

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392202** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.05**

(51) Int. Cl. *A61K 51/10* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.01.31**

---

(54) **МУЛЬТИМЕРНЫЕ ХЕЛАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ТАРГЕТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

---

(31) **21154574.4**

(32) **2021.02.01**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/052170**

(87) **WO 2022/162210 2022.08.04**

(71) Заявитель:

**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE); БАЙЕР АС (NO)**

(72) Изобретатель:

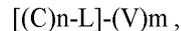
**Брамби Томас (DE), Кутбертсон  
Алан, Индреволь Борд, Рафик Вакас,  
Крогсти Вильде Роко, Крусиани  
Вероник, Кристиан Александер (NO)**

(74) Представитель:

**Квашнин В.П. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)



где С представляет собой хелатор и  $n > 1$ , L представляет собой мультифункциональный линкерный фрагмент, содержащий множество функциональных групп для ковалентного присоединения хелатора, такой как основная цепь, содержащая полиамин или поликислоту, или полимер, содержащий аминокислоту, с боковыми цепями с фрагментами амина, тиола или карбоновой кислоты, такими как лизин, цистеин или глутаминовая кислота, и V представляет собой ткань-нацеливающий фрагмент, где  $m = 1-5$  с преимущественным связыванием посредством связывающего фрагмента либо с мультифункциональным линкерным фрагментом L, либо непосредственно с фрагментом хелатора С, и его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

**A1**

**202392202**

**202392202**

**A1**

## **МУЛЬТИМЕРНЫЕ ХЕЛАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ТАРГЕТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

### **ОПИСАНИЕ**

Настоящее изобретение относится к новым хелатирующим агентам для излучающих альфа-частицы радионуклидов, как описано и определено в настоящем документе, способам получения указанных соединений, промежуточным соединениям, полезным для получения указанных соединений, фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и применению указанных соединений для получения фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпластических или неопластических нарушений, в качестве единственного агента или в комбинации с другими активными ингредиентами.

#### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Специфическое уничтожение клеток может иметь важное значение для успешного лечения различных заболеваний у млекопитающих. Типичными примерами этого являются лечение злокачественных заболеваний, таких как саркомы и карциномы. Однако селективная элиминация определенных типов клеток также может играть ключевую роль в лечении других заболеваний, особенно гиперпластических и неопластических заболеваний.

Наиболее распространенными способами селективного лечения в настоящее время являются хирургия, химиотерапия и дистанционное лучевое облучение. Однако нацеленная радионуклидная терапия является многообещающей и развивающейся областью с потенциалом доставки высокоцитотоксического излучения специфически к типам клеток, связанным с заболеванием. В наиболее распространенных формах радиофармацевтических препаратов, разрешенных в настоящее время для применения у людей, используются бета- и/или гамма-излучающие радионуклиды. Однако существует некоторый интерес к использованию излучающих альфа-частицы радионуклидов в терапии из-за их потенциала для более специфического уничтожения клеток. Диапазон излучения типичных излучателей альфа-частиц в физиологических условиях обычно составляет менее 100 микрометров, что эквивалентно всего нескольким диаметрам клеток. Это делает эти источники хорошо подходящими для лечения опухолей, в том числе

микрометастазов, потому что они имеют диапазон для достижения соседних клеток в опухоли, но если они хорошо нацелены, то небольшая часть излучаемой энергии пройдет за пределы клеток-мишеней. Таким образом, не каждая клетка должна быть мишенью, но повреждение окружающей здоровой ткани может быть сведено к минимуму (см. Feinendegen et al., *Radiat Res* 148:195-201 (1997)). Напротив, бета-частица имеет диапазон 1 мм или более в воде (см. Wilbur, *Antibody Immunocon Radiopharm* 4: 85-96 (1991)).

Энергия излучения альфа-частиц высока по сравнению с энергией, переносимой бета-частицами, гамма-лучами и рентгеновскими лучами, и обычно составляет 5-8 МэВ, или в 5-10 раз больше энергии бета-частиц и в 20 и более раз больше энергии гамма-луча. Таким образом, это выделение большого количества энергии на очень коротком расстоянии дает  $\alpha$ -излучению исключительно высокую линейную передачу энергии (LET), высокую относительную биологическую эффективность (RBE) и низкий коэффициент обогащения кислородом (OER) по сравнению с гамма- и бета-излучением (см. Hall, «*Radiobiology for the radiologist*», Fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, USA, 2000). Это объясняет исключительную цитотоксичность альфа-излучающих радионуклидов, а также предъявляет жесткие требования к биологическому нацеливанию таких изотопов, а также к уровню контроля и изучения распределения излучающих альфа-частицы радионуклидов, что необходимо во избежание неприемлемых побочных эффектов.

Несколько излучателей альфа-частиц, таких как тербий-149 ( $^{149}\text{Tb}$ ), аstat-211 ( $^{211}\text{At}$ ), висмут-212 ( $^{212}\text{Bi}$ ), висмут-213 ( $^{213}\text{Bi}$ ), актиний-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ), радий-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ), радий-224 ( $^{224}\text{Ra}$ ) или торий-227 ( $^{227}\text{Th}$ ) были исследованы и/или коммерциализированы для использования в качестве радиофармацевтических препаратов. В частности, использование радиофармацевтических препаратов, нацеленных на ткани, означает, что радиоактивное ядро может быть доставлено в клетку-мишень (например, раковую клетку) с повышенной точностью, что сводит к минимуму нежелательное повреждение окружающих тканей и, следовательно, минимизирует побочные эффекты. Радиофармацевтические препараты для нацеливания на ткани обычно представляют собой конъюгаты, в которых радиофармацевтический фрагмент связан с нацеливающей единицей, например, через хелатор. Целевая единица (например, антитело) направляет радиофармацевтический препарат к нужной клетке (путем нацеливания, например, на конкретный антиген на раковой клетке), так что альфа-излучение может быть доставлено в непосредственной близости от мишени. Небольшое количество элементов можно считать «самонацеливаемыми» из-за присущих им свойств. Радий, например, является аналогом кальция и воздействует на поверхности костей по этой присущей ему природе,

однако, его полезность ограничена недостатком хелатирующих агентов, которые эффективно связывают радий с достаточно высокой стабильностью, чтобы его можно было использовать *in vivo* при конъюгации с целевыми лигандами. Henriksen et al. [Applied Radiation and Isotopes 56, 2002, 667] сообщали о кинетических и термодинамических свойствах хелатирующих агентов DOTA, ДТРА, kryptofix 2.2.2 и каликс[4]-тетрауксусная кислота, последняя обладает лучшими свойствами. Однако быстрая диссоциация комплекса указывала на то, что эти мономерные хелатные системы непригодны *in vivo* из-за плохой стабильности.

Более недавно Thiele et al. Сообщили о хелаторе макропа, имеющем наивысшую аффинность для  $Ba^{2+}$  при pH 7.4 [J Am Chem Soc 2018, 140(49)17071]. Этот лиганд, по-видимому, также обладал превосходной селективностью в отношении больших по сравнению с малыми щелочноземельными металлами. Те же авторы впоследствии представили (EANM, 2019) работу, демонстрирующую, что этот хелатор в высокой концентрации действительно образует комплекс с радий-223 при концентрациях хелатора в миллимолярном диапазоне. К сожалению, все попытки пометить конъюгаты, содержащие макропа, ковалентно связанный с нацеливающим лигандом, в концентрациях, подходящих для направленной альфа-терапии, не увенчались успехом из-за слабой нестабильности комплексов производных монохелатор-конъюгат.

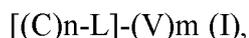
Однако в уровне техники не описаны мультимеры макропа, обладающие достаточной стабильностью, чтобы их можно было использовать в таргетной альфа-терапии. В настоящее время обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения согласно настоящему изобретению обладают неожиданными и полезными свойствами.

В частности, соединения согласно настоящему изобретению обладают достаточной стабильностью, чтобы их можно было использовать в таргетной альфа-терапии, поскольку множественные хелаторные взаимодействия между донорными атомами способствуют стабилизации комплекса в диапазоне концентраций, обеспечивающем таргетную альфа-терапию.

Интересно, что мультимеры обладают полезными свойствами с точки зрения адаптации фармакодинамических и фармакокинетических свойств целевых конъюгатов согласно настоящему изобретению. В частности, было обнаружено, что конъюгаты снижают поглощение кости, что приводит к уменьшению миелосупрессии на моделях грызунов, что приводит к неожиданному улучшению выживаемости.

## Раскрытие настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I):

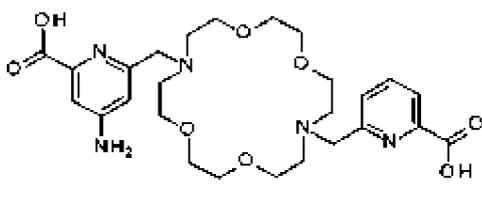


где С представляет собой хелатор, и  $n > 1$ , L представляет собой мультифункциональный линкерный фрагмент, содержащий множество функциональных групп для ковалентного присоединения хелатора, такой как основная цепь, содержащая полиамин или поликислоту, или полимер, содержащий аминокислоту, с боковыми цепями с фрагментами амина, тиола или карбоновой кислоты, такими как лизин, цистеин или глутаминовая кислота, и V представляет собой ткань-нацеливающий фрагмент, где  $m = 1-5$ , который предпочтительно связывается через связывающий фрагмент либо с многофункциональным линкерным фрагментом L, либо непосредственно с хелаторным фрагментом С, и их стереоизомеры, таутомеры N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Предпочтительно n в общей формуле (I) представляет собой 2, 4, 8, 16 и 32

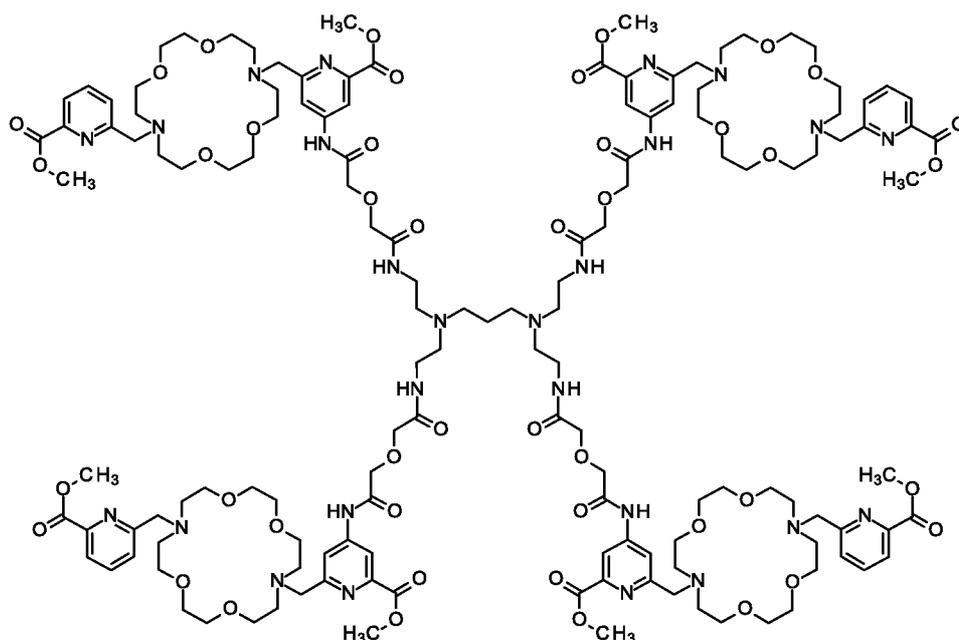
Хелаторы, способные образовывать комплексы с металлом, причем указанный металл является радиоактивным изотопом, как определено в настоящем документе, известны. Неограничивающие примеры хелаторов можно найти в Q J Nucl Med Mol Imaging, 2008 June; 52(2); 166-173.

Согласно первому варианту осуществления первого аспекта С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-NH<sub>2</sub> ниже:



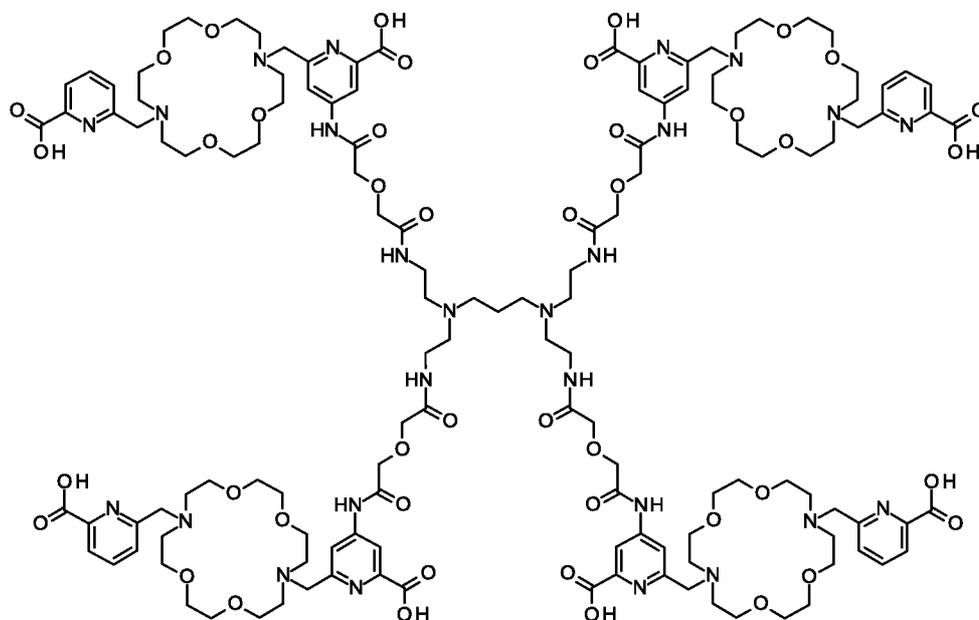
где либо аминозаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V.

Согласно одному варианту осуществления соединения (Tet1) содержит 4 звена макропа, связанных тетрааминоосновой цепью, модифицированной спейсером на основе дигликолевой кислоты:



Tet1

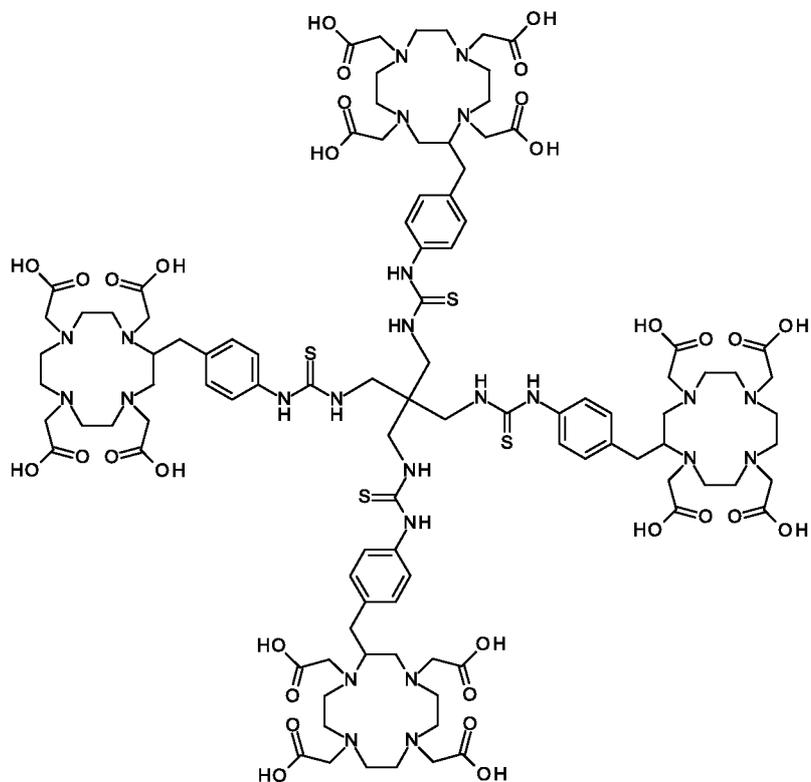
Согласно другому варианту осуществления сложноэфирные функциональные группы соединения Tet1 гидролизуют с получением соединения Tet2. Это соединение тетрамакропа несет 8 групп карбоновой кислоты, которые могут быть использованы для дальнейшего связывания хелатирующего агента с нацеливающим фрагментом посредством образования амидной связи. Согласно предпочтительному варианту осуществления этот нацеливающий агент представляет собой моноклональное антитело.



Tet2

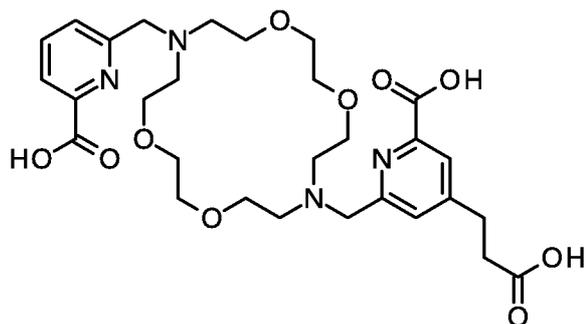
Согласно другому варианту осуществления хелатор DOTA используется для получения мультимерных соединений, таких как, например, тетра-DOTA, как показано ниже, указанные соединения могут быть использованы для дальнейшей конъюгации с

нацеливающим фрагментом. Специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что представляет собой радиометалл, пригодный для комплексообразования с хелатором DOTA, например, Y-90, Lu-177, Ac-225, Th-227, Bi-212, Bi-213.



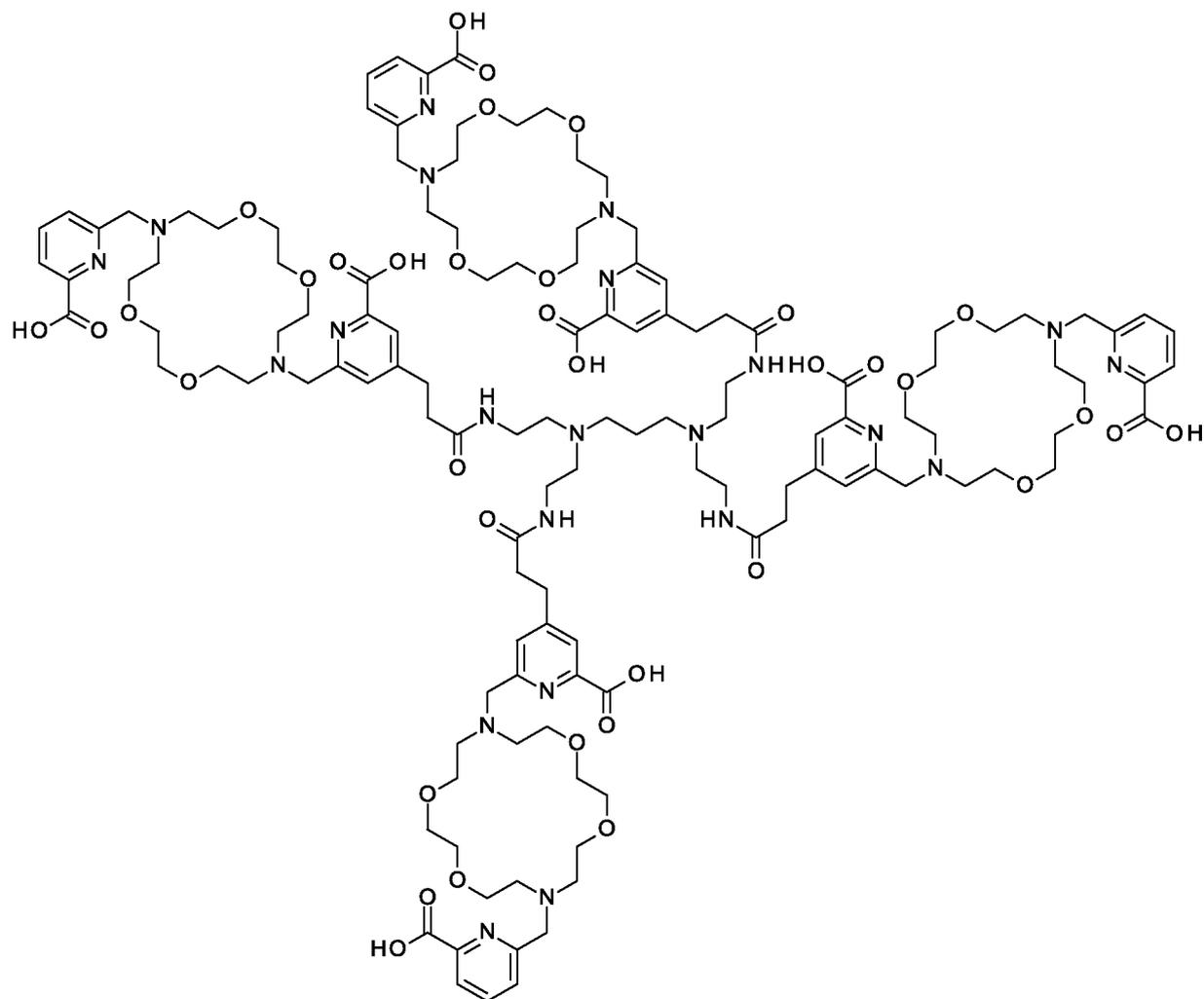
#### Тетра-DOTA

Согласно второму варианту осуществления первого аспекта С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOH ниже:



где карбоксильные группы используются для образования амидных связей либо с L, либо с V.

Согласно предпочтительному варианту осуществления хелатор связан с мультиаминной основной цепью через карбоксиэтиллинкер, который присоединен к пиридину хелатора. Как показано ниже для Tet5.



Tet5

### Определения

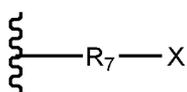
В контексте настоящего изобретения термин «линкерный фрагмент» используется для обозначения химического соединения, которое служит для присоединения хелатирующих групп к структуре ядра, которые образуют ключевой компонент в различных аспектах настоящего изобретения. Как правило, каждый хелатирующий фрагмент (например, в приведенной выше формуле I) будет мультидентатным и будет обладать относительно хорошей селективностью в отношении изотопов радия. Однако только при объединении в мультимерные комплексы достигается стабильность, приемлемая для использования в таргетной лучевой терапии *in vivo*. Линкерные фрагменты также могут служить точкой присоединения между комплексообразующей частью и нацеливающим фрагментом. В таком случае по меньшей мере один линкерный фрагмент будет присоединен к связывающему фрагменту. Подходящие линкерные фрагменты включают короткие гидрокарбильные группы, такие как C1-C12-

углеводородные группы, включая C1-C12-алкильные, алкенильные или алкинильные группы, включая метильные, этильные, пропильные, бутильные, пентильные и/или гексильные группы всех топологий.

Линкерные фрагменты могут также представлять собой или содержать любые другие подходящие прочные химические связи, включая сложноэфирные, простоэфирные, аминные и/или амидные группы. Общее количество атомов, соединяющих два хелатирующих фрагмента (считая по кратчайшему пути, если существует более одного пути), обычно будет ограничено, чтобы ограничить хелатирующие фрагменты в подходящем расположении для образования комплекса. Таким образом, линкерные фрагменты обычно выбирают так, чтобы обеспечить не более 25 атомов между хелатирующими фрагментами, предпочтительно от 1 до 15 атомов и более предпочтительно от 5 до 15 атомов между хелатирующими фрагментами. Когда линкерный фрагмент непосредственно соединяется с двумя хелатирующими фрагментами, длина линкера обычно составляет от 1 до 12 атомов, предпочтительно от 2 до 10 (например, этил, пропил, н-бутил и т.д.). Когда линкерный фрагмент соединяется с центральной основной цепью, тогда каждый линкер может быть короче, а два отдельных линкера соединяются с хелатирующими фрагментами. В этом случае может быть предпочтительна длина линкера от 1 до 8 атомов, предпочтительно от 1 до 6 атомов (подходящими являются метил, этил и пропил, а также такие группы, которые имеют сложноэфирную, простоэфирную или амидную связь на одном конце или на обоих концах).

В контексте настоящего изобретения термин «связывающий фрагмент» служит для присоединения линкерного компонента или хелатора к нацеливающему фрагменту посредством образования стабильной ковалентной связи, такой как амидная связь. Предпочтительно на хелаторе будут присутствовать связующие фрагменты, обеспечивающие прямое ковалентное присоединение к нацеливающему фрагменту, или, как правило, облегчающие присоединение через линкерный фрагмент или основную цепь. Если используются два или более связывающих фрагмента, каждый из них может быть присоединен к любому из доступных сайтов, например, к любой основной цепи, линкеру или хелатирующей группе.

Согласно одному варианту осуществления связывающий фрагмент может иметь структуру:



где  $R_7$  представляет собой мостиковый фрагмент, который представляет собой член, выбранный из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила, и X представляет собой реакционноспособную функциональную группу. Предпочтительные мостиковые фрагменты включают все те группы, которые указаны в настоящем документе в качестве подходящих линкерных фрагментов. Предпочтительные нацеливающие фрагменты включают все описанные в настоящем документе, и предпочтительные реакционноспособные группы X включают любую группу, способную образовывать ковалентную связь с нацеливающим фрагментом, включая, например, группы COOH, OH, SH, NHR и CONH, где R в NHR может представлять собой H или любую из коротких гидрокарбильных групп, описанных в настоящем документе. Наиболее предпочтительные группы для присоединения к нацеливающему фрагменту включают эпсилон-амины остатков лизина и тиоловые группы остатков цистеина. Неограничивающие примеры подходящих реакционноспособных X-групп включают N-гидроксисукцимидиловые сложные эфиры, сложные имидоэфиры, ацилгалогениды, N-малеимиды, альфа-галогенацетил и изотиоцианаты, где последние три подходят для реакции с тиоловой группой. Конъюгация хелатор-линкерного компонента согласно настоящему изобретению с нацеливающим фрагментом посредством образования ковалентной связи может быть достигнута с использованием «клик-химии», как описано в Chem. Rev., 2013, 113, 7, 4905-4979.

Термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в указанном атоме или группе замещены выбранным из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома при существующих обстоятельствах не превышена. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин «необязательно замещенный» означает, что количество заместителей может быть равно нулю или отлично от него. Если не указано иное, возможно, что необязательно замещенные группы замещены таким количеством необязательных заместителей, которое может быть размещено путем замены атома водорода неводородным заместителем на любом доступном атоме углерода, азота или серы. Обычно количество необязательных заместителей, если они присутствуют, может составлять 1, 2, 3, 4 или 5, в частности 1, 2 или 3.

В контексте настоящего изобретения термин «один или несколько», например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) согласно настоящему

изобретению, означает «1, 2, 3, 4 или 5, особенно 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2».

Когда группы в соединениях согласно настоящему изобретению замещены, указанные группы могут быть монозамещенными или полизамещенными заместителем (заместителями), если не указано иное. В рамках настоящего изобретения значения всех повторяющихся групп не зависят друг от друга. Возможно, что группы в соединениях согласно настоящему изобретению замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или разными заместителями, в частности одним заместителем.

В контексте настоящего изобретения «оксо-заместитель» представляет собой атом кислорода, который связан с атомом углерода или с атомом серы через двойную связь.

Термин «заместитель в кольце» означает заместитель, присоединенный к ароматическому или неароматическому кольцу, который замещает доступный атом водорода в кольце.

Термин «содержащий», используемый в описании, включает «состоящий из».

Если в настоящем тексте какой-либо пункт упоминается как «как упомянуто в настоящем документе», это означает, что он может упоминаться в любом месте настоящего документа.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения:

Термин «атом галогена» означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности атом фтора, хлора или брома.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор- бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил или 1,3-диметилбутил группу или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода («C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил»), например, метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, втор-бутилизобутильная или трет-бутильная группа, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода («C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил»), например, метильная, этильная, н-пропильная или изопропильная группа.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил» определен выше, и в которой 1, 2 или 3 атома водорода заменены гидроксильной группой, например, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил,

3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-гидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 1-гидрокси-2-метилпропил группа.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилсульфанил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил)-S-, в которой термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» имеет значение, определенное выше, например, метилсульфанильная, этилсульфанильная, пропилсульфанильная, изопропилсульфанильная, бутилсульфанильная, втор-бутилсульфанильная, изобутилсульфанильная, трет-бутилсульфанильная, пентилсульфанильная, изопентилсульфанильная, гексилсульфанильная группа.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеналкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» имеет значение, определенное выше, и в которой один или несколько атомов водорода замещены одинаково или различно атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеналкильная группа представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил)-O-, в которой термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» имеет значение, определенное выше, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси или н-гексилокси группа или ее изомер.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеналкокси» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксигруппу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или различно атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеналкокси группа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин «С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил» означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или две двойные связи и которая имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности, 2 или 3 атома углерода («С<sub>2</sub>-С<sub>3</sub>-алкенил»), при этом следует понимать, что в случае, когда указанная алкенильная группа содержит более одной двойной связи, указанные двойные связи могут быть изолированы друг от друга или конъюгированы друг с другом. Упомянутая алкенильная группа представляет собой,

например, этенил (или «винил»), проп-2-ен-1-ил (или «аллил»), проп-1-ен-1-ил, бут-3-енил, бут-2-енил, бут-1-енил, пент-4-енил, пент-3-енил, пент-2-енил, пент-1-енил, гекс-5-енил, гекс-4-енил, гекс-3-енил, гекс-2-енил, гекс-1-енил, проп-1-ен-2-ил (или «изопрпенил»), 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, 2-метилбут-2-енил, 1-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, 2-метилбут-1-енил, 1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил, 1-изопропилвинил, 4-метилпент-4-енил, 3-метилпент-4-енил, 2-метилпент-4-енил, 1-метилпент-4-енил, 4-метилпент-3-енил, 3-метилпент-3-енил, 2-метилпент-3-енил, 1-метилпент-3-енил, 4-метилпент-2-енил, 3-метилпент-2-енил, 2-метилпент-2-енил, 1-метилпент-2-енил, 4-метилпент-1-енил, 3-метилпент-1-енил, 2-метилпент-1-енил, 1-метилпент-1-енил, 3-этилбут-3-енил, 2-этилбут-3-енил, 1-этилбут-3-енил, 3-этилбут-2-енил, 2-этилбут-2-енил, 1-этилбут-2-енил, 3-этилбут-1-енил, 2-этилбут-1-енил, 1-этилбут-1-енил, 2-пропилпроп-2-енил, 1-пропилпроп-2-енил, 2-изопропилпроп-2-енил, 1-изопропилпроп-2-енил, 2-пропилпроп-1-енил, 1-пропилпроп-1-енил, 2-изопропилпроп-1-енил, 1-изопропилпроп-1-енил, 3,3-диметилпроп-1-енил, 1-(1,1-диметилэтил)этенил, бута-1,3-диенил, пента-1,4-диенил или гекса-1,5-диенил группа. В частности указанная группа представляет собой винил или аллил.

Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил» означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу, содержащую одну тройную связь и 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкинил»). Указанная C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинильная группа представляет собой, например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил (или «пропаргил»), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-3-инил, 4-метилпент-2-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил группу.

Термин «C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил» означает насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода («C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил»). Указанная C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропил,

циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил группу, или бициклическое углеводородное кольцо, например, бицикло[4.2.0]октил или октагидропенталенил.

Термин «С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкенил» означает одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и одну двойную связь. В частности, указанное кольцо содержит 4, 5 или 6 атомов углерода («С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкенил»). Указанная С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкенильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например циклобутенильную, циклопентенильную, циклогексенильную, циклогептенильную или циклооктенильную группу, или бициклическое углеводородное кольцо, например, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил или бицикло[2.2.2]окт-2-енил.

Термин «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкокси» означает насыщенную, одновалентную, моно- или бициклическую группу формулы (С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил)-О-, которая содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в которой термин «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил» определен выше, например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси или циклооктилокси группа.

Термин «спироциклоалкил» означает насыщенную одновалентную бициклическую углеводородную группу, в которой два кольца имеют один общий атом углерода в кольце, и где указанная бициклическая углеводородная группа содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, т.е. возможно, чтобы указанная спироциклоалкильная группа была присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, кроме спироатома углерода. Указанная спироциклоалкильная группа представляет собой, например, спиро[2.2]пентил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, спиро[2.6]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октил, спиро[3.5]нонил, спиро[3.6]децил, спиро[4.4]нонил, спиро[4.5]децил, спиро[4.6]ундецил или спиро[5.5]ундецил.

Термины «4-7-членный гетероциклоалкил» и «4-6-членный гетероциклоалкил» означают моноциклический насыщенный гетероцикл с 4, 5, 6 или 7 или, соответственно, 4, 5 или 6 атомами в кольце в целом, который содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда N, O и S, при этом указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если он присутствует, через атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, не ограничиваясь этим, может представлять собой 4-членное кольцо, такое как, например, азетидинил, оксетанил или тиетанил, или 5-членное кольцо, такое как, например, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиазолидинил, 1,1-

диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил, или 6-членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил, например, или 7-членное кольцо, такое как азепанил, 1,4-дiazепанил или 1,4-оксазепанил, например.

В частности, «4-6-членный гетероциклоалкил» означает 4-6-членный гетероциклоалкил, как определено выше, содержащий один атом азота в кольце и необязательно еще один гетероатом в кольце из ряда: N, O, S. Более конкретно, «5- или 6-членный гетероциклоалкил» означает моноциклический, насыщенный гетероцикл с 5 или 6 атомами в кольце в общем, содержащий один атом азота в кольце и необязательно еще один гетероатом в кольце из ряда: N, O.

Термин «5-8-членный гетероциклоалкенил» означает моноциклический, ненасыщенный, неароматический гетероцикл с 5, 6, 7 или 8 атомами в кольце в общем, который содержит одну или две двойные связи и один или два одинаковых или разных гетероатома в кольце из ряда: N, O, S, указанная гетероциклоалкенильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если он присутствует, через атом азота.

Указанная гетероциклоалкенильная группа представляет собой, например, 4Н-пиранил, 2Н-пиранил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, [1,3]диоксолил, 4Н-[1,3,4]тиадазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил, 2,3-дигидротиофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4Н-[1,4]тиазинил.

Термин «гетероспироциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомами в кольце в общем, в котором два кольца имеют один общий атом углерода в кольце, причем «гетероспироциклоалкил» содержит один или два идентичные или различные кольцевые гетероатомы из ряда: N, O, S, указанная гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спироуглеродного атома или, если он присутствует, атома азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа представляет собой, например, азапиро[2.3]гексил, азапиро[3.3]гептил, оксаазапиро[3.3]гептил, тиаазапиро[3.3]гептил, оксапиро[3.3]гептил, оксаазапиро[5.3]нонил, оксаазапиро[4.3]октил, оксаазапиро[2.5]октил, азапиро[4.5]децил, оксаазапиро[5.5]ундецил, диазапиро[3.3]гептил, тиаазапиро[3.3]гептил, тиаазапиро[4.3]октитл, азапиро[5.5]ундецил, или один из других гомологичных

вариантов, таких как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-, спиро[3.5]-, спиро[3.6]-, спиро[4.5]- и спиро[4.6]-.

Термин «конденсированный гетероциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 6, 7, 8, 9 или 10 атомами в кольце в целом, в котором два кольца имеют два общих атома в кольце, при этом «конденсированный гетероциклоалкил» содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если он присутствует, через атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил, тиазабицикло[4.3.0]нонил или азабицикло[4.4.0]децил.

Термин «мостиковый гетероциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 7, 8, 9 или 10 атомами в кольце в целом, в котором два кольца имеют два общих атома в кольце, которые не являются соседними, причем «мостиковый гетероциклоалкил» содержит один или два идентичные или различные кольцевые гетероатомы из ряда: N, O, S, возможно, чтобы указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа была присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спироатома углерода или, если он присутствует, атома азота.

Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил, диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил, тиазабицикло[4.2.1]нонил, азабицикло[3.3.2]децил, диазабицикло[3.3.2]децил, оксазабицикло[3.3.2]децил, тиазабицикло[3.3.2]децил или азабицикло[4.2.2]децил.

Термин «гетероарил» означает моновалентное, моноциклическое, бициклическое или трициклическое ароматическое кольцо, содержащее 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце («5-14-членная гетероарильная группа»), в частности 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце, которое содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце и необязательно один, два или три дополнительных гетероатома в кольце из ряда: N, O и/или S, и которое

связано через атом углерода в кольце или необязательно через кольцевой атом азота (если это разрешено валентностью).

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил, или 6-членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил, или трициклическую гетероарильную группу, такую как, например, карбазолил, акридинил или феназинил, или 9-членную гетероарильную группу, такую как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил, или 10-членную гетероарильную группу, такую как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

В общем случае и, если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все их возможные изомерные формы, например, таутомеры и позиционные изомеры относительно точки соединения с остальной частью молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>», как применяется в описании настоящего изобретения, например, в контексте определения «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси» или «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси» означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода 1 - 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Кроме того, в контексте настоящего изобретения термин «C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>», », как применяется в описании настоящего изобретения, например, в контексте определения «C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил», означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 8, т.е. 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в указанном диапазоне.

Например:

«C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>» охватывает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

«C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>» охватывает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

«С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>» охватывает С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub>, С<sub>10</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>8</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>8</sub>-С<sub>9</sub> и С<sub>9</sub>-С<sub>10</sub>;

«С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>» охватывает С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>7</sub> и С<sub>7</sub>-С<sub>8</sub>;

«С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>» охватывает С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub> и С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>;

«С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>» охватывает С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>7</sub> и С<sub>7</sub>-С<sub>8</sub>;

«С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>» охватывает С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub> и С<sub>6</sub>-С<sub>7</sub>;

«С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>» охватывает С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub> и С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>;

«С<sub>5</sub>-С<sub>10</sub>» охватывает С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub>, С<sub>10</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>8</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>8</sub>-С<sub>9</sub> и С<sub>9</sub>-С<sub>10</sub>;

«С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>» охватывает С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub>, С<sub>10</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>6</sub>-С<sub>7</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>9</sub>, С<sub>7</sub>-С<sub>8</sub>, С<sub>8</sub>-С<sub>10</sub>, С<sub>8</sub>-С<sub>9</sub> и С<sub>9</sub>-С<sub>10</sub>.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин “уходящая группа” означает атом или группу атомов, которая замещается в ходе химической реакции в виде стабильной группы, взятой вместе со связывающими электронами. В частности, такая уходящая группа выбрана из группы, содержащей: галогенид, в частности фторид, хлорид, бромид или иодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-трет-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Для соединений общей формулы (I) возможно существование в виде изотопных вариантов. Поэтому настоящее изобретение включает один или более изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I).

Термин “изотопный вариант” соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин “изотопный вариант соединения общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение “не существующая в природе доля” означает долю такого изотопа, которая выше, чем его содержание в природе. Содержания в природе изотопов, применяемые в этом контексте, описаны в “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, *Pure Appl. Chem.*, 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и иода, как например  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, указанных в настоящей заявке, изотопный вариант (варианты) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий (“дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)”). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которых один или более радиоактивных изотопов, таких как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , включены, полезны, например, при исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы, в частности, предпочтительны из-за легкости их включения и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) полезны для применений *in vivo* визуализации. Дейтерий-содержащие и  $^{13}\text{C}$ -содержащие соединения общей формулы (I) могут применяться в анализах масс-спектрометрии в контексте преκληических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, такими как описанные в схемах и/или примерах в описании настоящего изобретения, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на дейтерий-содержащий реагент. В зависимости от желаемых сайтов дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из  $\text{D}_2\text{O}$  может быть включен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые полезны для синтеза таких соединений. Дейтерий в виде газа также является полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетильных связей представляет собой быстрый путь для включения дейтерия. Катализаторы на основе металлов (то есть Pd, Pt и Rh) в присутствии дейтерия в виде газа могут быть использованы для непосредственного обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды.

Различные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки коммерчески доступны от таких компаний, таких как, например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Термин “дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), в которых один или более атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которых содержание дейтерия в таком дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет около 0.015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, даже более предпочтительно более 98% или 99% в указанном положении (положениях). Понятно, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от содержания дейтерия в другом дейтерированном положении (положениях).

Селективное включение одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения родоначального соединения и метаболитов или количеств образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых применениях. Уменьшенные скорости метаболизма и выключение метаболизма, при которых соотношение метаболитов изменяется, описаны (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения при воздействии родоначального лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение на дейтерий уменьшает или исключает образование нежелательного или токсичного метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность

поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к снижению побочных эффектов и повышению эффективности, в зависимости от конкретного фармакокинетического/фармакодинамического взаимоотношения конкретного соединения. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия. Сообщалось также о других случаях, при которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь уменьшенные требования дозировки (например, меньшее количество доз или более низкая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь множество потенциальных сайтов воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов по физико-химическим свойствам и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную модель одного или более дейтерий-водородного обмена (обменов). В частности, атом(ы) дейтерия дейтерий-содержащего соединения (соединений) общей формулы (I) присоединяется/присоединяются к атому углерода и/или располагается/располагаются в тех положениях соединения общей формулы (I), которое являются сайтами воздействия на метаболизирующие ферменты, такие как, например, цитохром P<sub>450</sub>.

Если в описании настоящего изобретения используется множественная форма слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и тому подобное, это означает также одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или тому подобное.

Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» понимается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и состава в эффективный терапевтический агент.

Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат один или более асимметричных центров, в зависимости от расположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, что в конфигурации присутствует один или более асимметричных атома углерода (R) или (S), что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае множества

асимметричных центров. В некоторых случаях возможно, что асимметрия также присутствует из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, примыкающей к двум замещенным ароматическим кольцам указанных соединений.

Предпочтительными соединениями являются соединения, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры, или рацемические или диастереомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

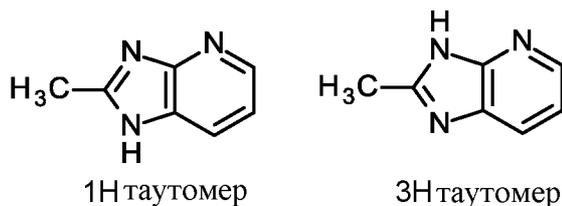
Предпочтительными изомерами являются те, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Эти отделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфоросульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью способов, известных в данной области, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождаются из отделенных диастереомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают применение хиральной хроматографии (например, ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы), с или без обычной дериватизации, необязательно выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Стабильные ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы являются коммерчески доступными, такие как произведенные компанией Daicel, например, Chiralcel OD и Chiralcel OJ, например, среди многих других, которые все доступны для выбора рутинным путем. Ферментативные разделения, с или без дериватизации, также применяются. Оптически активные соединения согласно настоящему изобретению могут подобным образом быть получены посредством хиральных синтезов, применяя оптически активные исходные вещества.

Для того, чтобы различать различные типы изомеров друг от друга, делается ссылка на Правила IUPAC часть E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R) - или (S) - изомеров в любом соотношении. Выделение одного стереоизомера, например, одного энантиомера или одного диастереомера соединения согласно настоящему изобретению, достигается с помощью любого подходящего способа из уровня техники, такого как хроматография, особенно хиральная хроматография, например.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение согласно настоящему изобретению, которое содержит имидазопиридиновый фрагмент в качестве гетероарильной группы, например, может существовать в виде 1Н-таутомера или 3Н-таутомера или даже смеси в любом количестве двух таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, при любом соотношении.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как N-оксиды, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений согласно настоящему изобретению окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает полезные формы соединений согласно настоящему изобретению, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или сопреципитаты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, когда соединения согласно настоящему изобретению содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться при стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, гами-, (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или

гидраты, соответственно, возможны. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанной солью может быть любая соль, либо органическая, либо неорганическая аддитивная соль, в частности любая фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая аддитивная соль, которая стандартным образом применяется в фармацевтике, или которая применяется, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к неорганической или органической соли кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению. Например, смотрите S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, соль кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению, несущего атом азота в цепи или в кольце, например, которое является достаточно основным, как например соль кислотного добавления с неорганической кислотой или “минеральной кислотой”, такой как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, например, или с органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2- (4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памовая, пектиновая, 3-фенапропионовая, пивалиновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота, например.

Кроме того, другой подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного

металла, например кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или аммониевая соль, производная от аммиака или от органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атома углерода, как например этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метил-глюкамин, N,N-диметил-глюкамин, N-этил-глюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным ионом аммония, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, как например тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам в данной области техники также понятно, что кислотные аддитивные соли заявленных соединений могут быть получены реакцией соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению получают путем взаимодействия соединений согласно настоящему изобретению с соответствующим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

В описании настоящего изобретения, в частности в Экспериментальной части, для синтеза промежуточных соединений и примеров согласно настоящему изобретению, когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, в виде, полученным посредством соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен.

Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, относящихся к солям, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «x HCl», «x CF<sub>3</sub>COOH», «x Na<sup>+</sup>», например, означают форму соли, где стехиометрия формы соли не уточняется.

Это относится аналогичным образом к случаям, когда промежуточные соединения или примерные соединения или их соли были получены посредством описанных способов

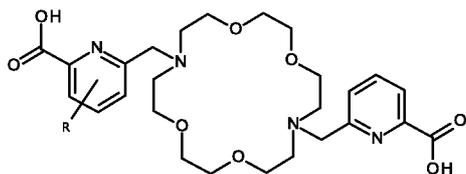
получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты, с (если определено) неизвестным стехиометрическим составом.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы соединений согласно настоящему, изобретению либо в виде отдельного полиморфа, либо в виде смеси более одного полиморфа, при любом соотношении.

Кроме того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» в контексте настоящего изобретения означает соединения, которые сами по себе могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения согласно настоящему изобретению во время их пребывания в организме.

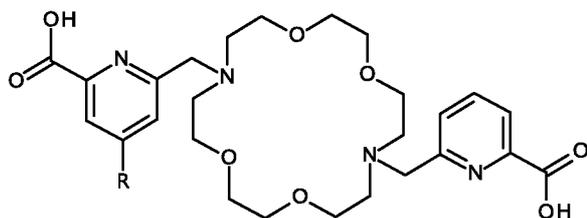
Согласно второму варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже, где заместитель R присоединен к любому свободному атому углерода в пиридиновом кольце:



где R= NH<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

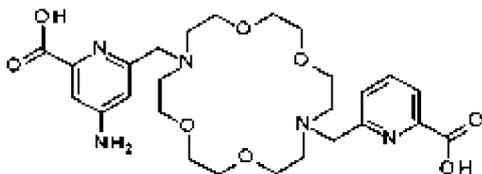
C также может представлять собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже:



где R= NH<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

Согласно второму варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-NH<sub>2</sub> ниже:

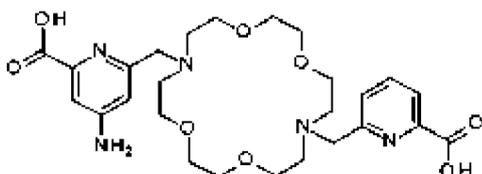


где либо группа аминозаместителя, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 2, и V представляет собой моноклональное антитело,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Согласно третьему варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-NH<sub>2</sub> ниже:

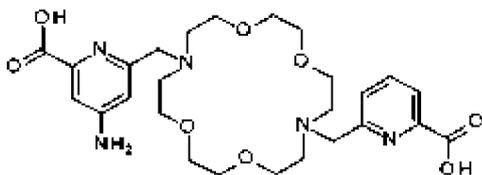


где либо группа аминозаместителя, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 3, и V представляет собой моноклональное антитело,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Согласно четвертому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-NH<sub>2</sub> ниже:

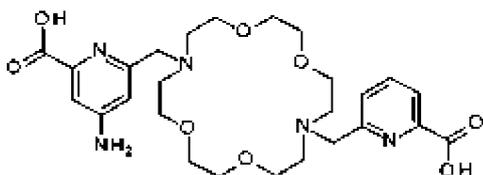


где либо группа аминозаместителя, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Согласно пятому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

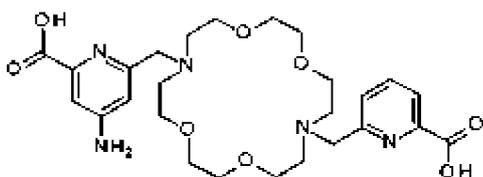
С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-NH<sub>2</sub> ниже:



где либо аминзаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n больше 4, но меньше 20, и V представляет собой моноклональное антитело, а также их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа-NH<sub>2</sub> ниже:

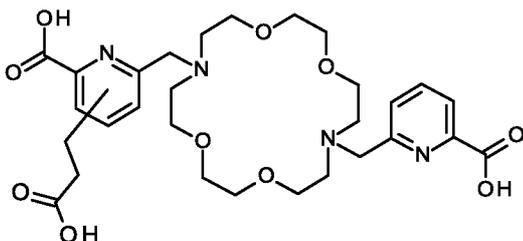


где n представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело, а С связан через тетрааминоосновную цепь, модифицированную спейсером на основе дигликолевой кислоты,

а также их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

С также может представлять собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже:

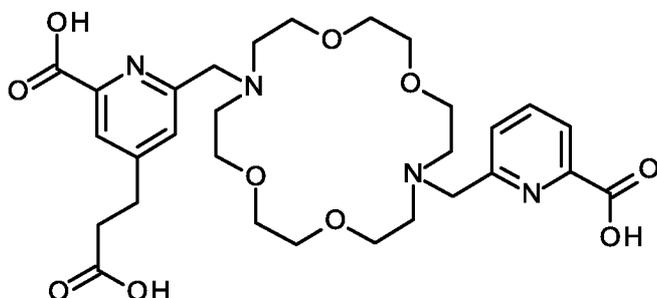


где n представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело, а С связан через спейсер на основе пропионовой кислоты с тетрааминоосновной цепью,

а также их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) выше, в котором:

C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже:

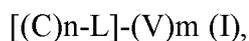


где n представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело, а C связан через спейсер на основе пропионовой кислоты с тетрааминоосновной цепью,

а также их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также их смеси.

В первоначальной приоритетной заявке заявлено следующее:

1. Соединение общей формулы (I):



в которой: C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа, L представляет собой мультифункциональный линкерный фрагмент, содержащий множество функциональных групп для ковалентного присоединения C, и V представляет собой ткань-нацеливающий фрагмент, и где  $n > 1$ , и m представляет собой от 1 до 5, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

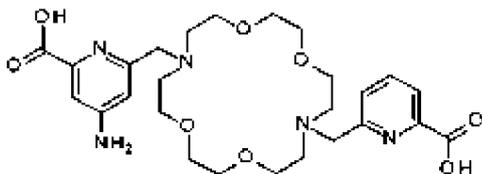
2. Соединение по п. 1, где соединение дополнительно содержит излучающий альфа-частицы радиоизотоп или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

3. Соединение по п. 2, где излучающий альфа-частицы радиоизотоп выбран из группы, состоящей из радий-223, радий-224, Bi-212, Bi-213 и актиний-225, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

4. Соединение по п. 1, 2 или 3, где ткань-нацеливающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

5. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где:

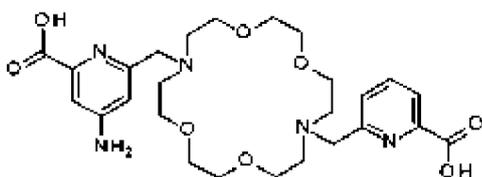
C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже:



где либо аминозаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 2, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

6. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где:

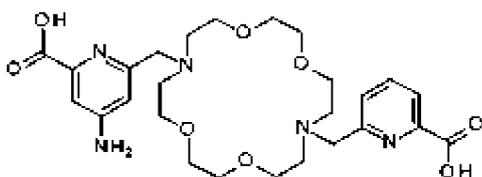
C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже:



где либо аминозаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 3, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

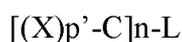
7. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где:

C представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа ниже:



где либо аминозаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

8. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, причем указанный способ включает стадию реакции промежуточного соединения общей формул (II) :



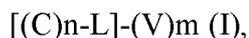
(II),

в которой C, L, n и m и m имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7,

с V,

где V имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7,

с получением таким образом соединения общей формулы (I) :



в которой C, L, V, n и m имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7.

9. Соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 для применения для лечения или профилактики заболевания.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

11. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

- один или более первых активных ингредиентов, в частности соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, и
- один или более дополнительных ингредиентов, в частности противораковых агентов.

12. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 для лечения или профилактики заболевания.

13. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

14. Применение по п. 9, 12 или 13, где заболевание представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как, например, онкологическое заболевание.

Согласно конкретному дополнительному варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления под заголовком «дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения».

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию соединений общей формулы (I) в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения выше.

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе «Примеры» в настоящем документе ниже.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со следующими схемами 1 и 2. Описанные ниже схемы и

процедуры иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) настоящего изобретения и не предназначены в качестве ограничивающих. Специалисту в данной области техники понятно, что порядок преобразований, как показано на схемах 1 и 2, может быть изменен различными способами. Таким образом, порядок преобразований, представленных на этих схемах, не является ограничивающим. Кроме того, взаимное превращение любого из заместителей может быть достигнуто до и/или после проиллюстрированных превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области техники. Эти превращения включают те, которые вводят функциональность, которая делает возможным дальнейшее взаимное превращение заместителей. Подходящие защитные группы, их введение и отщепление хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999). Конкретные примеры описаны в последующих абзацах.

Два способа получения соединений общей формулы (I) описаны на схемах 1 и 2.

Схема 1

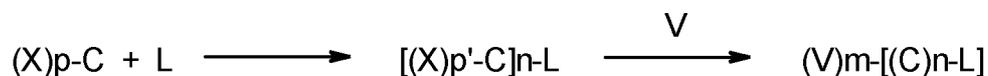
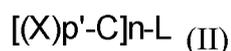


Схема 1: Способ получения соединений общей формулы (I), в которой C, L, V, n и m имеют значения, указанные для общей формулы (I) выше, и X представляет собой функциональную группу или более предпочтительно реакционноспособную функциональную группу, и p представляет собой 1-10, и p' представляет собой 1-10, более предпочтительно p и p' представляет собой 1-4.

Т Хелаторы C могут быть активированы реакционноспособной функциональной группой X, такой как, например, сложный эфир NHS, сложный эфир TFP, сложный эфир HOBT, сложный эфир HOAt или группа NSC, для дальнейшей конъюгации с L, представляющим собой, например, полиаминосодержащую основную цепь. Образование получающихся в результате амидных связей или тиомочевинных связей между C и L может осуществляться в водных или органических растворителях при значении pH от 7 до 11 при комнатной температуре или при повышенных температурах. Выделение промежуточных соединений и продуктов можно проводить, например, с помощью препаративной ВЭЖХ или других известных методов разделения. Конъюгация мультимерных хелаторов общей формулы (II)



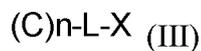
с нацеливающим фрагментом V может быть осуществлена посредством того, что X представляет собой реакционноспособную функциональную группу, такую как сложный эфир NHS, сложный эфир TFP или группа NSC, которая образует амидные связи или тиомочевинные связи с V, например, конъюгация с аминокруппами боковой цепи лизина антитела, с получением соединения общей формулы (I), как определено выше.

Схема 2



Схема 2: Способ получения соединений общей формулы (I), в которой C, L, V, n и m имеют значения, указанные для общей формулы (I) выше, и X представляет собой реакционноспособную функциональную группу.

Хелаторы C могут быть конъюгированы с L, представляющим собой, например, полиаминсодержащую основную цепь, содержащую защищенную реакционноспособную функциональную группу. Образование получающихся в результате амидных связей или тиомочевинных связей между C и L может осуществляться в водных или органических растворителях при значении pH от 7 до 11 при комнатной температуре или при повышенных температурах. Выделение промежуточных соединений и продуктов можно проводить, например, с помощью препаративной ВЭЖХ или других известных методов разделения. Конъюгация мультимерных хелаторов общей формулы (III)



с нацеливающим фрагментом V может быть осуществлена посредством того, что X представляет собой реакционноспособную функциональную группу, такую как сложный эфир NHS, сложный эфир TFP или группу NSC, которая образует амидные связи или тиомочевинные связи с V, например конъюгирование с аминокруппами боковой цепи лизина антитела с получением соединения общей формулы (I), как определено выше. Конкретные примеры описаны в экспериментальной части.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, определяемые формулой (II) и формулой (III), которые раскрыты в разделе «Примеры» в настоящем документе ниже.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию промежуточных соединений в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения. общей формулы (II) и (III) выше.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть превращены в любую соль, предпочтительно в фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, любым способом, известным специалисту в данной

области техники. Аналогично, любую соль соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению можно превратить в свободное соединение любым способом, известным специалисту в данной области техники.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению демонстрируют ценный фармакологический спектр действия и фармакокинетический профиль, оба из которых нельзя было предсказать. Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют мишень, и поэтому возможно их применение для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно гиперпролиферативных нарушений у людей и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д. клеточной пролиферации и/или клеточного деления и/или для индукции апоптоза. Этот способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему, включая человека, количества соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, которое эффективно для лечения нарушения.

Гиперпролиферативные нарушения включают без ограничения например: псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаз, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидных желез и их отдаленные метастазы. Эти нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваются ими, инвазивную протоковую карциному, инвазивную дольковую карциному, протоковую карциному *in situ* и дольковую карциному *in situ*.

Примеры рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также бронхиальную аденому и плевропульмональную бластому.

Примеры рака головного мозга включают, но не ограничиваются ими, стволовую и гипоглиальную глиому, мозжечковую и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидной железы.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы и яичек.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются ими, анальный рак, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкой кишки и слюнных желез.

Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваются ими, рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и папиллярный рак почки человека.

Рак глаза включает, но не ограничивается ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры рака печени включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (печеночно-клеточную карциному с фиброламеллярным вариантом или без нее), холангиокарциному (внутрипеченочную карциному желчных протоков) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Рак кожи включает, но не ограничивается ими, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Рак головы и шеи включает, но не ограничивается ими, рак гортани, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, рак губы и ротовой полости и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, лимфому, связанную со СПИДом, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкозы включают, но не ограничиваются ими, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения ангиогенных нарушений, включая заболевания, связанные с чрезмерным и/или аномальным ангиогенезом.

Несоответствующее и эктопическое проявление ангиогенеза может быть вредным для организма. Ряд патологических состояний связан с разрастанием посторонних сосудов. К ним относятся, например, диабетическая ретинопатия, ишемическая окклюзия вен сетчатки и ретинопатия недоношенных [Aiello et al., *New Engl. J. Med.*, **1994**, 331,

1480 ; Peer et al., Lab. Invest., 1995, 72, 638], возрастная дегенерация желтого пятна (AMD) [Lopez et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 855], неоваскулярная глаукома, псориаз, ретролентальная фиброплазия, ангиофиброма, воспаление, ревматоидный артрит (RA), рестеноз, рестеноз в стенке, рестеноз сосудистого трансплантата и т.д. Кроме того, повышенное кровоснабжение, связанное с раковой и неопластической тканью, способствует росту, что приводит к быстрому увеличению опухоли и метастазированию. Более того, рост новых кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли обеспечивает путь отступления для ренегатных клеток, способствуя метастазированию и последующему распространению рака. Таким образом, соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения и/или предотвращения любого из вышеупомянутых нарушений ангиогенеза, например, путем ингибирования и/или уменьшения образования кровеносных сосудов; путем ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д. пролиферации эндотелиальных клеток или других типов, участвующих в ангиогенезе, а также вызова гибели клеток или апоптоза таких типов клеток.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить введением фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Термин «лечение» или «лечить», как указано в настоящем документе, используется традиционно, например, ведение или уход за субъектом с целью борьбы, облегчения, уменьшения, облегчения, улучшения состояния заболевания или нарушения, такого как карцинома.

Предпочтительно таргетная альфа-терапия согласно настоящему изобретению предназначена для лечения неходжкинской лимфомы или В-клеточных новообразований, молочной железы, колоректального рака, рака эндометрия, желудка, острого миелоидного лейкоза, рака предстательной железы или головного мозга, мезотелиомы, рака яичников, легких или поджелудочной железы. Как правило, комбинированную терапию согласно настоящему изобретению используют при лечении рака яичников, рака молочной железы, рака желудка, рака легких, колоректального рака или острого миелоидного лейкоза.

Как правило, применение химиотерапевтических средств и/или противораковых средств в сочетании с соединением или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению служит для:

1. обеспечения лучшей эффективности в уменьшении роста опухоли или даже в устранении опухоли по сравнению с введением любого агента по отдельности,

2. обеспечения введения меньших количеств вводимых химиотерапевтических средств,
3. обеспечения химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентом с меньшим количеством вредных фармакологических осложнений, чем при химиотерапии одним агентом и некоторых других комбинированных способах лечения,
4. обеспечения лечения более широкого спектра различных типов рака у млекопитающих, особенно у людей,
5. обеспечения более высокой скорости ответа среди получающих лечение пациентов,
6. обеспечения более длительного времени выживания среди получающих лечение пациентов по сравнению со стандартными химиотерапевтическими способами лечения,
7. обеспечения более длительного времени для прогрессирования опухоли и/или
8. обеспечения результатов эффективности и переносимости по меньшей мере таких же хороших, как и у агентов, используемых отдельно, по сравнению с известными случаями, когда другие комбинации противораковых агентов производят антагонистические эффекты.

Кроме того, соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению также можно использовать в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть использованы для повышения чувствительности клетки к облучению, т.е. обработка клетки соединением согласно настоящему изобретению перед обработкой клетки облучением делает клетку более восприимчивой к повреждению ДНК и гибели клеток, чем клетка без какой-либо обработки соединением согласно настоящему изобретению. Согласно одному аспекту клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением общей формулы (I) согласно настоящему изобретению.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу уничтожения клетки, при котором в клетку вводят одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению в сочетании с обычной лучевой терапией.

Настоящее изобретение также относится к способу повышения восприимчивости клетки к гибели клеток, где клетку обрабатывают одним или несколькими соединениями общей формулы (I) согласно настоящему изобретению перед обработкой клетки, чтобы

вызвать или индуцировать гибель клетки. Согласно одному аспекту после обработки клетки одним или несколькими соединениями общей формулы (I) согласно настоящему изобретению клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением, или по меньшей мере одним способом, или их комбинацией, чтобы вызвать повреждение ДНК с целью ингибирования функции нормальной клетки или уничтожения клетки.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения клетку убивают путем обработки клетки по меньшей мере одним агентом, повреждающим ДНК, т.е. после обработки клетки одним или несколькими соединениями общей формулы (I) согласно настоящему изобретению для повышения чувствительности клетки к клеточной гибели, клетку обрабатывают по меньшей мере одним агентом, повреждающим ДНК, чтобы убить клетку. Агенты, повреждающие ДНК, применимые в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические агенты (например, цисплатин), ионизирующее излучение (рентгеновское излучение, ультрафиолетовое излучение), канцерогенные агенты и мутагенные агенты.

Согласно другим вариантам осуществления клетку убивают путем обработки клетки по меньшей мере одним способом, вызывающим или индуцирующим повреждение ДНК. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, активацию клеточного сигнального пути, что приводит к повреждению ДНК при активации пути, ингибирование клеточного сигнального пути, что приводит к повреждению ДНК, когда этот путь ингибируется, и индукцию биохимических изменений в клетке, где изменение приводит к повреждению ДНК. В качестве неограничивающего примера можно ингибировать путь репарации ДНК в клетке, тем самым предотвращая репарацию повреждений ДНК и приводя к аномальному накоплению повреждений ДНК в клетке.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в клетку до облучения или другой индукции повреждения ДНК в клетке. Согласно другому аспекту настоящего изобретения соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в клетку одновременно с облучением или другой индукцией повреждения ДНК в клетке. Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в клетку сразу после того, как облучение или другая индукция повреждения ДНК в клетке начались.

Согласно другому аспекту клетка находится *in vitro*. Согласно другому варианту осуществления клетка находится *in vivo*.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты,

сольваты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений.

Фармацевтическая активность соединений согласно настоящему изобретению может быть объяснена их активностью как механизмом.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, в частности онкологических нарушений.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, в частности онкологических нарушений.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, в частности онкологических нарушений.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, для получения фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, в частности онкологических нарушений.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, в частности онкологических нарушений, с применением эффективного количества соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности лекарственное средство, содержащее соединение общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты,

сольваты и соли, в частности его фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, и один или более эксципиентов, в частности один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Можно использовать обычные процедуры приготовления таких фармацевтических композиций в соответствующих дозированных формах.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими эксципиентами, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут обладать системной и/или местной активностью. Для этой цели их можно вводить подходящим образом, например, парентерально.

Для этих способов введения соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в подходящих формах для введения.

Парентеральное введение можно осуществлять без стадии всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралюмбарно). Формы введения, подходящие для парентерального введения, представляют собой, среди прочего, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette<sup>®</sup>), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span<sup>®</sup>), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween<sup>®</sup>), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Cremophor<sup>®</sup>), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полуксамеры (такие как, например, Pluronic<sup>®</sup>),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, триметамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol<sup>®</sup>); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab<sup>®</sup>), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol<sup>®</sup>)),
- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil<sup>®</sup>)),
- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>)),
- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>), поливинипирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (например полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и их применению согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или более дополнительные активные ингредиенты, в частности для лечения и/или профилактики гиперпролиферативного нарушения.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит:

- один или более первых активных ингредиентов, в частности соединений общей формулы (I), как указано выше, и
- один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности для лечения гиперпролиферативного нарушения.

Термин «комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором из частей.

«Фиксированная комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой, например, первый активный ингредиент, такой как одно или более соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и дополнительный активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозировке или в одной лекарственной форме. Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в составе. Другим примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный ингредиент и другой активный ингредиент присутствуют в одной единице без смешивания.

Нефиксированная комбинация или «набор из частей» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора из частей является комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора из частей можно вводить отдельно, последовательно, одновременно, в одно и то же время или в хронологическом порядке.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде единственного фармацевтического агента или в сочетании с одним или более другими фармацевтически активными ингредиентами, где комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены с известными противораковыми средствами.

Примеры противораковых средств включают:

131I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикаптаген целолейцел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, безилейзомаб, белиностаг, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин,

блинатумомаб, бортезомиб, босутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригаиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабазитаксел, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин карбоплатин, карбоквион, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, крисантаспас, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепозин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдрекломаб, элиптиний ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, эназидениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, инотузумаб озогамин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотироксин, лисурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метироксин, мидостаурин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота,

нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин, мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамидин, р53 генная терапия, паклитаксел, пальбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопрозол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси PEG-эпоэтин бета), пембролизумаб, пэгфилграстин, пэгинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлбутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексад, преднимустин, преднисон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хиноголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедоновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самарий ( $^{153}\text{Sm}$ ) лексидроном, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лахерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) нофетумомаб-мерпентан,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тизагенлеклейцел, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбopoэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Основываясь на стандартных лабораторных методах, известных для оценки соединений, полезных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения лечения указанных выше состояний у млекопитающих, а также путем сравнения этих результатов с результатами известных активных ингредиентов или

лекарственных средств, которые используются для лечения этих состояний, эффективная доза соединений согласно настоящему изобретению может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, вводимого при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное используемое соединение и единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подлежащего лечению, а также характер и степень лечения.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела в день и предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг массы тела в день. Клинически полезные графики дозирования будут варьироваться от дозирования от одного до четырех раз в месяц до дозирования один раз каждые два-восемь месяцев. Кроме того, возможны «лекарственные каникулы», когда пациенту не вводят лекарственное средство в течение определенного периода времени, что может способствовать общему балансу между фармакологическим эффектом и переносимостью.

Конечно, конкретный начальный и постоянный режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемых лечащим диагностом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, способа введения, скорости выведения лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и т.п. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции могут быть установлены специалистами в данной области техники с использованием обычных тестов лечения.

### **Экспериментальная часть**

Химические названия были сгенерированы с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных ACD/Name, использовались общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

В следующей таблице 1 перечислены сокращения, используемые в этом абзаце и в разделе «Примеры», если они не поясняются в основном тексте. Другие аббревиатуры сами по себе имеют обычное для специалиста значение.

### **Таблица 1. Аббревиатуры**

В следующей таблице перечислены используемые в настоящем документе аббревиатуры.

$^{223}\text{Ra}$	радий-223
$^{225}\text{Ac}$	актиний-225
Ac-225	актиний-225
ACC	конъюгат антитело-хелатор
ACN	ацетонитрил
Bn	бензил
CAR	соотношение антитела и хелатора
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N- диизопропилэтиламин
DMA	N,N- диметилакриламид
DMSO	диметилсульфоксид
DOTA	1,4,7,10-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота
DSS	ириметилсилилпропансульфонат натрия
ESI	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FA	муравьиная кислота
FPLC	быстрая белковая жидкостная хроматография
HCl	соляная кислота
HPGe	германий высокой чистоты
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
iTLC	мгновенная тонкослойная хроматография
IRF	иммунореактивная фракция
Lys	лизин
mAb	моноклональное антитело
мин	минуты
MS	масс-спектрометрия
NaCl	хлорид натрия
NMP	N-метил-2-пирролидон
нм	нанметр
нмоль	наномоль
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

PBS	физиологический раствор с фосфатным буфером
PEG	поли(этиленгликоль)
PLT	тромбоциты
PyAOP	(7-Азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат
Ra-223	радий-223
RAC	радиоактивная концентрация
RCP	радиохимическая чистота
SEC	эксклюзионная хроматография
tBu	трет-бутил
TFA	трифторуксусная кислота
TFP	2,3,5,6- тетрафторфенол
TOF	время распространения
UPLC	ультраэффективная жидкостная хроматография
WBC	лейкоциты

Различные аспекты настоящего изобретения, описанные в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

Примеры экспериментов по тестированию, описанные в настоящем документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

### **Экспериментальная часть – общая часть**

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, либо коммерчески доступны, либо являются известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений известными способами специалистом в данной области..

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами настоящего изобретения, могут потребовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалистам в данной области техники, и может быть несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения могут быть очищены кристаллизацией. В некоторых случаях примеси можно удалить с помощью подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены хроматографией, в частности колоночной флэш-хроматографией, с использованием, например,

предварительно упакованных картриджей с силикагелем, например, картриджей Biotage SNAP KP-Sil<sup>®</sup> или KP-NH<sup>®</sup> в комбинации с системой автоочистки Biotage (SP4<sup>®</sup> или Isolera Four<sup>®</sup>) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или DCM/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Waters, оснащенного детектором с диодной матрицей, и/или масс-спектрометра с ионизацией электрораспылением в режиме реального времени в сочетании с подходящей предварительно заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях способы очистки, как описано выше, могут обеспечить те соединения согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно основной или кислотной функциональностью в форме соли, например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, например, соль трифторацетата или формиата, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например, соль аммония. Соль этого типа можно либо преобразовать в форму свободного основания или свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо использовать в виде солей в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения согласно настоящему изобретению, выделенного и описанного в настоящем документе, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может применяться в биологическом анализе для количественного определения специфической биологической активности.

Формы пиков ЯМР указаны по мере их появления в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не учитывались.

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР выбранных соединений перечислены в виде списков пиков <sup>1</sup>H-ЯМР. Для каждого пика сигнала указано значение  $\delta$  в ppm, за которым следует интенсивность сигнала, указанная в круглых скобках. Пары значение  $\delta$ -интенсивность сигнала от разных пиков разделены запятыми. Таким образом, перечень пиков описывается общей формой:  $\delta_1$  (интенсивность<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (интенсивность<sub>2</sub>), ...,  $\delta_i$  (интенсивность<sub>i</sub>), ...,  $\delta_n$  (интенсивность<sub>n</sub>).

Интенсивность резкого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в распечатанном спектре ЯМР. При сравнении с другими сигналами эти данные можно соотнести с реальными отношениями интенсивностей сигналов. В случае широких

сигналов показы более чем один пик или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР подобен классической записи  $^1\text{H}$ -ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Кроме того, подобно классическим распечаткам  $^1\text{H}$ -ЯМР, перечни пиков могут отображать сигналы растворителя, сигналы, полученные от стереоизомеров целевых соединений (также являющихся предметом изобретения), и/или пики примесей. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно проявляются с меньшей интенсивностью по сравнению с пиками целевых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного производственного процесса, и поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизведение производственного процесса на основе «отпечатков побочных продуктов». Эксперт, который вычисляет пики целевых соединений известными методами (MestReC, моделирование ACD или с использованием эмпирически оцененных математических ожиданий), может при необходимости выделить пики целевых соединений, при необходимости используя дополнительные фильтры интенсивности. Такая операция была бы аналогична сбору пиков в классической интерпретации  $^1\text{H}$ -ЯМР. Подробное описание представления данных ЯМР в виде перечней пиков можно найти в публикации «Citation of ЯМР Peaklist Data within Patent Applications» (см <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 Aug 2014). В процедуре сбора пиков, как описано в базе данных Research Disclosure под номером 605005, параметр «MinimumHeight» можно регулировать в диапазоне от 1% до 4%. В зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения может быть целесообразно установить параметр «MinimumHeight» <1%.

### **Стандартные процедуры UPLC-MS**

Аналитическую UPLC-MS выполняли, как описано ниже. Массы (m/z) приведены для положительного режима ионизации электрораспылением (ESI+), если не указан отрицательный режим (ESI-). В большинстве случаев используется способ 1. Если нет, то указывается.

Способ 1:

Устройство: Waters Acquity UPLC-MS XEVO; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 мм; Элюент А: вода + 0.1% TFA, элюент В: ацетонитрил; скорость потока 0.5 мл/мин; температура: температура окружающей среды; впрыск: 10 мкл; DAD скан: 210-400 нм;

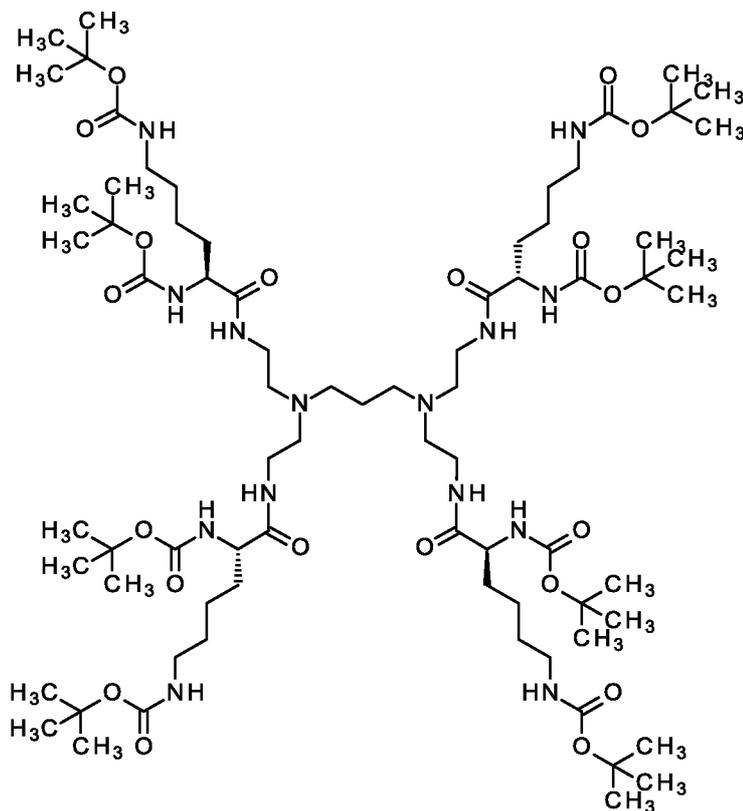
Способ 2:

Устройство: SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad; колонка: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 мм; элюент А: вода + 0.0375 об. % трифторуксусной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.01875 об. % трифторуксусной кислоты; градиент: 0-0.8 мин, 5-95% В, 0.8-1.2 мин 95% В; поток 1.5 мл/мин; температура: 50 °С; PDA: 220 нм и 254 нм.

## Экспериментальная часть – промежуточные соединения

### Промежуточное соединение 1

трет-бутил N-[(5S)-6-[2-[3-[бис[2-[[(2S)-2,6-бис(трет-бутоксикарбониламино)гексаноил]амино]этил]амино]пропил-[2-[[[(2S)-2,6-бис(трет-бутоксикарбониламино)гексаноил]амино]этил]амино]этиламино]-5-(трет-бутоксикарбониламино)-6-оксо-гексил]карбамат



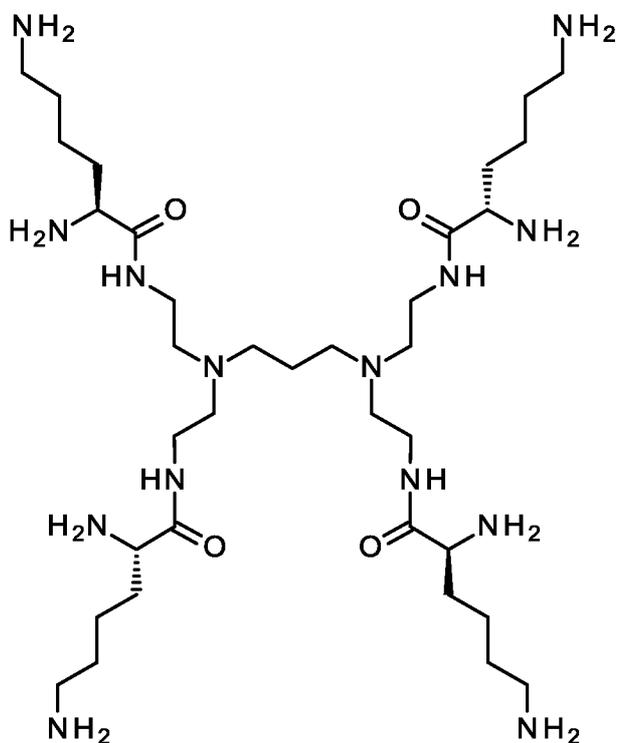
Раствор L-лизина (1.47 г) в воде/THF (50 мл) охлаждали на ледяной водяной бане и  $\text{NaHCO}_3$  (2.52 г) и Вос ангидрид (10.52 г) добавляли. После этого охлаждающую баню удаляли, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. THF выпаривали при пониженном давлении, 10% лимонную кислоту (вод.) добавляли с получением pH 3 и смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Флэш-хроматография на силикагеле с элюированием смесью DCM:MeOH (90:10) с получением 3.0 г (86 %) Вос-L-Lys(Вос)-ОН в виде бесцветного липкого твердого вещества.

К смеси N,N,N',N'-тетраakis(2-аминоэтил)пропан-1,3-диамин (92.9 мг, [142745-40-2]) и Вос-L-Lys(Вос)-ОН (652.3 мг) в сухом DMF (5 мл) добавляли HBTU (714 мг) и триэтиламин (530 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1M HCl (вод.) (25 мл) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насыщ.) (вод.) (25 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография на силикагеле с элюированием смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (95:5) – (90:10) с получением 393 мг указанного в названии соединения.

### Промежуточное соединение 2

**(2S)-2,6-диамино-N-[2-[3-[бис[2-[[[(2S)-2,6-диаминогексаноил]амино]этил]амино]пропил-2-[[[(2S)-2,6-диаминогексаноил]амино]этил]амино]этил]гексанамид**



трет-бутил

N-[(5S)-6-[2-[3-[бис[2-[[[(2S)-2,6-бис(трет-

бутоксикарбониламино)гексаноил]амино]этил]амино]пропил-2-[[[(2S)-2,6-бис(трет-

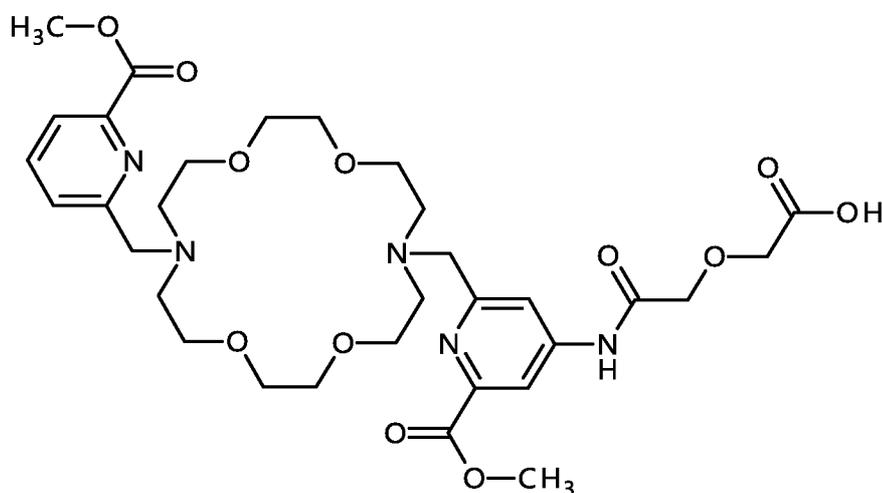
бутоксикарбониламино)гексаноил]амино]этил]амино]этиламино]-5-(трет-

бутоксикарбониламино)-6-оксо-гексил]карбамат (139 мг) обрабатывали 90% TFA/воды в

течение 30 мин. Воду (15 мл) добавляли и продукт лиофилизировали с получением 219 мг указанных в названии соединений в виде TFA соли. Чистый продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 0-30% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.13 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$  759.6, обнаруженное  $m/z$ : 759.7).

### Промежуточное соединение 3 (M2)

**2-[2-[[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]амино]-2-оксоэтокси]уксусная кислота**

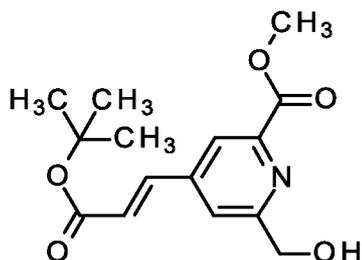


Метил 4-амино-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат (81 мг, [2146091-22-5]) и ангидрид дигликолевой кислоты (163 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (245 мкл) добавляли и раствор хранили при 40 °С всю ночь. Раствор разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл), доводили до pH 3 с TFA (50 мкл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-50% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 67 мг (69% выход) указанного в названии соединения после сушки

замораживанием. Чистый продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.19 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$  692.3, обнаруженное  $m/z$ : 692.3).

#### Промежуточное соединение 4

**Метил** **4-[(1E)-3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат**

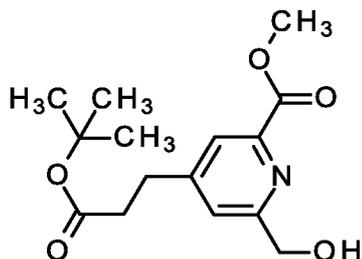


К смеси метил 4-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (3.08 г, 12.5 ммоль, [1842336-50-8]), трет-бутил проп-2-еноата (2.41 г, 18.8 ммоль), трис-(о-толил)фосфина (381 мг, 1.25 ммоль) и триэтиламина (14 мл, 100 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли палладия(II) ацетат (141 мг, 0.626 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота. После перемешивания при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный простой эфир/EtOAc = 4:1 - 2:3) с получением целевого соединения (3.37 г, 92% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.15 (d,  $J$  = 1.2 Гц, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 0.8 Гц, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 16.0 Гц, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 16.0 Гц, 1H), 5.58 (t,  $J$  = 6.4 Гц, 2H), 4.62 (d,  $J$  = 6.0 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

#### Промежуточное соединение 5

**Метил 4-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат**

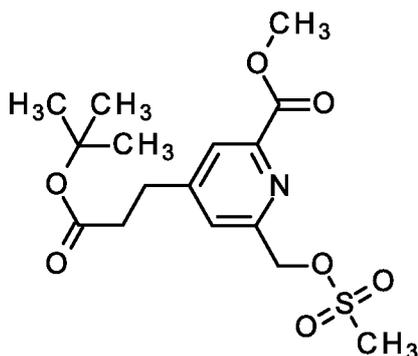


Смесь метил 4-[(1E)-3-трет-бутоксипропил-1-ен-1-ил]-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (3.37 г, 11.5 ммоль, Промежуточное соединение 4), палладия на активированном углеводе (337 мг, 10 % чистота, влажный) в метаноле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода (15 пси). Смесь фильтровали через слой целита и остаток на фильтре промывали метанолом три раза. Фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (3.00 г, 88% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.35 (s, 9H).

**Промежуточное соединение 6**

**Метил 4-(3-трет-бутоксипропил)-6-((метансульфонил)окси)метил}пиридин-2-карбоксилат**



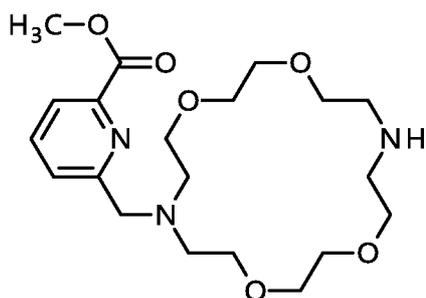
К смеси метил 4-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (3.60 г, 12.2 ммоль, Промежуточное соединение 5) и триэтиламина (5.1 мл, 37 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли метансульфонил хлорид (1.68 г, 14.6 ммоль) по каплям при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 1 часа, реакцию гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-

хроматографии (петролейный простой эфир/EtOAc = 4:1 - 1:1) с получением целевого соединения (3.10 г, 68% чистота) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.94 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.35 (s, 9H).

### Промежуточное соединение 7

**Метил 6-((1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизациклооктадец-7-илметил)пиридин-2-карбоксилат**

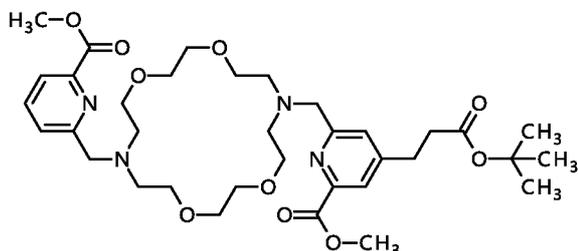


Смесь 1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизациклооктадекана (4.50 г, 17.2 ммоль, [23978-55-4]), метил 6-{[(метансульфонил)окси]метил}пиридин-2-карбоксилата (3.79 г, 15.4 ммоль, [871235-14-2]) и карбоната калия (4.74 г, 34.3 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали ацетонитрилом три раза. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, петролейный простой эфир/EtOAc = 1:1, затем 1:2, затем 0:1, затем EtOAc/метанол = 10:1) с получением целевого соединения (3.00 г, 42% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.94-7.89 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 2.4, 6.4 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 16H), 2.73 (t, J = 5.6 Гц, 4H), 2.67 (t, J = 4.8 Гц, 4H).

**Промежуточное соединение 8**

**Метил 4-(3-трет-бутокси-3-оксо-пропил)-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат**

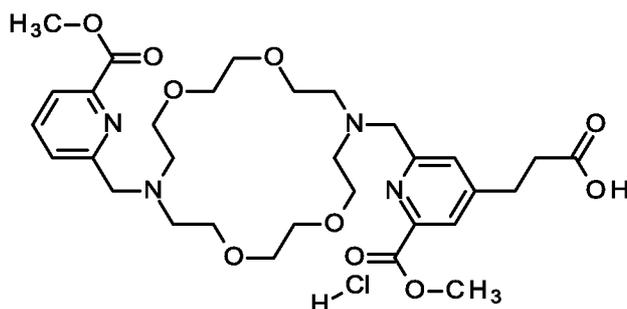


Смесь метил 6-[[1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадецан-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилата (1.50 г, 3.65 ммоль, Промежуточное соединение 7), метил 4-(3-трет-бутокси-3-оксопропил)-6-{[(метансульфонил)окси]метил}пиридин-2-карбоксилата (1.09 г, 2.92 ммоль, Промежуточное соединение 6), карбоната калия (1.01 г, 7.29 ммоль) и йодида натрия (50.0 мг) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали ацетонитрилом три раза. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Устройство: Agela HP1000; Колонка: Welch Ultimate XB\_C18 150 x 400 мм 20/40 мкм; элюент А: вода/0.1% FA), элюент В: АСN; градиент: 0-30% В за 30 мин; поток 100 мл/мин; детектор: УФ 220/254 нм) с получением целевого соединения (830 мг, 33% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.93-7.86 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 7.2, J = 1.6 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 8H), 3.50 (s, 8H), 2.88 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.76-2.74 (m, 8H), 2.57 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.33 (s, 9H).

**Промежуточное соединение 9 (M3)**

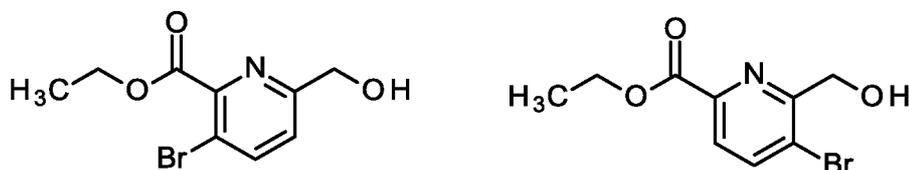
**3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропановая кислота**



К раствору метил 4-(3-трет-бутокси-3-оксопропил)-6-[(16-{{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-2-карбоксилата (780 мг, 1.13 ммоль, Промежуточное соединение 8) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли соляную кислоту (10 мл, 4.0 М в 1,4-диоксане, 40 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, смесь концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением целевого соединения (640 мг, 88% чистота, 74% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. Продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 5-95% В за 0.8 мин, где А=вода/0.0375% TFA и В=ACN//0.01875% TFA, скорость потока: 1.5 мл/мин, колонка: Chromolith@Flash RP-18E 25 x 2 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, температура: 50 °С время удерживания продукта: 0.57 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением (МН<sup>+</sup>: 633.3, обнаруженное m/z: 633.2).

#### Промежуточное соединение 10 и 11

**Этил 3-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат и этил 5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат**



К раствору диэтил 3-бромпиридин-2,6-дикарбоксилата (50.0 г, 165 ммоль, [2021236-26-8]) в этаноле (500 мл) и дихлорметане (100 мл) добавляли тетрагидроборат натрия (6.26 г, 165 ммоль) по частям при 0 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 12 часов, реакцию гасили путем добавления насыщенного хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир: этилацетат = 2: 1) с получением этил 3-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (16 г, 37% выход, Промежуточное соединение 10) и этил 5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (13 г, 30% выход, Промежуточное соединение 11) в виде масла желтого цвета.

Промежуточное соединение 10

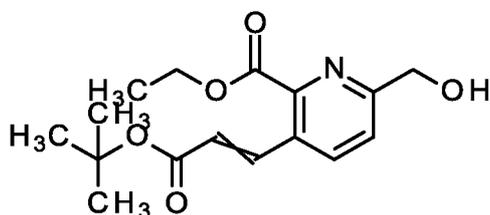
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.20 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 5.64 (t,  $J$  = 6.0 Гц, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 6.0 Гц, 2H), 4.36 (q,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 1.32 (t,  $J$  = 7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 11

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.25 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 5.38 (t,  $J$  = 6.0 Гц, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 6.0 Гц, 2H), 4.35 (q,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Гц, 3H).

### Промежуточное соединение 12

**Этил 3-(3-трет-бутоксипроп-1-ен-1-ил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат**

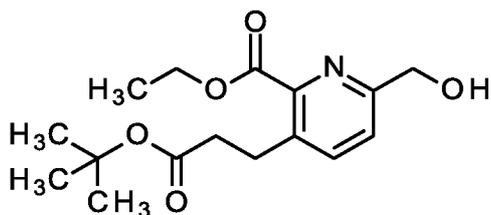


К раствору этил 3-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (16.0 г, 61.5 ммоль, Промежуточное соединение 10) в ацетонитриле (160 мл) добавляли трет-бутил проп-2-еноат (11.8 г, 92.3 ммоль), триэтиламин (34 мл, 250 ммоль), палладия(II) ацетат (691 мг, 3.08 ммоль) и три-2-толилфосфин (1.87 г, 6.15 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, смесь переливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир: этилацетат = 1: 1) с получением этил 3-(3-трет-бутоксипроп-1-ен-1-ил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (17.3 г, 92% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.36 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 16.0 Гц, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 16.0 Гц, 1H), 5.61 (t,  $J$  = 6.0 Гц, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 6.0 Гц, 2H), 4.37 (q,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Гц, 3H).

### Промежуточное соединение 13

**Этил 3-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат**



К раствору этил 3-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (17.3 г, 56.3 ммоль, Промежуточное соединение 12) в этаноле (200 мл) добавляли палладия на активированном углеводе (1.7 г, содержал 50% воды, 10% чистота) при 20 °С. После перемешивания при 20 °С в течение 16 часов в атмосфере водорода (15 пси), смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением продукта этил 3-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат в виде масла желтого цвета.

Продукт объединял с веществом из предшествующего эксперимента (2.30 г), растворяли в этаноле и концентрировали с получением этил 3-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (16.5 г, 75%) в виде масла желтого цвета.

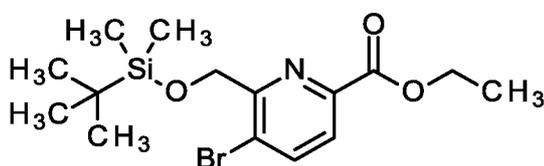
LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.817$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц):  $\delta$  (ppm) 7.68 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 3.13 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.57 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.40 (s, 9H). OH не наблюдали.

$^{13}\text{C}$  ЯМР (хлороформ-d, 101 МГц):  $\delta$  (ppm) 171.8, 166.1, 157.4, 146.9, 140.0, 135.7, 122.7, 80.6, 64.0, 61.8, 36.4, 28.0, 27.9 (3C), 14.2.

#### Промежуточное соединение 14

Этил 5-бром-6-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)пиридин-2-карбоксилат



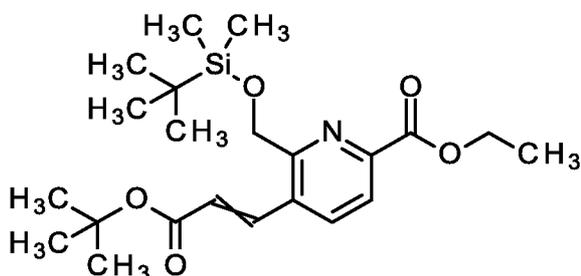
К смеси этил 5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (13.0 г, 50.0 ммоль, Промежуточное соединение 11) и имидазола (6.81 г, 100 ммоль) в дихлорметане (130 мл) добавляли трет-бутил(хлор)диметилсилан (9.04 г, 60.0 ммоль) по частям при 0 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 16 часов, смесь переливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали солевым

раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир: этилацетат = 20: 1) с получением этил 5-бром-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-карбоксилата (18.0 г, 96% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.25 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.34 (q,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 1.32 (t,  $J$  = 7.2 Гц, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

### Промежуточное соединение 15

Этил 5-(3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-карбоксилат

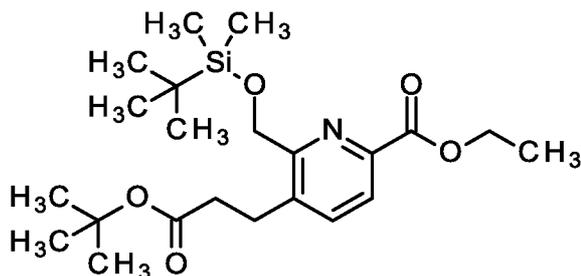


К раствору этил 5-бром-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-карбоксилата (18.0 г, 48.1 ммоль, Промежуточное соединение 14) в ацетонитриле (200 мл) добавляли трет-бутил проп-2-еноат (9.24 г, 72.1 ммоль), триэтиламин (27 мл, 190 ммоль), палладия(II) ацетат (540 мг, 2.40 ммоль) и три-2-толилфосфин (1.46 г, 4.81 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, смесь переливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный простой эфир: этилацетат = 20: 1) с получением этил 5-(3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-карбоксилата (19.0 г, 94% выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.37 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 16.0 Гц, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 16.0 Гц, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.35 (q,  $J$  = 6.8 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (t,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

### Промежуточное соединение 16

Этил 5-(3-трет-бутоксипропил)-6-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)пиридин-2-карбоксилат

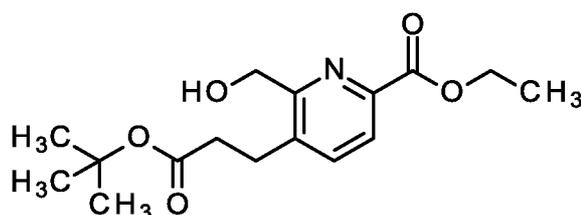


К раствору этил 5-(3-трет-бутоксипропил)-6-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)пиридин-2-карбоксилат (19.0 г, 45.1 ммоль, Промежуточное соединение 15) в этаноле (200 мл) добавляли палладия на активированном углеводе (1.77 г, содержал 50% вода, 10% чистота) при 20 °С. После перемешивания при 50 °С в течение 16 часов в атмосфере водорода (15 пси), смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением этил 5-(3-трет-бутоксипропил)-6-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)пиридин-2-карбоксилата (19.0 г, 99 % выход) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.33 (q,  $J$  = 6.8 Гц, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 2.60 (t,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (t,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

**Промежуточное соединение 17**

Этил 5-(3-трет-бутоксипропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилат



К смеси этил 5-(3-трет-бутоксипропил)-6-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)пиридин-2-карбоксилата (19.0 г, 44.9 ммоль, Промежуточное соединение 16) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли тетра-*N*-бутиламмония фторид (54 мл, 1.0 М в тетрагидрофуране, 54 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0.5 часа, смесь концентрировали. Остаток объединяли с веществом из более раннего эксперимента (4.30 г), растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу

промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный простой эфир: этилацетат = 3: 2) с получением этил 5-(3-трет-бутокси-3-оксопропил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (13.5 г, 74%) в виде масла желтого цвета.

LC-MS (Способ 2):  $R_t = 0.867$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 310.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 600 МГц):  $\delta$  (ppm) 7.92 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-3), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-4), 5.31 (t,  $J = 5.7$  Гц, 1H, OH), 4.66 (d,  $J = 5.7$  Гц, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 4.34 (q,  $J = 7.0$  Гц, 2H, 2- $\text{OCH}_2$ ), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.61 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H, 5- $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.37 (s, 9H, t-Bu), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ). Полученное согласуется с экспериментами NOESY и COSY.

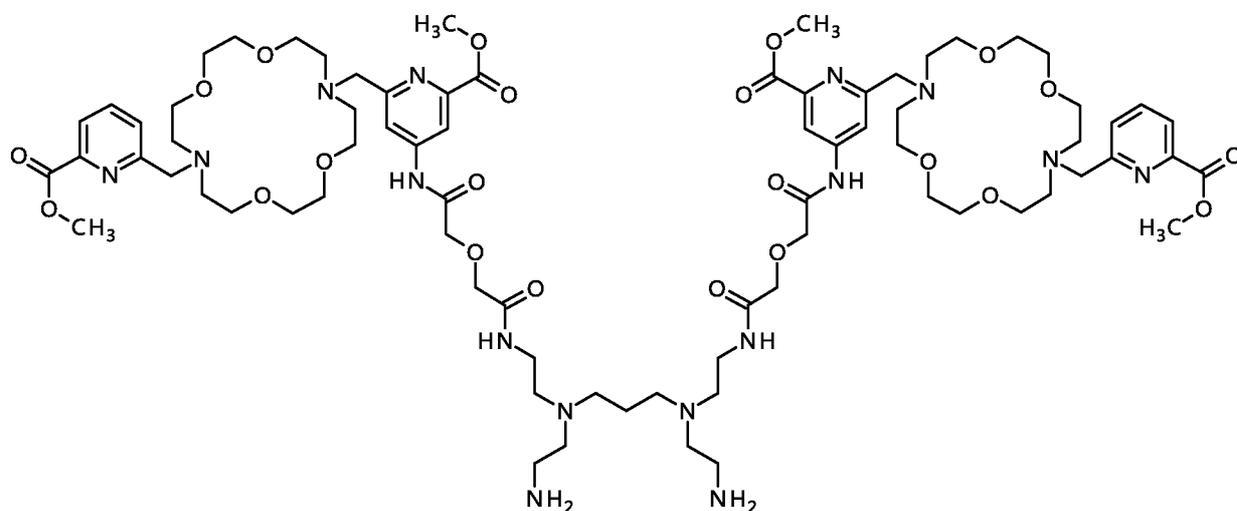
$^{13}\text{C}$  ЯМР (хлороформ- $d$ , 101 МГц):  $\delta$  (ppm) 171.2, 164.9, 156.5, 144.6, 137.1, 136.6, 123.8, 81.2, 61.7, 61.5, 34.4, 28.0 (3C), 25.3, 14.3.

## Экспериментальная часть – примеры

### Димерные хелаторы

#### Пример 1 (Dim1)

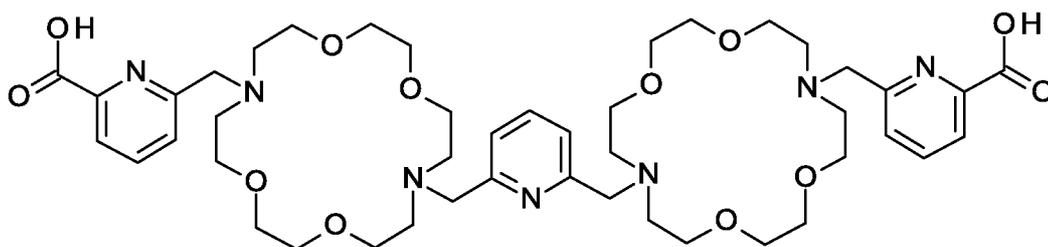
Диметил 4,4'-{[9,13-бис(2-аминоэтил)-1,5,17,21-тетраоксо-3,19-диокса-6,9,13,16-тетраазагенокозан-1,21-диил]диимино}бис{6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-2-карбоксилат}



N,N,N',N'-тетраakis(2-аминоэтил)пропан-1,3-диамин (4.5 мг, [871235-14-2]), [2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]уксусная кислота (13.3 мг, Промежуточное соединение 3) и RuAOP (10 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (11.2 мкл) добавляли и реакцию оставляли на 24 часа. Реакционную смесь разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-40% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: UV 214/254 нм) с получением 7.6 мг (74% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-40% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.43 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением (МН<sup>+</sup>: 1593.8, обнаруженное m/z: 1593.9).

### **Пример 2 (Dim2)**

**6,6'-[пиридин-2,6-диилбис(метилен-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-16,7-диилметилен)]дипиридин-2-карбоновая кислота**

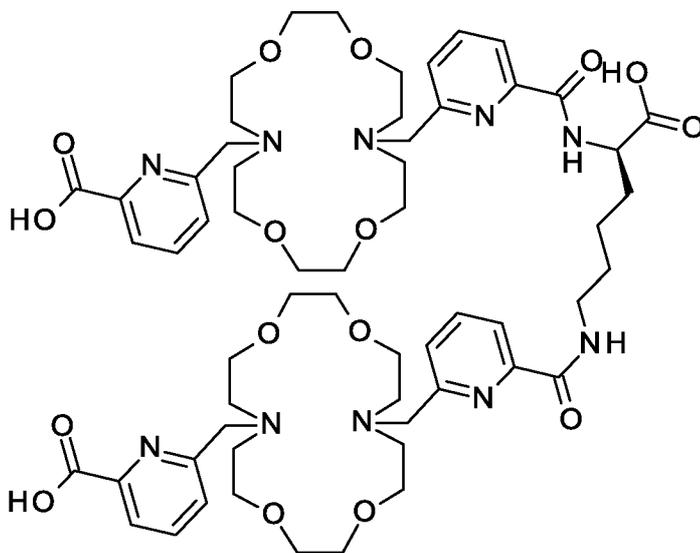


6-(1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-илметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (238 мг, 0.507 ммоль, получали, как описано в *Angewandte Chemie*, Nikki et al, 2017) смешивали с Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 мг, 0.660 ммоль) в ACN (10 мл). DIPEA (0.44 мл, 2.538 ммоль) добавляли. Раствор нагревали с возвратом флегмы и перемешивали в течение 10 мин, затем 2,6-бис-(бромметил)пиридин (40 мг, 0.152 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли и перемешивали в течение 3 дней в атмосфере азота. Раствор фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм;

градиент: 5-30% В за 40 мин, где А=вода/0.1% ТФА и В=АСN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 36.7 мг (27 % выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 5-30% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% ТФА и В=АСN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity ВЕН С18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.42 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 898.5, обнаруженное  $m/z$ : 898.5).

### Пример 3 (Dim3)

6-[[16-[[6-[[[(5R)-5-карбокситетрагидропиридин-2-карбонил]амино]пентил]карбамоил]-2-пиридил]метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновая кислота

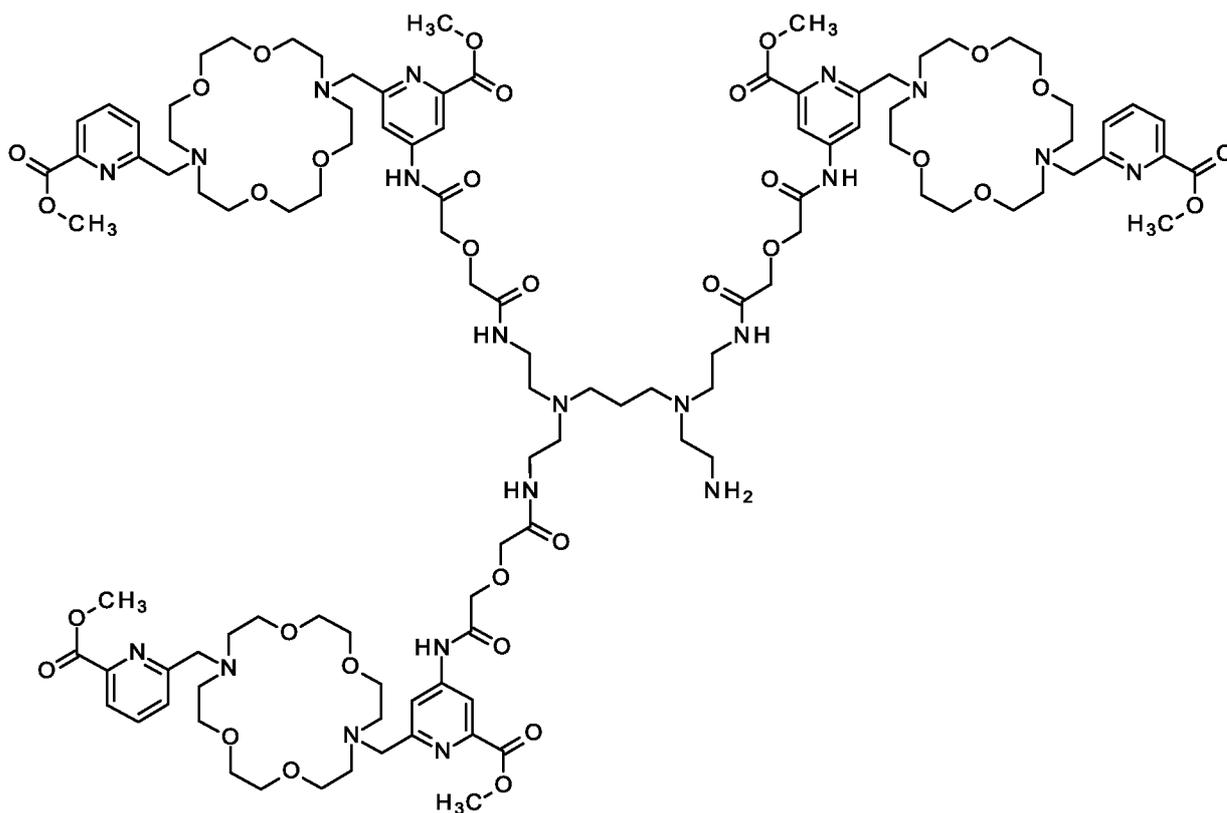


D-лизин (0.5 мг) и бис(2,3,5,6-тетрафторфенил) 6,6'-[1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7,16-диилбис(метилен)]дипиридин-2-карбоксилат (Пример 15; 5.7 мг) растворяли в PBS (1 мл) и NMP (0.4 мл) и раствор нагревали при 40-60 °С в течение 5 часов. Раствор разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт выделяли посредством препаративной ВЭЖХ очистки (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 5-30% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 7.6 мг (74% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.02 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением (МН<sup>+</sup>: 1175.6, обнаруженное m/z: 1175.6).

### Тримерные хелаторы

#### Пример 4 (Tri1)

Диметил 4,4'-{[13-(2-аминоэтил)-9-(2-{2-[2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]ацетамидо}этил)-1,5,17,21-тетраоксо-3,19-диокса-6,9,13,16-тетраазагенейкозан-1,21-диил]диимино}бис{6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-2-карбоксилат}



N,N,N',N'-тетракис(2-аминоэтил)пропан-1,3-диамин (8 мг, [871235-14-2]), [2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизаацклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]уксусную кислоту (23.6 мг, Промежуточное соединение 3) и RuAOP (17.8 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (23.8 мкл) добавляли и реакцию оставляли на 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-40% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: UV 214/254 нм) с получением 8.8 мг (34% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.30 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH_2^{2+}$ : 1134.1, обнаруженное  $m/z$ : 1134.1).

### Пример 5

**2-[2-[2-[3-[бис[2-[[2-[2-[[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизаацклооктадец-7-ил]метил]-4-**

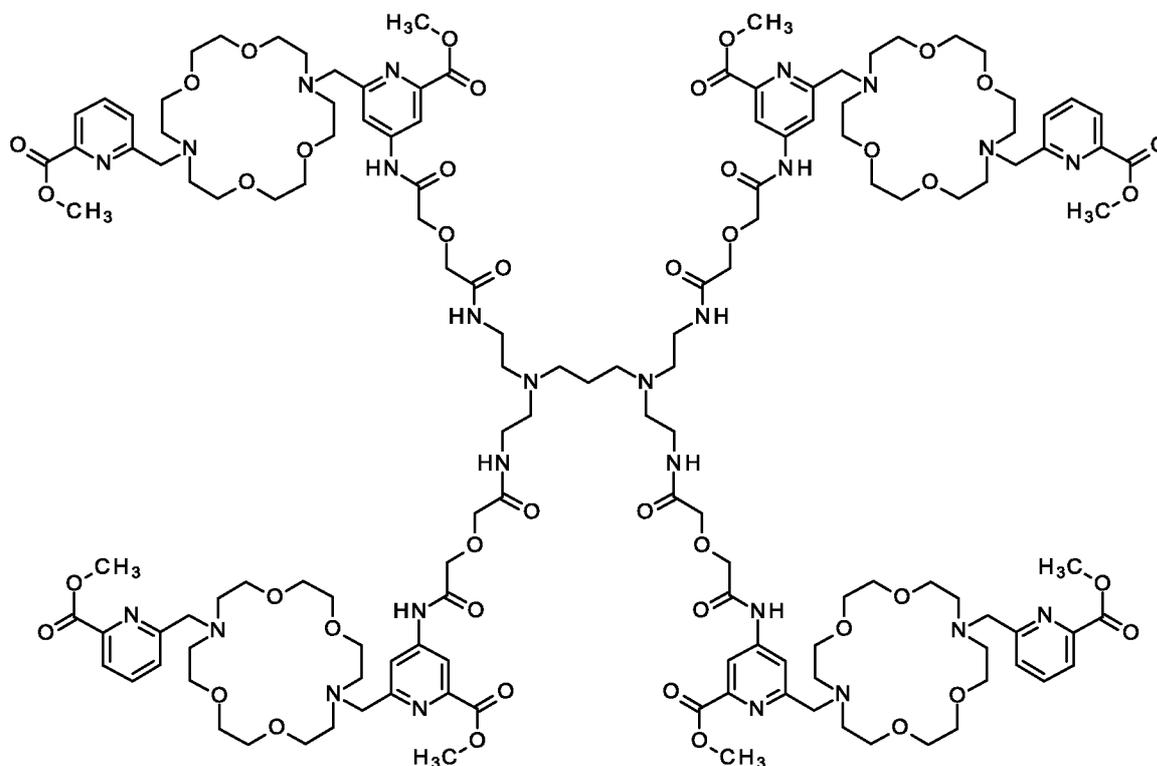


Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 2383.3, обнаруженное  $m/z$ : 2383.2).

## Тетрармерные хелаторы

### Пример 6 (Tet1)

**Диметил** 4,4'-{[9,13-бис(2-{2-[2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]ацетамидо}этил)-1,5,17,21-тетраоксо-3,19-диокса-6,9,13,16-тетраазагенейкозан-1,21-диил]диимино}бис{6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-2-карбоксилат}

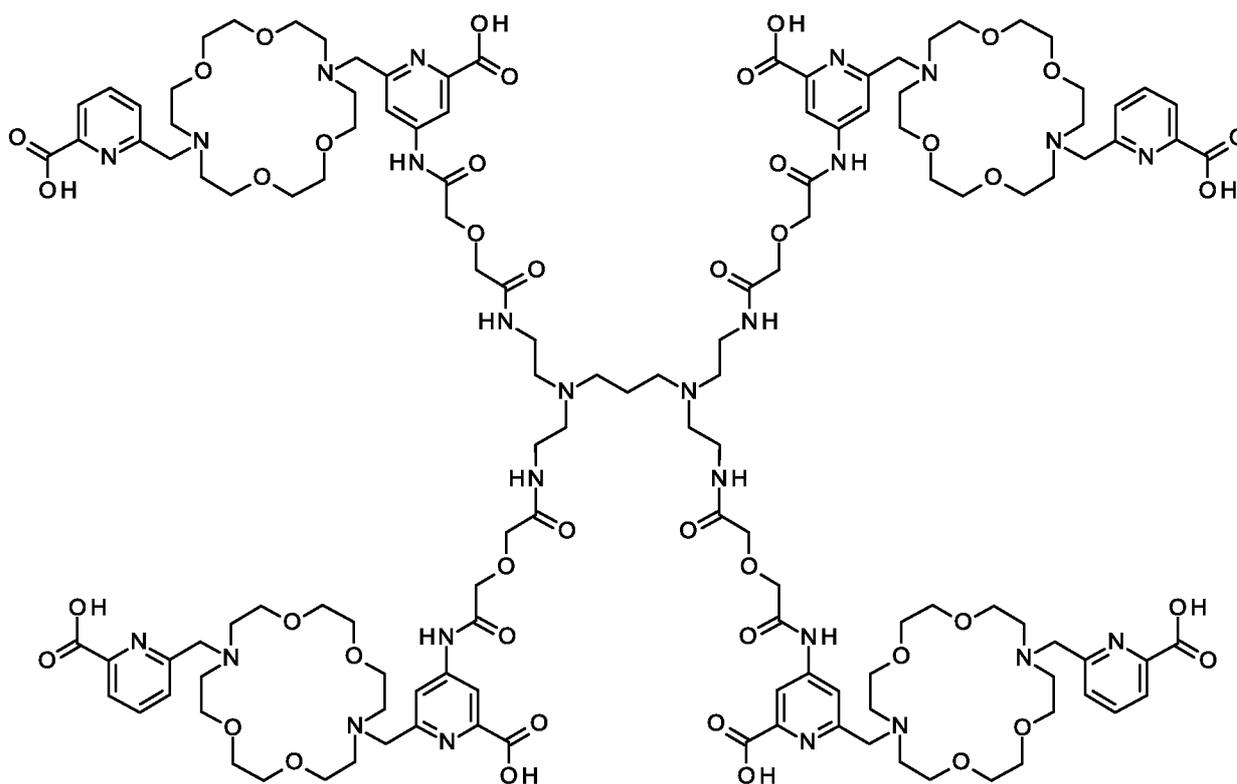


N,N,N',N'-тетракис(2-аминоэтил)пропан-1,3-диамин (2 мг, [871235-14-2]), [2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]уксусную кислоту (16.7 мг, промежуточное соединение 3) и РуАОР (7.4 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (9.9 мкл) добавляли и реакцию оставляли на 1 час. Реакционную смесь разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-50% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин;

обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 8 мг (96% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.47 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 2940.4, обнаруженное  $m/z$ : 2940.4).

### Пример 7 (Tet2)

**4,4'-[(9,13-бис{2-[2-(2-{2-карбоксо-6-((16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил}метил)пиридин-4-ил]амино}-2-оксоэтокси)ацетамидо]этил}-1,5,17,21-тетраоксо-3,19-диокса-6,9,13,16-тетраазагнейкозан-1,21-диил)диимино]бис{6-((16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил}метил)пиридин-2-карбоновая кислота}]**



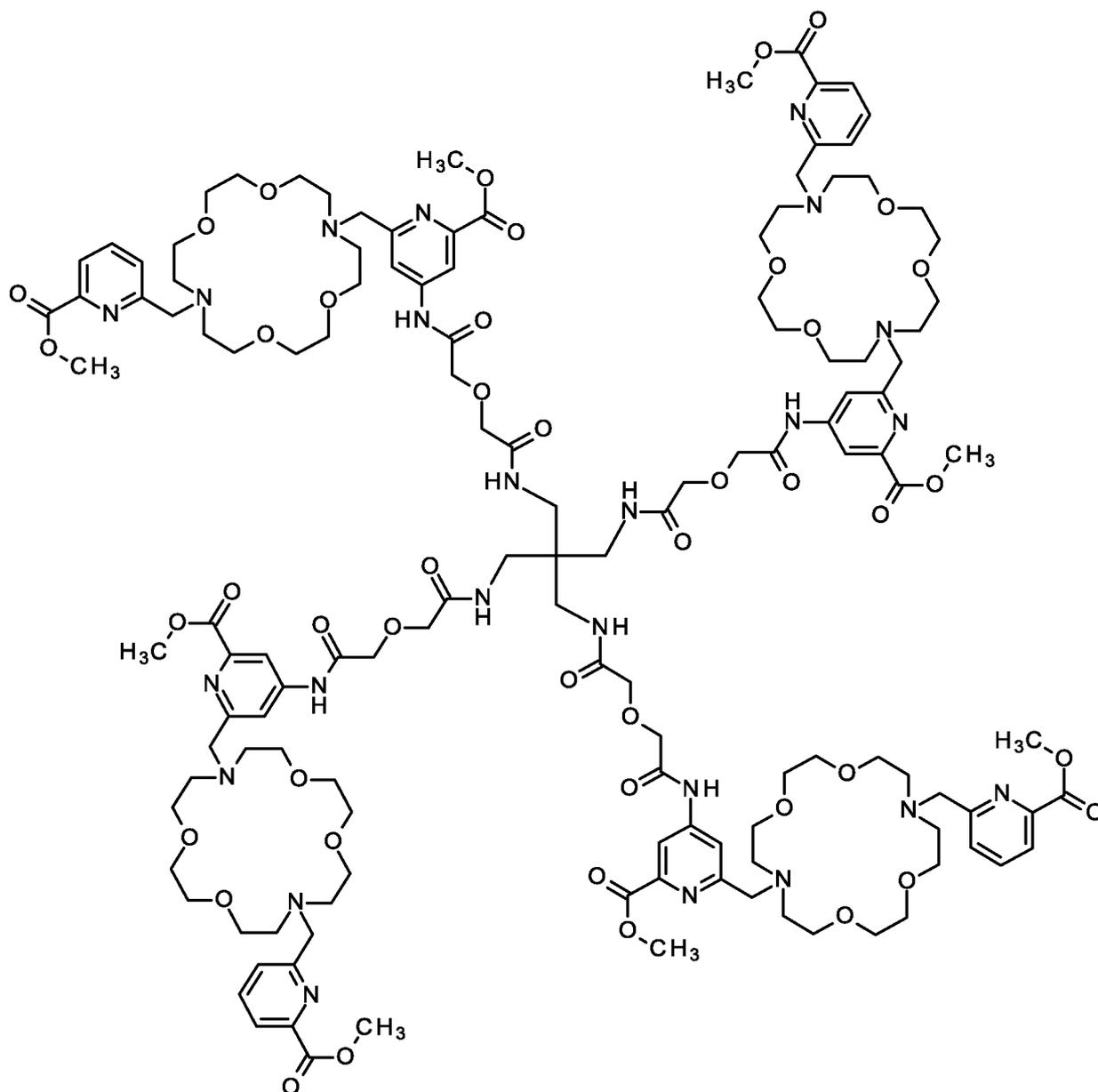
Диметил

4,4'-{[9,13-бис(2-{2-[2-(2-(метоксикарбонил)-6-[(16-[[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]ацетамидо}этил)-1,5,17,21-тетраоксо-3,19-диокса-6,9,13,16-тетраазагнейкозан-1,21-диил)диимино}бис{6-[(16-[[6-

(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазацклооктадекан-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат} (2.7 мг, Пример 6) растворяли в 2.5% аммиаке/10% ACN (1 мл) и раствор оставляли на один день. Раствор разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл), доводили до pH 2 с TFA (20 мкл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-50% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: UV 214/254 нм) с получением 1.7 мг (65% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.9 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-электрораспыления ( $MH_3^{3+}$ : 943.8, обнаруженное  $m/z$ : 943.8).

### **Пример 8 (Tet3)**

**Диметил** 4,4'-{[8,8-бис({2-[2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{{6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазацклооктадекан-7-ил]метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]ацетамидо}метил)-1,5,11,15-тетраоксо-3,13-диокса-6,10-диазапентадекан-1,15-диил]димино}бис{6-[(16-{{6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазацклооктадекан-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат}

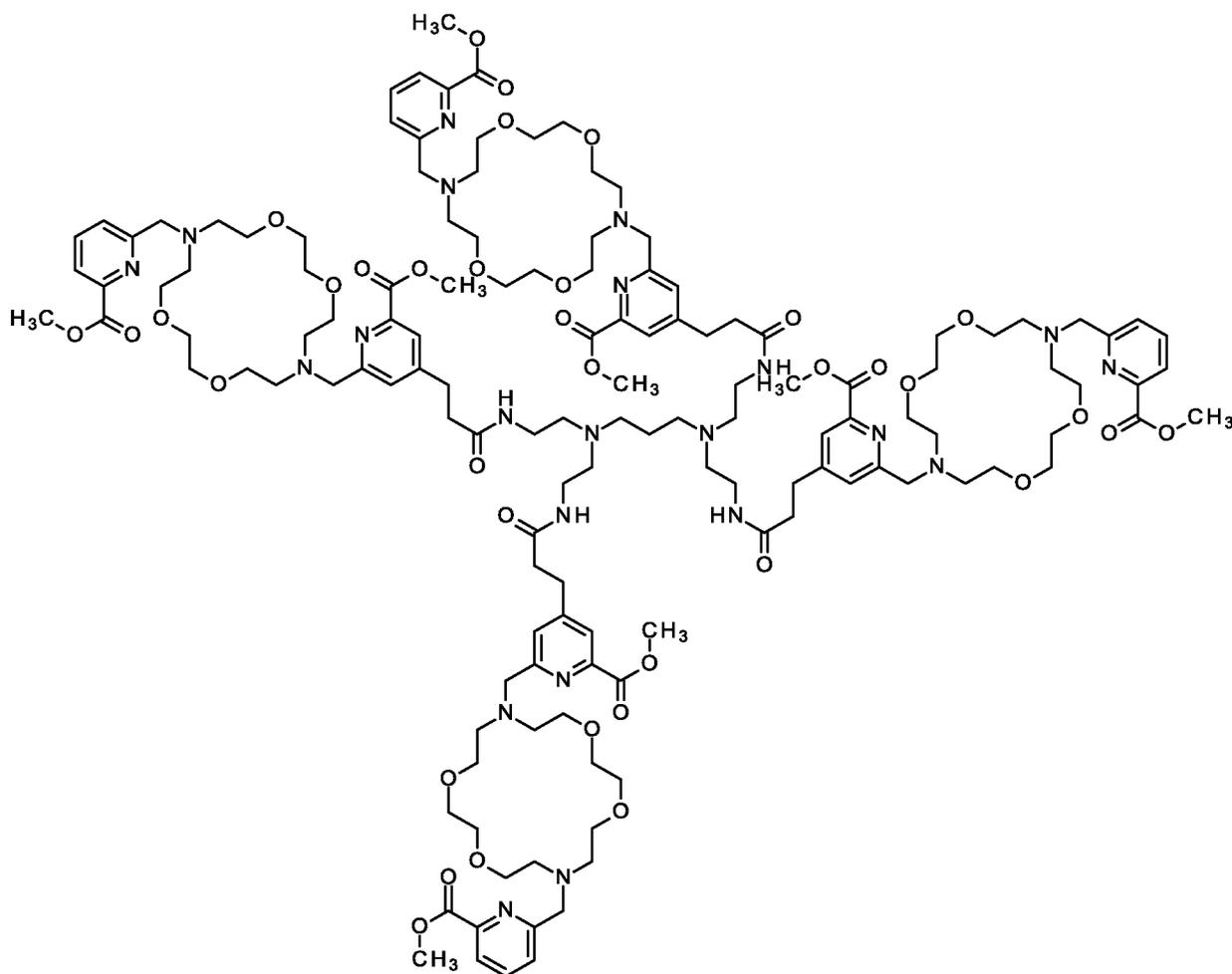


2,2-бис(аминометил)пропан-1,3-диамин тетрагидрохлорид (1 мг, [14302-75-1]), [2-((2-(метоксикарбонил)-6-[(16-[[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизазацклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил)амино)-2-оксоэтокси]уксусную кислоту (14.2 мг, Промежуточное соединение 3) и РуАОР (25.3 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (18.8 мкл) добавляли и реакцию нагревали при 60 °С в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-50% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 6.6 мг (65% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA

и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.53 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH_2^{2+}$ : 1413.7, обнаруженное  $m/z$ : 1413.7).

### Пример 9 (Tet4)

**Диметил** 4,4'-{7,11-бис[2-(3-{2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}пропанамидо)этил]-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетразагептадекан-1,17-диил}бис{6-[(16-{6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-2-карбоксилат}

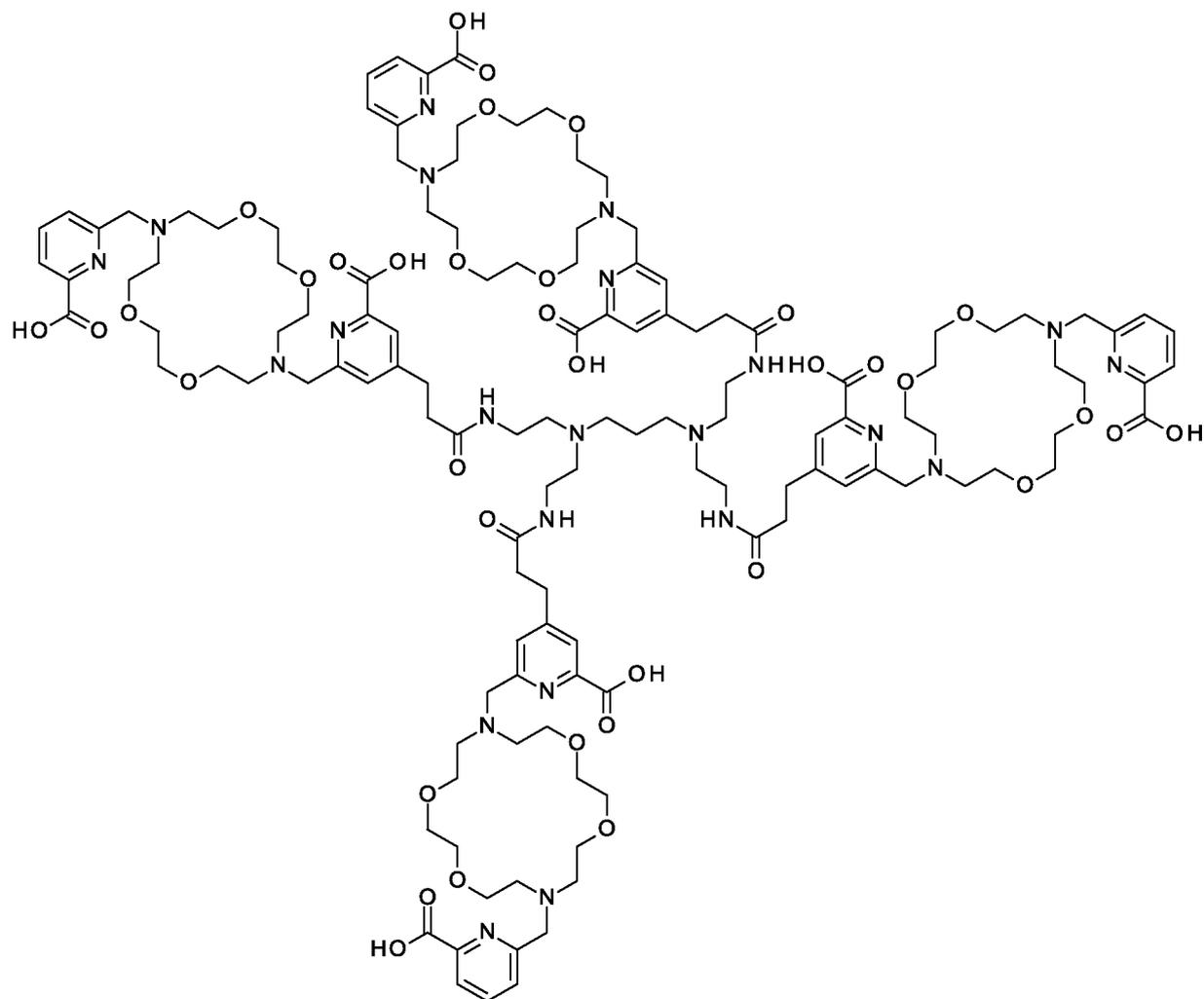


N,N,N',N'-тетракис(2-аминоэтил)пропан-1,3-диамин (15 мг, [871235-14-2]), 3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропановую кислоту (81 мг, Промежуточное соединение 9) и PyAOP (94.6 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (149 мкл) добавляли и

реакцию оставляли на 20 мин. Еще две части (20 мг и 8 мг) РуАОР добавляли и реакцию оставляли на 20 мин после каждого добавления. Реакционную смесь разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-40% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: UV 214/254 нм) с получением 47 мг (81% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-40% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.69 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 2704.4, обнаруженное  $m/z$ : 2704.5).

#### **Пример 10 (Tet5)**

**4,4'-[7,11-бис(2-{3-[2-карбокси-6-({16-[(6-карбоксипиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-4-ил]пропанамидо}этил)-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетраазагептадекан-1,17-диил]бис[6-({16-[(6-карбоксипиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-2-карбоновая кислота]**

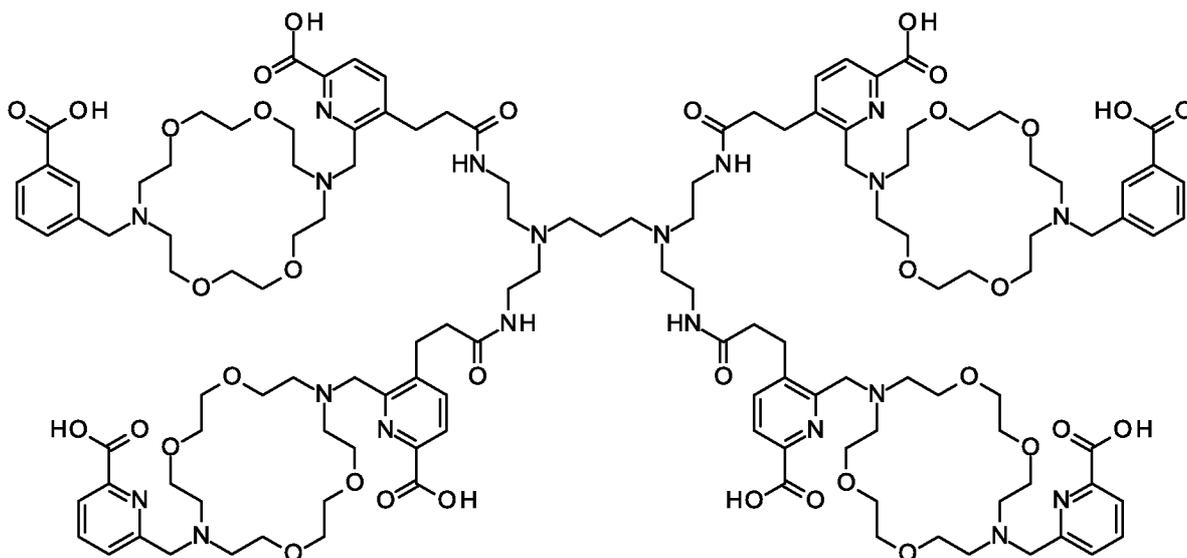


Диметил 4,4'-{7,11-бис[2-(3-{2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизаацклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}пропанамидо)этил]-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетраазагептадекан-1,17-диил}бис{6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизаацклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-2-карбоксилат} (47 мг, Пример 9) растворяли в 20% ACN/вода (2 мл). 5 М NaOH (100 мкл) добавляли и раствор оставляли на 1 час, затем доводили до pH 2 с TFA (50 мкл), разбавляли водой/0.1% TFA (7 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-40% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 33 мг (70% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-40% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания

продукта: 1.03 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 2592.3, обнаруженное  $m/z$ : 2592.4).

### Пример 11 (Tet6)

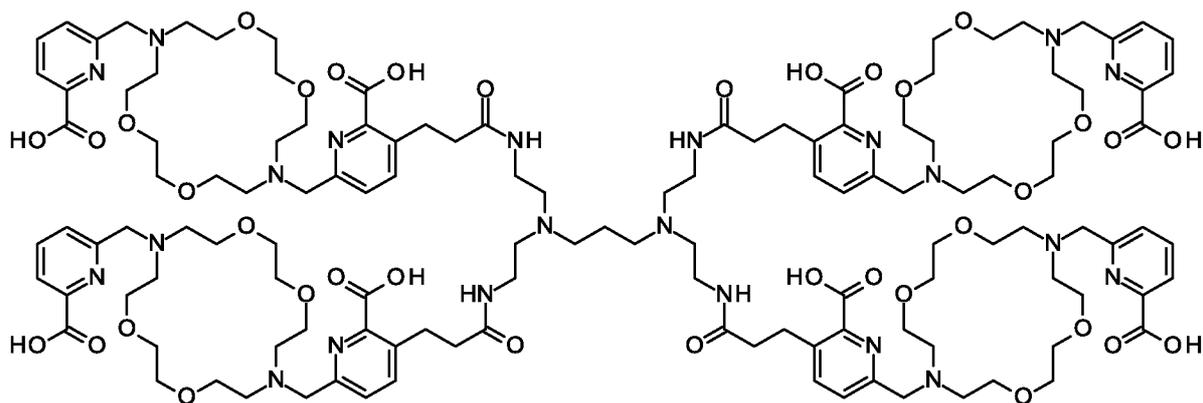
**5,5'-[7,11-бис(2-{3-[6-карбокси-2-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-3-ил]пропанамидо}этил)-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетразагептадекан-1,17-диил]бис(6-{{16-(3-карбоксибензил)-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил} метил} пиридин-2-карбоновая кислота)**



Указанное в заголовке соединение может быть получено с использованием способов, описанных в примерах 8 и 9 выше.

### Пример 12 (Tet 7)

**3,3'-[7,11-бис(2-{3-[2-карбокси-6-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-3-ил]пропанамидо}этил)-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетразагептадекан-1,17-диил]бис[6-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-2-карбоновая кислота]**

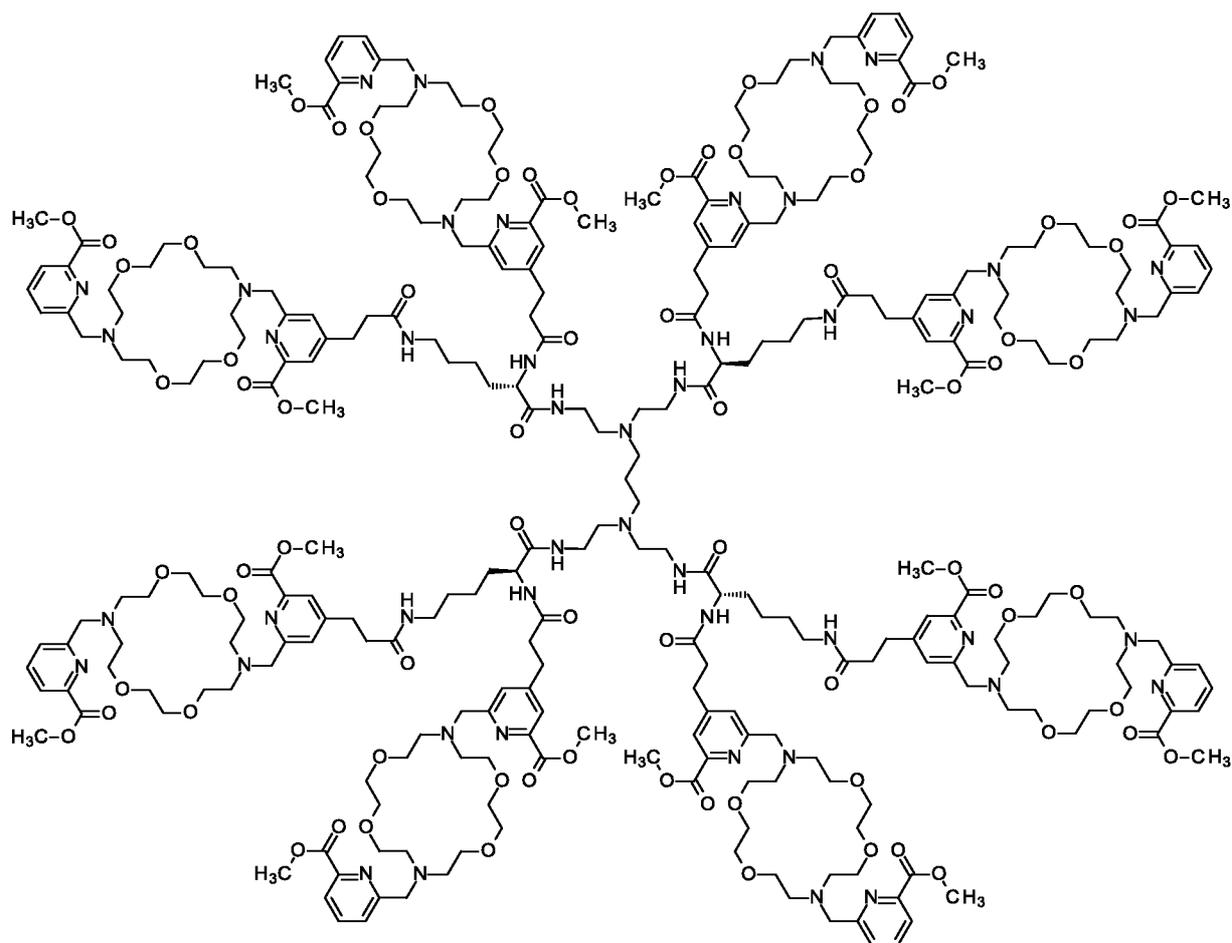


Указанное в заголовке соединение может быть получено с использованием способов, описанных в примерах 8 и 9 выше.

### Октамерные хелаторы

#### Пример 13 (Oct1)

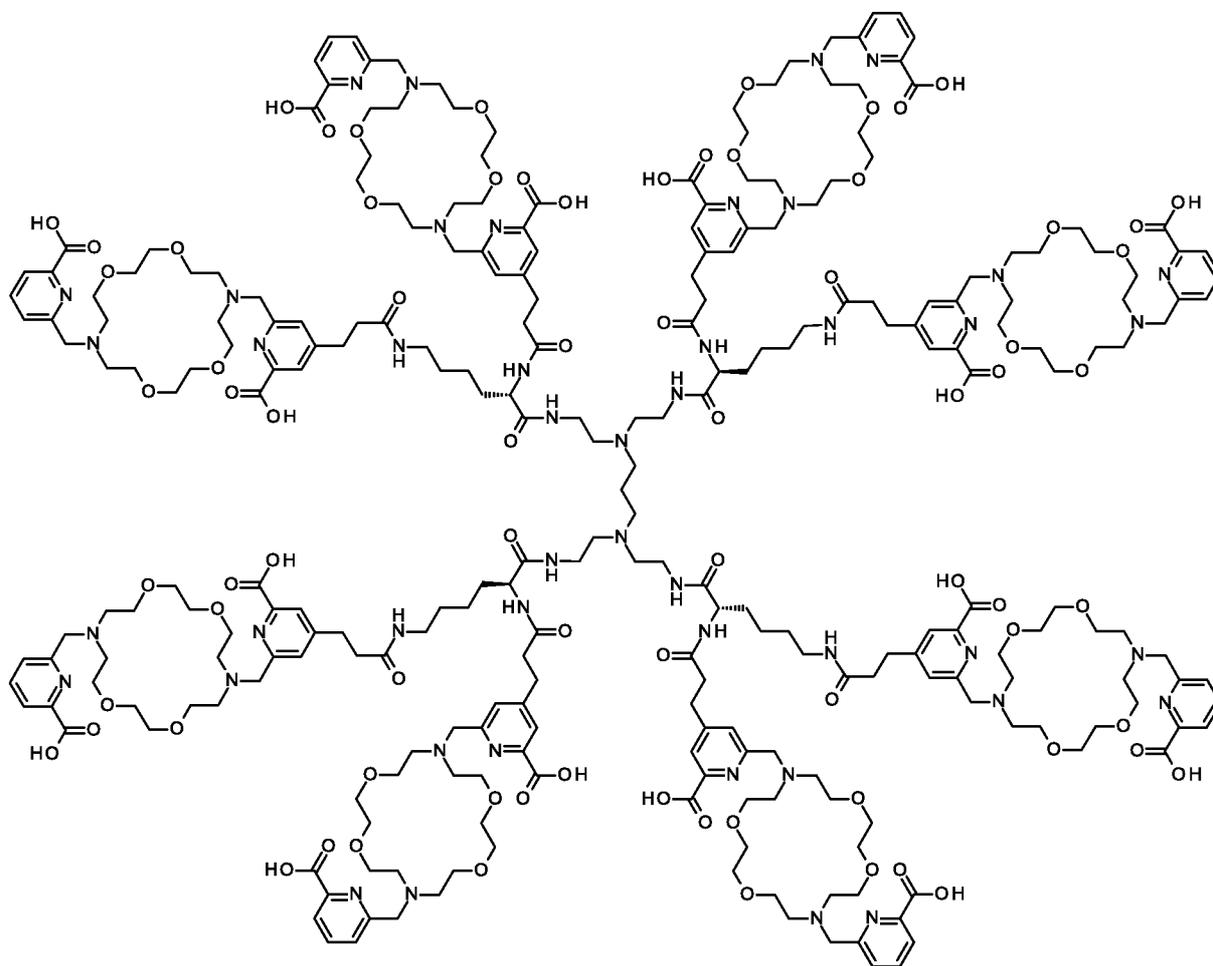
Метил 4-[3-[[6-[2-[3-[бис[2-[2,6-бис[3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazacyclooctadec-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]пропил-[2-[2,6-бис[3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazacyclooctadec-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]этиламино]-5-[3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazacyclooctadec-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-оксогексил]амино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дiazacyclooctadec-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат



(2S)-2,6-диамино-N-[2-[3-[бис[2-[[[(2S)-2,6-диаминогексаноил]амино]этил]амино]пропил-2-[[[(2S)-2,6-диаминогексаноил]амино]этил]амино]этил]гексанамида (5 мг, Промежуточное соединение 2), [2-({2-(метоксикарбонил)-6-[(16-{[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизаза-циклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]уксусную кислоту (15 мг, Промежуточное соединение 9) и РуАОР (12.4 мг) растворяли в NMP (1 мл). DIPEA (16.6 мкл) добавляли и реакцию оставляли на 1 час. Реакционную смесь разбавляли водой/0.1% TFA (8 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-40% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 12.2 мг (78% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-40% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.77 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH_2^{2+}$ : 2837.5, обнаруженное  $m/z$ : 2837.5).

**Пример 14 (Oct2)**

4-[3-[[6-[2-[3-[бис[2-[2,6-бис[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]пропил-[2-[2,6-бис[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]этиламино]-5-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-оксо-гексил]амино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновая кислота



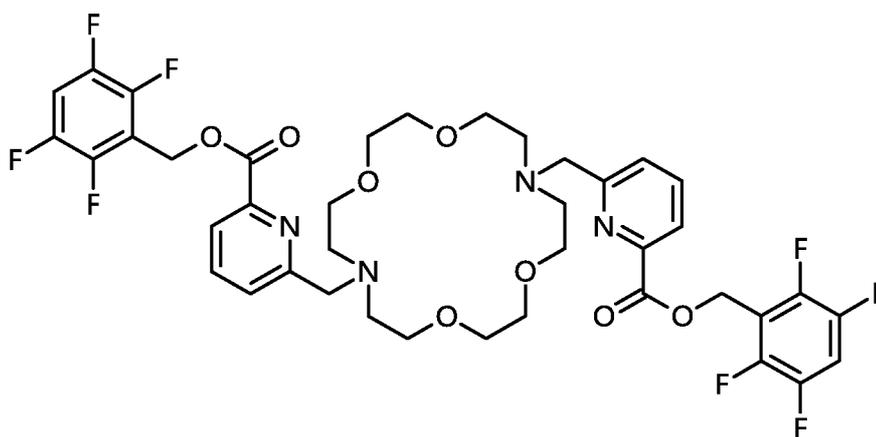
Метил 4-[3-[[6-[2-[3-[бис[2-[2,6-бис[3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]пропил-[2-[2,6-бис[3-[2-метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]этиламино]-5-[3-[2-

метоксикарбонил-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-оксо-гексил]амино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат (12.2 мг, Пример 13) растворяли в воде (2 мл). 5 М NaOH (100 мкл) добавляли и реакцию оставляли на 1 час. Реакционную смесь разбавляли 10% ACN/вода/0.1% TFA (8.5 мл) и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-30% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 7.5 мг (61% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-30% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.65 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH_2^{2+}$ : 2725.4, обнаруженное  $m/z$ : 2725.4).

### Активные сложные эфиры хелатора

#### Пример 15 (AE1)

**Бис(2,3,5,6-тетрафторфенил) 6,6'-[1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7,16-диилбис(метилен)]дипиридин-2-карбоксилат**

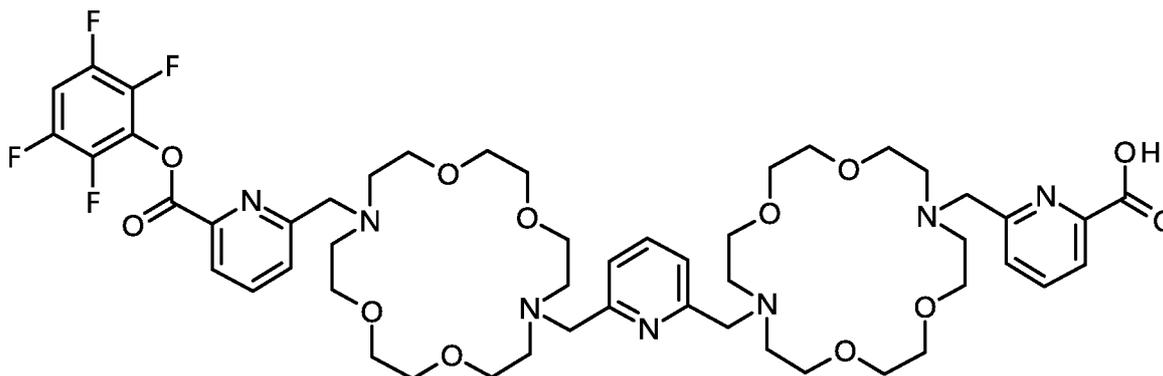


6,6'-[1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7,16-диилбис(метилен)]дипиридин-2-карбоновую кислоту (30 мг, получали, как описано в *Angewandte Chemie*, Nikki et al, 2017), TFP (47 мг) и DCC (35 мг) растворяли в DCM (1 мл) и раствор оставляли на 20 часов. DCM удаляли потоком воздуха и остаток растворяли в ACN (2 мл), разбавленном водой/0.1% TFA (7 мл), фильтровали и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x

50 мм; градиент: 20-70% В за 40 мин, где А=вода/0.1% ТФА и В=АСN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: UV 214/254 нм) с получением 41 мг (88% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 20-70% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% ТФА и В=АСN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity ВЕН С18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.63 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 829.2, обнаруженное  $m/z$ : 829.2).

### **Пример 16 (АЕ2)**

**6-({16-[(6-{{16-{{6-[(2,3,5,6-тетрафторфенокси)карбонил]пиридин-2-ил}метил)-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил}метил}пиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил}метил)пиридин-2-карбоновая кислота**

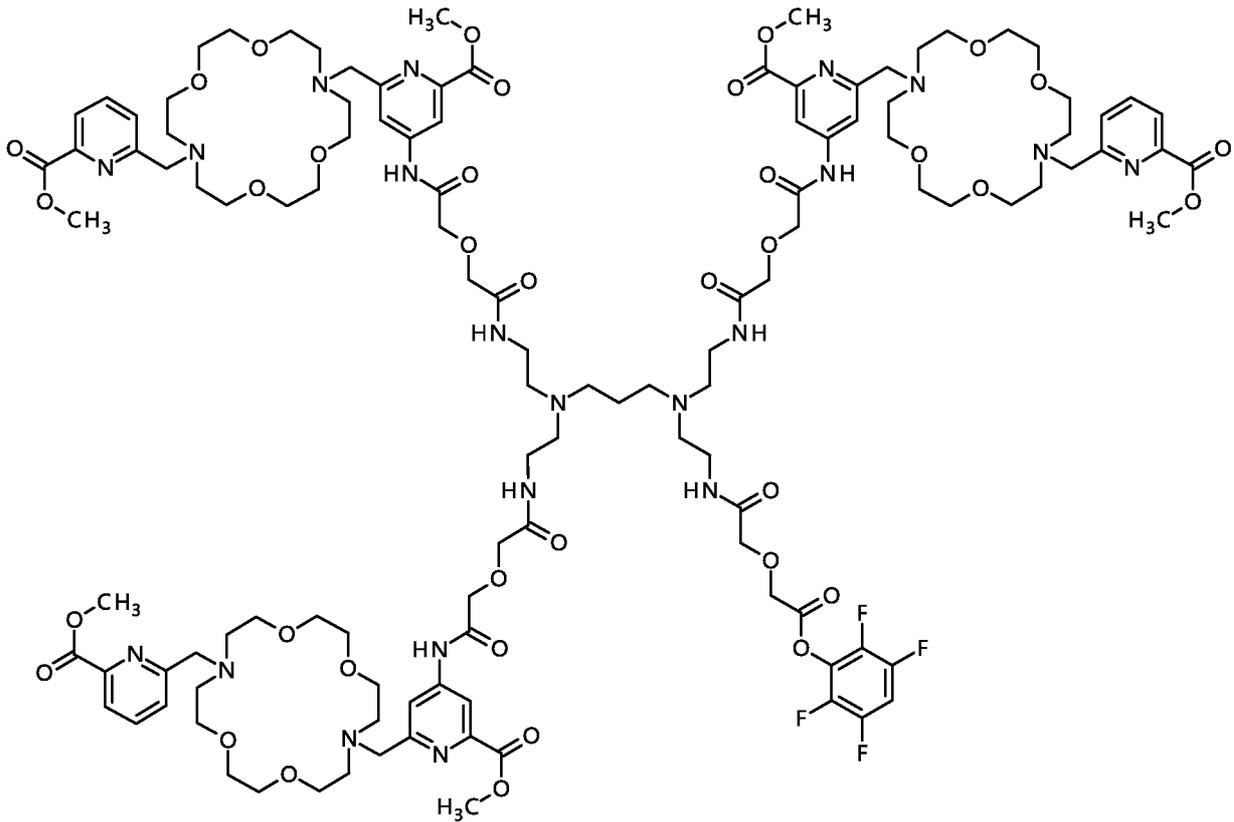


6,6'-[пиридин-2,6-диилбис(метилен-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-16,7-диилметилен)]дипиридин-2-карбоновую кислоту (10 мг, Пример 2), TFP (9.2 мг) и DCC (5.7 мг) растворяли в DCM (1 мл) и раствор оставляли на 20 часов. DCM удаляли потоком воздуха и остаток растворяли в АСN (1 мл), разбавленном водой/0.1% ТФА (7.5 мл), фильтровали и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм С18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-50% В за 40 мин, где А=вода/0.1% ТФА и В=АСN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 1.2 мг (10% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% ТФА и В=АСN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity ВЕН С18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.52 мин). Дальнейшую характеристику

продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 1046.5, обнаруженное  $m/z$ : 1046.5).

### Пример 17 (AE3)

Метил 4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-метоксикарбонил-6-[[16-[[6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]амино]-2-оксо-этокси]ацетил]амино]этил-[3-[2-[2-[2-[2-[[2-метоксикарбонил-6-[[16-[[6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]амино]-2-оксо-этокси]ацетил]амино]этил-[2-[2-[2-оксо-2-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)этокси]ацетил]амино]этил]амино]пропил]амино]этиламино]-2-оксо-этокси]ацетил]амино]-6-[[16-[[6-метоксикарбонил-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоксилат

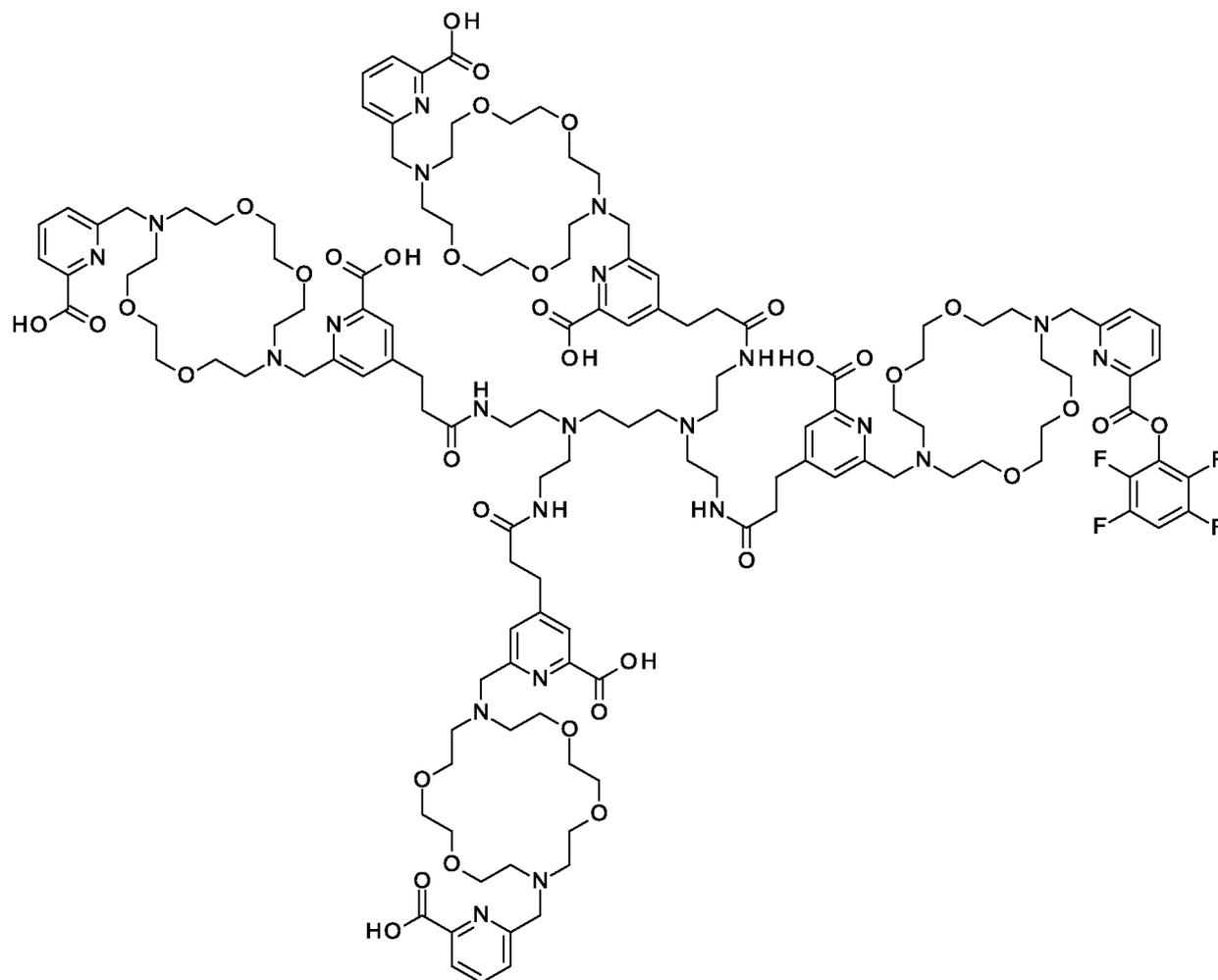


21-({2-(метоксикарбонил)-6-[[16-{{6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-9,13-бис(2-{2-[2-({2-(метоксикарбонил)-6-[[16-{{6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил}-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил)метил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтокси]ацетамидо}этил)-5,17,21-триоксо-3,19-диоокса-6,9,13,16-тетраазагенэйкозан-1-овую кислоту (6.2 мг, Пример 5), TFP (2.2 мг) и DCC (5.4 мг) растворяли в DCM (1 мл) и

раствор оставляли на 19 часов. DCM удаляли потоком воздуха и остаток растворяли в ACN (1 мл), разбавленном водой/0.1% TFA (7.5 мл), фильтровали и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-50% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 2.2 мг (33% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-50% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.58 мин). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением (MН<sup>+</sup>: 2531.1, обнаруженное m/z: 2531.2).

#### **Пример 18 (AE4)**

**4-[3-[2-[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]этил-[3-[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]этил-[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)карбонил-2-пиридил]метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]этил]амино]пропил]амино]этиламино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновая кислота**

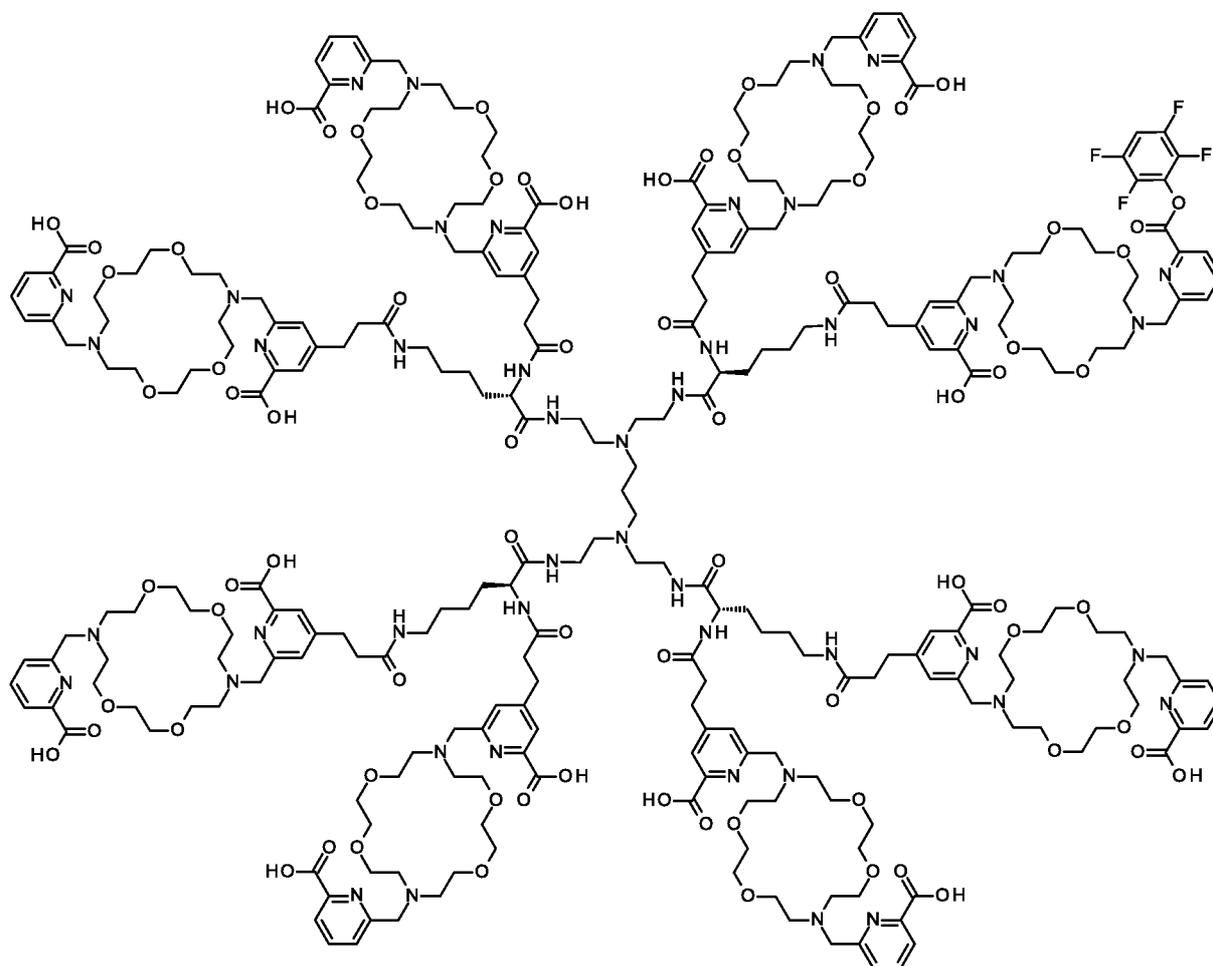


4,4'-[7,11-бис(2-{3-[2-карбокси-6-({16-[(6-карбоксипиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-4-ил]пропанамидо}этил)-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетраазагептадекан-1,17-диил]бис[6-({16-[(6-карбоксипиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-дизациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-2-карбоновая кислота] (19.2 мг, Пример 10), TFP (24.6 мг) и DCC (12.7 мг) растворяли в ACN (1 мл) и раствор оставляли на 30 мин. Раствор разбавляли водой/0.1% TFA (9 мл), фильтровали и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-60% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 6 мг (28% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-70% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.04 и 1.13 мин (смесь двух

региоизомеров)). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH^+$ : 2740.3, обнаруженное  $m/z$ : 2740.2).

**Пример 19 (AE5)**

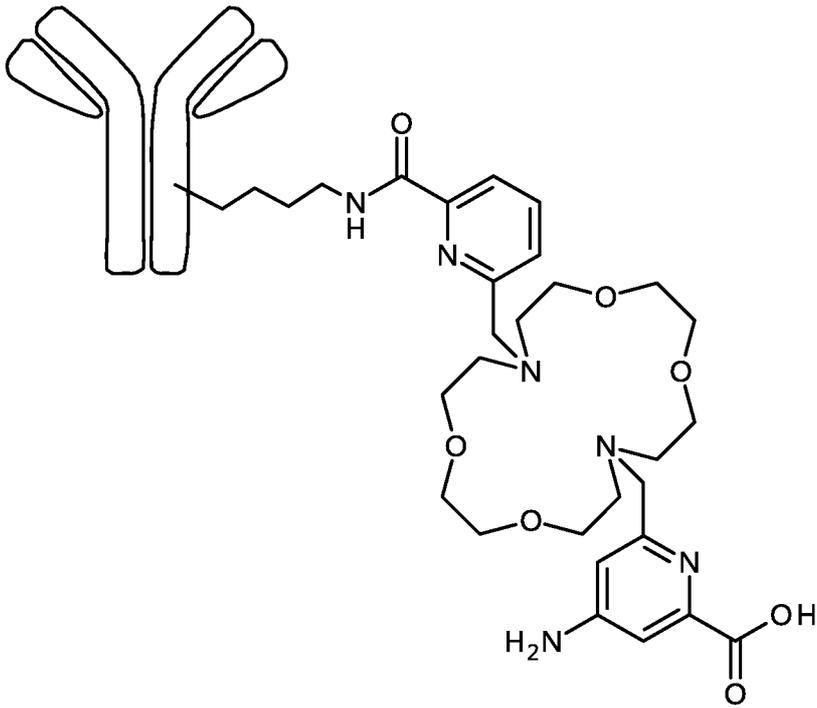
4-[3-[[6-[2-[2-[2,6-бис[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил-[3-[2-[2,6-бис[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил-2-[[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-[3-[2-карбокси-6-[[16-[[6-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)карбонил-2-пиридил]метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноил]амино]этил]амино]пропил]амино]этиламино]-5-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-оксо-гексил]амино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновая кислота



4-[3-[[6-[2-[3-[бис[2-[2,6-бис[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]пропил-[2-[2,6-бис[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]этиламино]-5-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-оксо-гексил]амино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновая кислота (3.8 мг, Пример 14), TFP (6.3 мг) и DCC (2.3 мг) растворяли в ACN (1 мл) и раствор оставляли на 30 мин. Раствор разбавляли водой/0.1% TFA (9 мл), фильтровали и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100Å, 250 x 50 мм; градиент: 10-60% В за 40 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN; поток: 10 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 0.9 мг (23% выход) указанного в названии соединения после сушки замораживанием. Очищенный продукт анализировали посредством аналитической ВЭЖХ (градиент: 10-60% В за 2.5 мин, где А=вода/0.1% TFA и В=ACN, скорость потока: 0.5 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм, обнаружение: УФ-диодная матрица, время удерживания продукта: 1.20, 1.23 и 1.33 мин (смесь трех региоизомеров)). Дальнейшую характеристику продукта проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением ( $MH_4^{4+}$ : 1400.2, обнаруженное m/z: 1400.4).

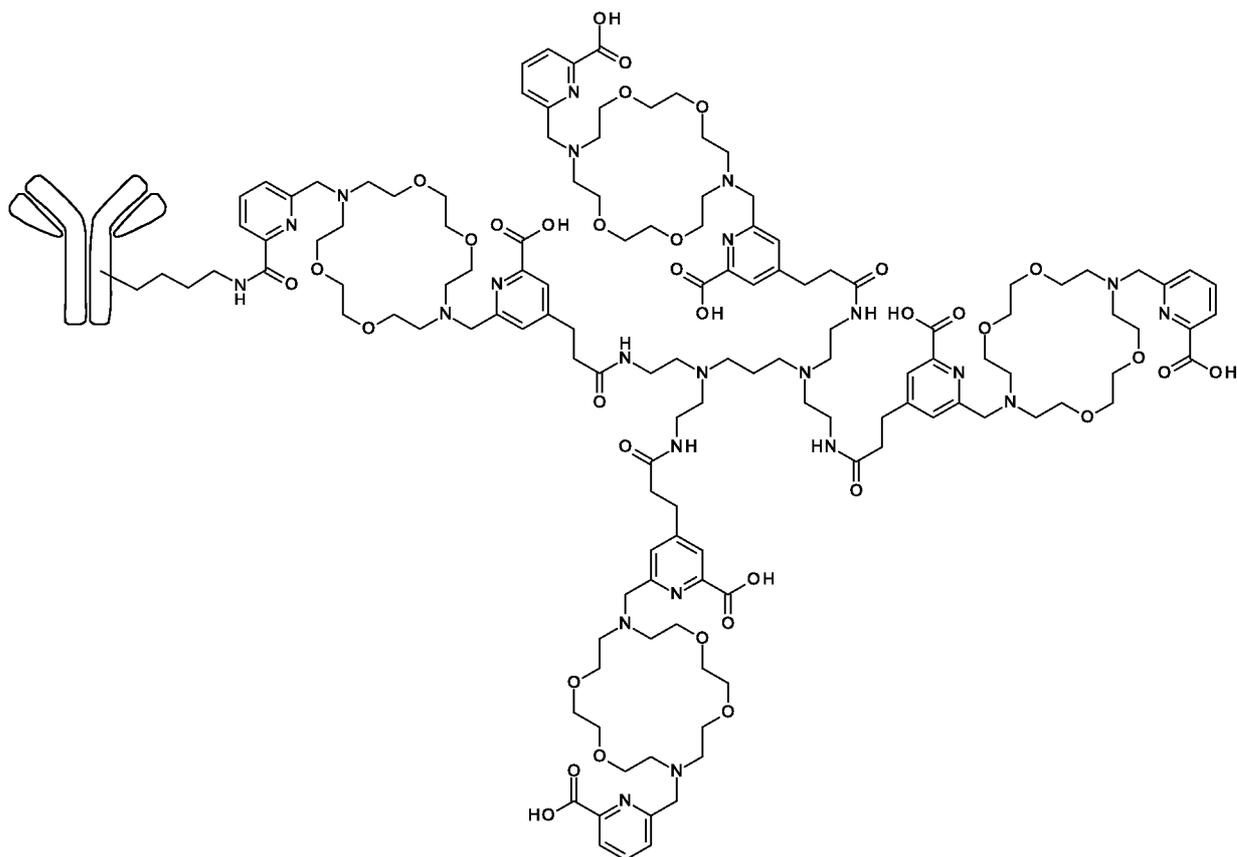
### **Конъюгаты антитело-хелатор**

#### **Пример 20 (ACС1)**



Бис(2,3,5,6-тетрафторфенил) 6,6'-[1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7,16-диилбис(метилен)]дипиридин-2-карбоксилат (1.67 мг, Пример 15), растворенный в DMA (84 мкл), добавляли к моноклональному антителу № 1 (50.5 мг) в PBS (4 мл) и раствор встряхивали в течение 4 часов. Раствор разбавляли с 100 мМ ацетат/100 мМ NaCl 1:1 (1 мл), продукт очищали посредством FPLC (колонка: HiLoad 16/600 Superdex 200 пг колонка; буфер прогона: 100 мМ ацетат/100 мМ NaCl 1:1, pH 5; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 35.6 мг (71% выход) ACC1 в 100 мМ ацетат/100 мМ NaCl 1:1 (2.7 мг/мл).

**Пример 21 (ACC2)**



4-[3-[2-[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]этил-[3-[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]этил-[2-[3-[2-карбокси-6-[[16-[[6-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)карбонил-2-пиридил]метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]этил]амино]пропил]амино]этиламино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновую кислоту (1.79 мг, Пример 18) добавляли к моноклональному антителу № 1 (20 мг) в PBS (1.79 мл) и раствор встряхивали в течение 3 часов. Раствор разбавляли с 100 мМ ацетат/100 мМ NaCl 1:1 (3.2 мл), продукт очищали посредством FPLC (колонка: HiLoad 16/600 Superdex 200 пг колонка; буфер прогона: 100 мМ ацетат/100 мМ NaCl 1:1, pH 5; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ 214/254 нм) с получением 14 мг (70% выход) ACC2 в 100 мМ ацетат/100 мМ NaCl 1:1 (1.0 мг/мл).

Другие ACC получали с использованием той же процедуры, что и для ACC1 и ACC2, исходя из соединений, как описано в примерах 15, 16, 17, 18 и 19.

Чистоту и концентрацию АСС определяли методом SEC-UV (система Agilent 1260 Infinity HPLC, буфер прогона: 10% DMSO/PBS; скорость потока: 0.3 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH SEC, 1.7 мкм, 4.6 x 300 мм, обнаружение: УФ при 280 нм).

CAR для каждого из АСС определяли с помощью SEC-MS (Water Acquity HPLC с Waters XEVO TOF; буфер прогона: 50% ACN/вода/0.1% TFA; скорость потока: 0.06 мл/мин, колонка: Waters Acquity BEH SEC, 1.7 мкм, 2.1 x 150 мм) с использованием высоты пика MS в процентах от высоты основного пика для компонентов mAb, mAb + 1 хелатор, mAb + 2 хелатора, mAb + 3 хелатора и т.д. и с использованием формулы  $CAR = \frac{\sum(n \cdot A_n)}{\sum A_n}$ , где n равно количеству хелаторов, а  $A_n$  равно интенсивности конъюгата антител с n хелаторами

**Таблица 1**

**Полученные АСС**

<b>mAb</b>	<b>Хелатор</b>	<b>Размер партии</b>	<b>CAR</b>	<b>АСС чистота (% площади при 280 нм)</b>	<b>Концентрация очищенного АСС (мг/мл)</b>
mAb № 2	Макропа	36 мг	1.4	99	2.4
mAb № 2	Dim2	25 мг	0.9	99	2.0
mAb № 2	Tri1	25 мг	0.2	99	1.8
mAb № 2	Tet5	25 мг	0.5	99	1.9
mAb № 3	Макропа	20 мг	1.5	99	1.6
mAb № 3	Tet5	25 мг	2.1	99	1.0
mAb № 3	Tet5	21.5 мг	0.7	99	1.9
Трастузумаб	Макропа	50 мг	0.9	99	3.0
mAb № 1	Макропа	50 мг	1.4	99	2.7
mAb № 1	Макропа	50 мг	5.3	99	2.9

mAb № 1	Dim2	20 мг	0.9	99	1.2
mAb № 1	Tet5	25 мг	1.4	99	1.0
mAb № 1	Tet5	25 мг	0.7	99	1.5
mAb № 4	Oct2	20 мг	0.5	99	1.1
Изотип	Макропа	30 мг	1.1	99	2.6

### **Радиоимечение**

Аликвоты Ac-225 в 0,04 М HCl или Ra-223 в 0,05 М HCl отбирали в пробирки Эппендорфа. Радиоактивность в каждой пробирке измеряли детектором HPGe. В пробирки добавляли растворы соединений в 0,1 М ацетате натрия, pH 5-5,5 (с дополнительным добавлением 0,1 М NaCl для растворов ACC). RAC находился в диапазоне 1-5 МБк/мл, а удельная активность в диапазоне 2-200 кБк/нмоль. Растворы для мечения оставляли на 60-90 мин при комнатной температуре.

### **Радиохимическая чистота**

Радиохимическую чистоту (RCP) меченых соединений определяли методом iTLC. Полоски iTLC вырезали из хроматографической бумаги, пропитанной диоксидом кремния, размером около 1 см в ширину и 11 см в длину. Полоски были отмечены ручкой на 1 см (точка нанесения), 4 см (линия разреза для ACC) или 5 см (линия разреза для хелаторов) и 8 см (линия фронта). стакан заполняли до 0,5 см 0,1 М цитрата в 0,9% NaCl, pH 5,5. 1-10 мкл соединения, меченного радиоактивным изотопом, добавляли к месту нанесения и сразу же помещали полоски вертикально в химический стакан. Полоски удаляли, когда фронт растворителя достигал линии фронта, а затем разрезали на две части по линии разреза. Каждый срез измеряли с использованием детектора HPGe (ORTEC) для определения происхождения радиоактивности от представляющего интерес нуклида. RCP в процентах для представляющего интерес нуклида рассчитывали по следующему:

$$\%RCP = \frac{\text{Радиоактивность линии нанесения}}{\text{Общая радиоактивность (линия нанесения + линия фронта)}} * 100$$

### **Таблица 2**

#### **RCP результаты посредством iTLC радиомеченных соединений**

<b>Соединение</b>	<b>RCP Ra-223 (концентрация мечения)</b>	<b>RCP Ac-225 (концентрация мечения)</b>
Макропа	8% (0.005 мМ)	100% (0.02 мМ)
Макропа-NH <sub>2</sub>	12% (0.27 мМ) 2% (0.1 мМ)	99% (0.02 мМ)
Dim1	80% (0.02 мМ)	100% (0.02 мМ)
Dim2	11% (0.2 мМ)	100% (0.02 мМ)
Dim3	32% (0.2 мМ)	100% (0.02 мМ)
Tri1	89% (0.02 мМ)	
Tet1	95% (0.02 мМ)	99% (0.02 мМ)
Tet2	74% (0.02 мМ)	
Tet3	95% (0.02 мМ)	91% (0.02 мМ)
Tet5	95% (0.02 мМ) 36% (0.005 мМ)	
Oct2	64% (0.005 мМ)	
mAb № 1-макропа	33% (0.02 мМ)	99% (0.02 мМ)
mAb № 1-Tet5	37% (0.02 мМ)	99% (0.02 мМ)
mAb № 3-макропа	8% (0.02 мМ)	100% (0.02 мМ)
mAb № 3-Tet5	65% (0.02 мМ)	96% (0.02 мМ)
mAb № 3-Oct2	51% (0.02 мМ)	
mAb № 2-макропа	38% (0.02 мМ)	100% (0.02 мМ)
mAb № 2-Tri1	64% (0.02 мМ)	81% (0.02 мМ)
mAb № 2-Tet5		100% (0.02 мМ)

Мультимерные соединения Dim1, Tri1, Tet1, Tet2, Tet3, Tet5 и Oct2 продемонстрировали высокую эффективность мечения по сравнению с мономерным макропа при концентрациях 0,1 и 0,02 мМ и даже при таких низких концентрациях, как 0,005 мМ для Oct2. При этих концентрациях комплексообразование радия-223 не наблюдали для мономерного макропа, и даже при 0,27 мМ была получена только 12% радиохимическая чистота, измеренная с помощью iTLC (таблица 2).

### **Радио-ВЭЖХ**

Соединения, меченные радиоактивным изотопом, анализировали с помощью радио-ВЭЖХ с использованием: а) системы Vanquish HPLC (Thermo), оснащенной детектором с диодной матрицей и радиодетектором Flowstar LB 514 (Berthold

Technologies); или b) системы 1290 Infinity-II HPLC (Agilent), оснащенная детектором с диодной матрицей и радиодетектором с проточным счетчиком (Eckert & Ziegler).

Меченые хелатирующие соединения элюировали, используя A=40 mM TRIS/6 mM цитрат/2 mM EDTA и B=ACN/MeOH (8:2); aKinetex C18 (30 x 2.1 мм), 1.7 мкм, 100Å, Phenomenex); градиент 5-50% B за 10 мин; скорость потока 0.3 мл/мин или Discovery RP амид c16 (150 x 2.1мм), 5мкм, 100Å, Градиент: 5-50 %B за 12.5 мин; скорость потока 0.6 мл/мин.

Меченые АСС элюировали с использованием колонки Acquity Protein BEH SEC (300 x 4,6 мм, 200 Å, Waters) и рабочего буфера 170 mM ацетата аммония/300 mM NaCl/5% DMSO, pH 5, используя изократический поток 0,3 мл/мин в течение 20 мин.

Систему хроматографических данных Chromeleon (CDS) использовали для записи, интеграции и визуализации хроматограмм.

Для определения радионуклидов, связанных с каждым радиопиком, проводили фракционирование пиков радио-ВЭЖХ. Собранные фракции пиков анализировали с использованием HPGe-детектора.

-ВЭЖХ-анализ соединения Tet1 показал практически полное отсутствие вымывания свободной радиоактивности в пустотном объеме и большой радиоактивный пик со временем удерживания 6-8 мин, соответствующий комплексам Ra-223, Pb211 и Bi-211 (чертеж). Это очень неожиданное наблюдение указывает на тот факт, что радий и дочерние частицы улавливаются гораздо лучше при введении нескольких хелатирующих агентов, скорее всего, за счет вклада донорных атомов в соседние хелаторы и/или эффекта avidности. Наиболее интересно, что эффективное мечение 0,02 mM раствора соединения Tet1 находится на необходимом уровне для обеспечения целенаправленной альфа-терапии при соответствующих концентрациях и дозах лиганда.

На фиг. 1a показана хроматограмма радио-ВЭЖХ  $^{223}\text{Ra-Dim1}$ , меченного при концентрации 0,02 mM.

На фиг. 1b показаны пиковые данные фракционирования  $^{223}\text{Ra-Dim1}$ , меченного при концентрации 0,02 mM.

На фиг. 2a показана хроматограмма радио-ВЭЖХ  $^{223}\text{Ra-Tet5}$ , меченного при концентрации 0,005 mM.

На фиг. 2b показана хроматограмма радио-ВЭЖХ  $^{223}\text{Ra-Oct2}$ , меченного при концентрации 0,001 mM.

На фиг. 3 показана хроматограмма радио-ВЭЖХ  $^{225}\text{Ac-mAb}$  №.1-макропа, меченного при концентрации 0,02 mM.

На фиг. 4 показаны данные фракционирования пиков для  $^{225}\text{Ac}$ -mAb №. 1-макропа, меченного при концентрации 0,02 мМ.

На фиг. 5 показана хроматограмма радио-ВЭЖХ  $^{225}\text{Ac}$ -mAb №. 1-Tet5, меченного при концентрации 0,02 мМ.

На фиг. 6 показаны данные фракционирования пиков для  $^{225}\text{Ac}$ -mAb №. 1-Tet5, меченного при концентрации 0,02 мМ.

### **Экспериментальная часть – биологические исследования**

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. При многократном тестировании данные выражены либо как средние значения, либо как медианные значения, при этом

- среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, поделенную на количество испытаний, и
- медианное значение представляет собой среднее число группы значений при ранжировании в порядке возрастания или убывания. Если количество значений в наборе данных нечетное, медианой является среднее значение. Если количество значений в наборе данных четное, медиана представляет собой среднее арифметическое двух средних значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. При многократном синтезе данные биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или нескольких синтетических партий.

### **In vitro**

Антигенсвязывающие свойства  $\text{Ac-}^{225}$  меченого mAb № 1-макропа (CAR 5.3) и mAb №. 1-Tet5 (CAR 1.4) проводили с использованием анализа IRF, при котором магнитные шарики, покрытые специфическим антигеном, инкубировали с соединениями, мечеными радиоактивным изотопом, что позволяло легко отделить связанную фракцию от несвязанной фракции супернатанта с помощью магнетизма. Несвязанную фракцию определяли путем отбора репрезентативных 50% супернатанта. Идентичные реплики, предварительно инкубированные с агентом, блокирующим сайт специфического связывания целевого антигена, таким как немеченое радиоактивным изотопом голое mAb, использовали для определения любого неспецифического связывания радиоактивномеченного продукта в анализе. Радиоактивность в каждом образце определяли с помощью детектора HPGe. Вместе эти значения обеспечивают величину

специфического связывания и, таким образом, IRF (специфически связанный радиоактивно меченый продукт, выраженный в процентах от общего нанесенного радиоактивно меченного продукта).

На фиг. 7 показаны кривые связывания и максимальные значения IRF связывания для Ac-225 меченого mAb № 1-макропа (CAR 5.3) и mAb № 1-Tet5 (CAR 1.4).

Стабильность в сыворотке Ac-225 меченого mAb №. 2-макропа, mAb № 2-Tri1 и mAb № 2-Tet5 исследовали путем добавления 25 кБк/мл меченых соединений к сыворотке мыши и инкубации при 37°C при осторожном встряхивании. RCP меченых соединений измеряли с помощью iTLC через 1 час, 96 часов, 120 часов и 144 часа. Процент RCP при мечении (момент времени 1 час) отображали для каждого момента времени.

На фиг. 8 иллюстрирует стабильность в сыворотке Ac-225 меченого mAb №. 2-макропа, mAb № 2-Tri1 и mAb № 2-Tet5.

### **In vivo**

Проводили исследование биораспределения Ra-223 меченого Macro- $\text{NH}_2$  и Tet1. Соединения метили Ra-223 в 0,1 М ацетате, pH 5, при 125 кБк/нмоль и вводили мышам соответственно при 500 кБк/кг. Ацетат Ra-223 вводили отдельно в качестве контроля. Животных умерщвляли через 5 минут, 30 минут, 4 часа и 24 часа, по три животных на каждую временную точку. У всех животных собирали печень, кровь и бедренную кость, и образцы подсчитывали с использованием детектора HPGe для определения количества Ra-223.

На фиг. 9 показан процент введенной дозы ацетата  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ -макропа- $\text{NH}_2$  и  $^{223}\text{Ra}$ -Tet1 на грамм образца.

Исследование биораспределения Ac-225 меченого mAb №3 - макропа и mAb № 3-Tet5 проводили. Соединения метили Ac-225 в 0,1 М ацетате, pH 5, при 125 кБк/нмоль и инъецировали, соответственно, мышам, получавшим НЕР-3В, три раза при 500 кБк/кг. Ацетат Ac-225 вводили отдельно в качестве контроля. Животных умерщвляли через 24 часа, 72 часа, 168 часов и 336 часов, по три животных в каждый момент времени. У всех животных собирали печень, кровь и бедренную кость.

На фиг. 10 показан процент введенной дозы  $^{225}\text{Ac}$ - mAb № 3-макропа,  $^{225}\text{Ac}$ - mAb № 3-Tet5 и  $^{225}\text{Ac}$  ацетат на грамм образца органа.

На фиг. 11 показан график выживания мышей, получавших НЕР-3В, после инъекции  $^{225}\text{Ac}$ -mAb № 3-макропа и  $^{225}\text{Ac}$ -mAb № 3-Tet5

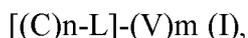
На фиг. 12 показано количество лейкоцитов и тромбоцитов для  $^{225}\text{Ac}$ -mAb № 3-макропа и  $^{225}\text{Ac}$ -mAb № 3Tet5

Исследование эффективности  $^{225}\text{Ac}$ -225 меченого mAb №3-макроп и mAb № 3-Tet5 проводили. Соединения метили  $^{225}\text{Ac}$  в 0.1 М ацетате, рН 5 и инъекцировали, соответственно, мышам, получавшим НЕР-3В, три раза по 500 кБк/кг с интервалами в 7 дней. Солевой раствор вводили отдельно в качестве контроля носителя. Размеры опухолей измеряли в моменты времени до 28 дней.

На фиг. 13 показана площадь опухоли у мышей НЕР-3В после лечения  $^{225}\text{Ac}$ -mAb № 3-макропа и  $^{225}\text{Ac}$ -mAb № 3-Tet5

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение общей формулы (I):



в которой : С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа, L представляет собой мультифункциональный линкерный фрагмент, содержащий множество функциональных групп для ковалентного присоединения С, и V представляет собой ткань-нацеливающий фрагмент, и где n представляет собой натуральное число, выбранное из 2 – 32, и m представляет собой от 1 до 5, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

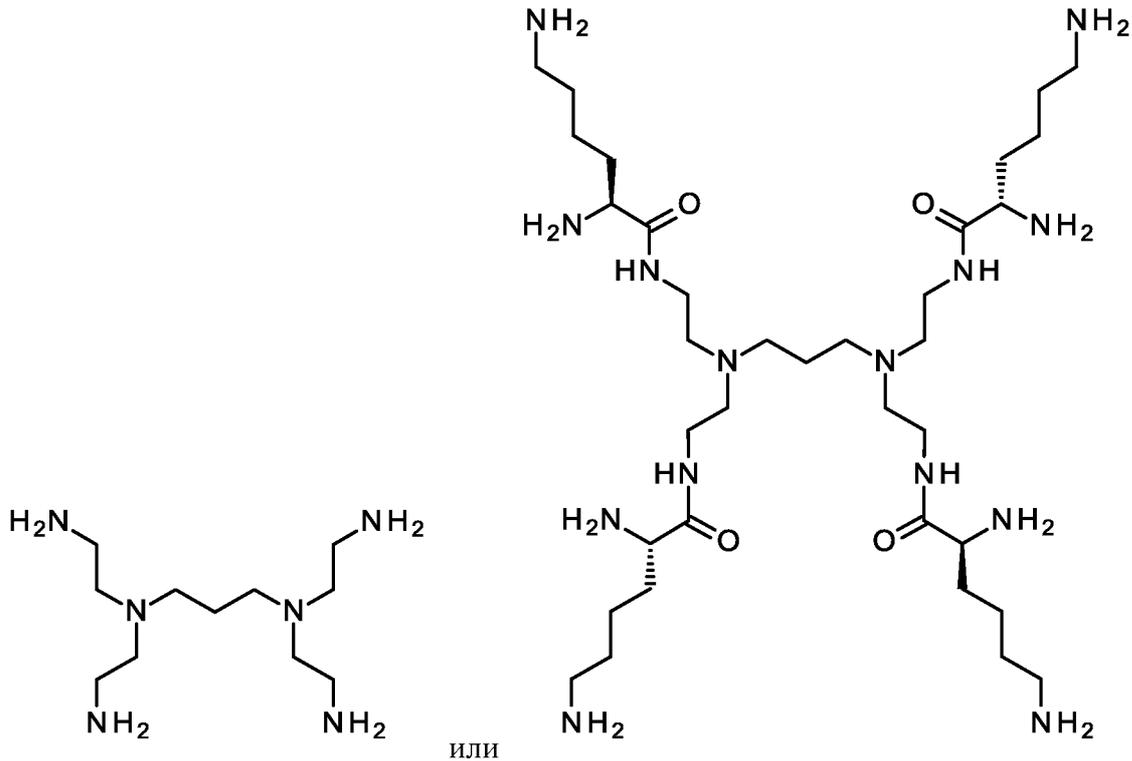
2. Соединение по п. 1, где соединение дополнительно содержит излучающий альфа-частицы радиоизотоп или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

3. Соединение по п. 2, где излучающий альфа-частицы радиоизотоп выбран из группы, состоящей из радий-223, радий-224, висмут-212, висмут-213 и актиний-225, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

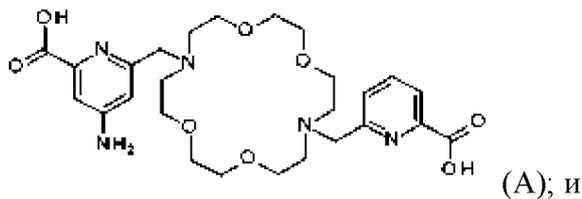
4. Соединение по п. 1, 2 или 3, где ткань-нацеливающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

5. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где L представляет собой мультифункциональный линкерный фрагмент, содержащий множество функциональных групп для ковалентного присоединения хелатора, такой как основная цепь, содержащая полиамин или поликислоту, или полимер, содержащий аминокислоту, с боковыми цепями с фрагментами амина, тиола или карбоновой кислоты, такими как лизин, цистеин или глутаминовая кислота.

6. Соединение по п. 1, 2, 3, или 4, где L представляет собой



7. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (А) ниже:



где либо аминзаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 2, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

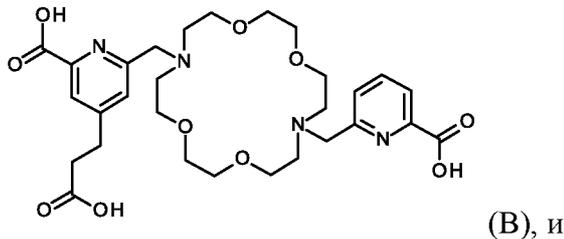
8. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (А), и где либо аминзаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 3, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

9. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (А), и где либо аминзаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n

представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

10. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (А), и где либо аминозаместитель, либо группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 8 и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

11. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (В) ниже:



где группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 2, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

12. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (В), и где группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 3, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

13. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (В), и где группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 4, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

14. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, где С представляет собой макроциклический хелатирующий агент макропа формулы (В), и где группы карбоновой кислоты используются для образования амидных связей либо с L, либо с V, n представляет собой 8, и V представляет собой моноклональное антитело, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль или их смесь.

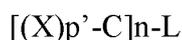
15. Соединение по п. 1, которое выбрано из

- 4,4'-[(9,13-бис{2-[2-(2-{[2-карбоксо-6-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-4-ил]амино}-2-оксоэтокси)ацетамидо]этил}-1,5,17,21-тетраоксо-3,19-диоксо-6,9,13,16-тетраазагенойкозан-1,21-диил)диимино]бис[6-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-2-карбоновая кислота] (Пример 7; Tet2);

- 4,4'-[7,11-бис(2-{3-[2-карбоксо-6-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-4-ил]пропанамидо}этил)-3,15-диоксо-4,7,11,14-тетраазагептадекан-1,17-диил]бис[6-({16-[(6-карбоксопиридин-2-ил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил} метил)пиридин-2-карбоновая кислота] (Пример 10, Tet5); или

- 4-[3-[[6-[2-[3-[бис[2-[2,6-бис[3-[2-карбоксо-6-[[16-[(6-карбоксо-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]пропил-[2-[2,6-бис[3-[2-карбоксо-6-[[16-[(6-карбоксо-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]гексаноиламино]этил]амино]этиламино]-5-[3-[2-карбоксо-6-[[16-[(6-карбоксо-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]-4-пиридил]пропаноиламино]-6-оксо-гексил]амино]-3-оксо-пропил]-6-[[16-[(6-карбоксо-2-пиридил)метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диазациклооктадец-7-ил]метил]пиридин-2-карбоновая кислота (Пример 14, Oct2)

16. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, причем указанный способ включает стадию реакции промежуточного соединения общей формулы (II) :



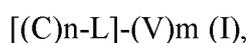
(II),

в которой C, L, n и m имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7,

с V,

где V имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7,

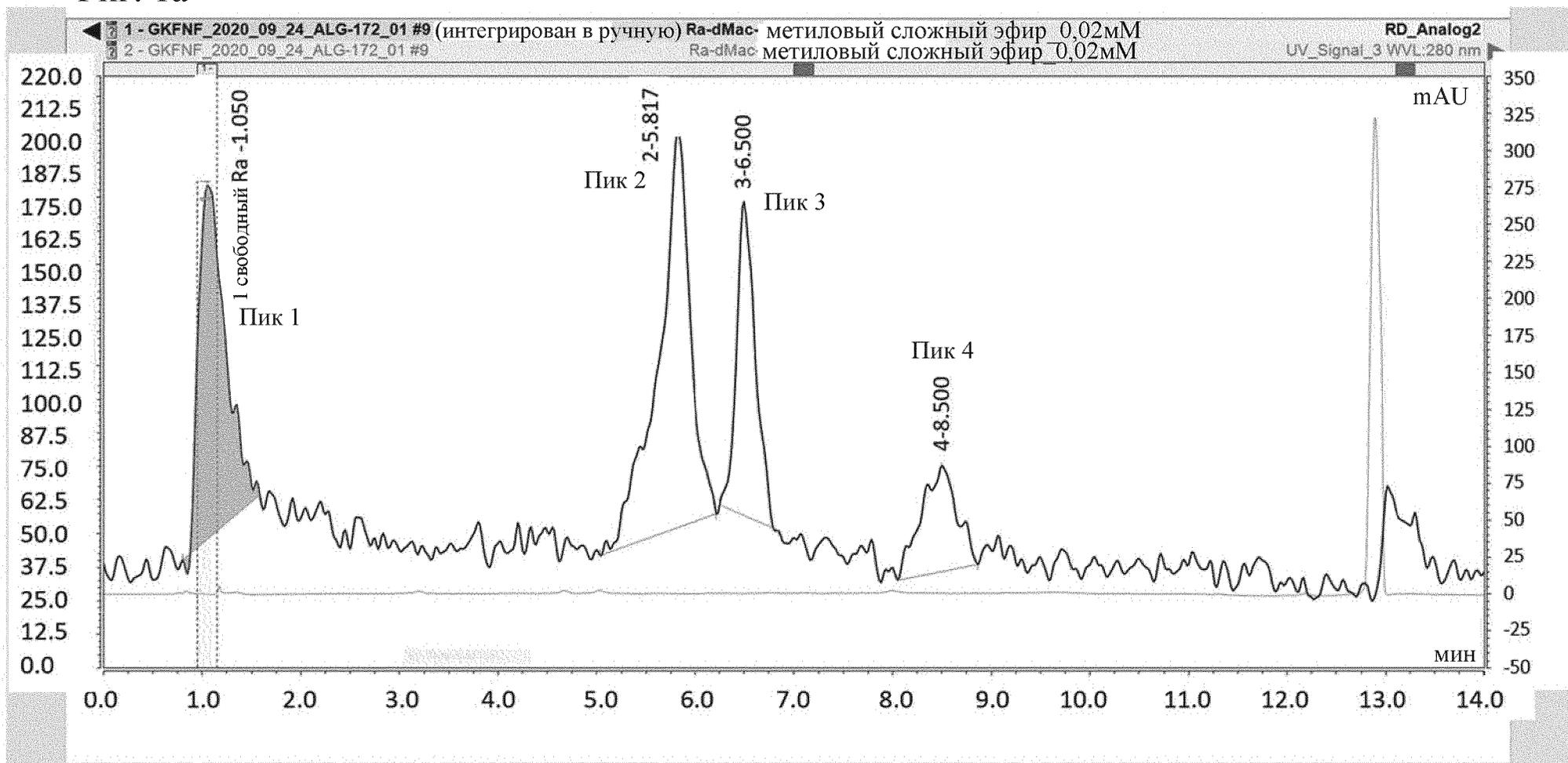
с получением таким образом соединения общей формулы (I) :



в которой C, L, V, n и m имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7.

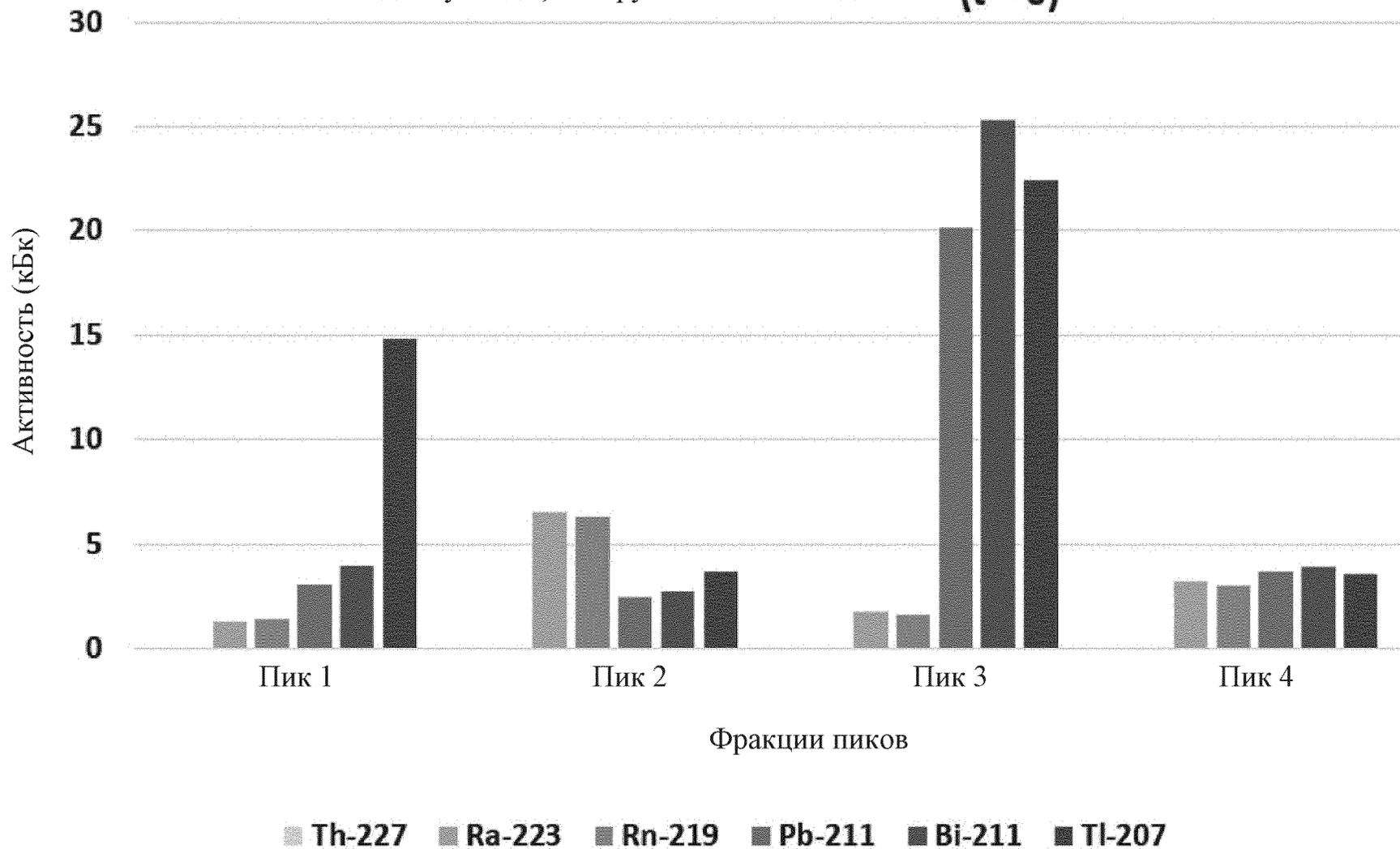
17. Соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 для применения для лечения или профилактики заболевания.
18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.
19. Фармацевтическая комбинация, содержащая:
  - один или более первых активных ингредиентов, в частности соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, и
  - один или более дополнительных ингредиентов, в частности противораковых агентов.
20. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 для лечения или профилактики заболевания.
21. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1 - 7 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.
22. Применение по п. 9, 12 или 13, где заболевание представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как, например, онкологическое заболевание.

Фиг. 1а

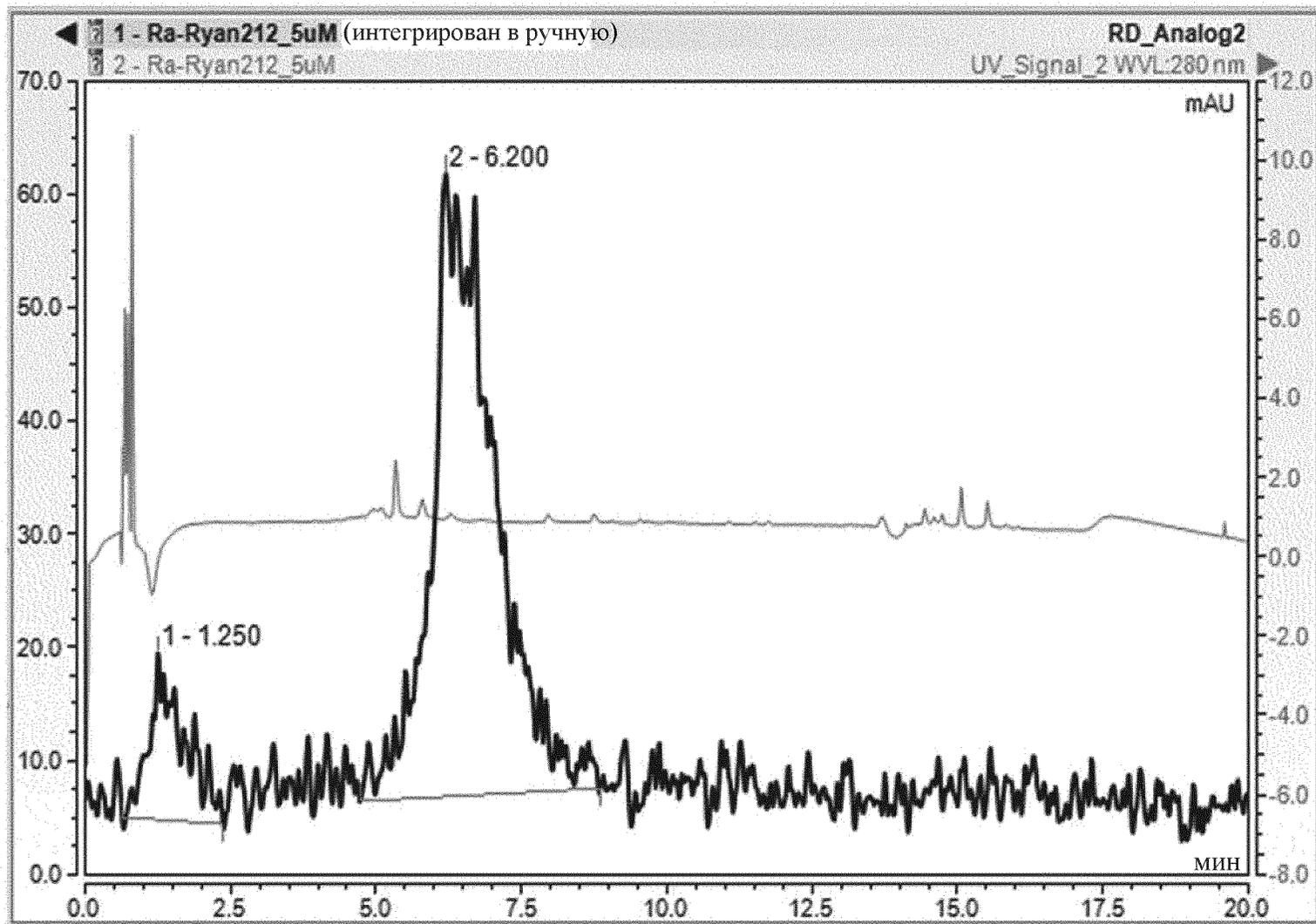


Фиг. 1b

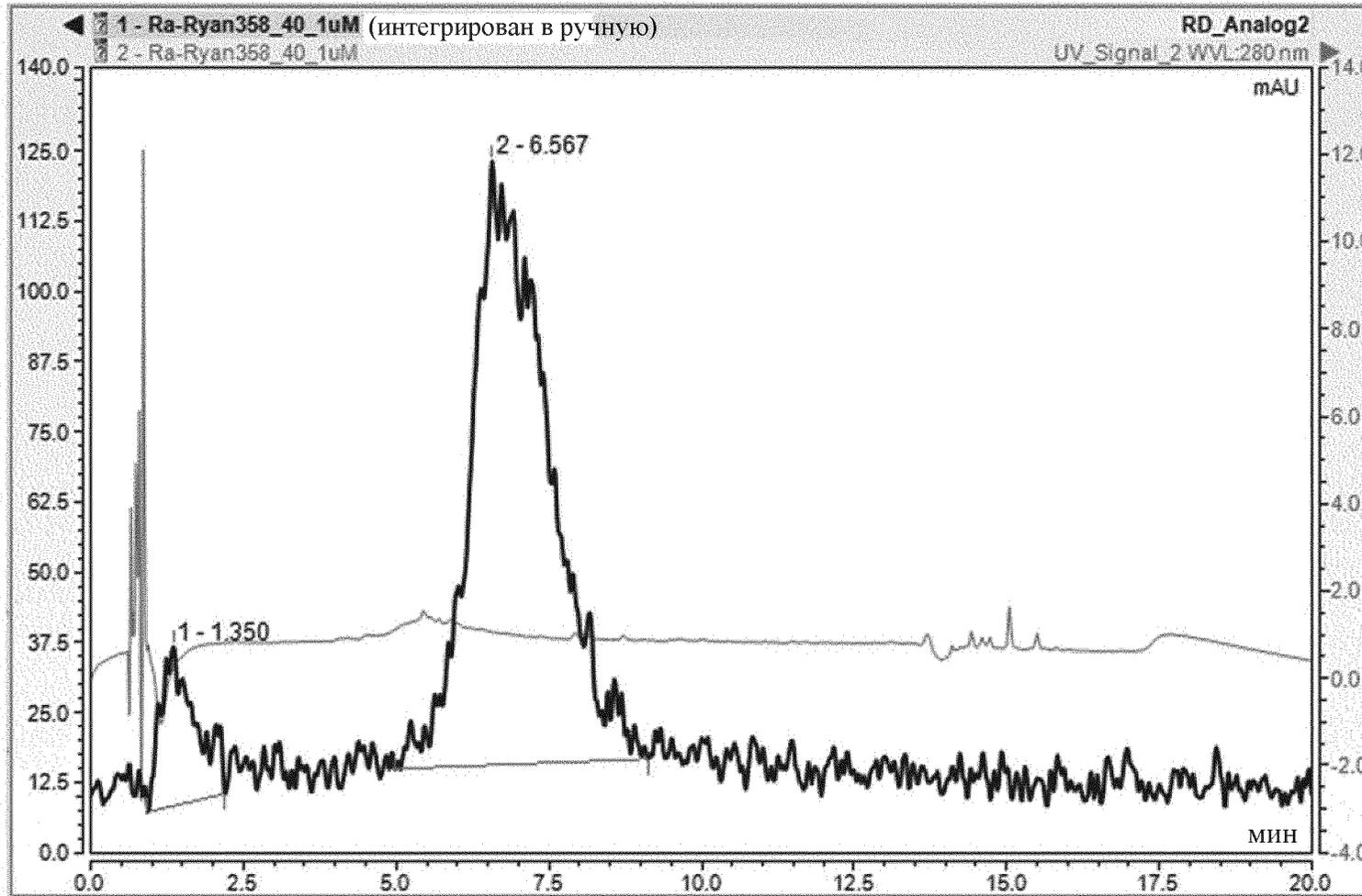
Радионуклиды, обнаруженные в каждом пике ( $t = 0$ )



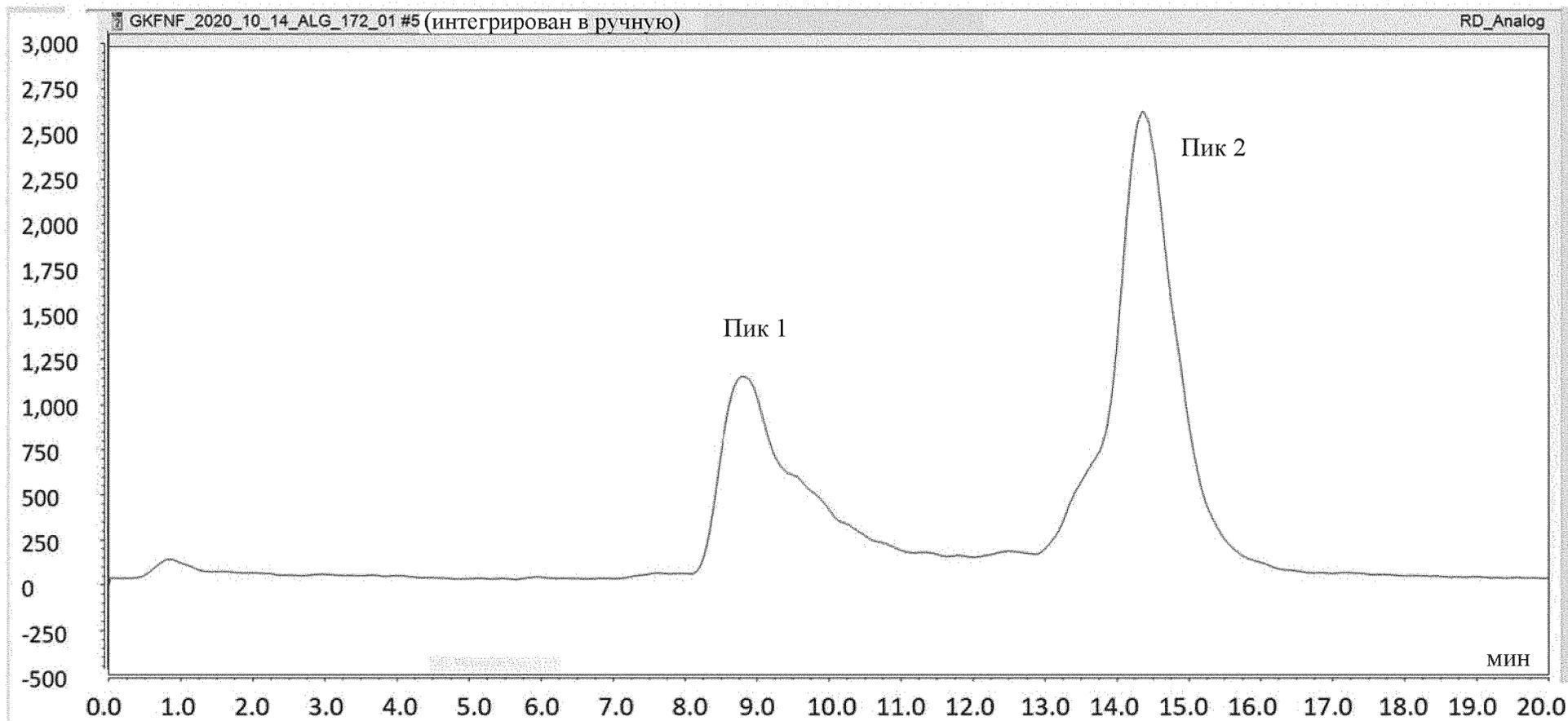
Фиг. 2а



Фиг. 2b



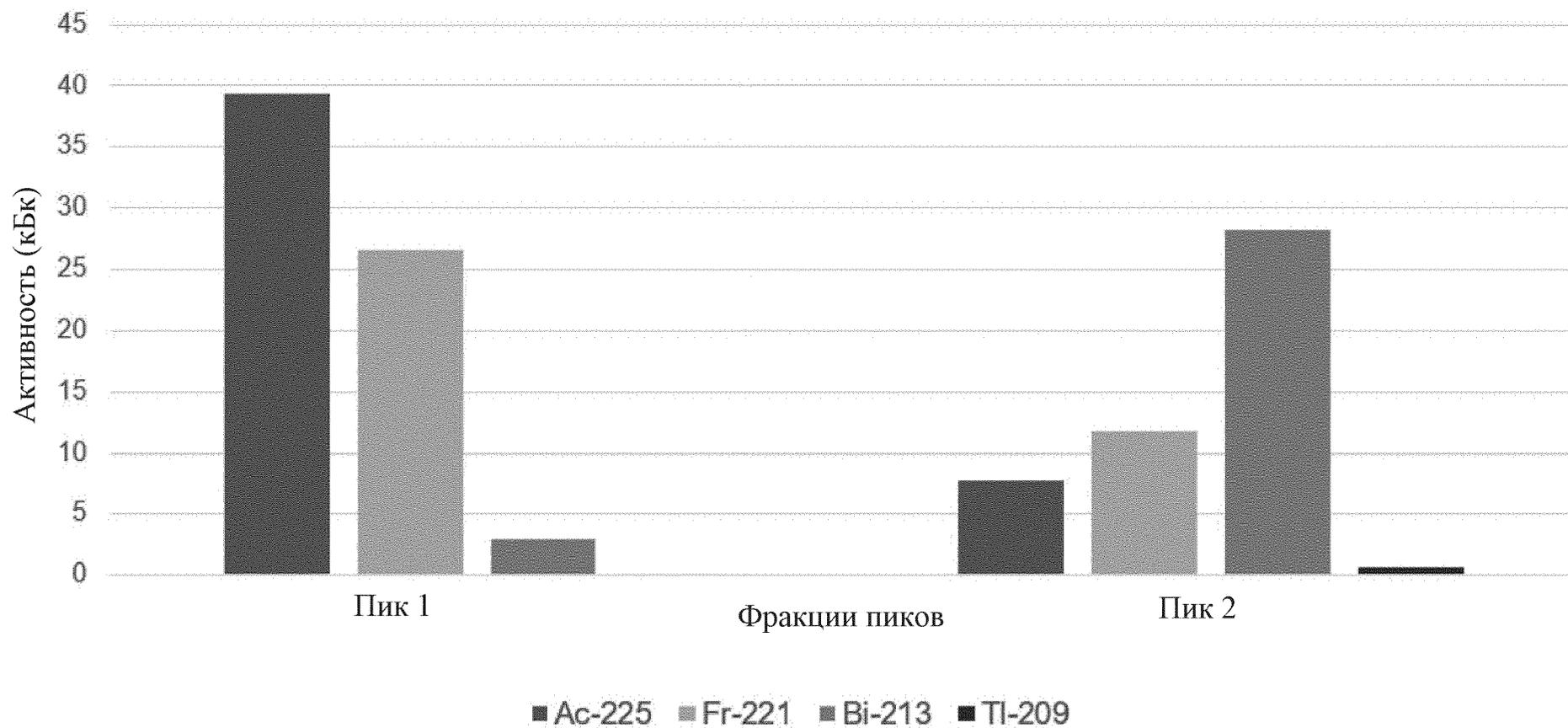
Фиг. 3



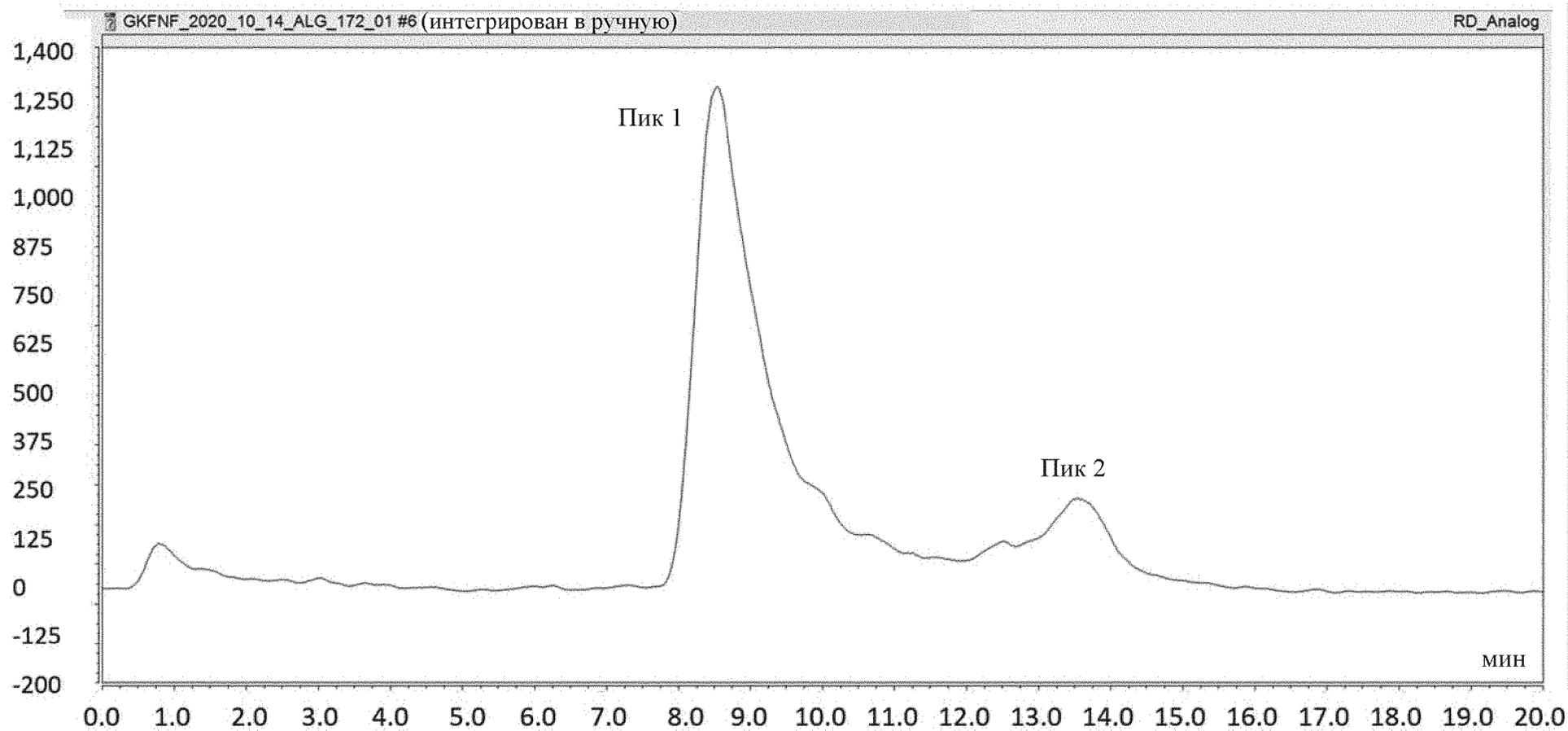
S/S

Фиг. 4

Радионуклиды, обнаруженные в каждом пике (t=0)

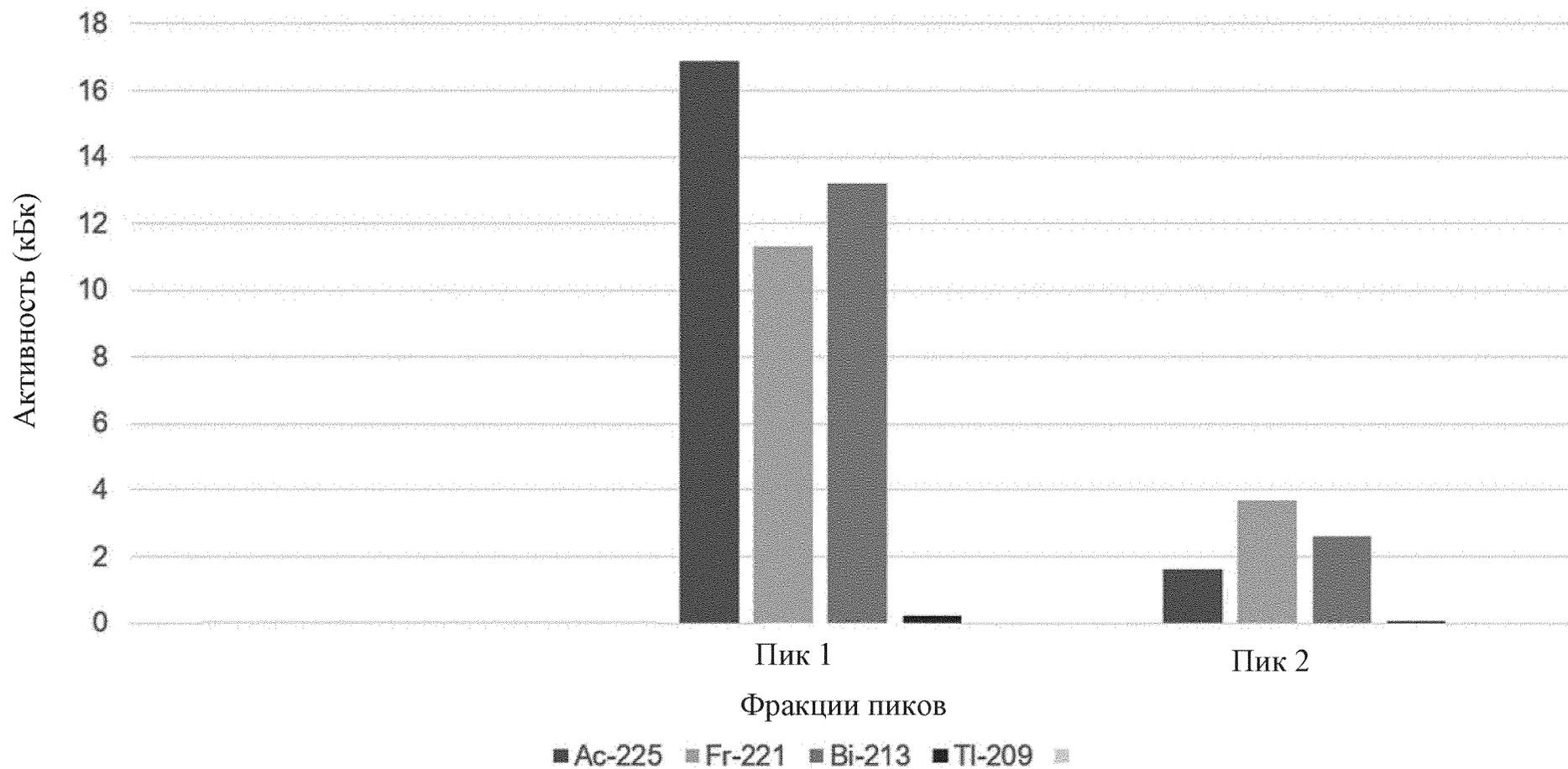


Фиг. 5



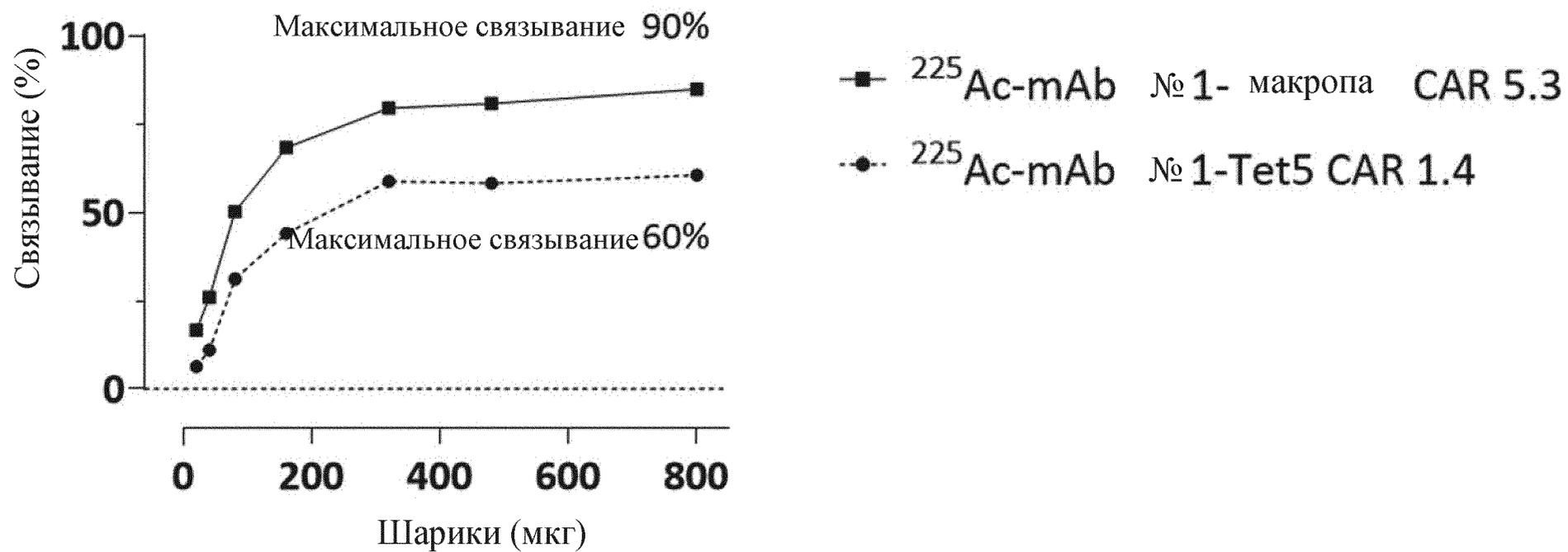
Фиг. 6

Радионуклиды, обнаруженные в каждом пике (t=0)



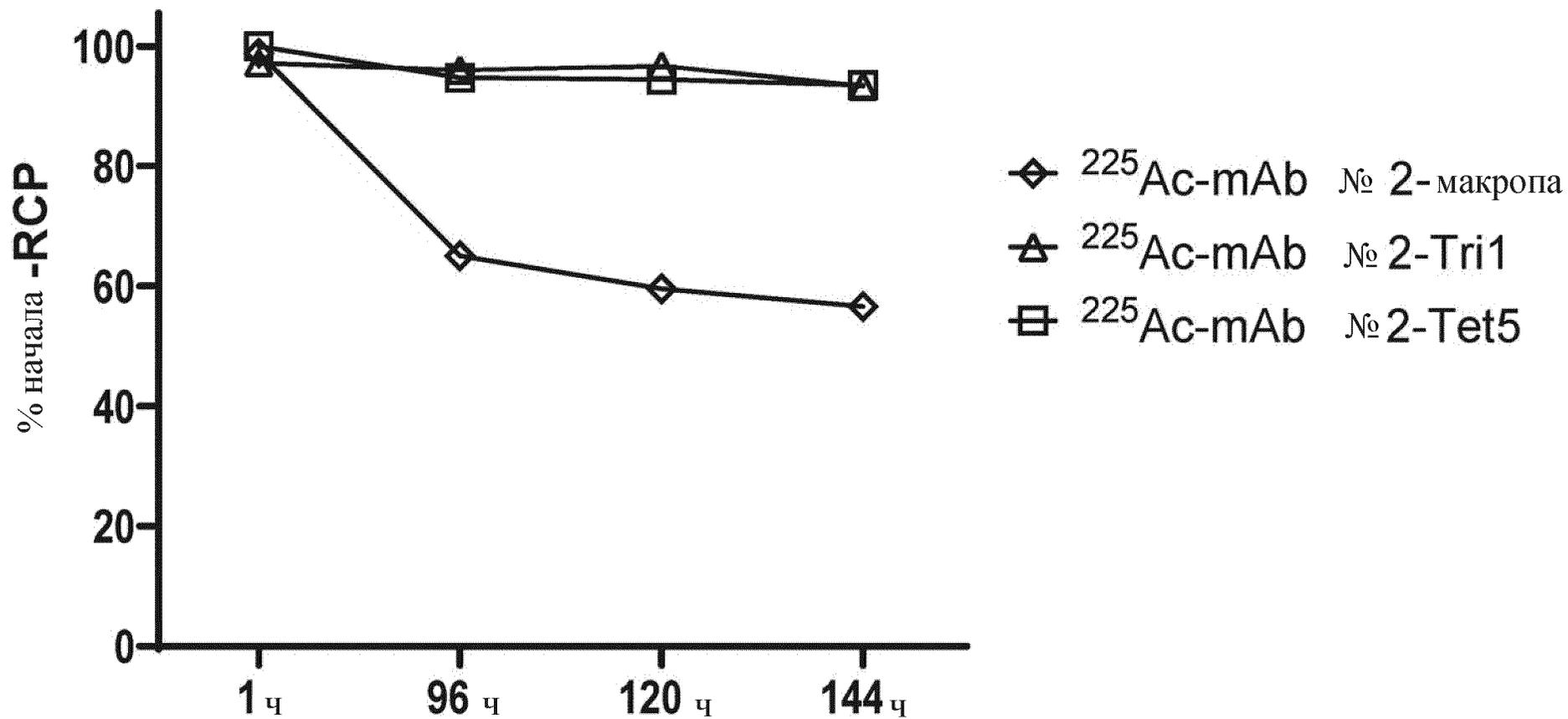
Фиг. 7

Связывание с шариками, покрытыми специфическим антигеном

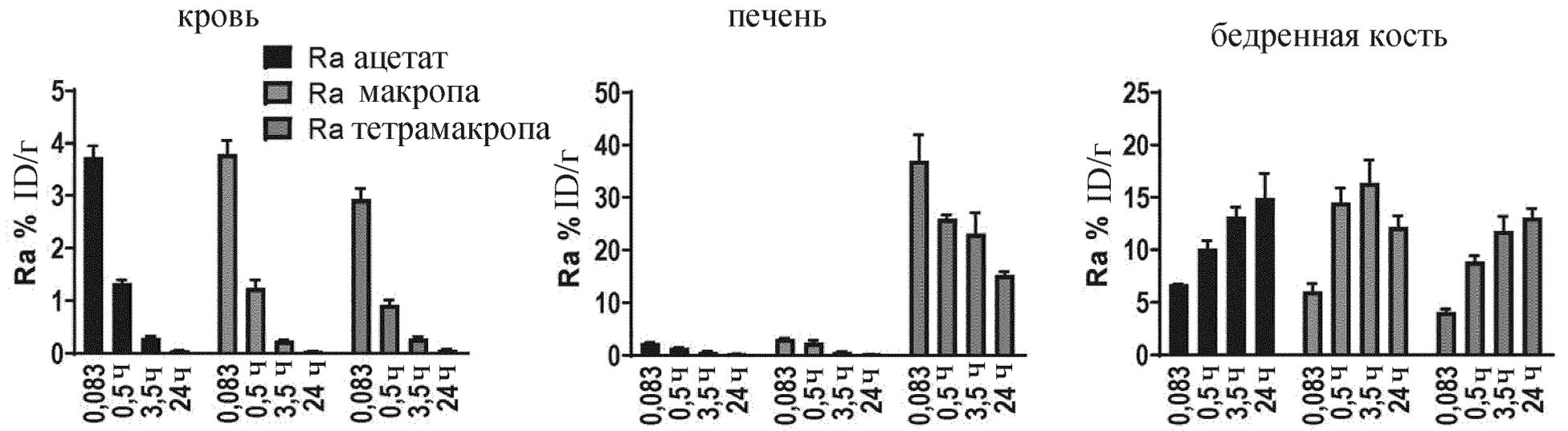


Фиг. 8

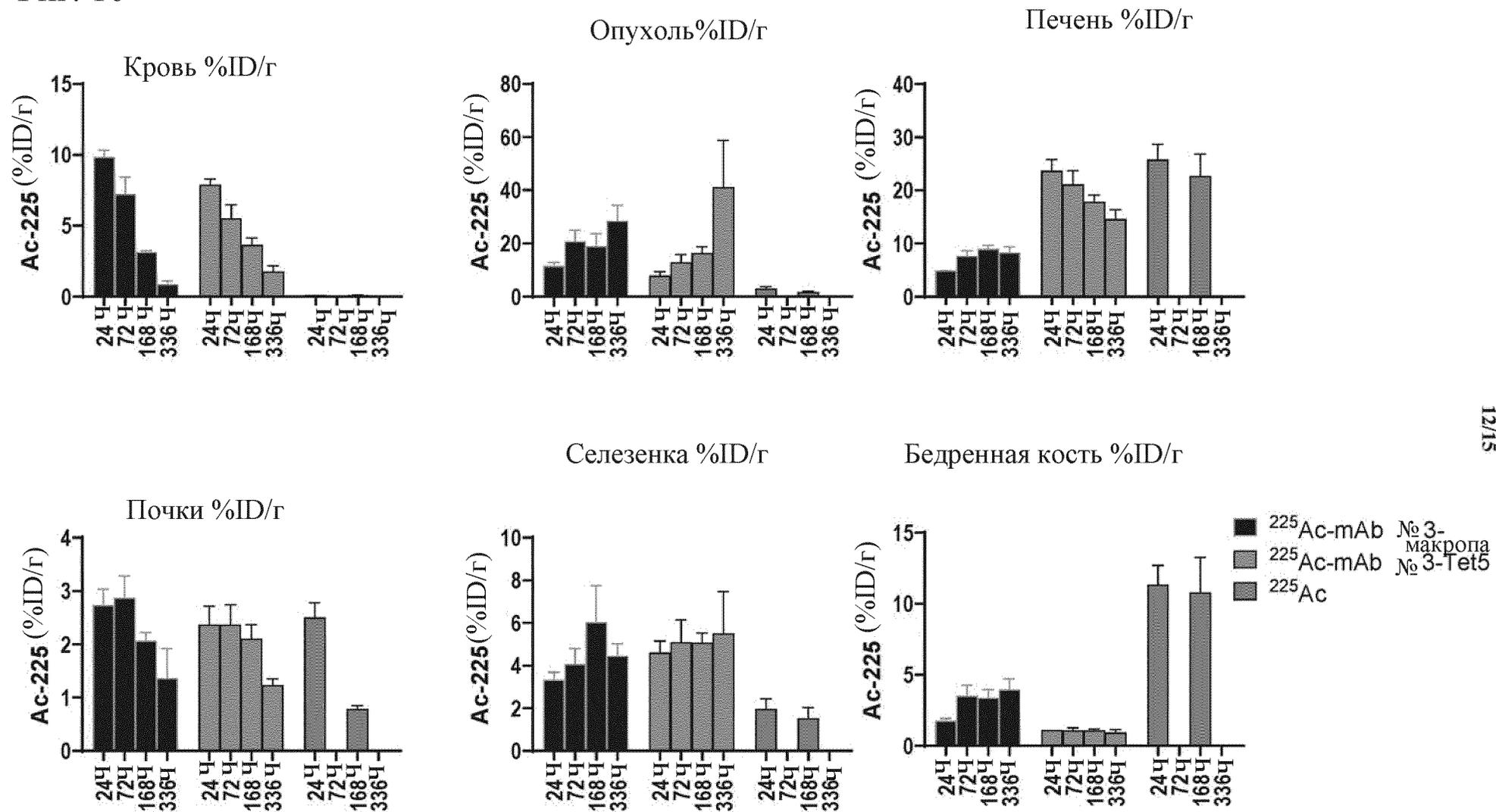
Стабильность в сыворотке



Фиг. 9

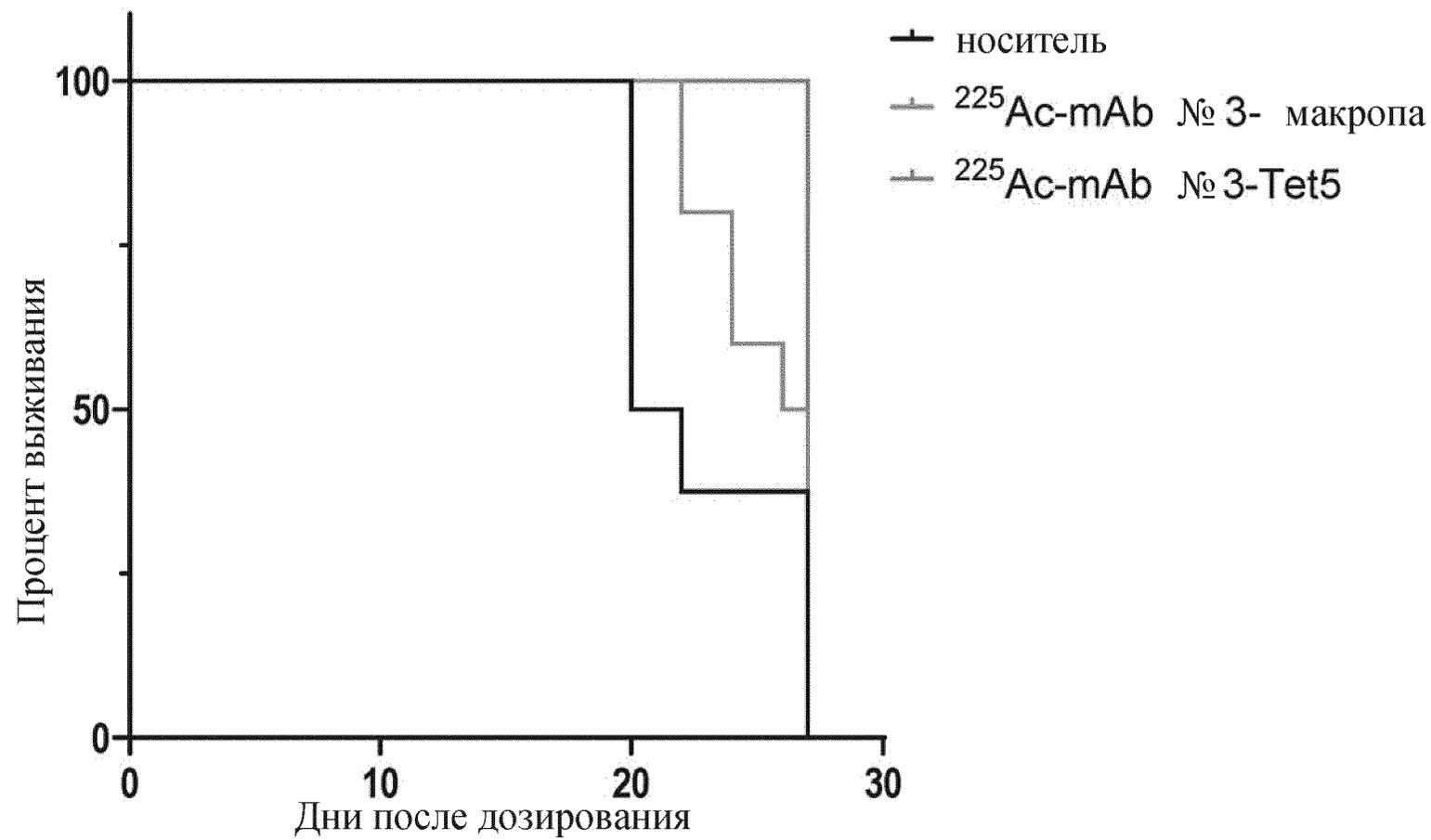


Фиг. 10



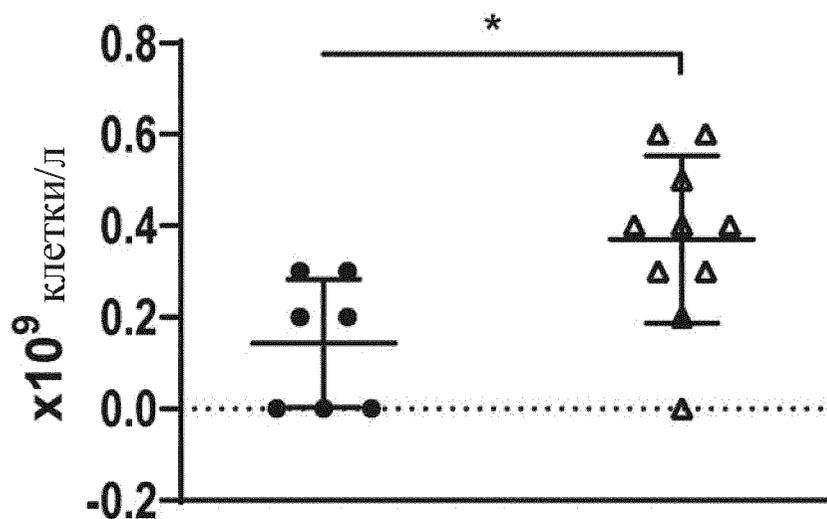
Фиг. 11

Выживание для макропа

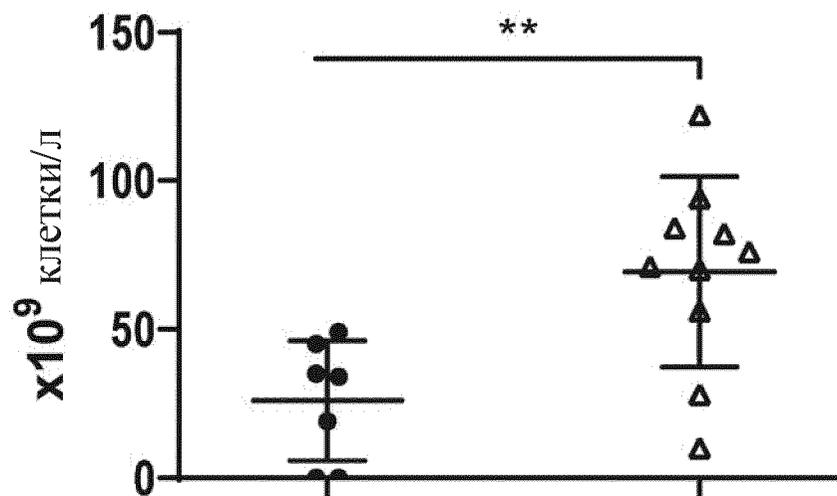


Фиг. 12

### HEP-3B WBC макропа



### HEP-3B PLT макропа



● <sup>225</sup>Ac-mAb № 3- макропа , 3x 500 кВк/кг

△ <sup>225</sup>Ac-mAb № 3-Tet5, 3x 500 кВк/кг

Фиг. 13

### HEP-3В эффективность макропа

