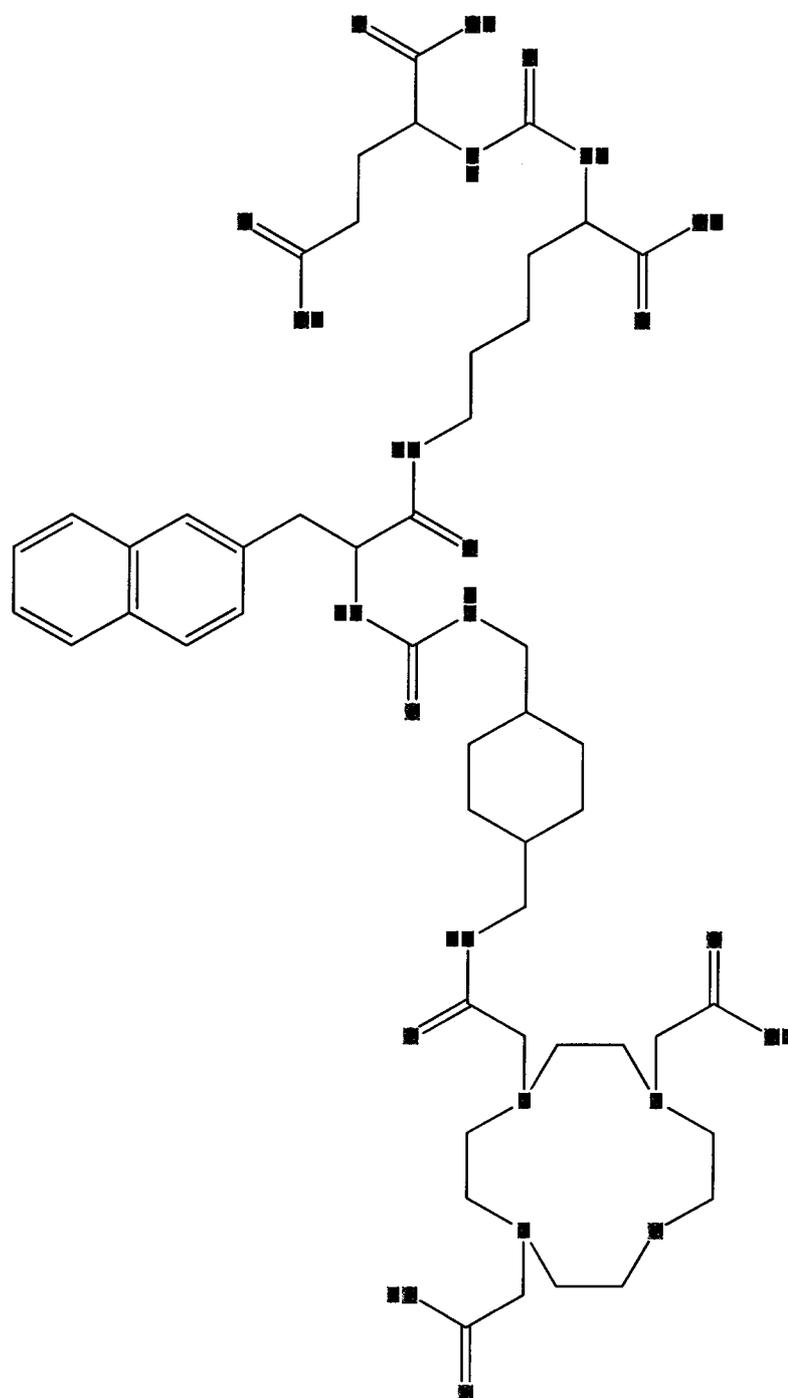
S-acetyl-MAS3-PSMA-415



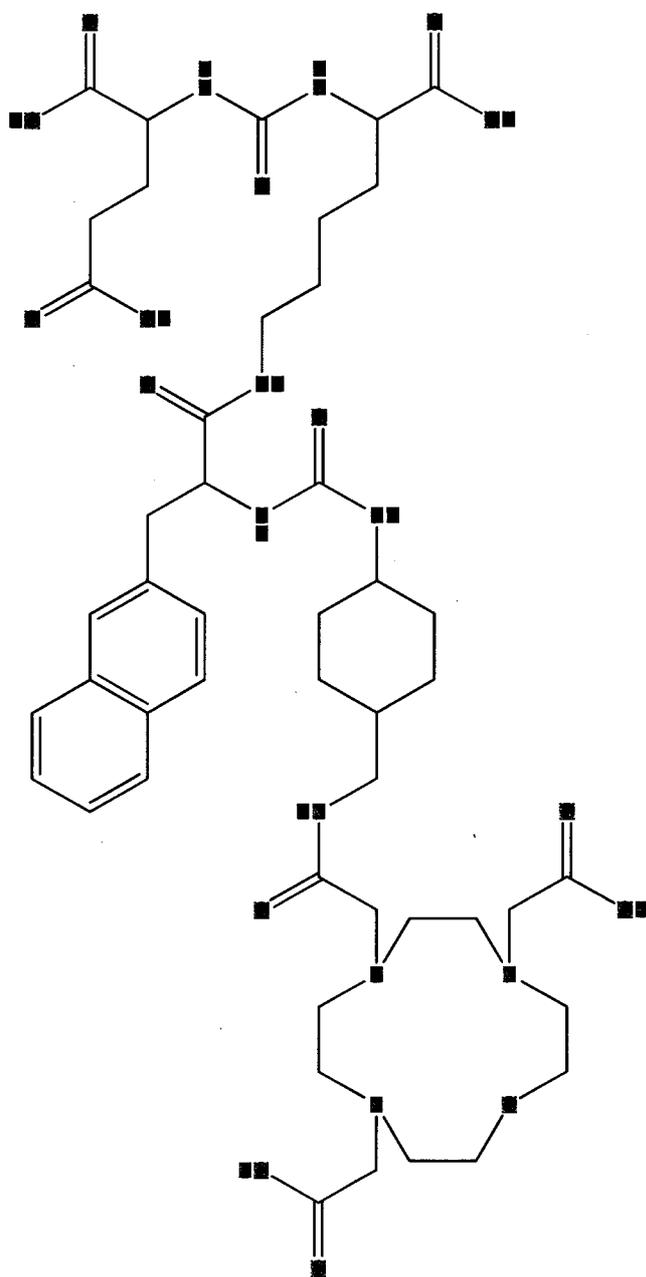
HBED-CC-PSMA-1201



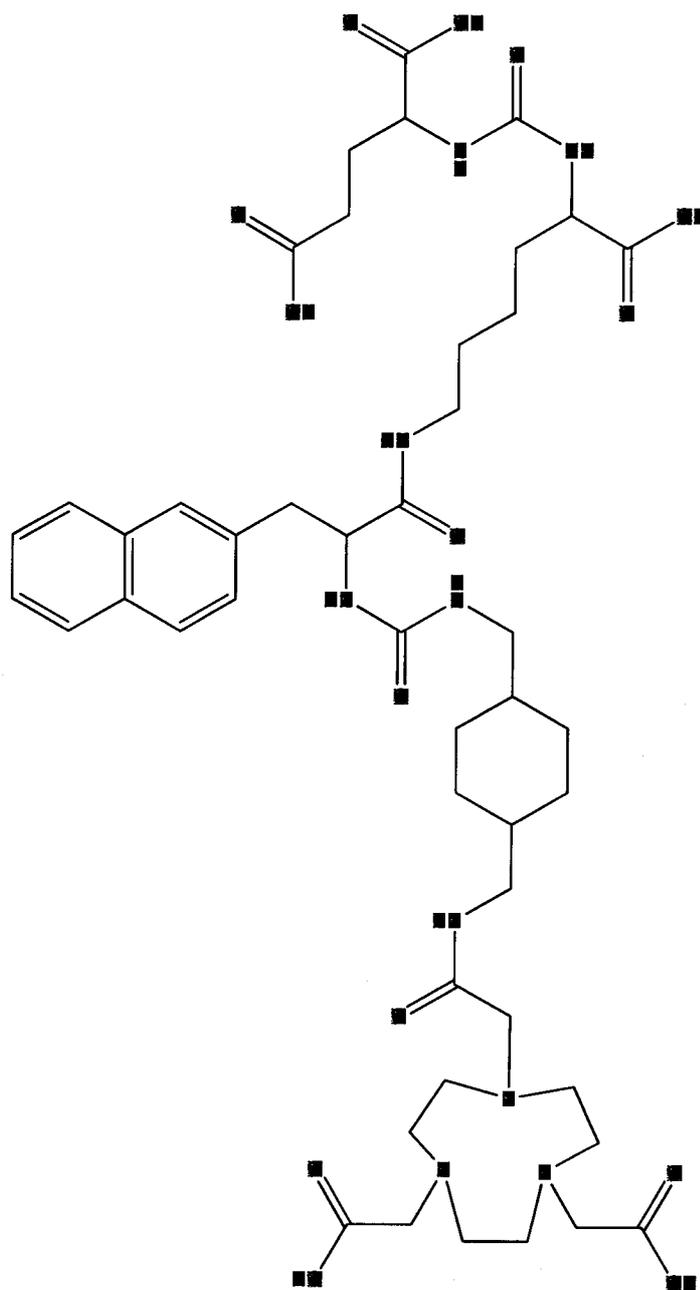
HBED-CC-PSMA-415



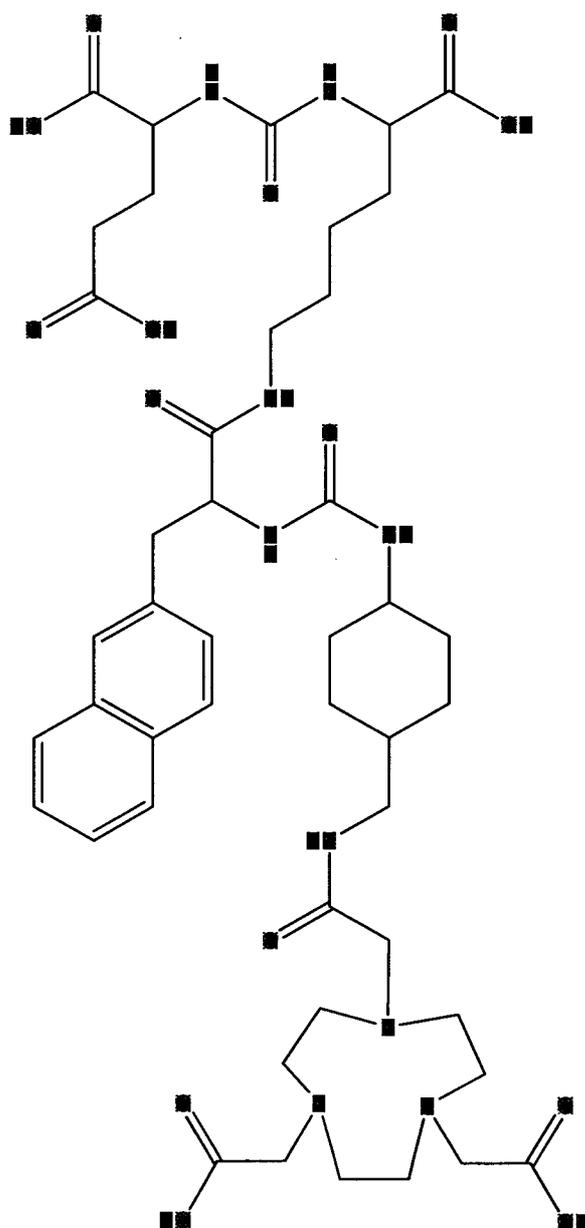
Oxo-DO3A-PSMA-1201



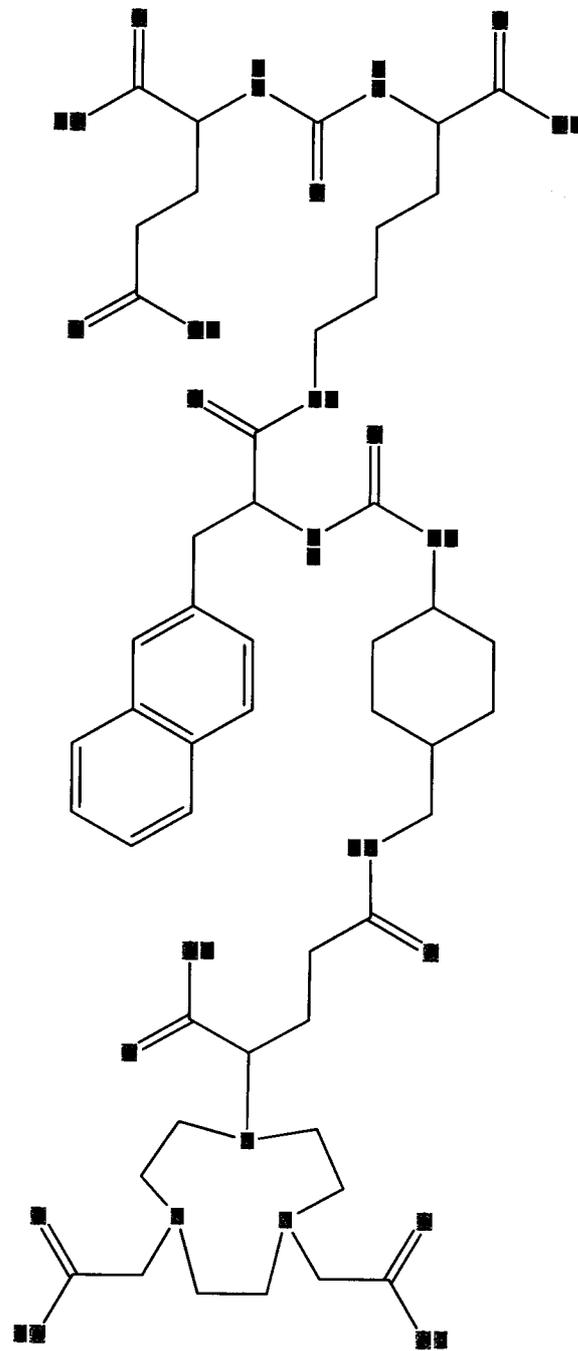
Oxo-DO3A-PSMA-415



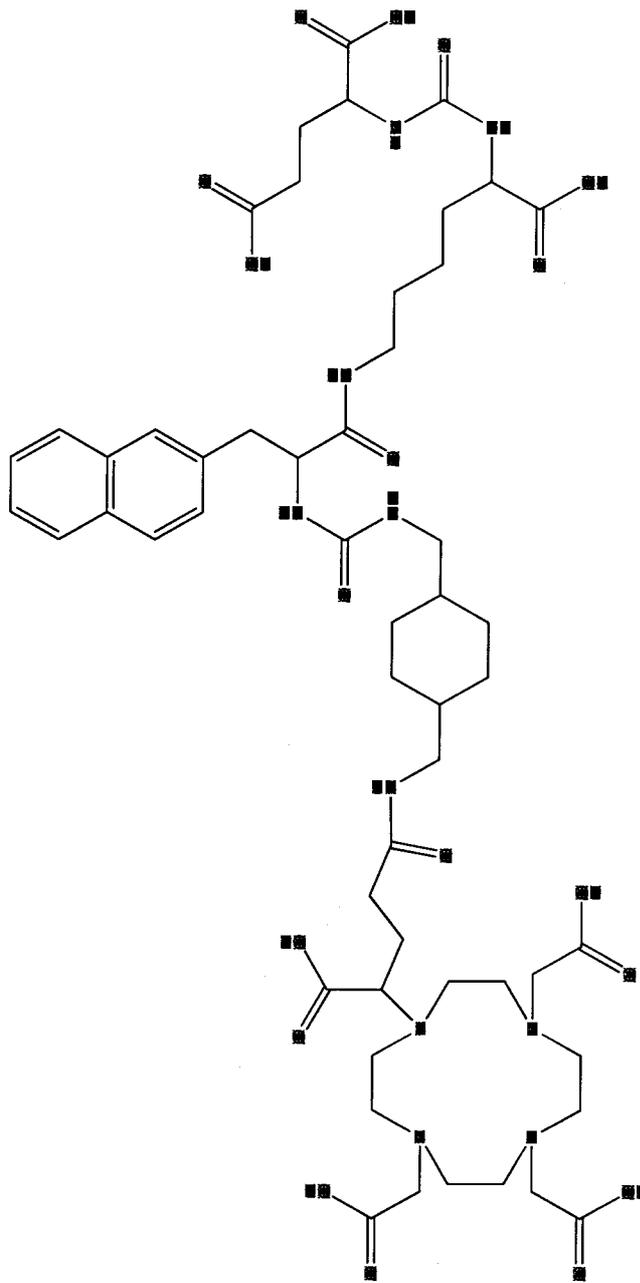
NOTA-PSMA-1201



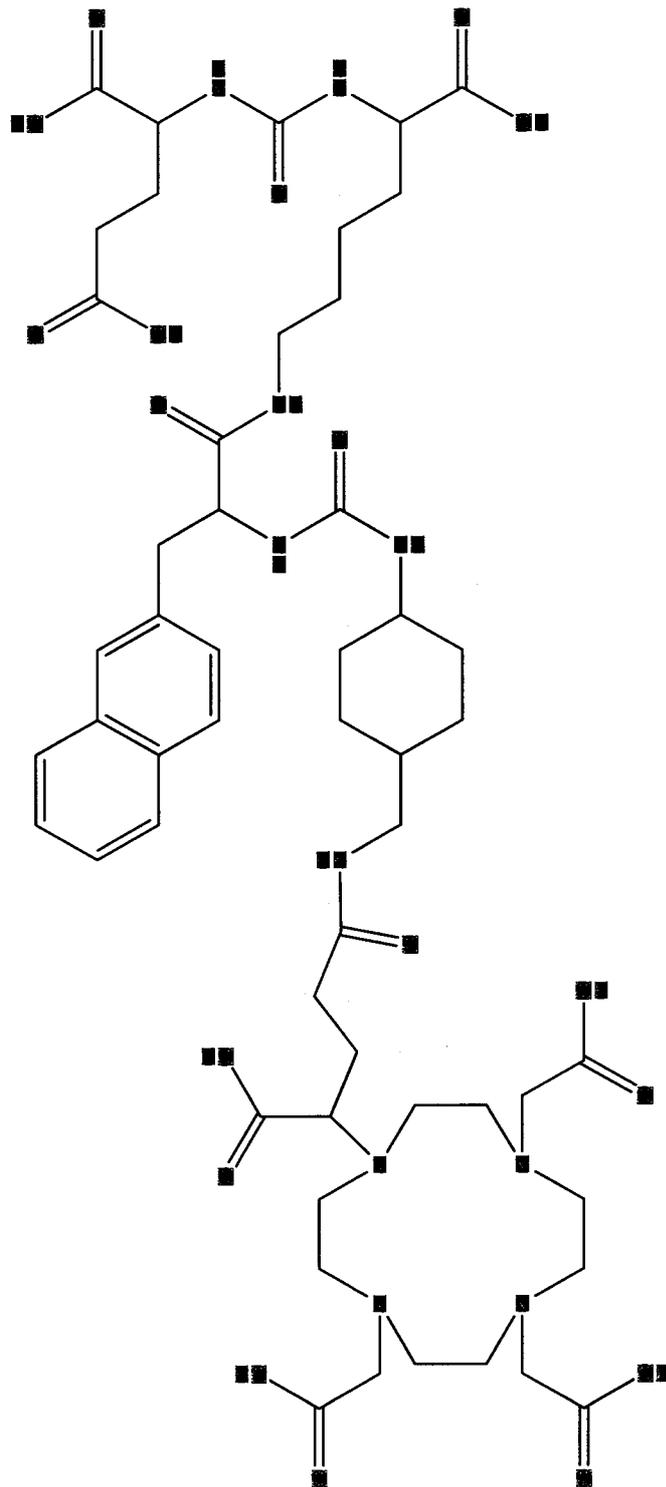
NOTA-PSMA-415



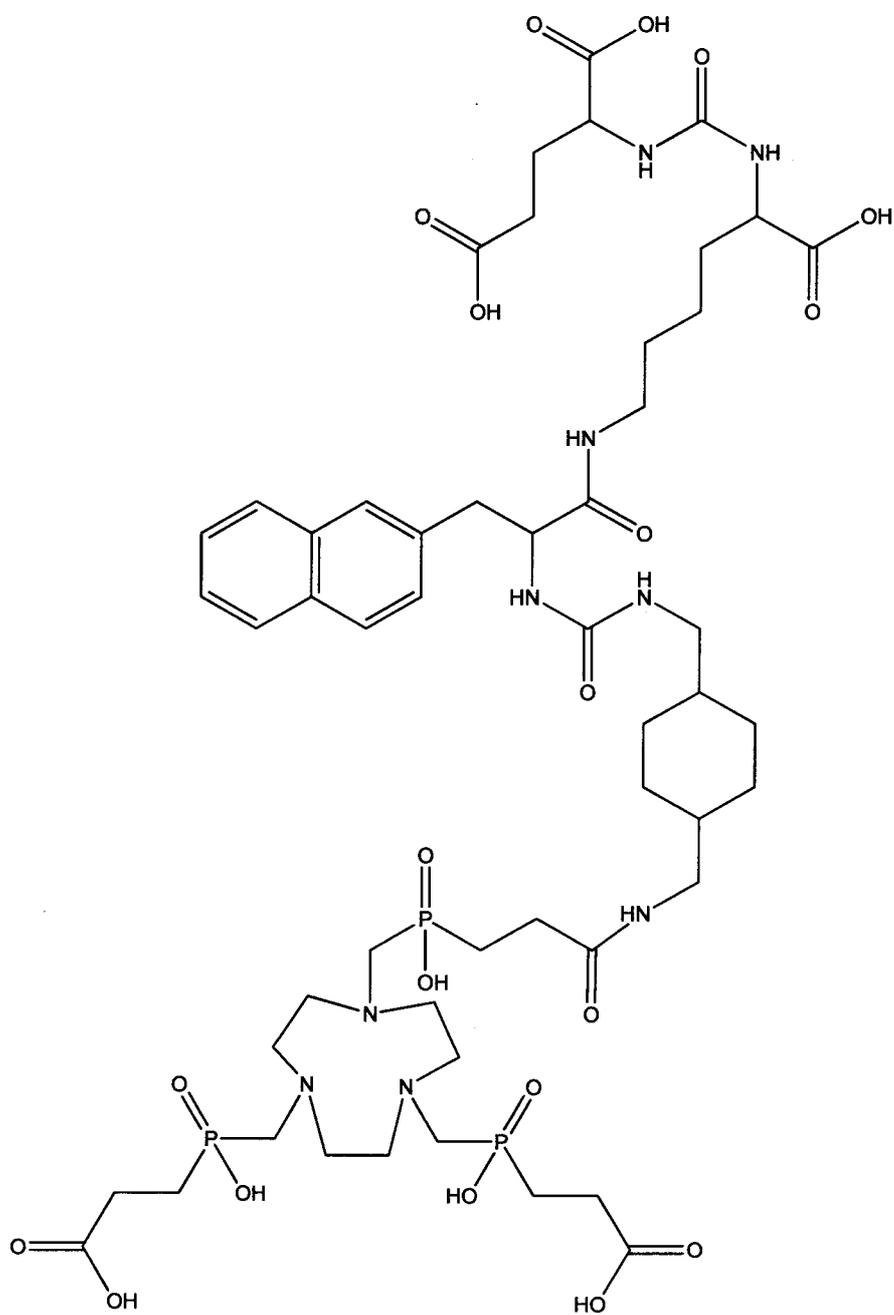
NODAGA-PSMA-415



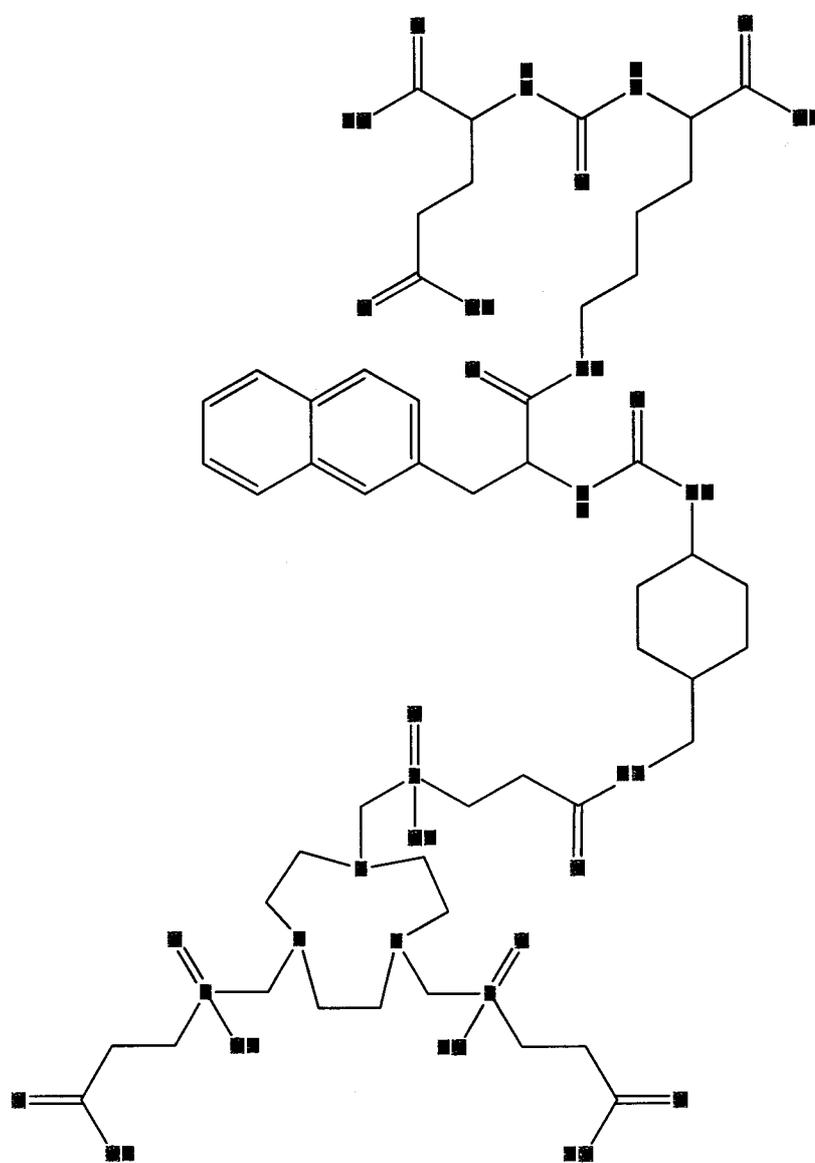
DOTAGA-PSMA-1201



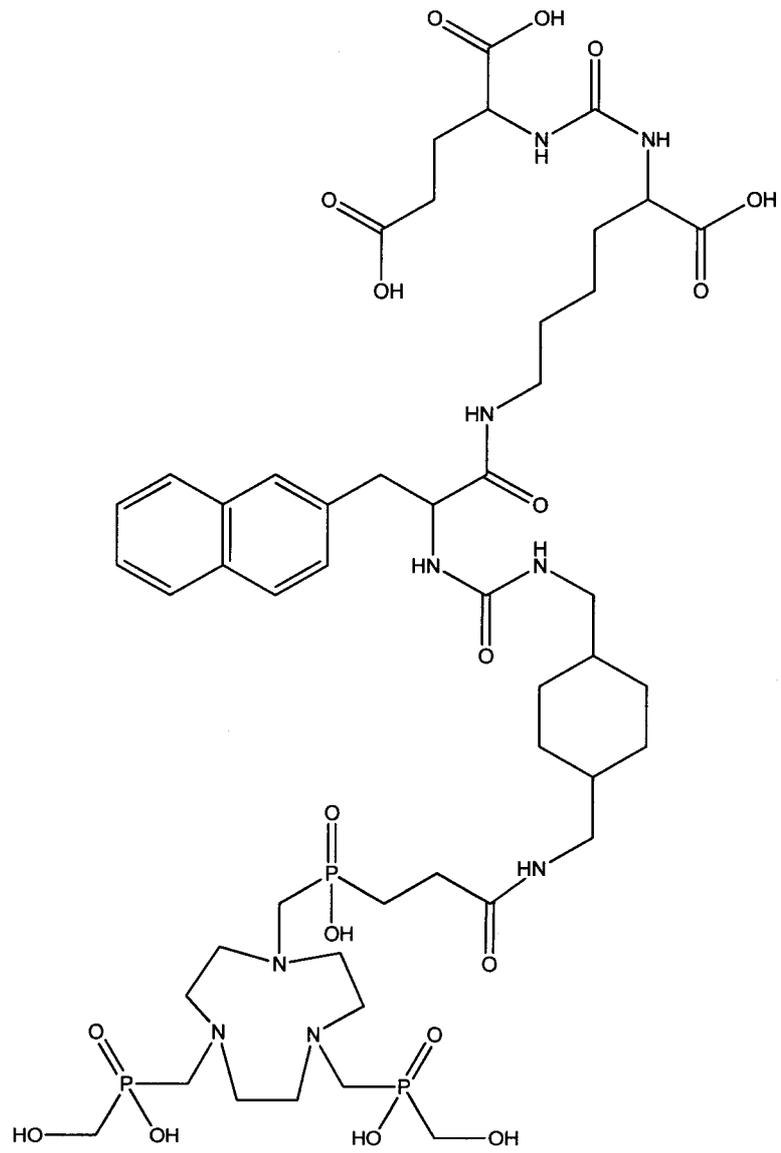
DOTAGA-PSMA-415



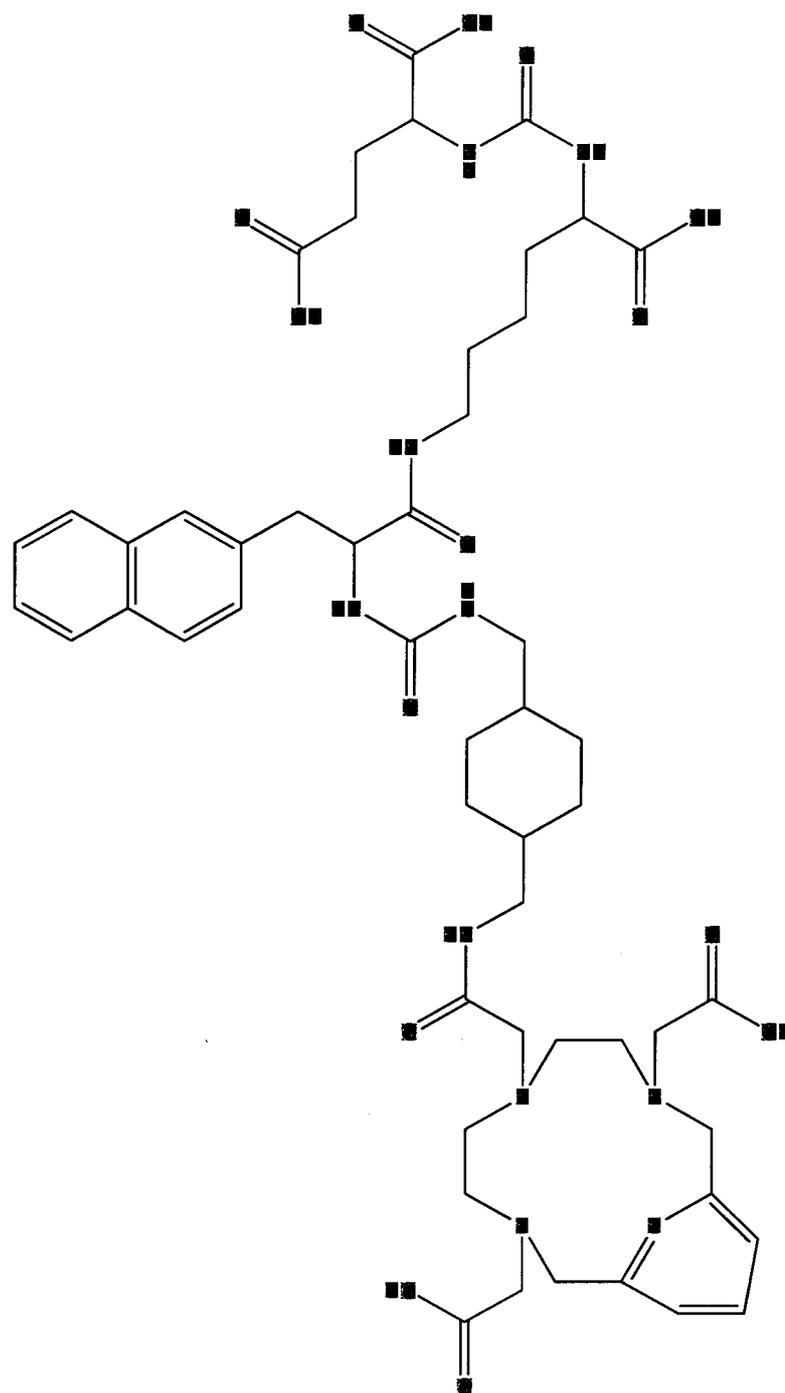
TRAP-Pr-PSMA-1201



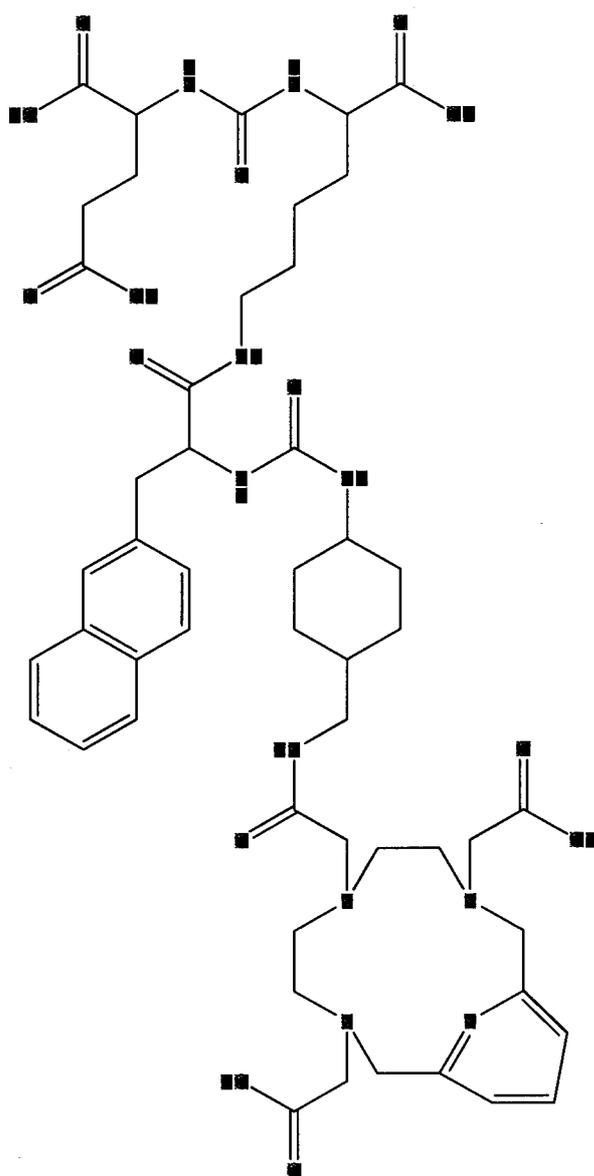
TRAP-Pr-PSMA-415



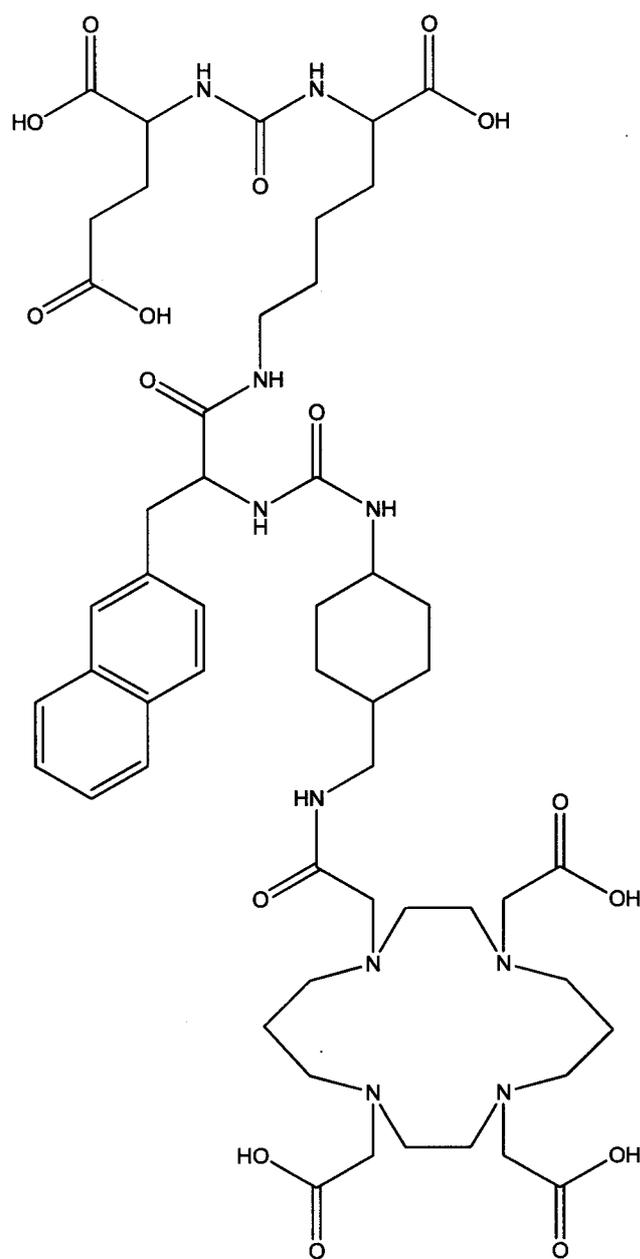
NOPO-PSMA-1201



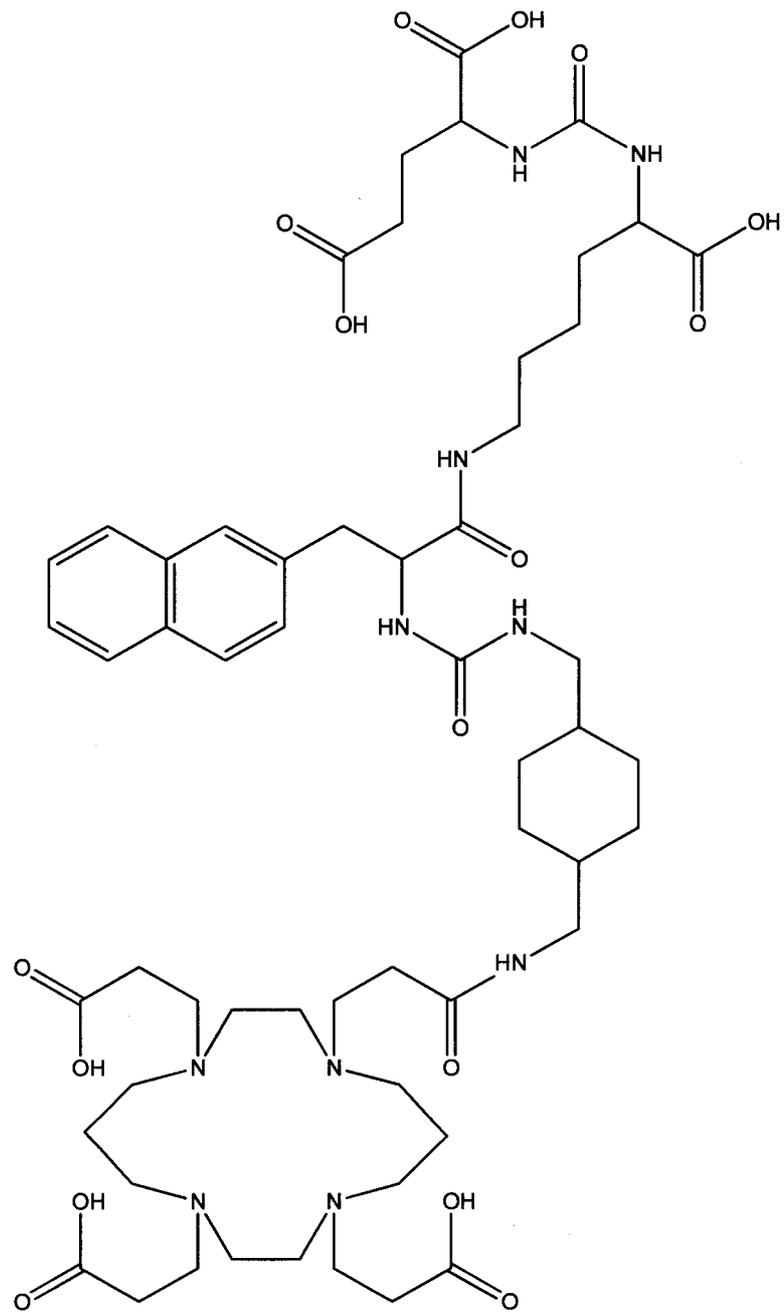
PCTA-PSMA-1201



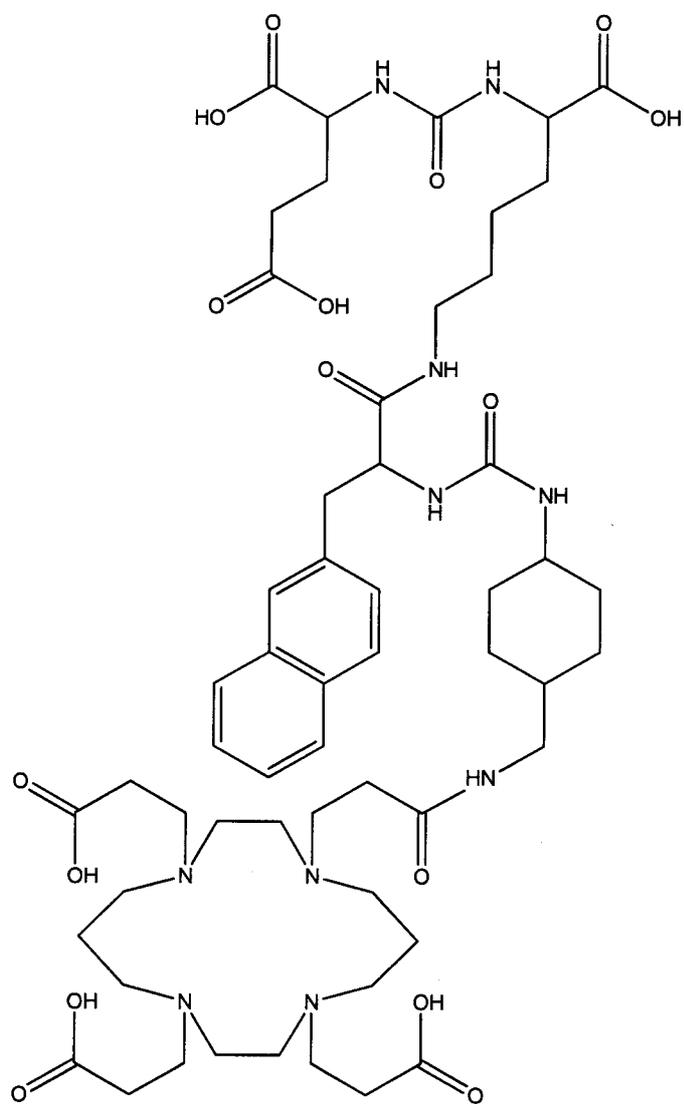
PCTA-PSMA-415



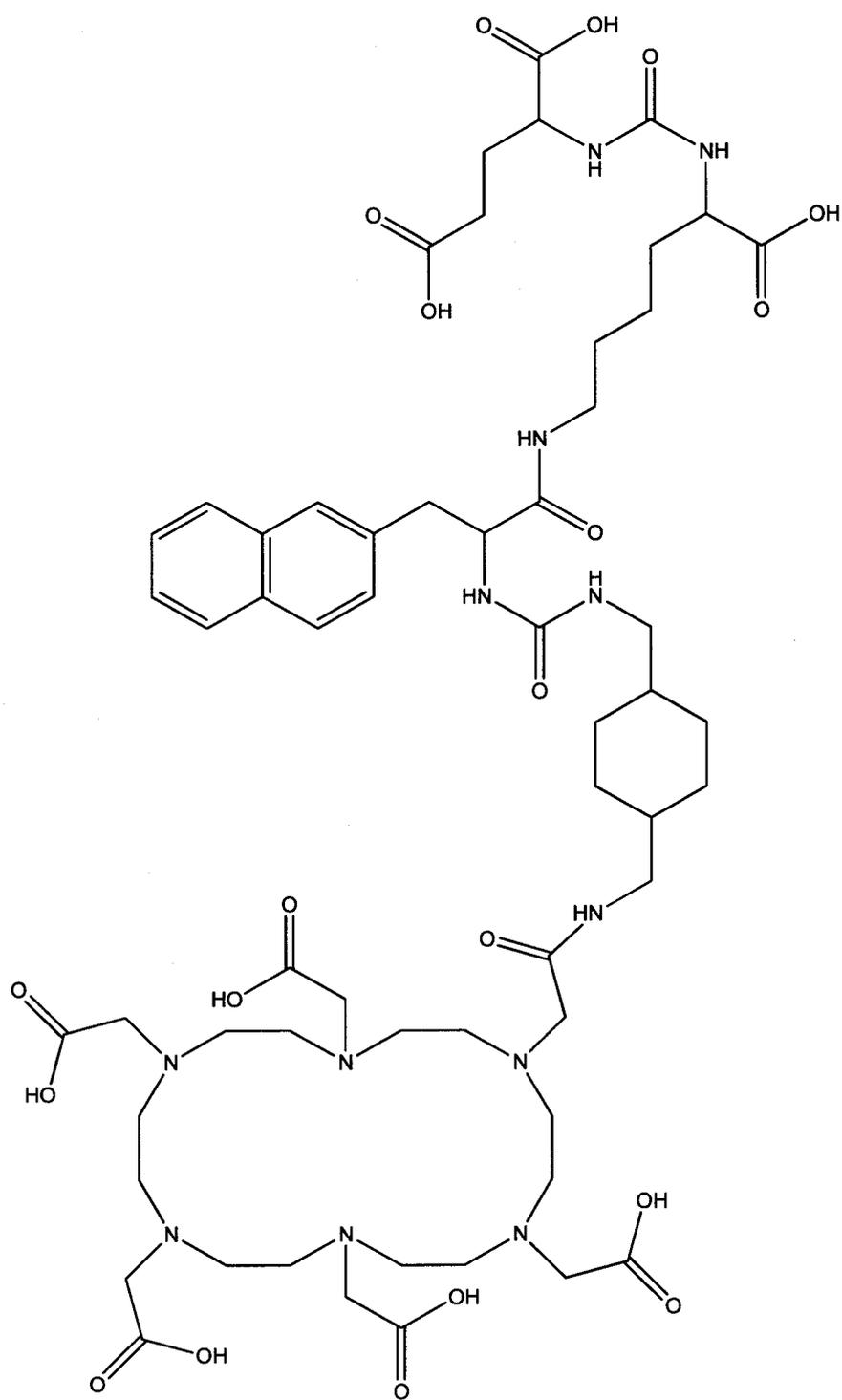
TETA-PSMA-415



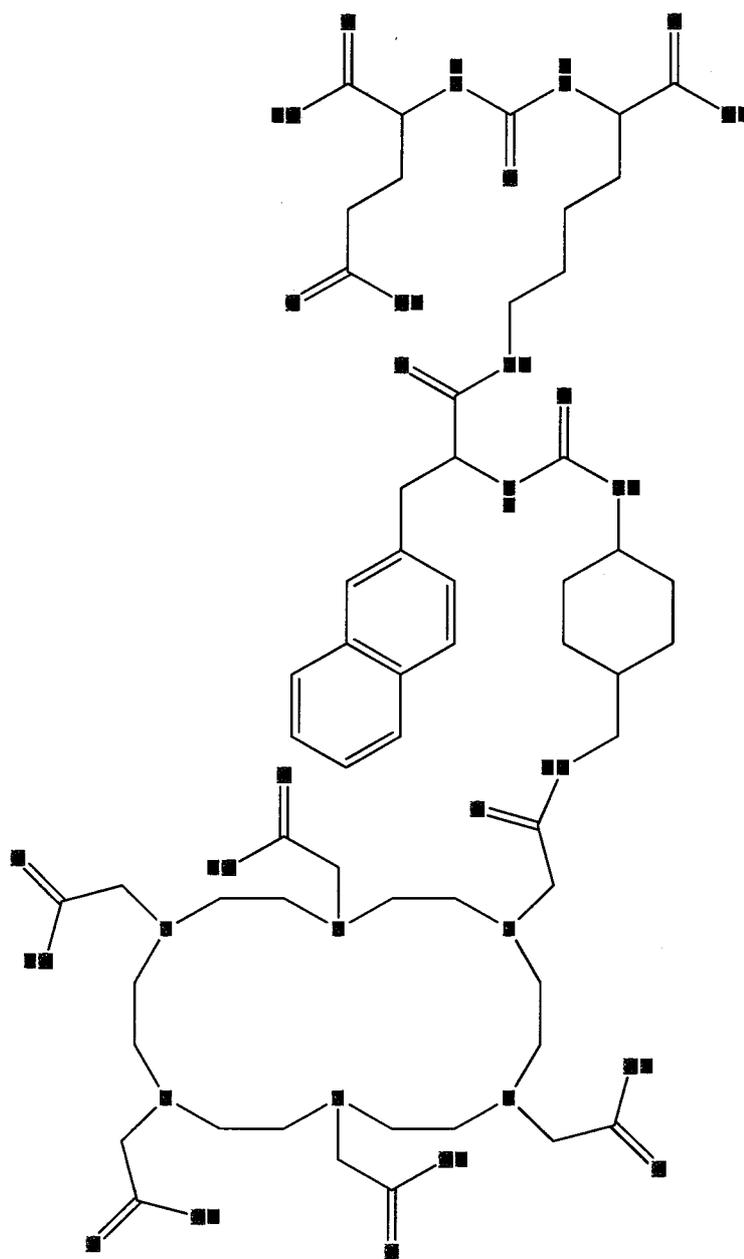
TETPA-PSMA-1201



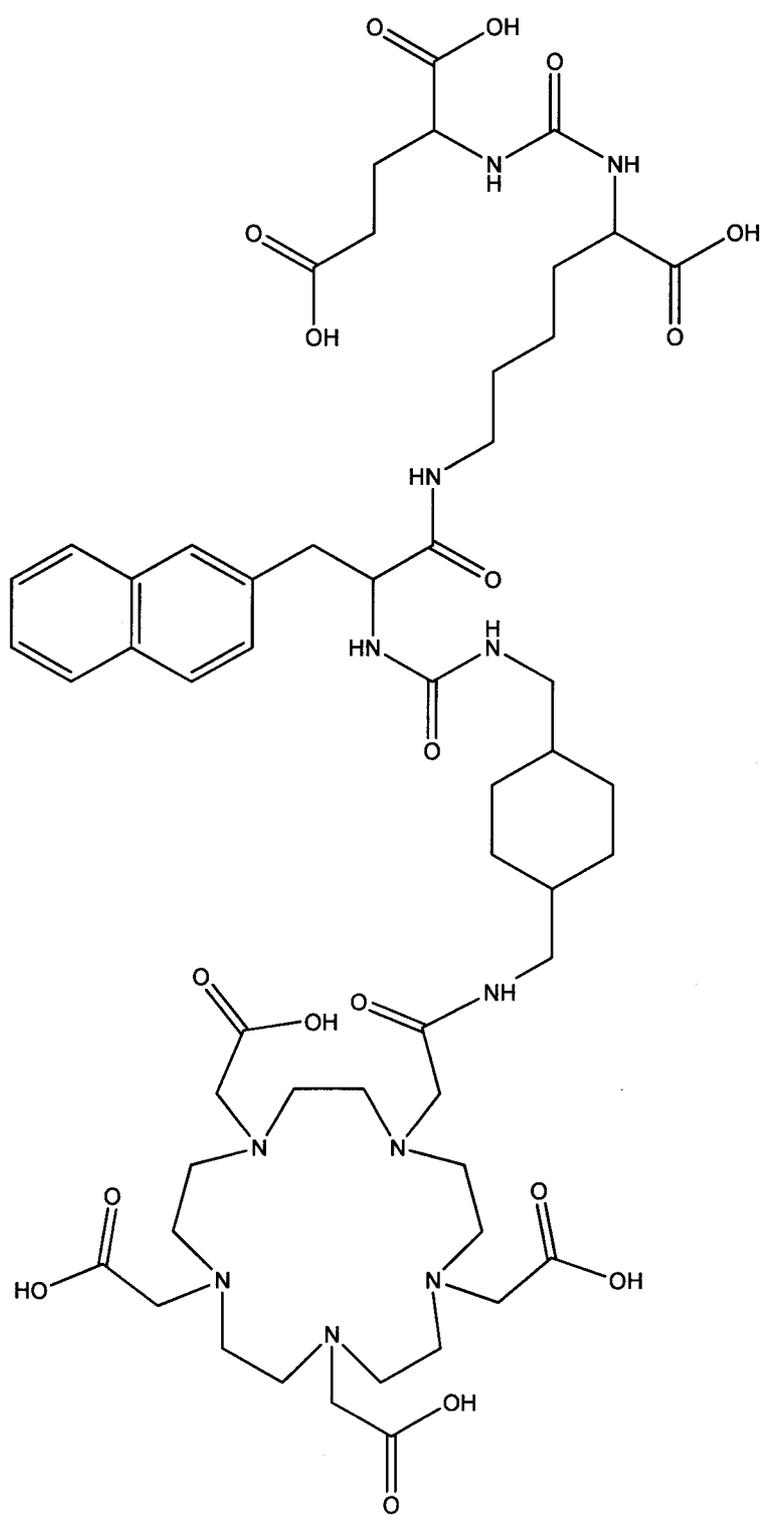
TETPA-PSMA-415



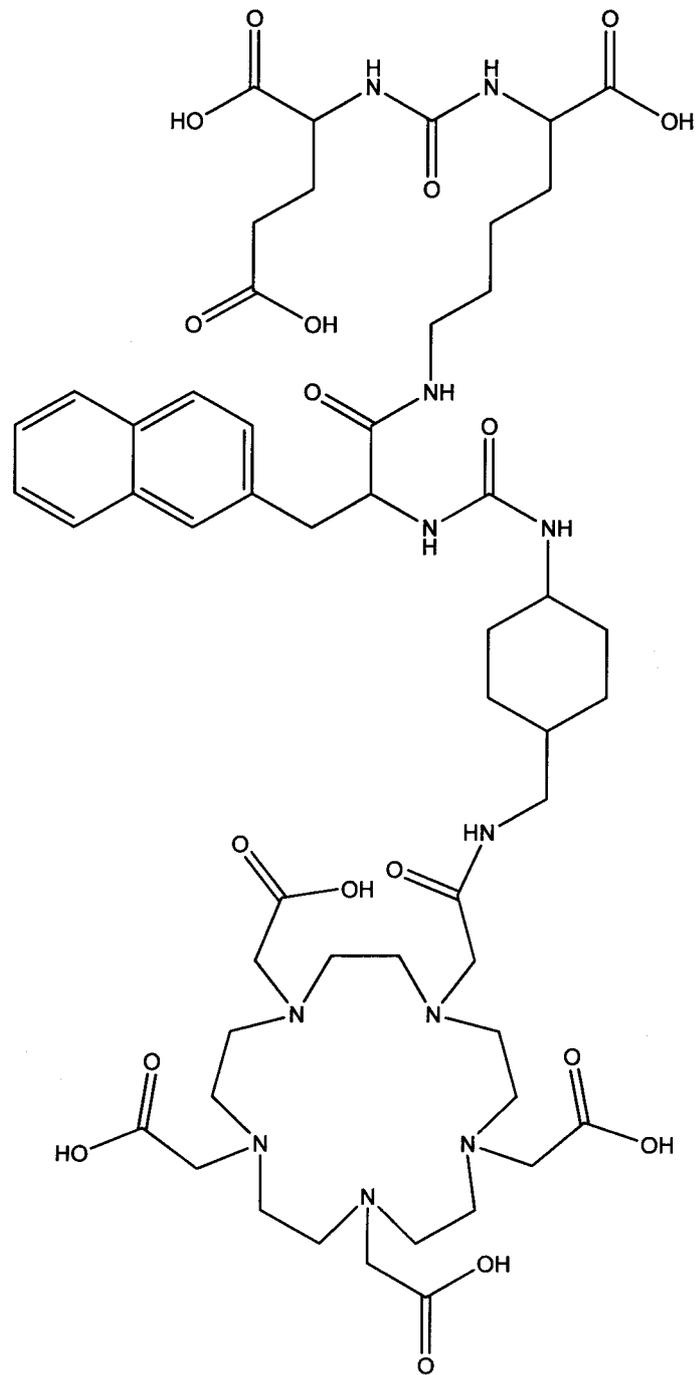
HEHA-PSMA-1201



HEHA-PSMA-415



PEPA-PSMA-1201

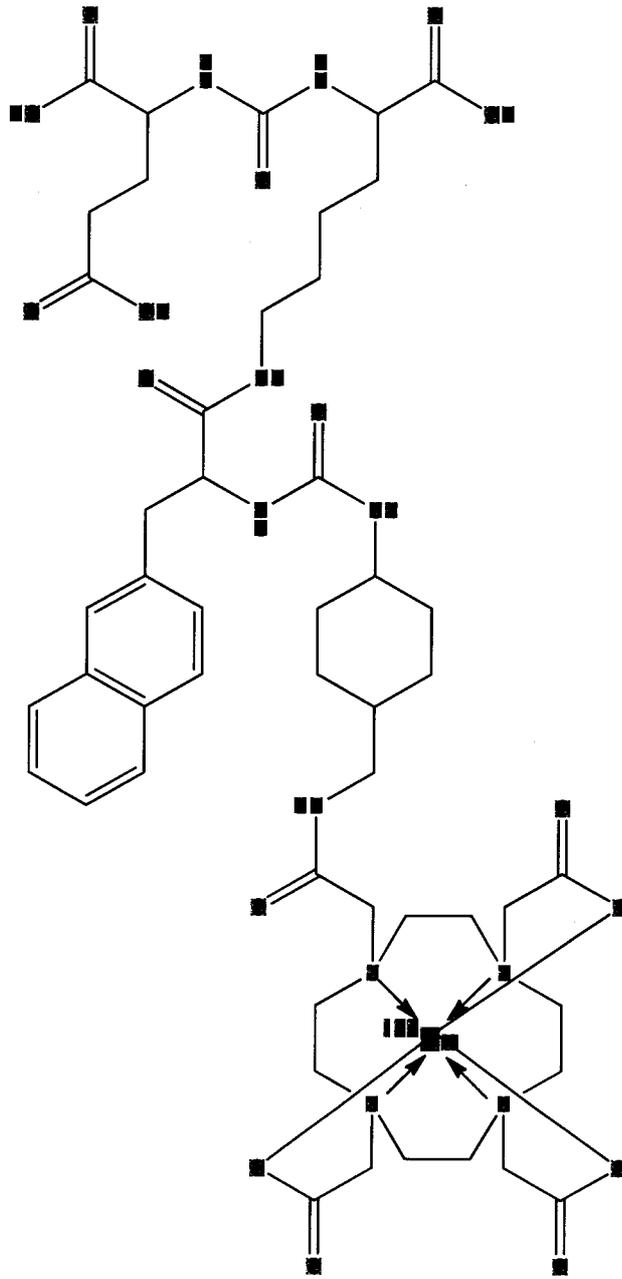


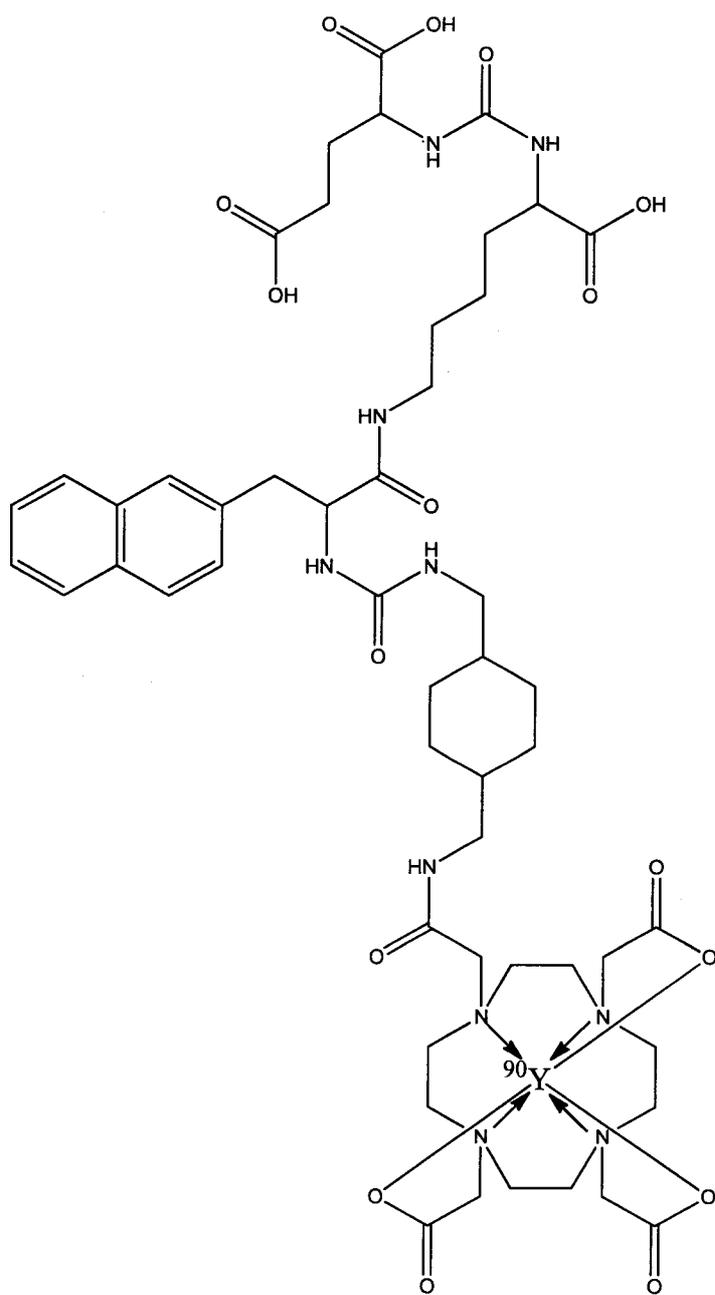
PEPA-PSMA-415

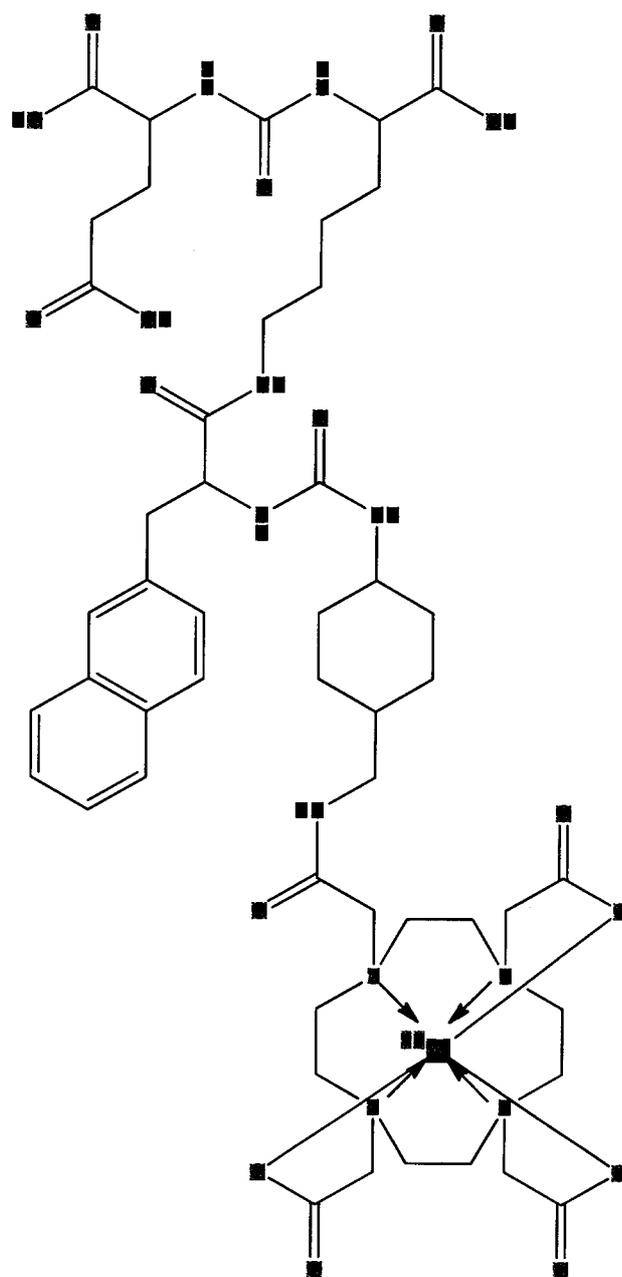
выбираются, предпочтительно, в зависимости от требуемых характеристик по выходу реакции комплексообразования, скорости реакции комплексообразования, устойчивости образованного комплекса I-Me соединения структуры I по одному из пп.1-2 с радионуклидами металлов по п.5, и где фрагмент R и Me имеют следующие значения:

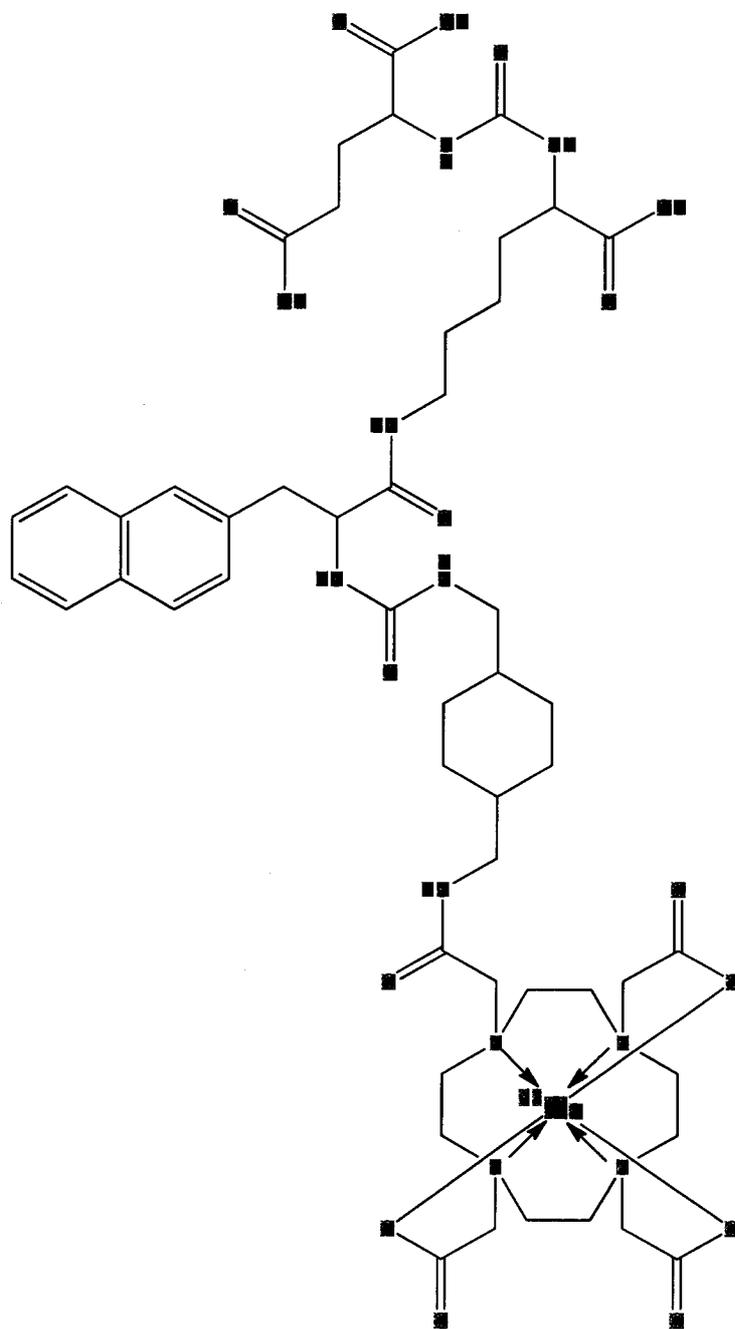
фрагмент R:	радионуклиды Me:
(-DOTA); (-DOTAGA); (-PCTA); (-охо-DO3A);	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
(-HBED-CC); (-DTPA); (-CHX-DTPA)	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
(-NOTA); (-NODAGA); (-TRAP-H); (-TRAP-Pr); (-NOPO)	^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga
(-TETA); (-TETPA); (- HEHA); (-PEPA); (- DFO); (-macropa)	^{89}Zr , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{90}Nb , ^{111}In , ^{135}Sm , ^{159}Gd , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{213}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th .
(-S-acetyl-MAG3); (-S-acetyl-MAS3); (-HYNIC)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re , ^{188}Re

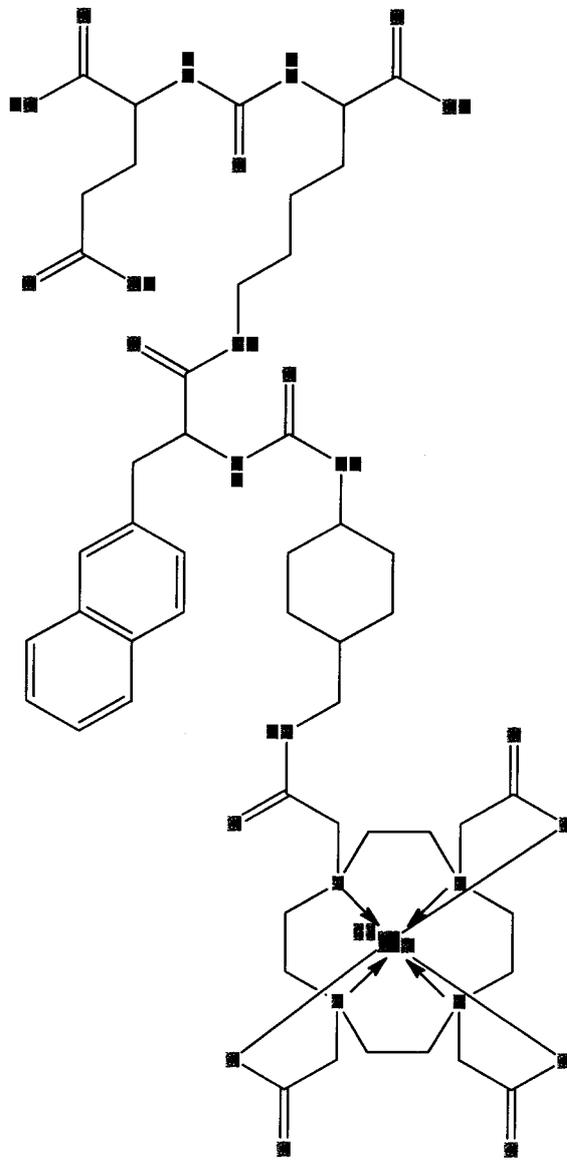
7. Комплексное соединение структуры I-Me по п.4, отличающееся тем, что выбрано из следующих соединений:

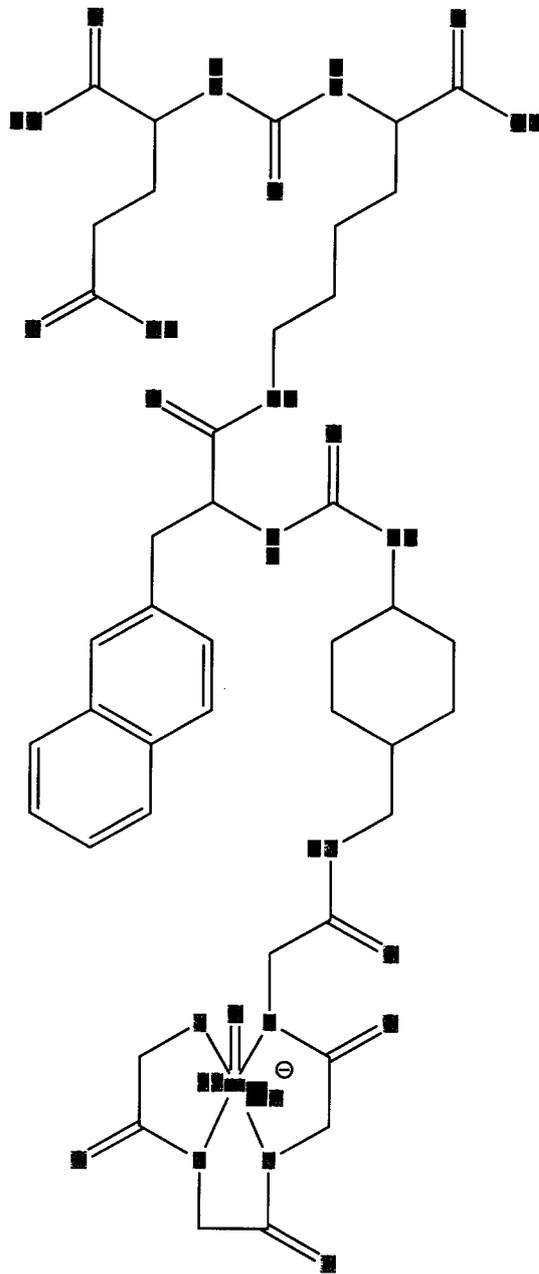
 ^{177}Lu -DOTA-PSMA-415

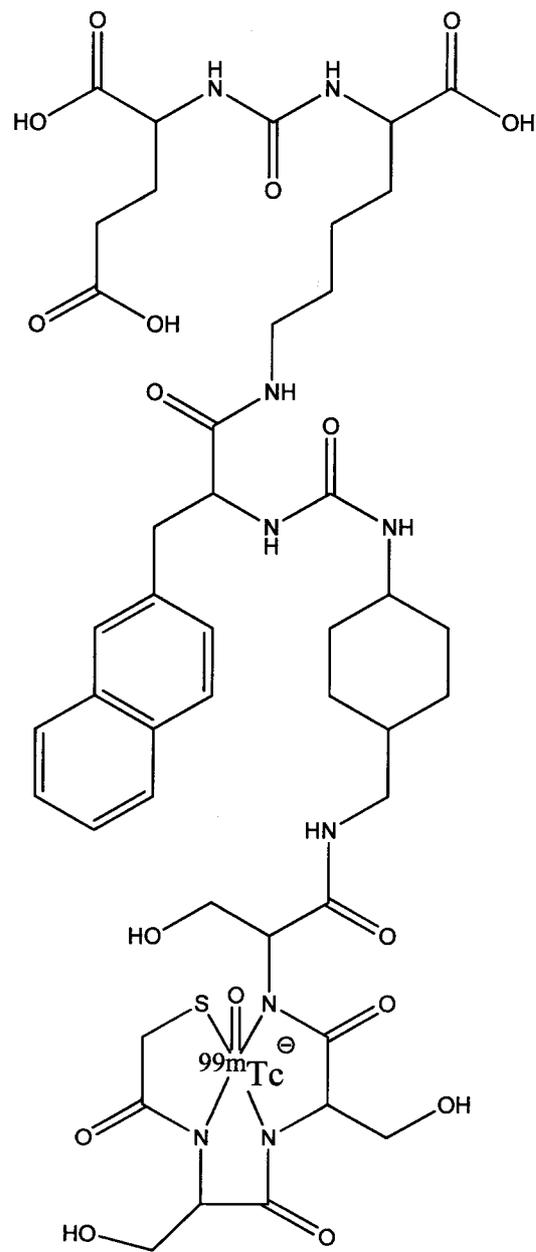
 ^{90}Y -DOTA-PSMA-1201

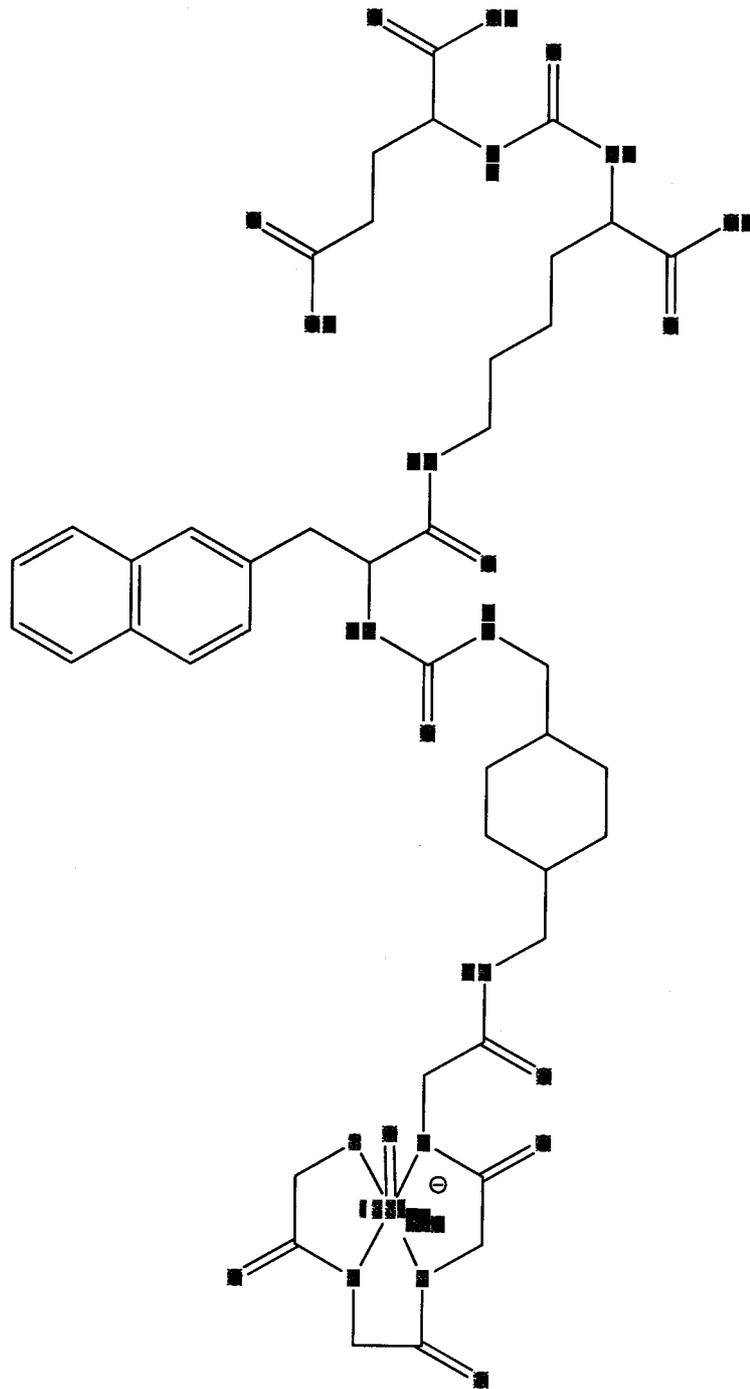
 ^{90}Y -DOTA-PSMA-415

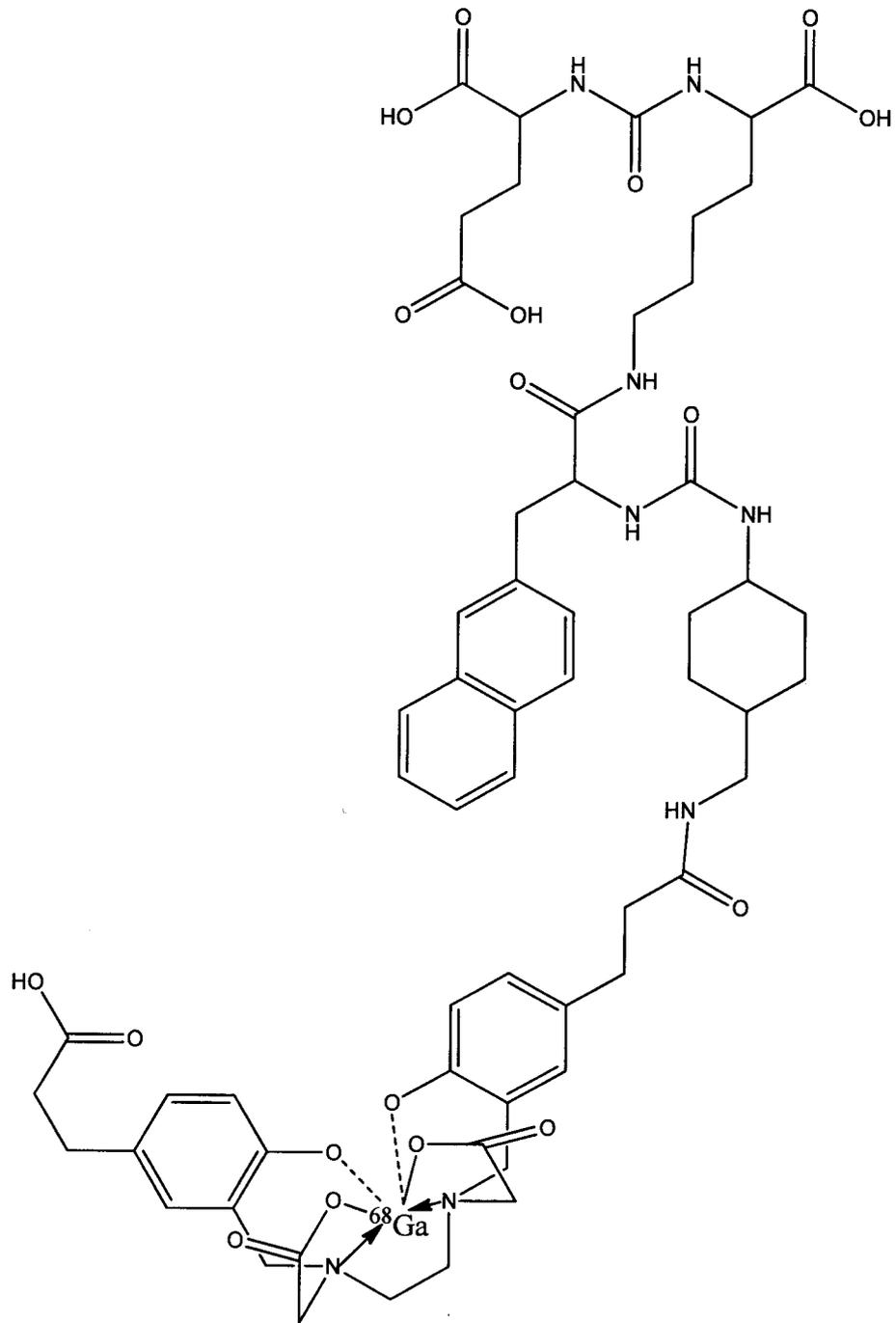
 ^{68}Ga -DOTA-PSMA-1201

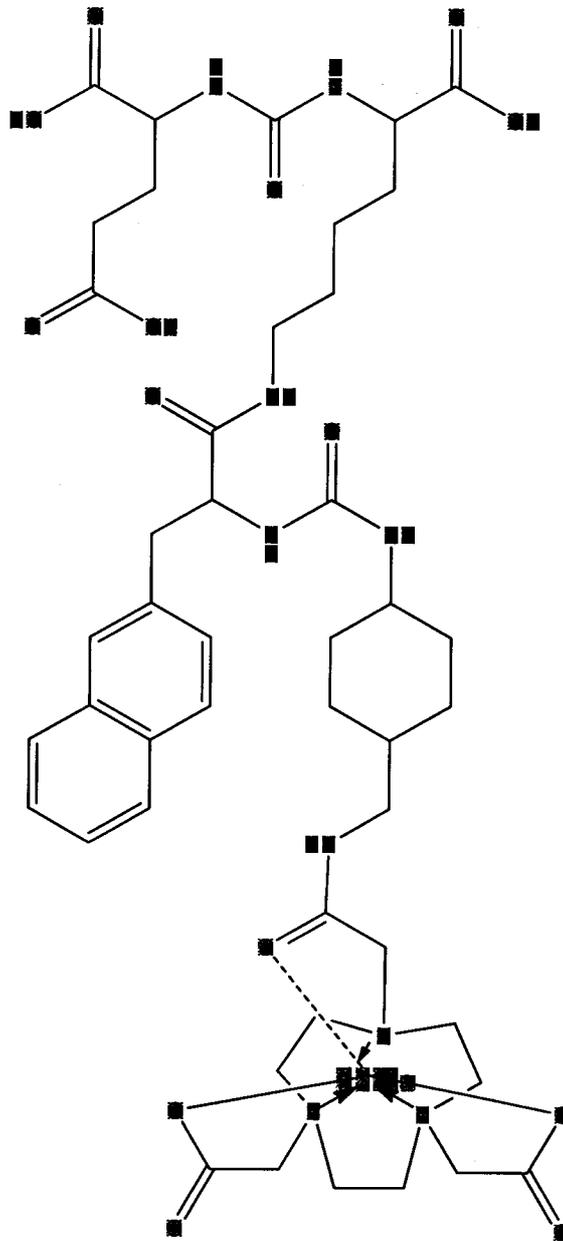
 ^{68}Ga -DOTA-PSMA-415

 ^{99m}Tc -MAG3-PSMA-415

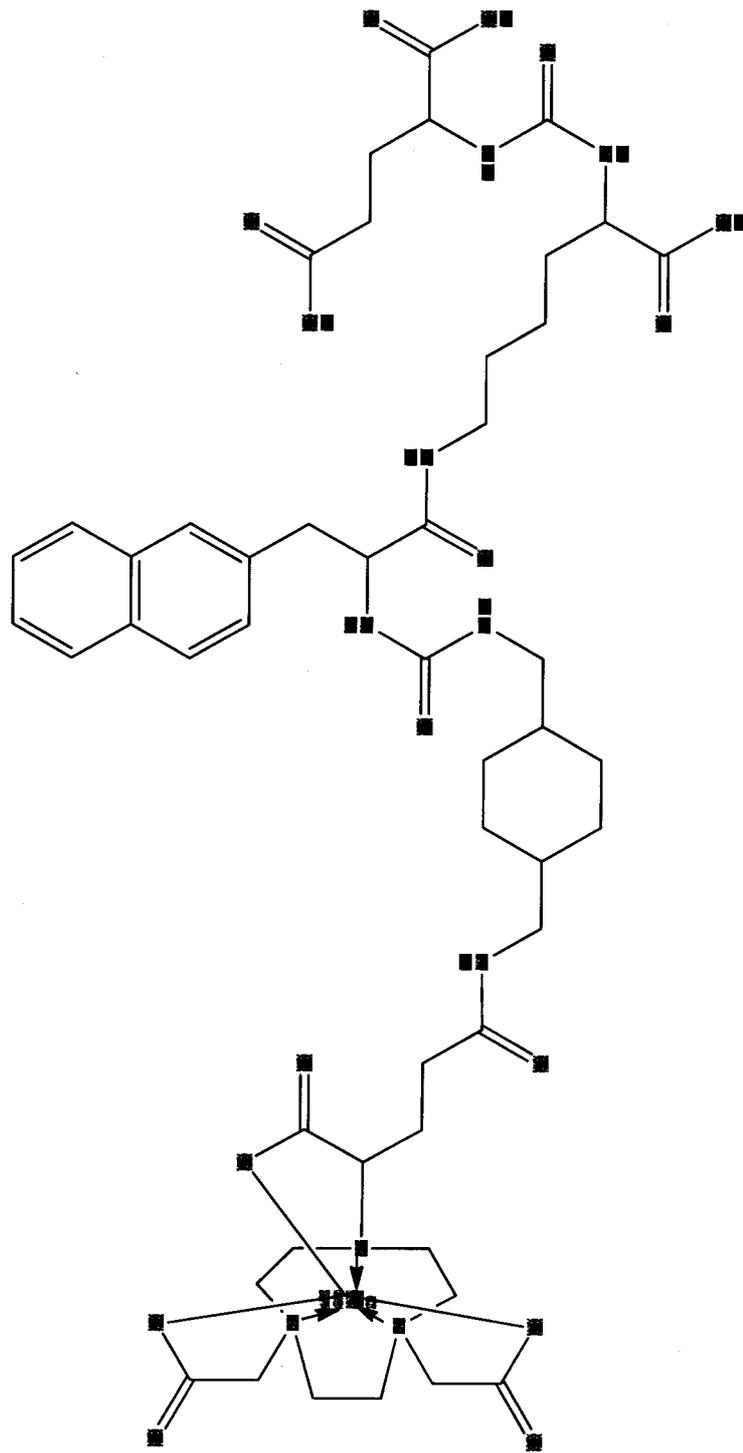
 ^{99m}Tc -MAS3-PSMA-415

 ^{188}Re -MAG3-PSMA-1201

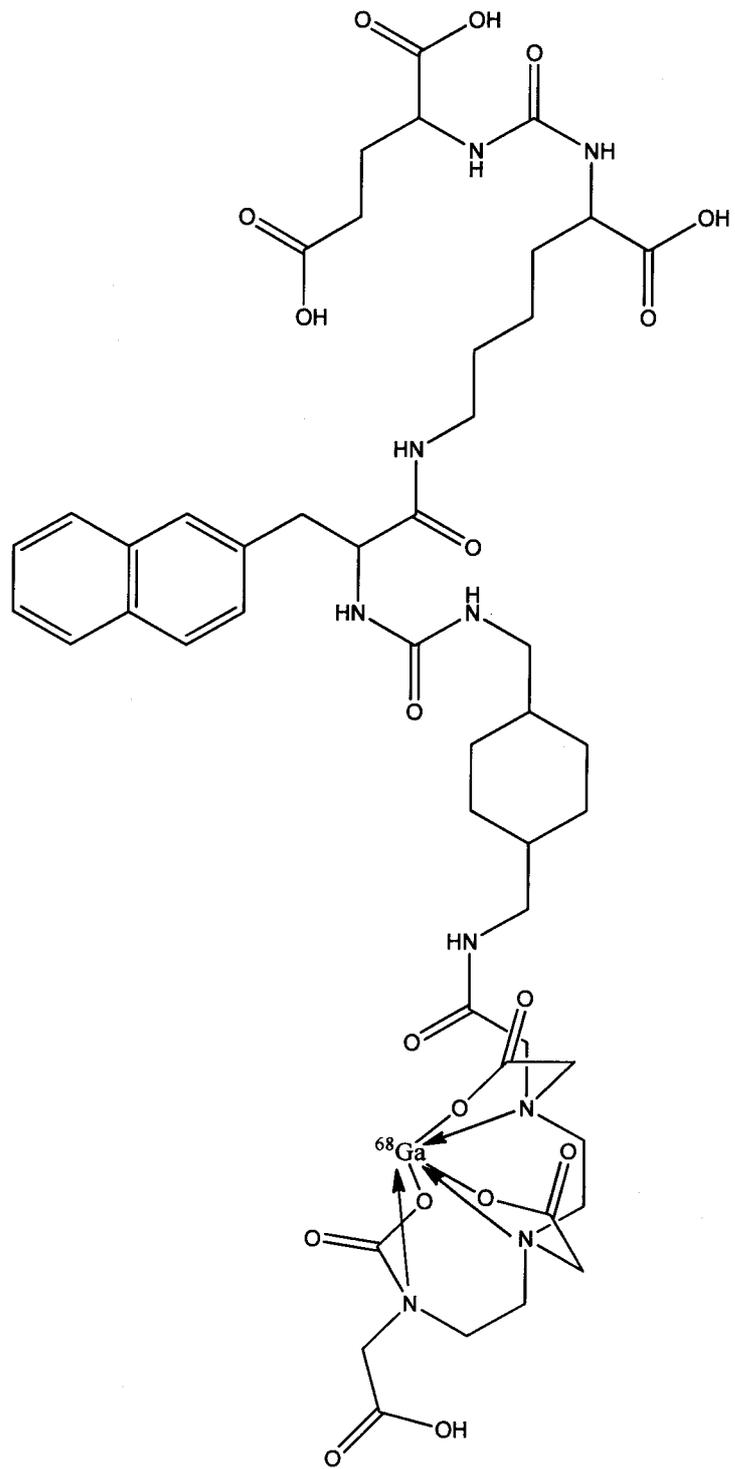
 ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA-415

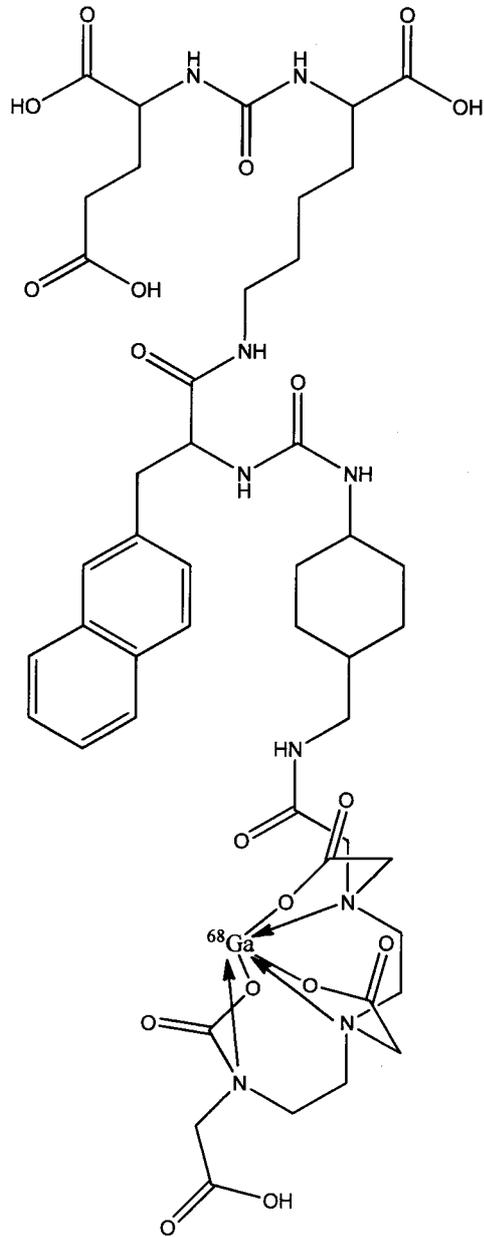


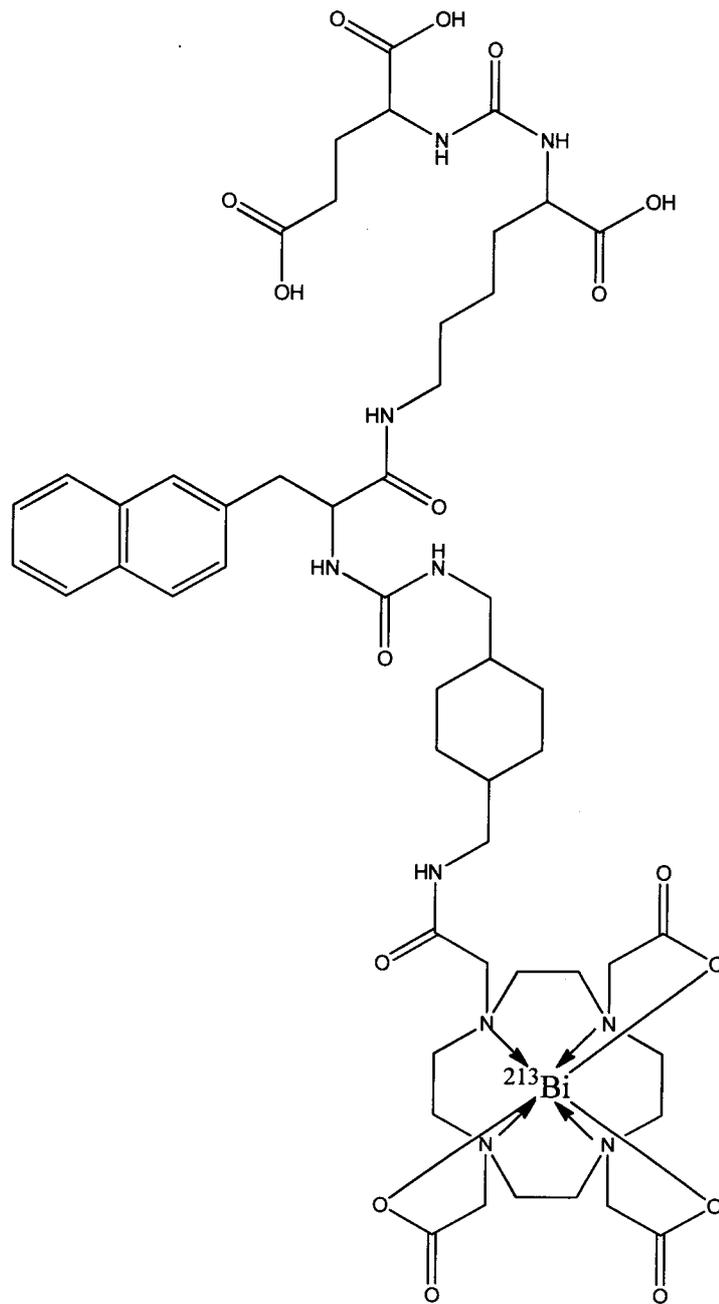
^{68}Ga -NOTA-PSMA-415



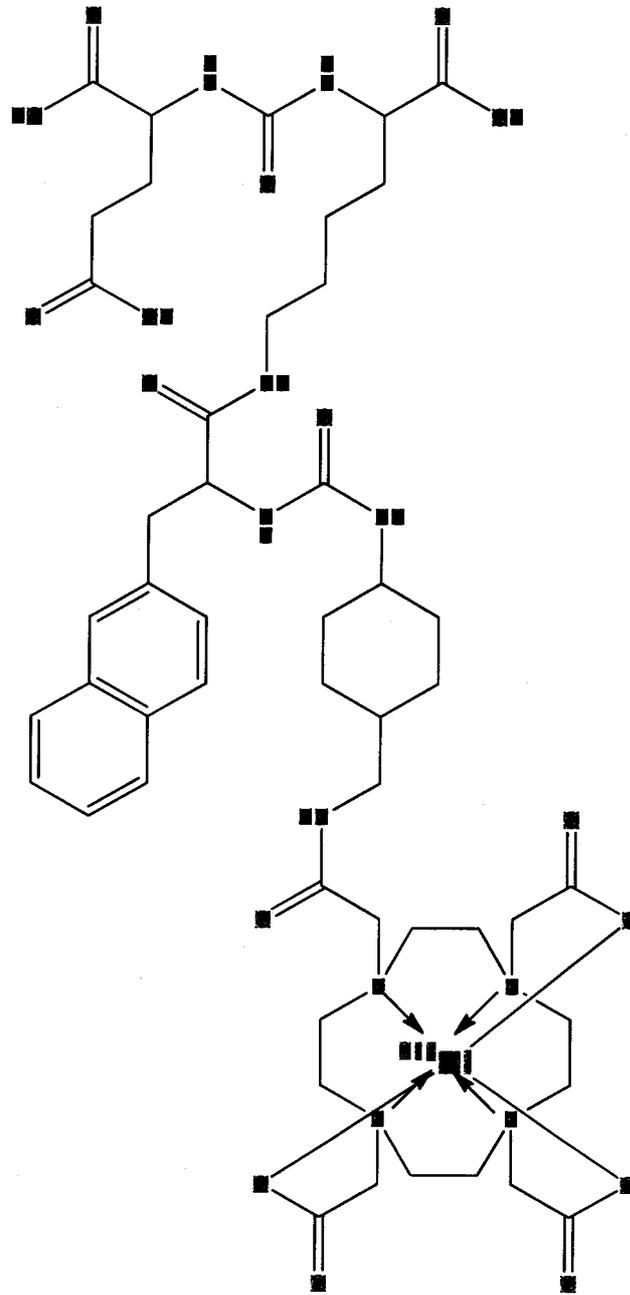
^{68}Ga -NODAGA-PSMA-1201

 ^{68}Ga -DTPA-PSMA-1201

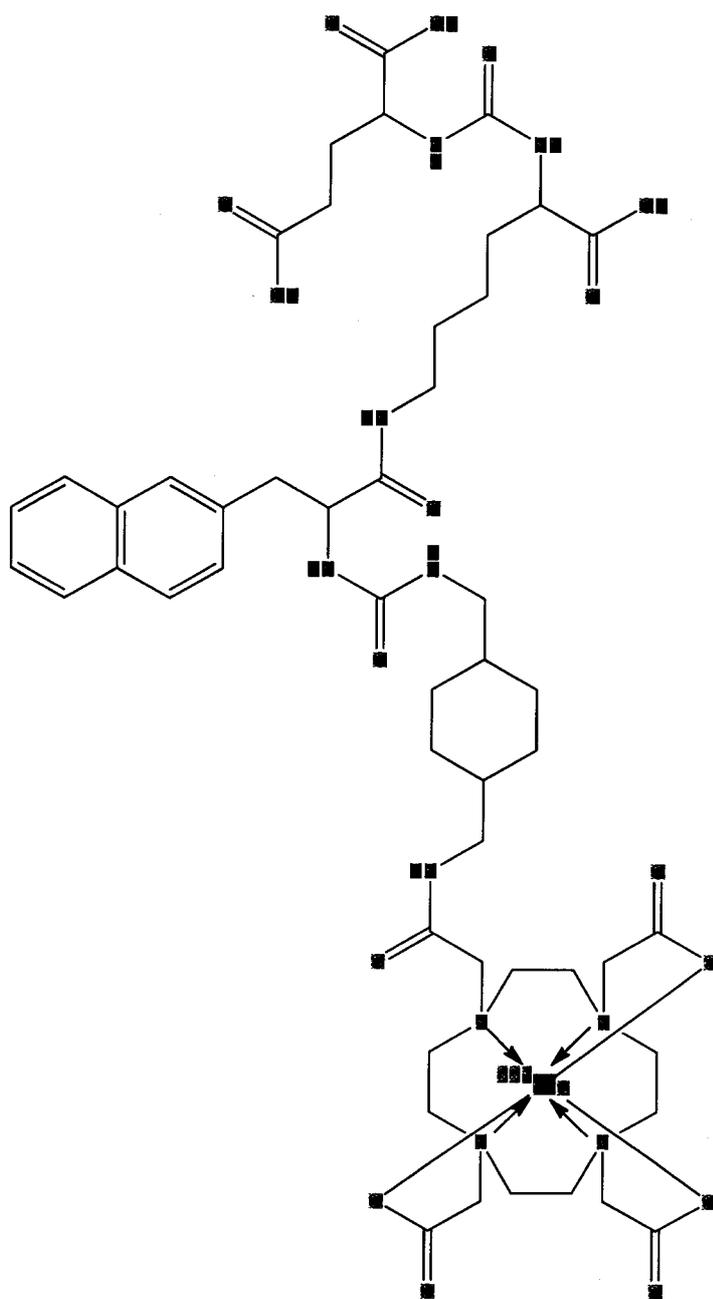
 ^{68}Ga -DTPA-PSMA-415



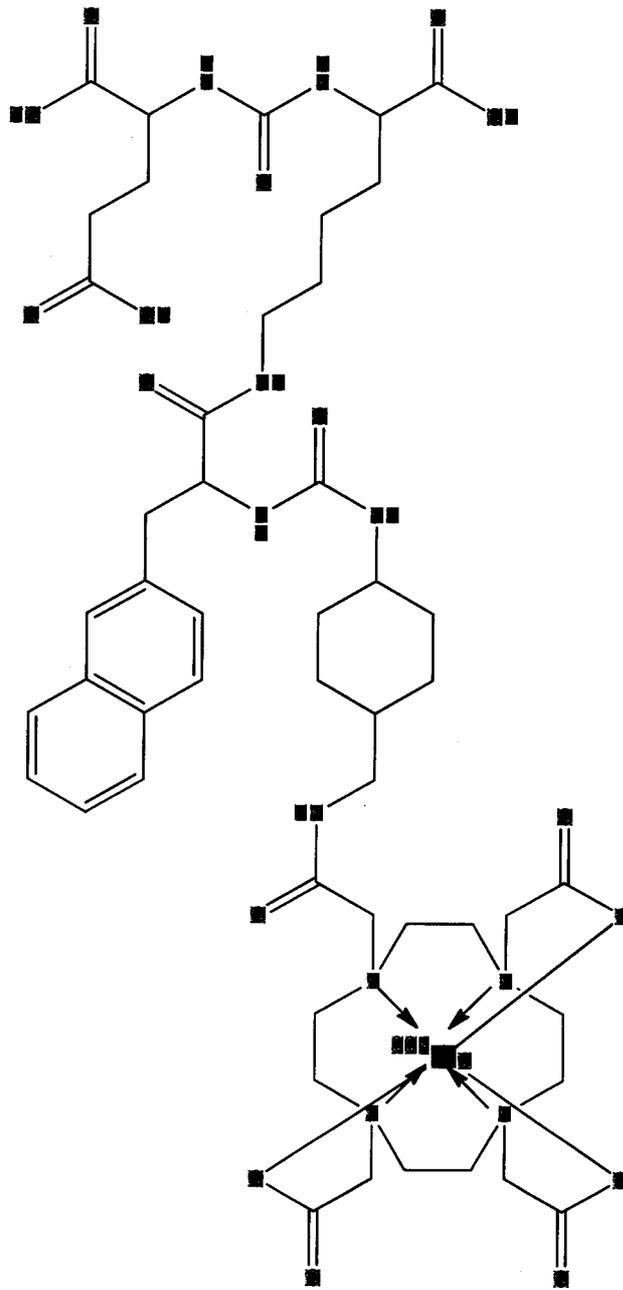
^{213}Bi -DOTA-PSMA-1201



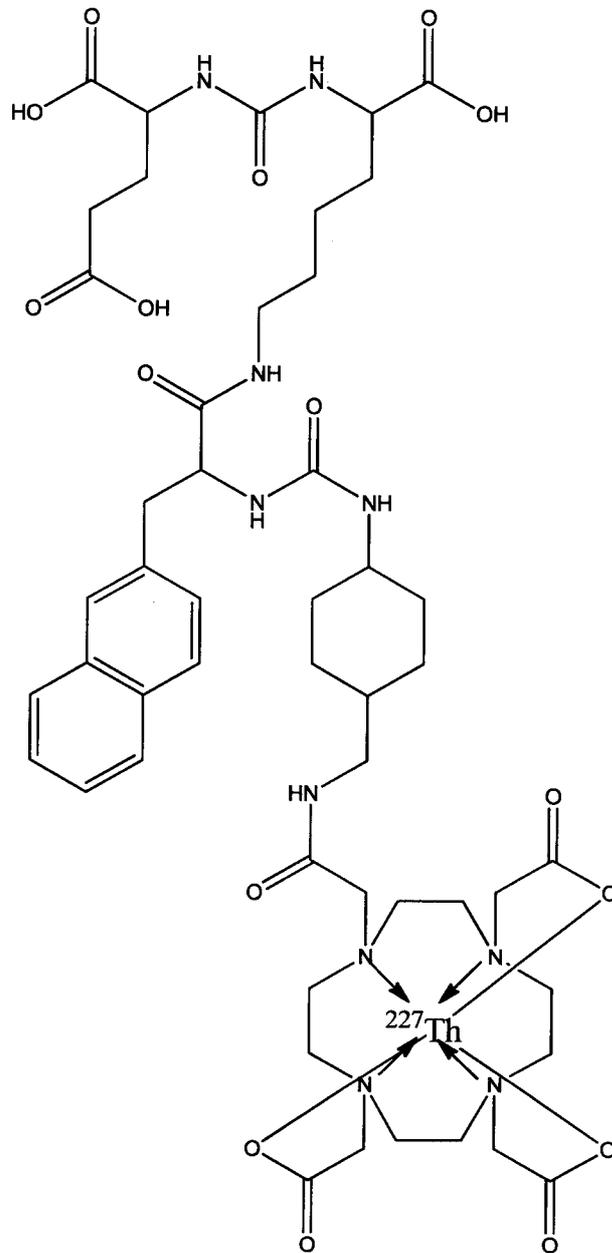
^{213}Bi -DOTA-PSMA-415

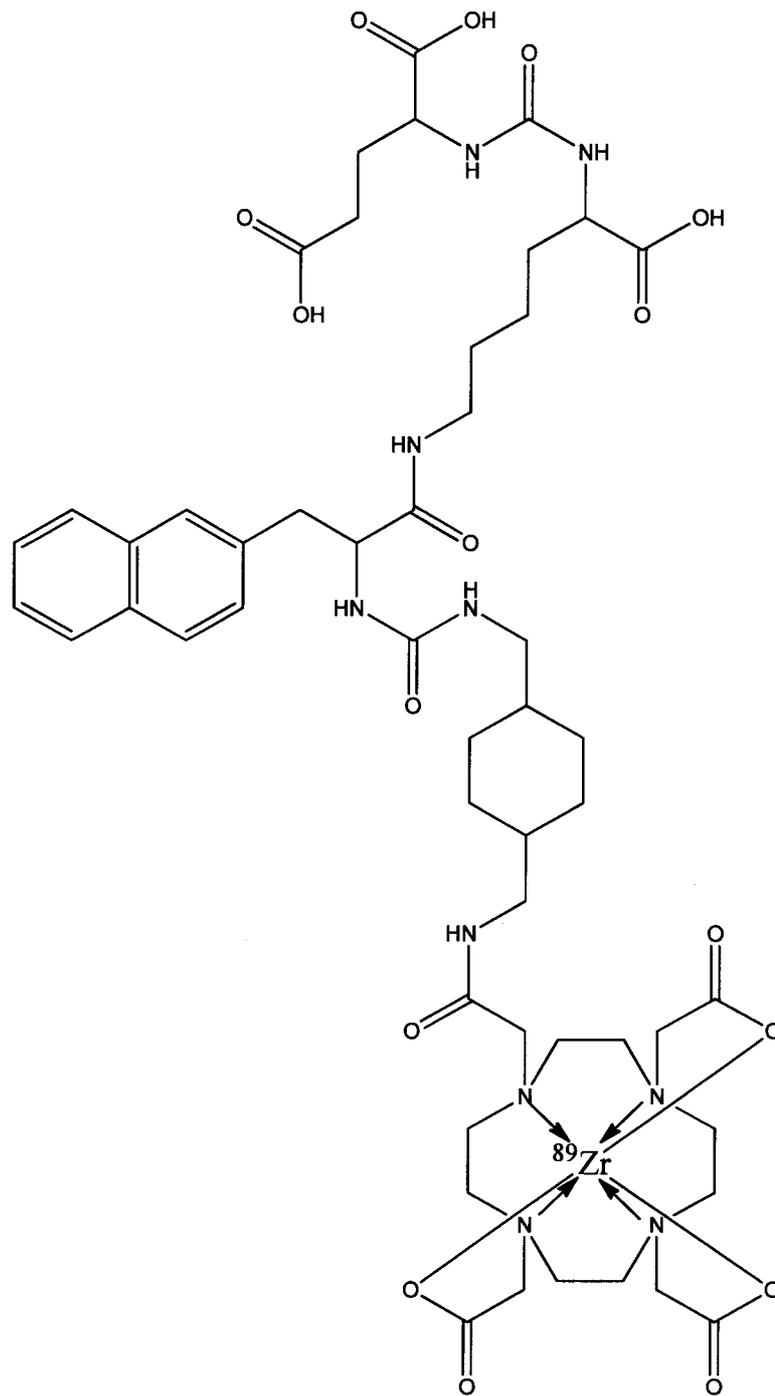


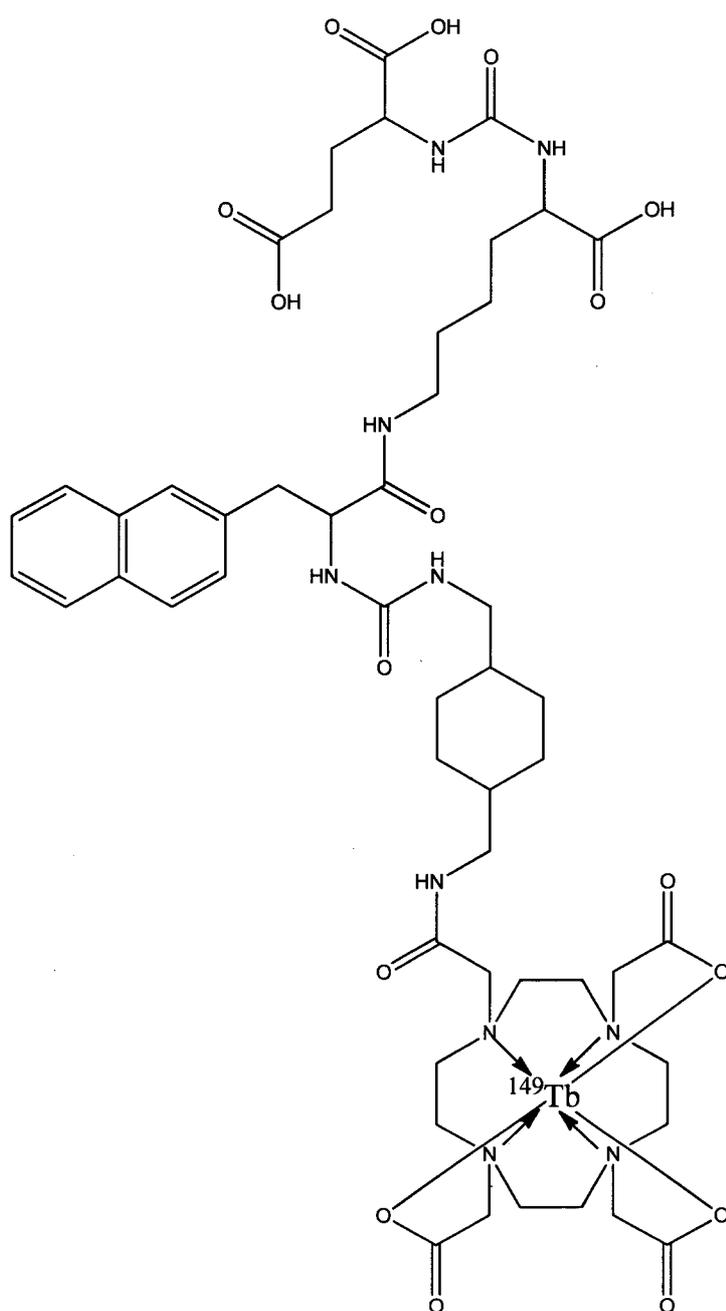
^{225}Ac -DOTA-PSMA-1201

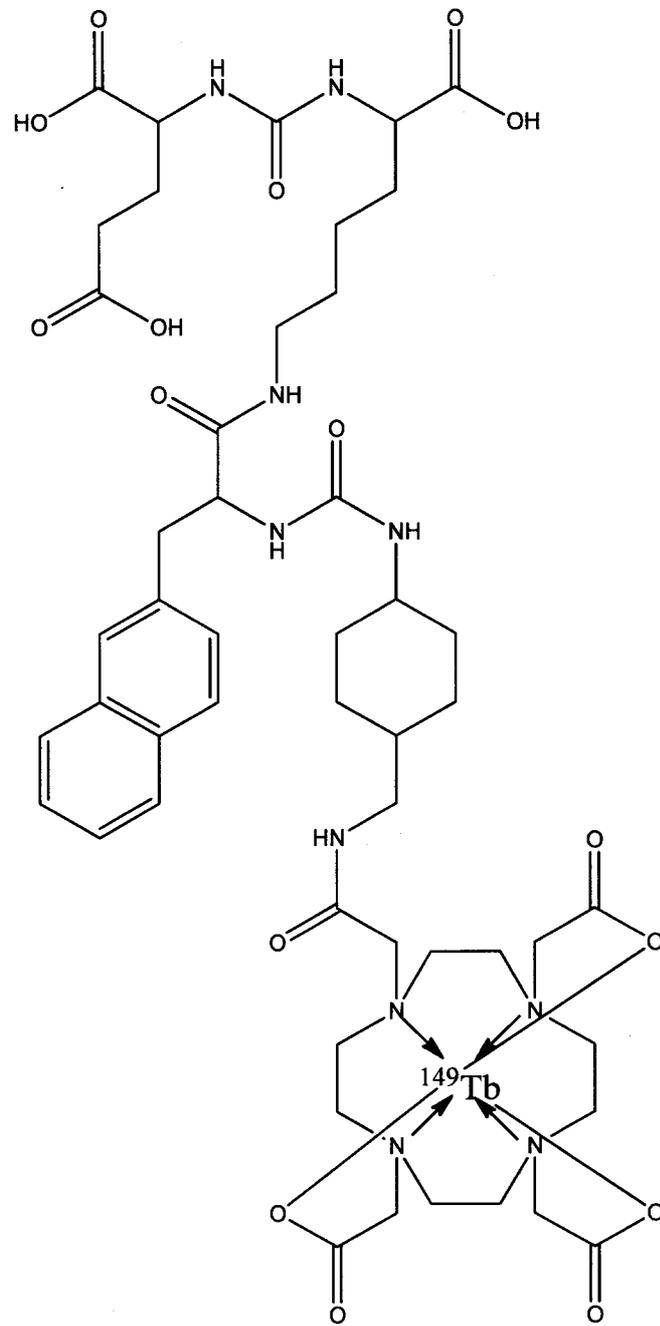


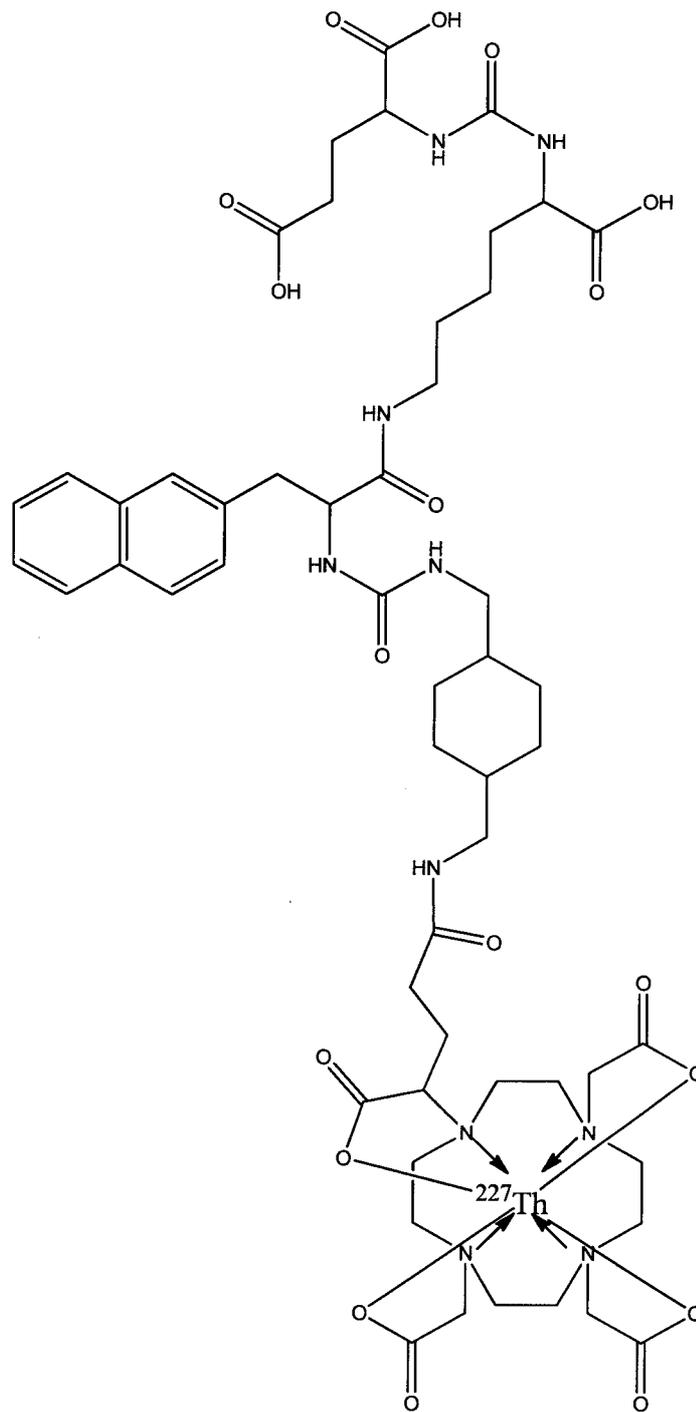
^{225}Ac -DOTA-PSMA-415

 ^{227}Th -DOTA-PSMA-415

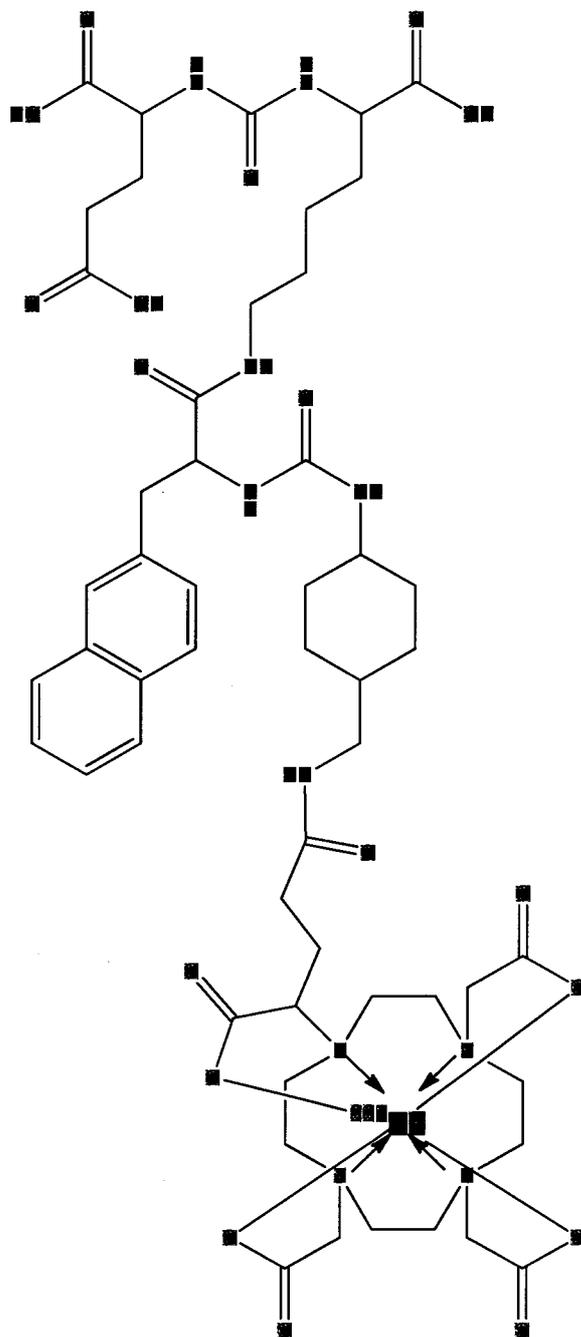
 ^{89}Zr -DOTA-PSMA-1201

 ^{149}Tb -DOTA-PSMA-1201

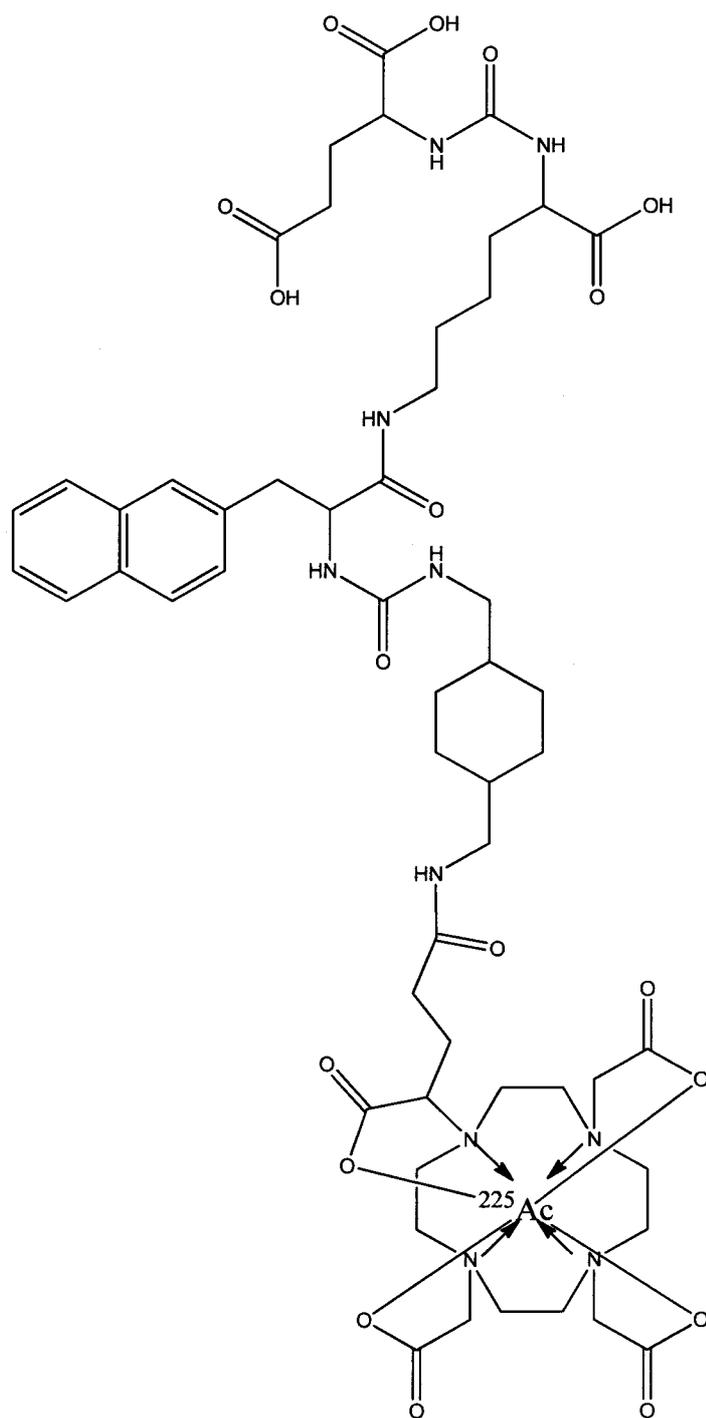
 ^{149}Tb -DOTA-PSMA-415



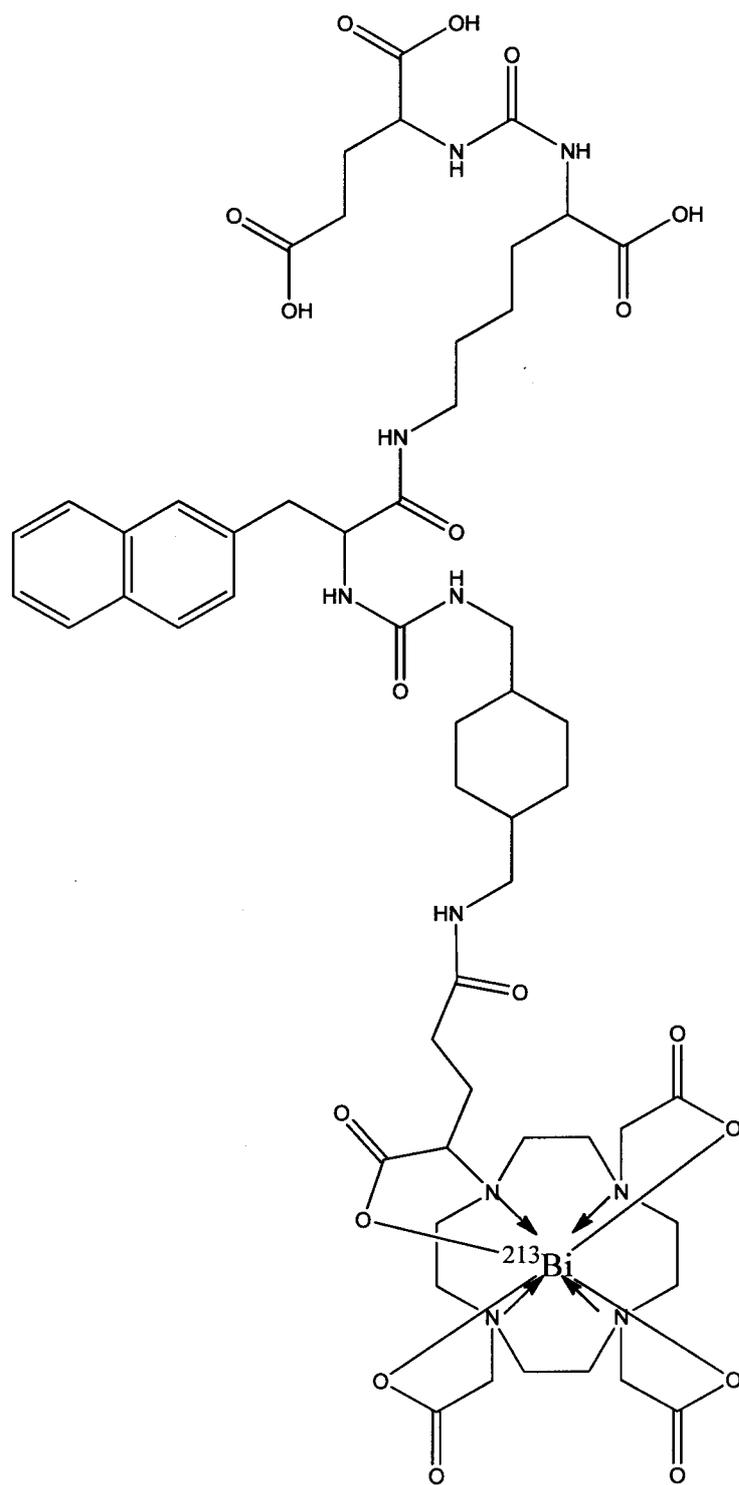
^{227}Th -DOTAGA-PSMA-1201

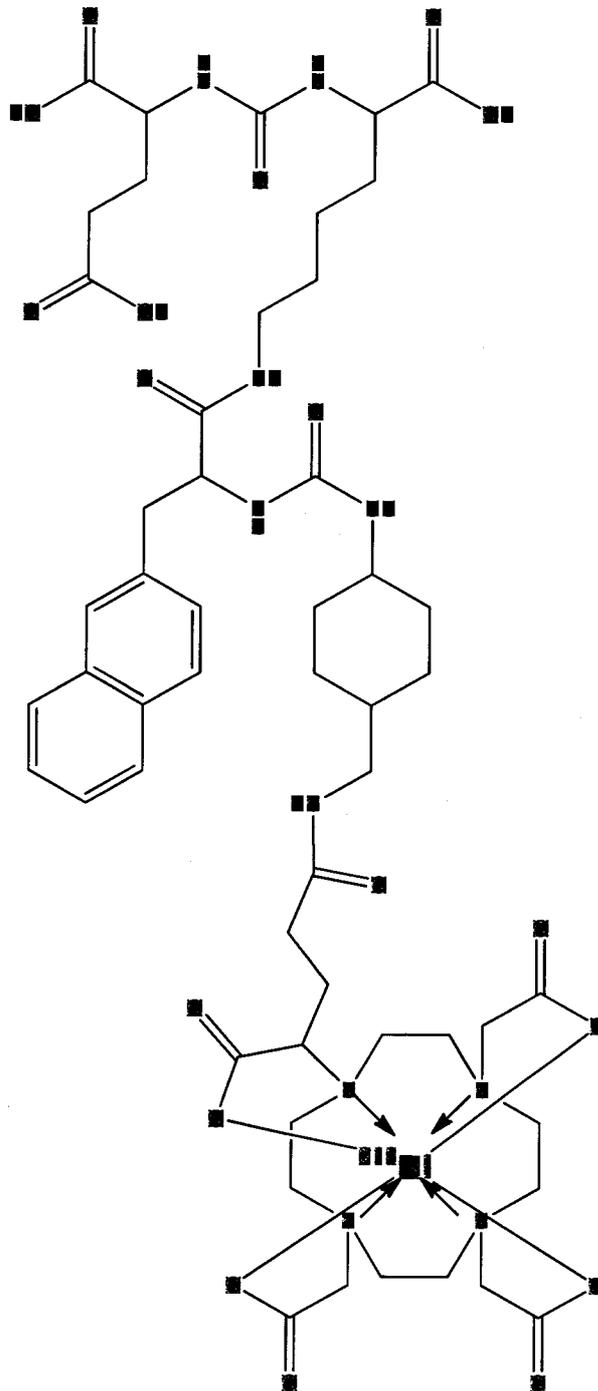


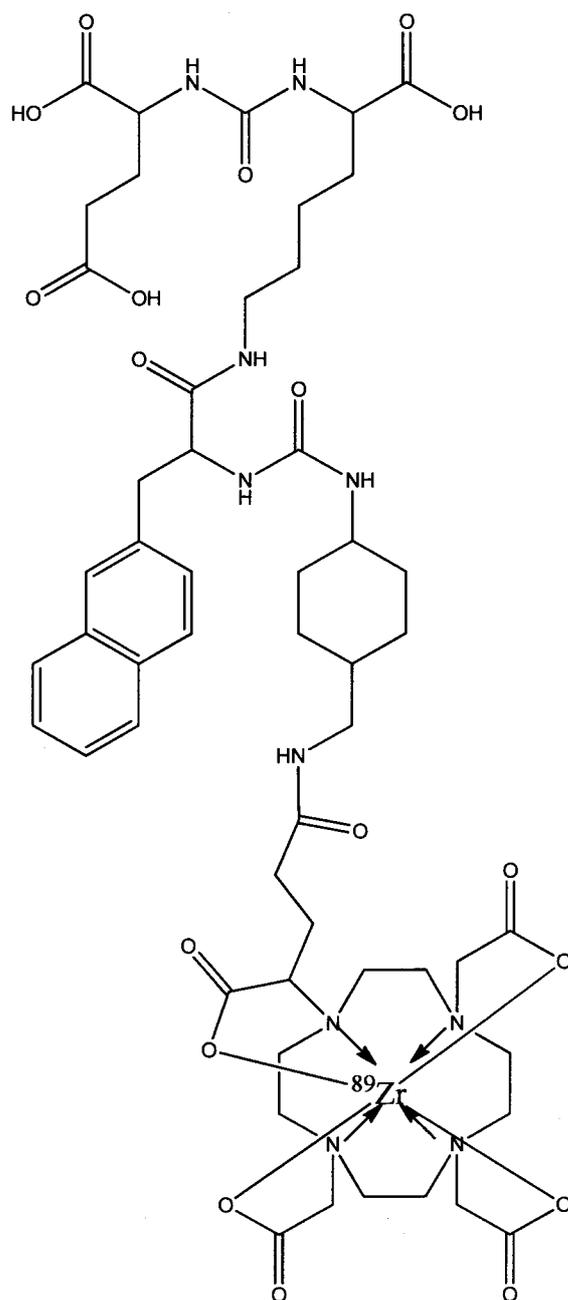
^{227}Th -DOTAGA-PSMA-415

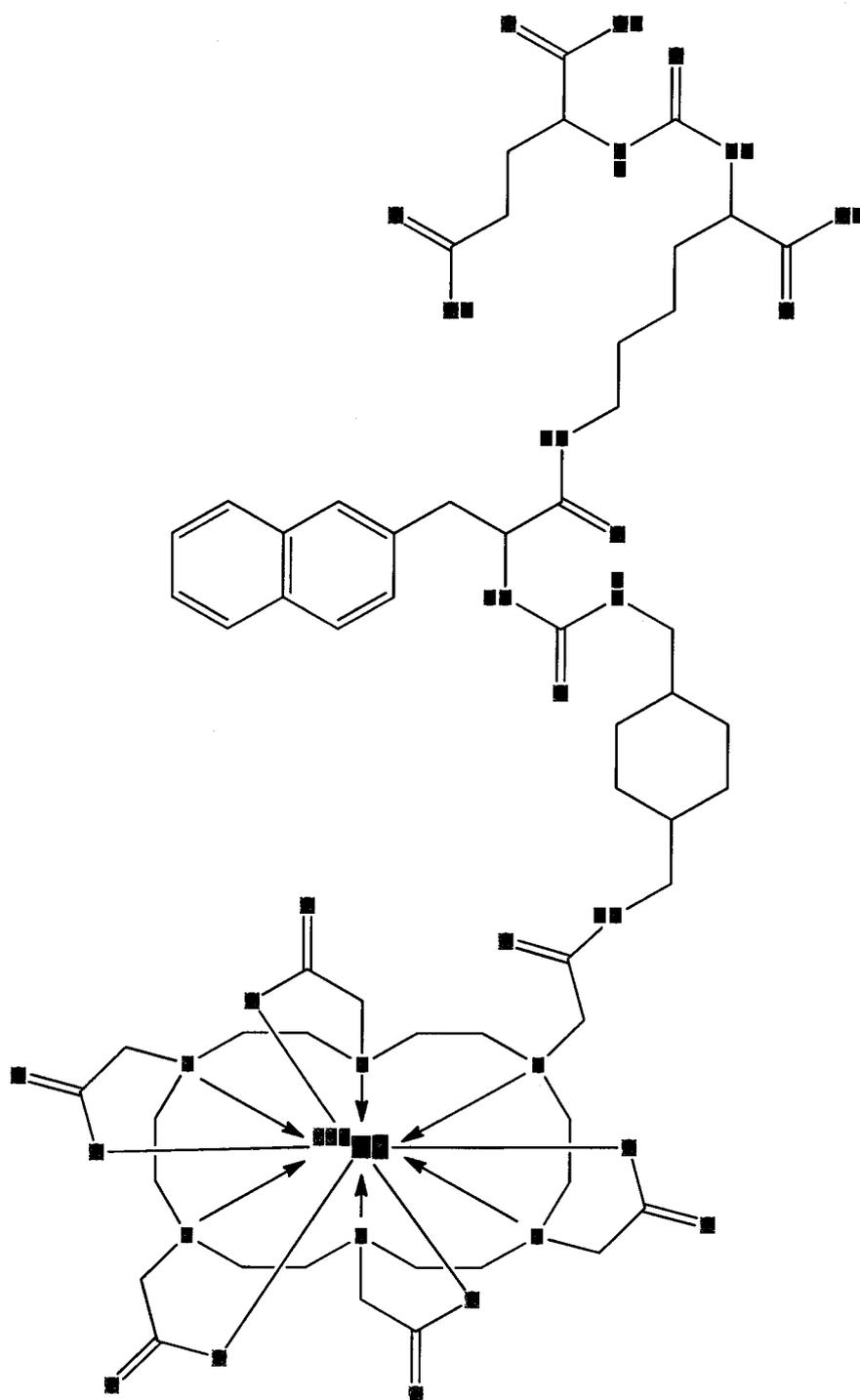


^{225}Ac -DOTAGA-PSMA-1201

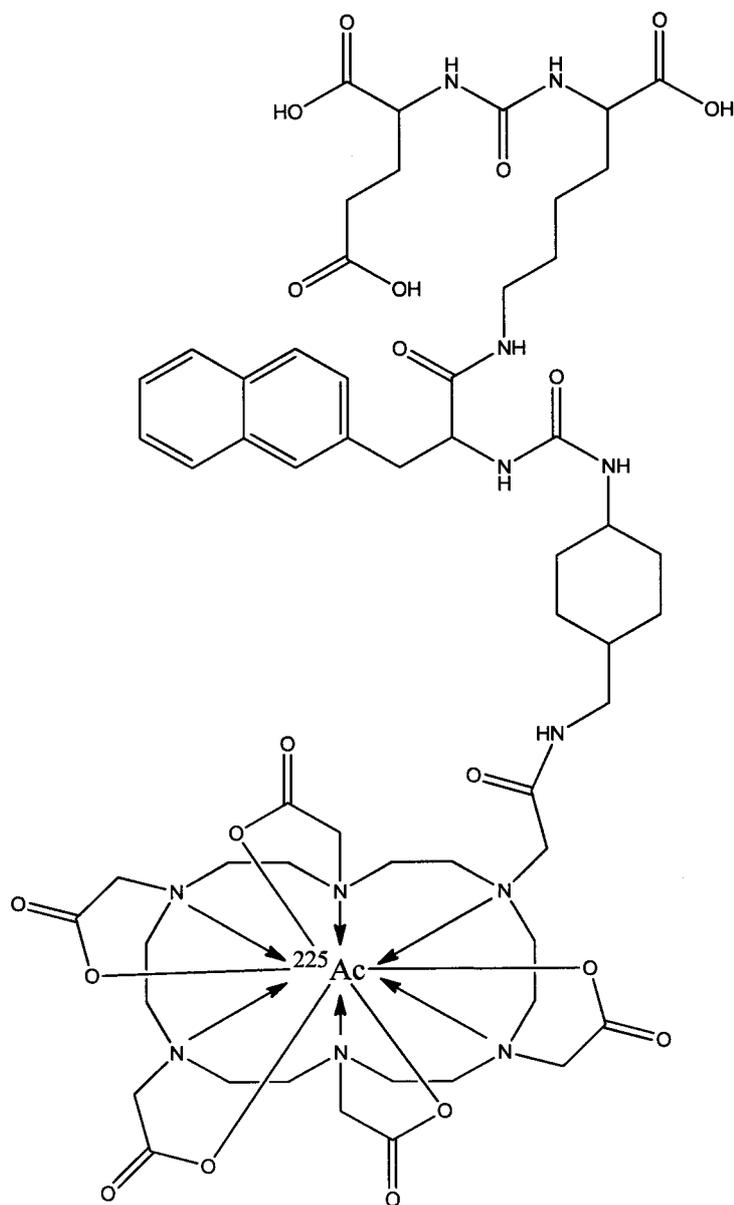
 ^{213}Bi -DOTAGA-PSMA-1201

 ^{213}Bi -DOTAGA-PSMA-415

 ^{89}Zr -DOTAGA-PSMA-415



^{227}Th -HEHA-PSMA-1201



^{225}Ac -HEHA-PSMA-415

8. Применение комплексного соединения общей структуры I-Ме по одному из пп.4-7 для получения радиофармацевтических лекарственных средств.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202100204**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 51/04, C07C 275/24, 323/59, C07D 213/77, 255/02, 257/02, 273/00, 195/15, C07F 1/08, 3/00, 5/00, 7/00, 7/24, 9/00, 9/547, 9/94, 13/00, 15/02, 15/06, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2015/055318 A1 (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM et al.) 23.04.2015, реферат, пункты 1-10 формулы, особенно пункт 3, два первых соединения	1-8
Y	WO 2019/115684 A1 (SCIENCONS AS) 20.06.2019, реферат, пункты 1-18 формулы	1-8
Y	WO 2021/013978 A1 (BAYER AS et al.) 28.01.2021, страница 252, пример 29-A, страницы 368-369, пример 40-A, страница 441, примеры 29-A, 40-A, пункты 1-12, 14-21 формулы	1-8
A	RU 2697519 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ИЗВАРИНО ФАРМА") 15.08.2019, реферат, пункты 1-12 формулы	1-8
A	WO 2017/165473 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 28.09.2017, реферат, пункты 1-17 формулы	1-8

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

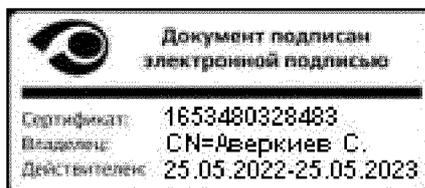
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 20 июня 2022 (20.06.2022)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202100204

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 51/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07C 323/59 (2006.01)
C07D 213/77 (2006.01)
C07D 255/02 (2006.01)
C07D 257/02 (2006.01)
C07D 273/00 (2006.01)
C07D 295/15 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07F 3/00 (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)
C07F 7/24 (2006.01)
C07F 9/00 (2006.01)
C07F 9/547 (2006.01)
C07F 9/94 (2006.01)
C07F 13/00 (2006.01)
C07F 15/02 (2006.01)
C07F 15/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)