(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0036409**

(51)[2020.01] **C07D 403/12**; C07D 257/02; A61K 51/04; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2020-06242 (22) 29/03/2019

(86) PCT/KR2019/003716 29/03/2019 (87) WO 2019/190266 03/10/2019

(30) 10-2018-0037226 30/03/2018 KR

(45) 25/07/2023 424 (43) 25/02/2021 395

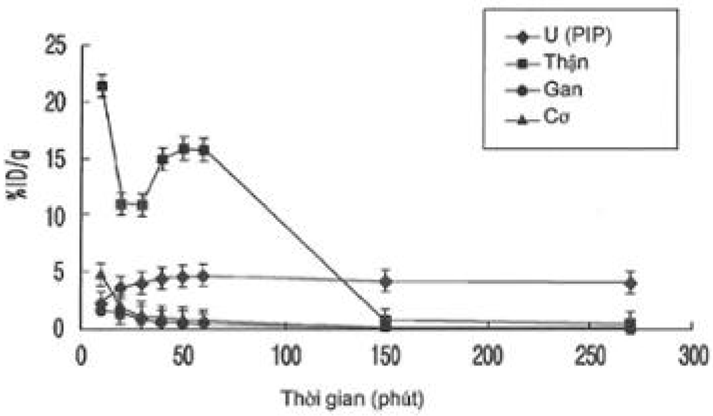
(73) FUTURECHEM CO., LTD (KR)
21, Yeonmujang 3-gil Seongdong-gu, Seoul 04782, Republic of Korea

(72) CHI, Dae Yoon (KR); LEE, Byoung Se (KR); CHU, So Young (KR); JEONG, Hyeon Jin (KR); KIM, Min Hwan (KR).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT PHÓNG XẠ NHẮM ĐÍCH PSMA, CHẾ PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, có khả năng nhắm đích PSMA, và hợp chất được đề xuất bởi một khía cạnh của sáng chế có hợp chất glutamin-ure-lysin được liên kết về mặt cấu trúc với chất chelat hóa liên kết với kim loại có hoạt tính phóng xạ và liên kết với nhóm aryl mà có thể liên kết thêm với protein PSMA. Liên kết giữa hợp chất glutamin-ure-lysin và chất chelat hóa bao gồm nhóm đệm phân cực để đóng vai trò khử liên kết không đặc hiệu *in vivo* và cho hiệu quả thải bỏ nhanh chóng khỏi các cơ quan thiết yếu, nhưng không ra khỏi tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Các đặc tính này làm giảm việc tiếp xúc với bức xạ, mà phát ra bởi hợp chất liên kết đồng vị phóng xạ có tác dụng điều trị, cho các mô và các cơ quan bình thường, và do đó, làm giảm các tác dụng phụ. Ngoài ra, hợp chất chứa nhóm phenyl có lực liên kết với albumin có thời gian lưu trong máu tăng lên, theo cách đó dẫn tích lũy nhiều hơn trong bệnh ung thư tuyến tiền liệt.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược chất phóng xạ nhắm đích PSMA dùng để chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư tuyến tiền liệt là một dạng bệnh ung thư phổ biến nhất ở nam giới và xếp thứ hai về tỷ lệ tử vong. Ung thư tuyến tiền liệt thường phát triển ở nam giới có độ tuổi trên 50, và số lượng bệnh nhân gia tăng nhanh chóng theo tuổi. Bệnh này thường tiến triển chậm chạp, nhưng khi nó phát triển thành di căn ác tính, nó cực khó điều trị. Việc di căn thường bắt đầu từ các hạch bạch huyết, xương chậu, đốt sống và bàng quang xung quanh ung thư tuyến tiền liệt và dần dần lan rộng ra toàn bộ cơ thể.

Xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (Prostate-specific antigen test - PSA test) và xét nghiệm trực tràng kỹ thuật số hiện được sử dụng chủ yếu để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và chụp siêu âm qua trực tràng, chụp CT, MRI và WBBS (Whole body bone scan – quét xương toàn bộ cơ thể) cũng được sử dụng. Việc sinh thiết để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt cũng được tiến hành. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, độ chính xác của việc chẩn đoán này thấp và việc chẩn đoán sớm bệnh này rất khó. Ngoài ra, khó có thể xác định được việc di căn và khó phân biệt được bệnh lành tính như tăng sản tuyến tiền liệt và viêm tuyến tiền liệt.

PET (Positron Emission Tomography – Chụp cắt lớp phát xạ positron) là một kỹ thuật chụp hình dùng trong y tế để chuẩn đoán bệnh sử dụng các đồng vị có hoạt tính phóng xạ phát ra các positron. Kỹ thuật này có thể được sử dụng để chuẩn đoán sớm bệnh, đánh giá việc điều trị và xác nhận sự di căn/tái phát.

[^{18}F]FDG là một dược chất phóng xạ điển hình dùng trong PET, được dùng để chẩn đoán bệnh ung thư do nó có thể quan sats được cơ chế chuyển hóa glucoza tăng cường của các tế bào ung thư. Tuy nhiên, ung thư tuyến tiền liệt có đặc điểm mà khó phát hiện sớm hoặc chẩn đoán được sự tiến triển của bệnh do sự tiêu thụ [^{18}F]FDG không cao. Cholin là nguyên liệu dùng trong quá trình tổng hợp phosphatidylcholin, mà là yếu tố cần thiết cho sự tạo màng của tế bào, và [^{11}C]Cholin và [^{18}F]flocholin được biết là thích hợp hơn cho chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt so với [^{18}F]FDG. Tuy nhiên, chúng có độ nhạy thấy trong việc chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt sớm, di căn hạch bạch huyết, và tái phát, và khó phân biệt ung thư tuyến tiền liệt với các bệnh ung thư khác.

Kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (Prostate-Specific Membrane Antigen - PSMA) là một protein mà được biểu hiện quá mức một cách đặc biệt ở bệnh ung thư tuyến tiền liệt và có hoạt tính enzym phân hủy N-axetyl-L-aspartyl-glutamat (NAAL). Đã biết rằng hợp chất có cấu trúc axit glutamic-ure-lysin (GUL) không phân hủy thành các chất tương tự NAAL và liên kết với PSMA rất chọn lọc. Cho tới nay, một vài hợp chất có cấu trúc cơ bản là GUL đã được phát triển, và trong số chúng, các hợp chất được đánh dấu F-18 (thời gian bán hủy: 110 phút) đang được phát triển dưới dạng các dược chất phóng xạ dùng trong PET để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Ngoài F-18, Ga-68 là kim loại có hoạt tính phóng xạ phát ra các positron, và có đặc tính dễ dàng tạo phức chất với chất chelat hóa đã ở dạng liên kết với tiền chất, và hợp chất GUL được đánh dấu ^{68}Ga cũng có thể được sử dụng là Dược chất phóng xạ dùng trong PET để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Đối với trường hợp hợp chất GUL được đánh dấu ^{68}Ga, nó có thể được sử dụng làm liệu pháp nhắm đích ung thư tuyến tiền liệt bằng cách thay thế Ga-68, một đồng vị phát xạ positron, bằng kim loại có hoạt tính phóng xạ và có tác dụng điều trị bệnh mà phát ra các tia beta hoặc các hạt alpha. Đối với trường hợp ^{68}Ga-PSMA-617, hợp chất được đánh dấu ^{68}Ga, nghiên cứu lâm sàng đang được thực hiện trong đó ^{177}Lu-PSMA-617 được đánh dấu bằng Lu-177 (luteti-177), mà phát xạ các tia beta, được tổng hợp thay cho Ga-68 và được sử dụng cho các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. Đã được thông báo rằng hầu hết trường hợp bị ung thư tuyến tiền liệt mà đã lan ra khắp cơ thể được loại bỏ bằng cách dùng lặp lại 3 lần.

Ngoài ra, liệu phát nhắm đích PSMA được đánh dấu bằng đồng vị phát xạ hạt alpha cũng đang được phát triển, và do nó phát xạ ra nhiều năng lượng hơn so với các tia beta, nên hiệu quả điều trị của nó cao hơn. Các nuclit đại diện bao gồm Ac-225 (actini-225), Bi-213 (bismuth-213), At-211 (astatin-211), v.v.. Hiện nay, Xofigo® được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt đã di căn vào xương, nhưng việc tiêm ^{223}Ra-$RaCl_2$ (radi diclorua), không có tác dụng điều trị đối với ung thư tuyến tiền liệt được tạo thành ngoài xương.

Các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế sau khi khẳng định rằng các hợp chất nhắm đích PSMA được tạo cấu trúc mới và được đánh dấu bằng kim loại có hoạt tính phóng xạ có lực liên kết cao và có tính chọn lọc đối với PSMA, và có đặc tính dược động học tuyệt vời.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất trong đó chất chelat hóa liên kết với kim loại có hoạt tính phóng xạ được liên kết với hợp chất axit glutamic-ure-lysin có lực liên kết tuyệt vời với protein PSMA và thể hiện đặc tính dược động học in vivo tuyệt vời, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất trong đó chất chelat hóa được liên kết với hợp chất axit glutamic-ure-lysin có lực liên kết tuyệt vời với protein PSMA và thể hiện đặc tính dược động học in vivo tuyệt vời, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất Chế phẩm dùng để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt chứa hợp chất nêu trên làm thành phần hoạt tính.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt chứa hợp chất nêu trên làm thành phần hoạt tính.

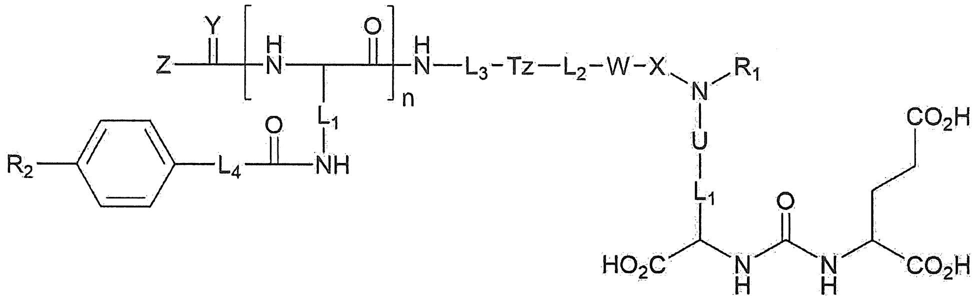
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước dùng hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó cho cá thể hoặc đối tượng có nhu cầu.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó dùng để điều trị bệnh ung thư.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất việc sử dụng hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư.

Để đạt được các mục đích nêu trên, theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 dưới đây, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

[Công thức 1]



Trong công thức 1,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

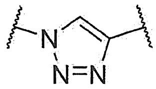
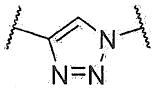
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro, hoặc $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 6;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc $-NA_1-$, A_1 là hydro, hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

L_2 là liên kết, hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết, , hoặc ;

L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

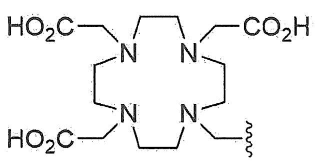
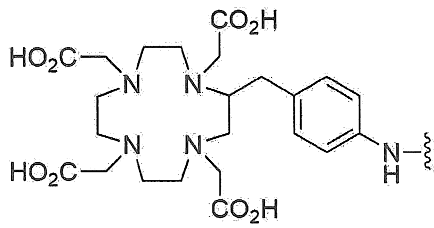
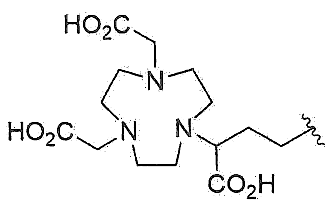
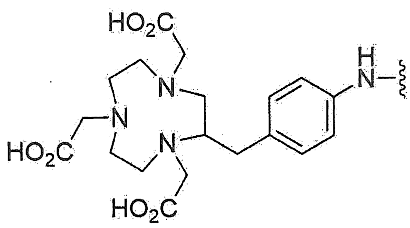
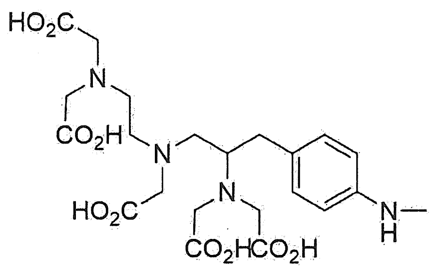
L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

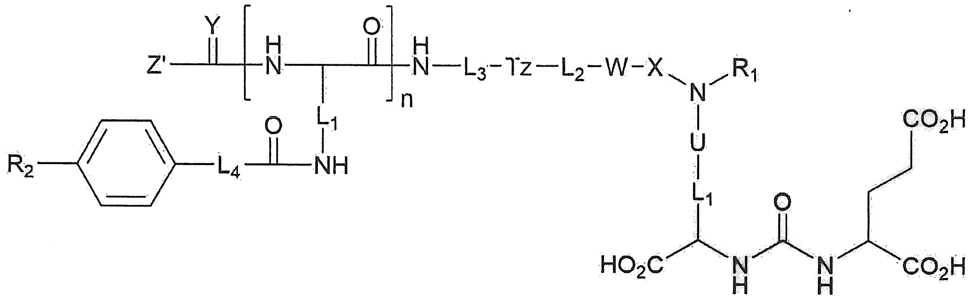
Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là


,

,

,

, hoặc

.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức 2 dưới đây, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

[Công thức 2]



Trong công thức 2,

L_1 là -$(CH_2)_a$-, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

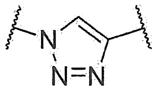
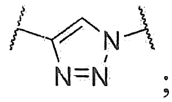
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro, hoặc -L_5-CO_2H, trong đó L_5 là -$(CH_2)_b$-, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 6;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc -NA_1-, A_1 là hydro, hoặc -$(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

L_2 là liên kết, hoặc -$(CH_2)_d$-, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

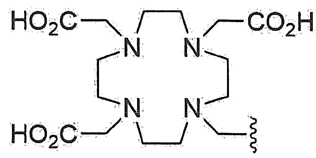
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

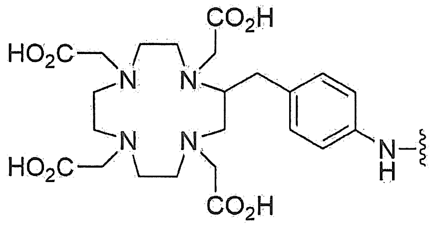
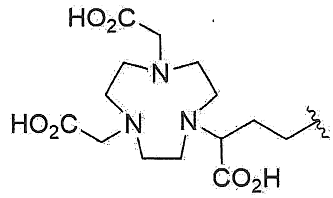
L_4 là -$(CH_2)_e$-, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

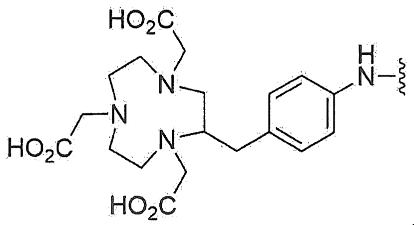
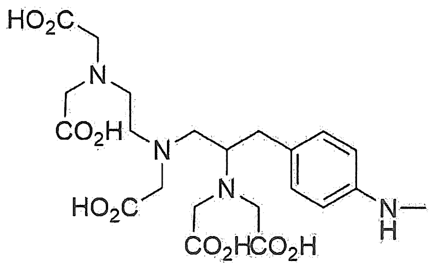
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z' là chất chelat hóa, trong đó chất chelat hóa là  ,

 ,  ,

 , hoặc  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất Chế phẩm dùng để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt bao gồm hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt bao gồm hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước dùng hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó cho cá thể hoặc đối tượng có nhu cầu.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó dùng để điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư.

Hiệu quả của sáng chế

Các hợp chất được đề xuất theo một khía cạnh của sáng chế trong đó axit carboxylic liên kết với lysin của axit glutamic-ure-Lysin (GUL) được đưa vào để tạo ra tương tác cầu muối mạnh giữa các mảng arginin ở vị trí liên kết của protein PSMA, tạo ra lực liên kết cao. Các hợp chất này đặc trưng bởi hiệu quả loại bỏ bức xạ của nền nhanh chóng và có tính liên kết không đặc hiệu in vivo thấp nhờ đặc tính ưa nước của axit carboxylic. Ngoài ra, hợp chất nêu trên được tiêu hóa với nồng độ cao ở các mô hoặc các bệnh ưng thư biểu hiện protein PSMA bằng cách duy trì thời gian lưu lại trong máu lâu.

Mô tả vắt tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị thể hiện các kết quả của phép phân tích định lượng các ảnh MicroPET/CT được chụp trong 270 phút sau khi dùng [^{68}Ga]**1e**.

Fig. 2 là đồ thị thể hiện các kết quả của phép phân tích định lượng các ảnh MicroPET/CT thu được trong 270 phút sau khi dùng [^{68}Ga]**1g**.

Fig. 3 là đồ thị thể hiện các kết quả của phép phân tích định lượng các ảnh MicroPET/CT thu được trong 390 phút sau khi dùng [^{68}Ga]**1h**.

Fig. 4 là đồ thị thể hiện các kết quả của phép phân tích định lượng các ảnh MicroPET/CT thu được trong 390 phút sau khi dùng [^{68}Ga]**1k**.

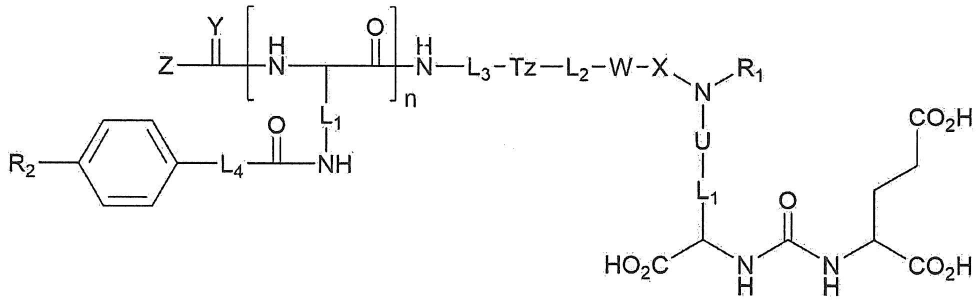
Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn.

Các phương án của sáng chế này có thể được cải biến ở các dạng khác nhau, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các phương án được mô tả dưới đây. Cần hiểu rằng người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng các phương án của sáng chế được đưa ra nhằm giải thích sáng chế một cách chính xác hơn. Ngoài ra, "việc bao gồm" một yếu tố trong toàn bộ bản mô tả này không loại trừ các yếu tố khác, mà có thể bao gồm các yếu tố khác, trừ khi được thông báo cụ thể.

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 dưới đây, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[Công thức 1]



Trong công thức 1,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

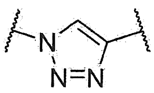
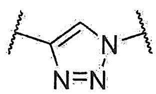
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro, hoặc $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 6;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc $-NA_1-$, A_1 là hydro, hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

L_2 là liên kết, hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết, , hoặc ;

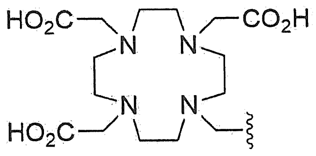
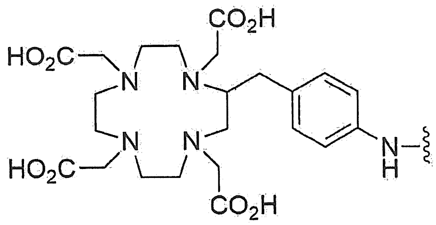
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

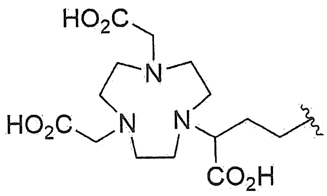
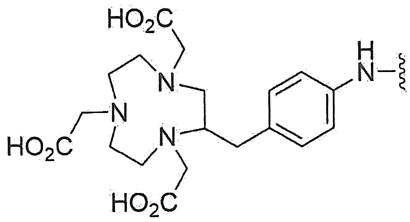
L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

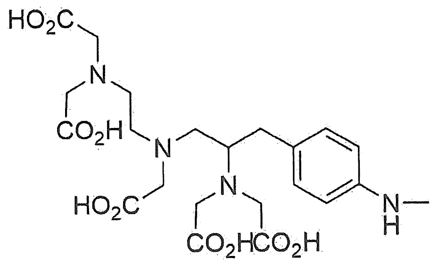
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là  ,  ,

 ,  , hoặc

 .

Theo khía cạnh khác của sáng chế,

L_1 là -$(CH_2)_a$-, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 6;

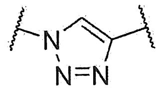
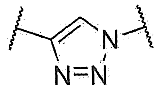
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro, hoặc -L_5-CO_2H, trong đó L_5 là -$(CH_2)_b$-, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 4;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc -NA_1-, A_1 là hydro, hoặc -$(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 1;

L_2 là liên kết, hoặc -$(CH_2)_d$-, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 6;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

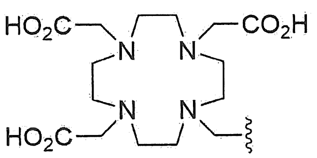
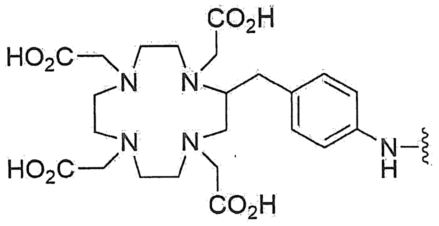
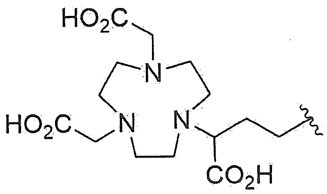
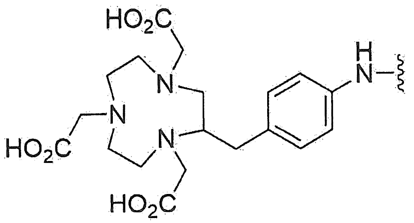
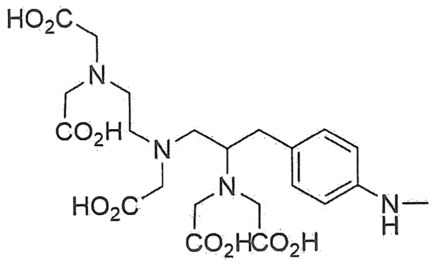
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là -$(CH_2)_e$-, trong đó e là số nguyên bằng 2 ~ 4;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là  ,  ,  ,  , hoặc  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế,

L_1 là -$(CH_2)_a$-, trong đó a là số nguyên bằng 2 ~ 4;

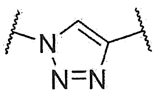
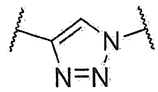
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro, hoặc -L_5-CO_2H, trong đó L_5 là -$(CH_2)_b$-, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 2;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc -NA_1-, trong đó A_1 là hydro hoặc pyridyl;

L_2 là liên kết, hoặc -$(CH_2)_d$-, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 2;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

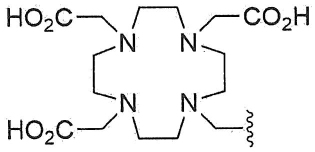
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là -$(CH_2)_3$-;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

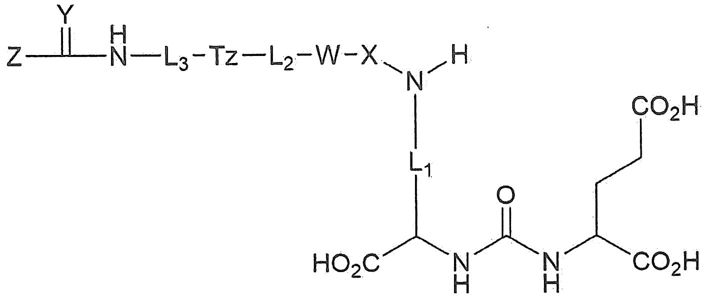
R_2 là hydro, metyl hoặc halogen;

Y là oxy;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, hoặc Lu-177, và chất chelat hóa có thể là  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 có thể là hợp chất được thể hiện bằng công thức 1-1 dưới đây.

[Công thức 1-1]



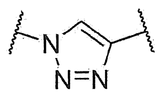
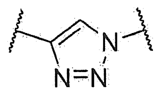
Trong công thức 1-1,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

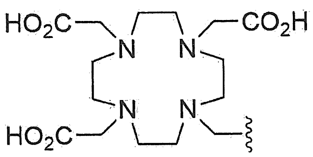
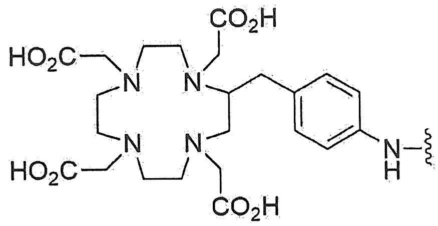
W là liên kết hoặc $-NA_1-$, trong đó A_1 là hydro hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

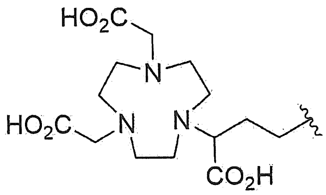
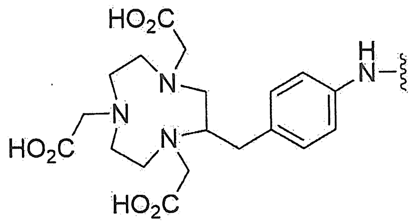
L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

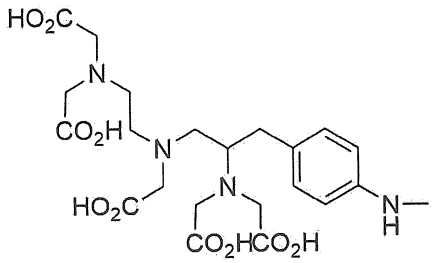
Tz là liên kết,  , hoặc  ;

L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

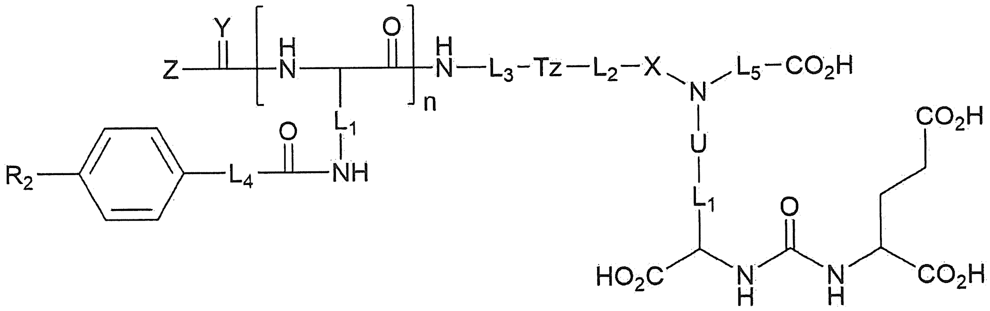
Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là  ,  ,

 ,  , hoặc

 .

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 có thể là hợp chất được thể hiện bằng công thức 1-2 dưới đây.

[Công thức 1-2]



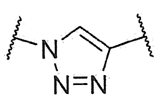
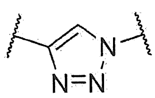
Trong công thức 1-2,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

U là liên kết, hoặc -C(O)-;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

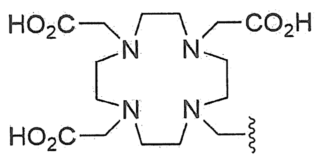
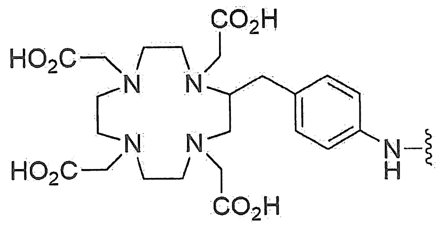
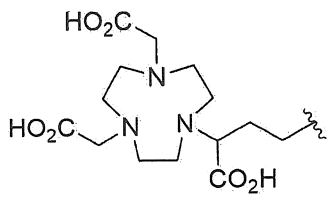
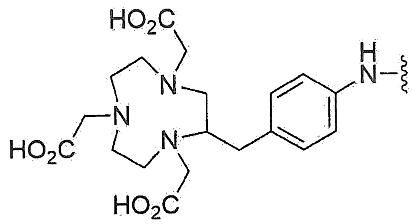
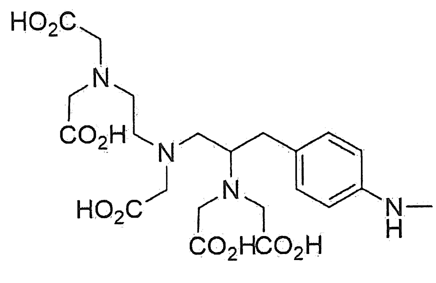
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

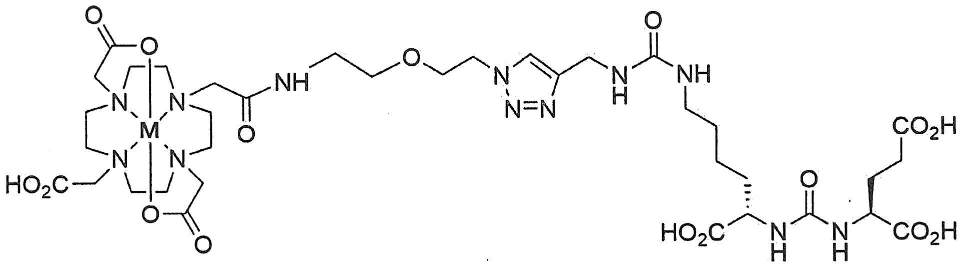
R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là , , , , hoặc .

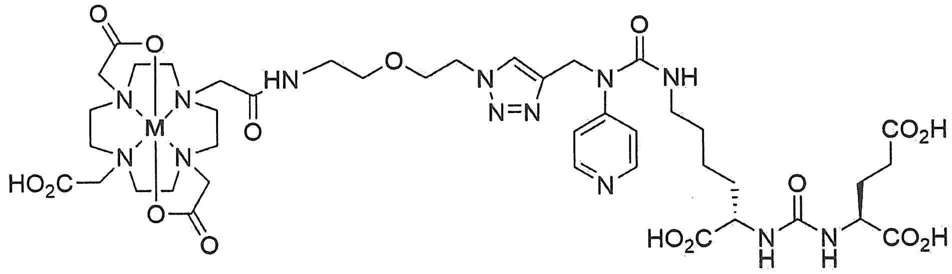
Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 có thể là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây.

(1)



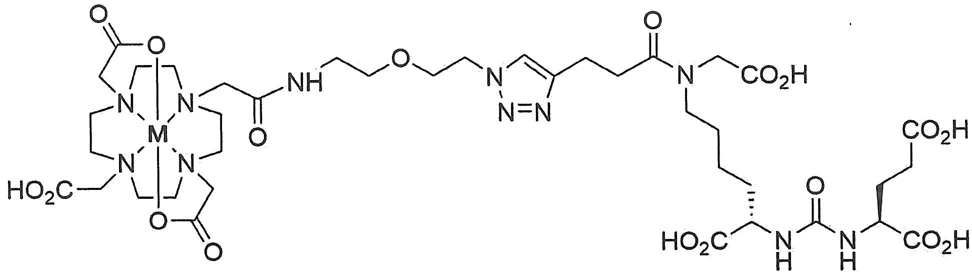
;

(2)



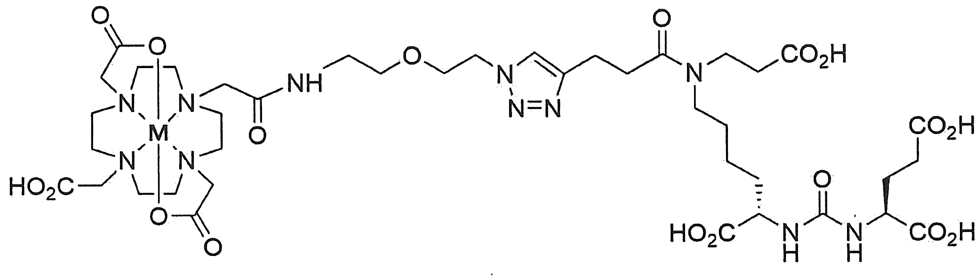
;

(3)



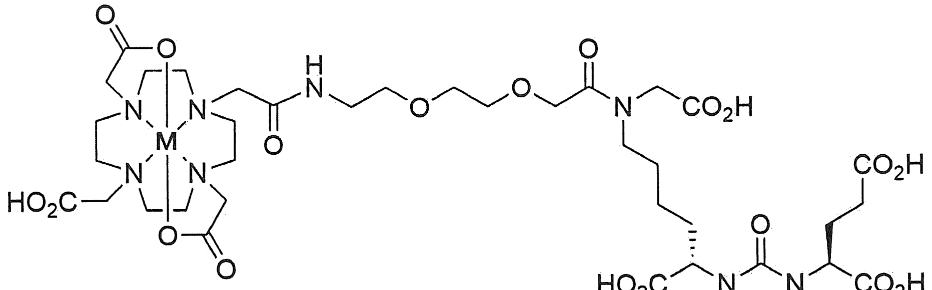
;

(4)



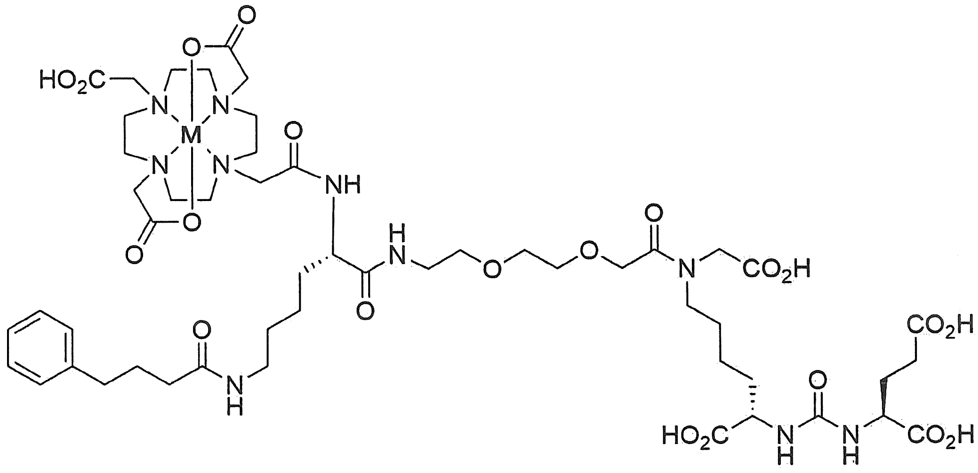
;

(5)

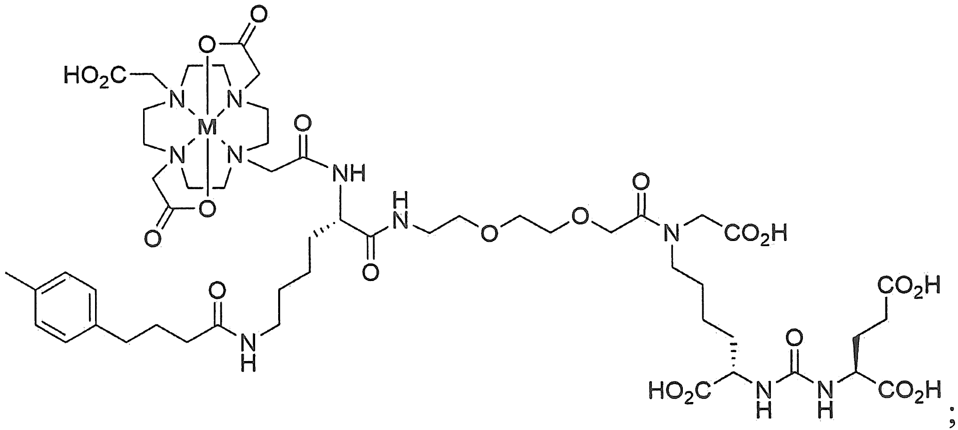


;

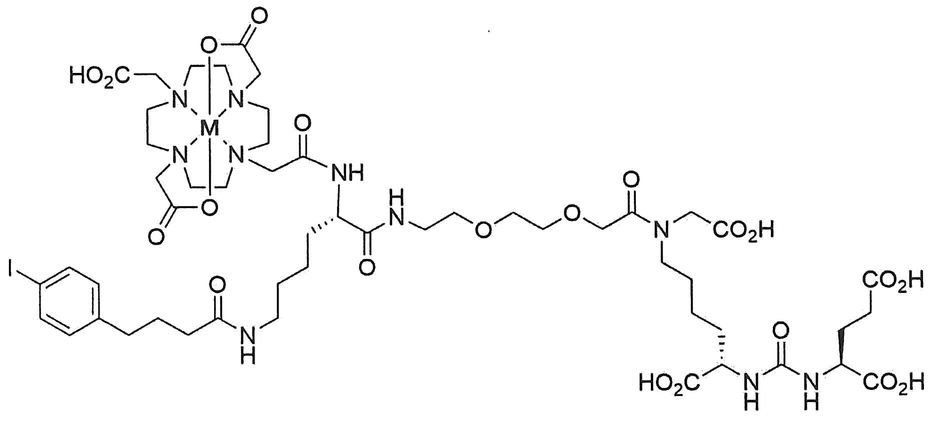
(6)


;

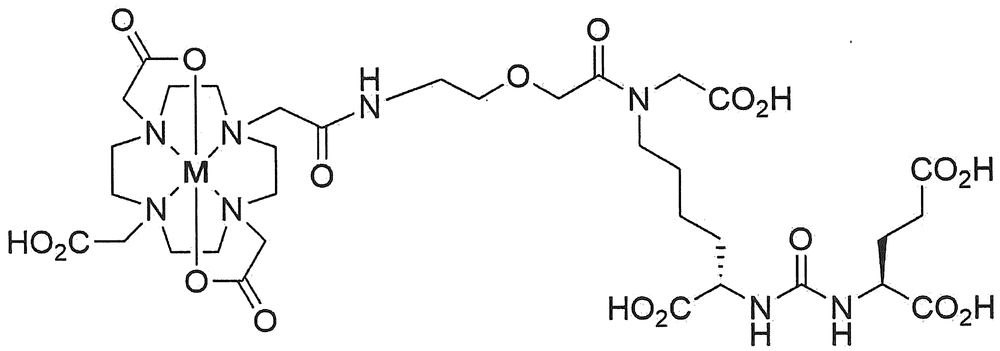
(7)


;

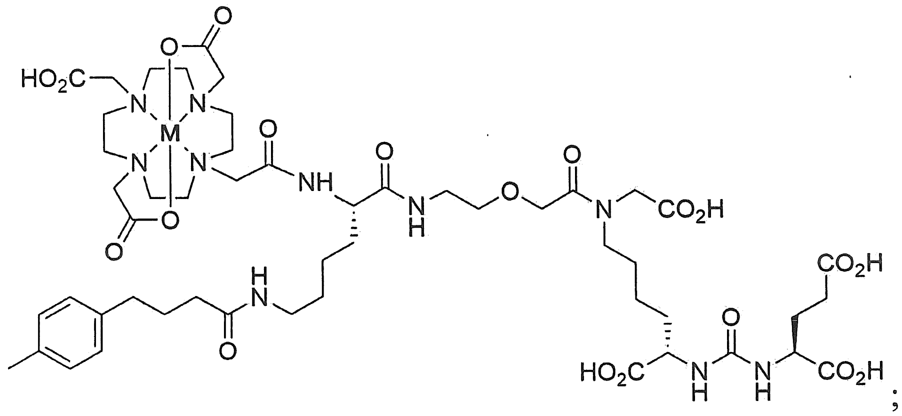
(8)


;

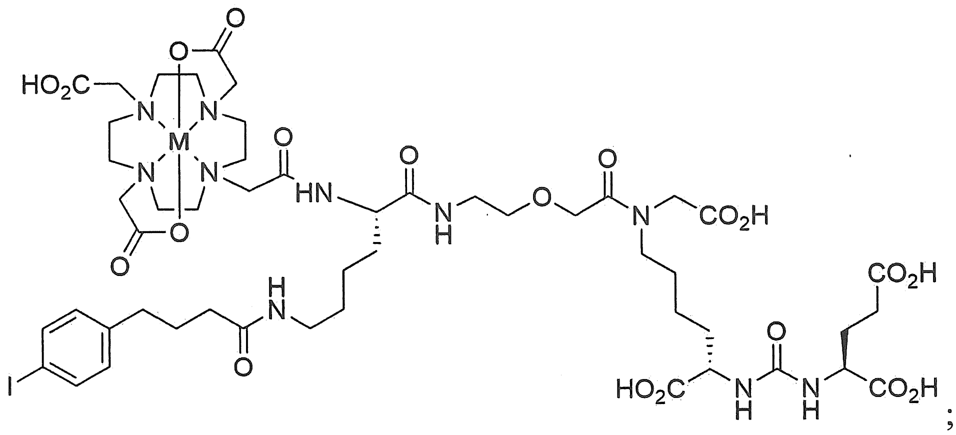
(9)


;

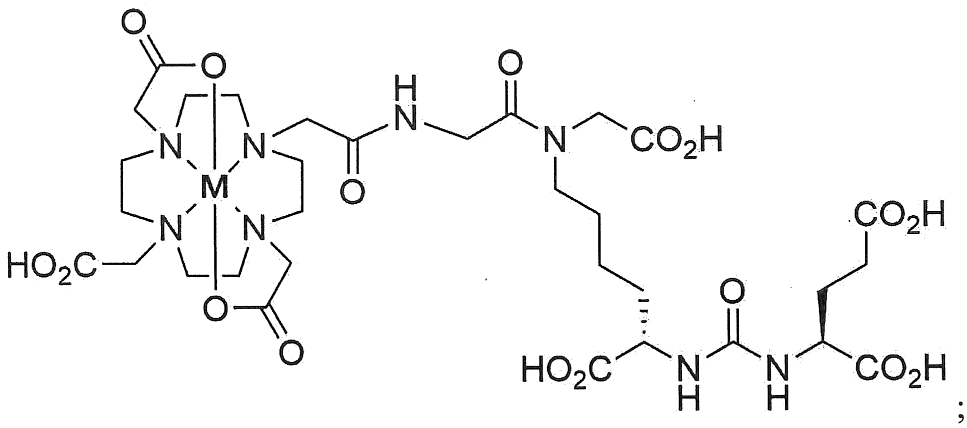
(10)



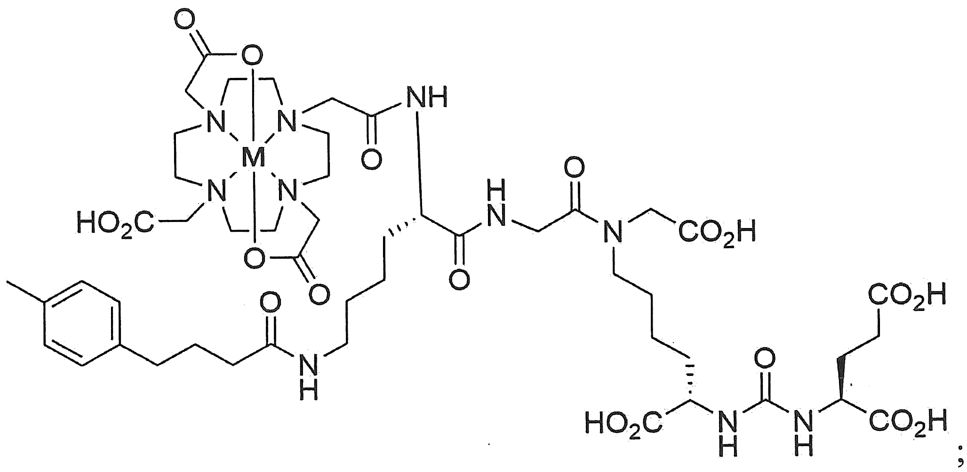
(11)



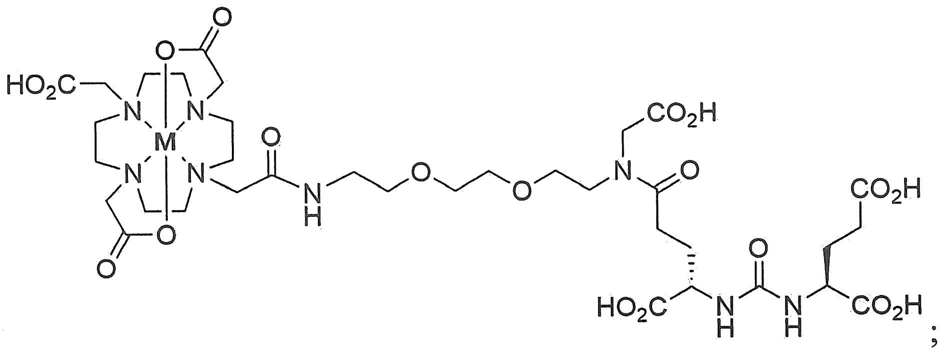
(12)



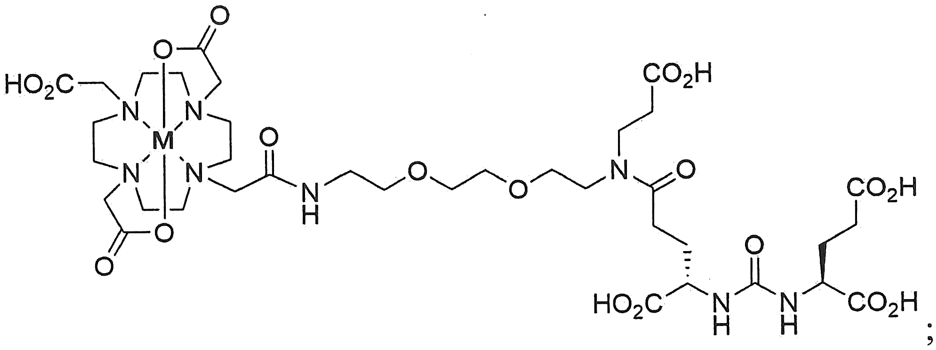
(13)



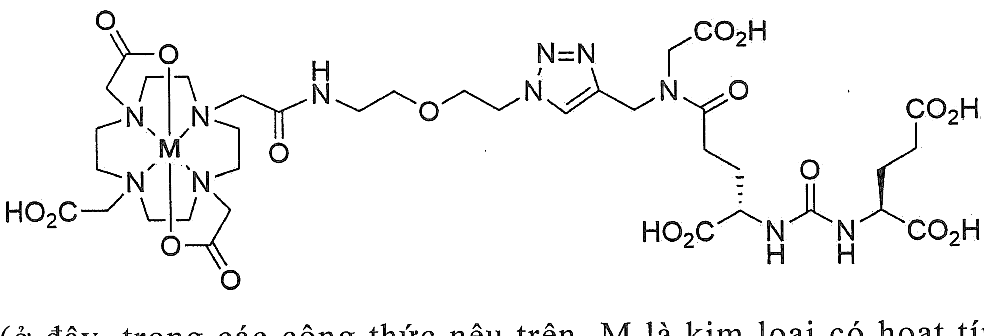
(14)



(15)



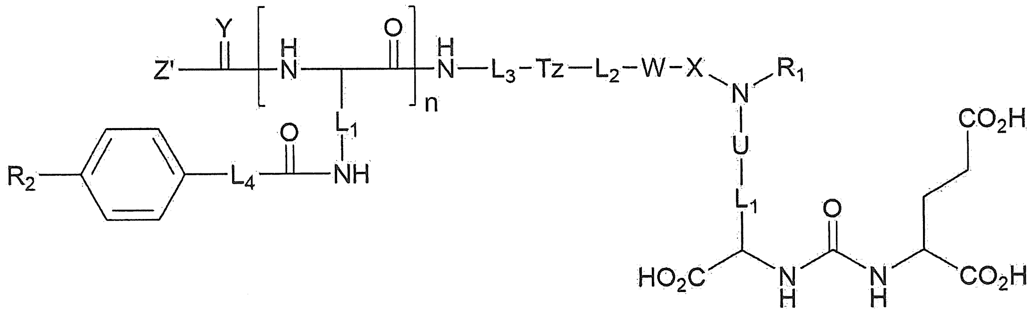
(16)



(ở đây, trong các công thức nêu trên, M là kim loại có hoạt tính phóng xạ, và kim loại có hoạt tính phóng xạ là như được xác định trong công thức 1.).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức 2 dưới đây, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

[Công thức 2]



Trong công thức 2,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

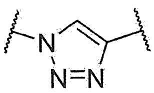
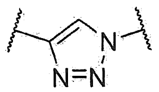
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro hoặc $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 6;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

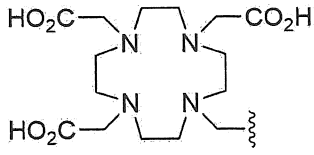
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

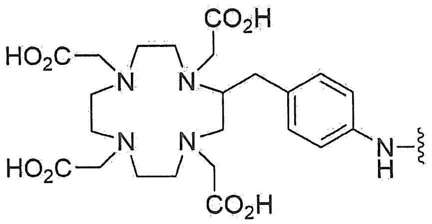
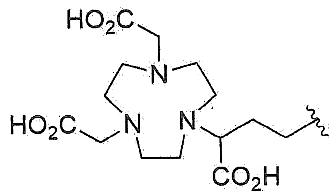
L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

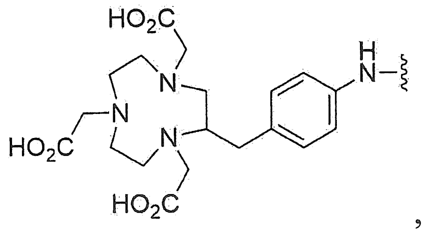
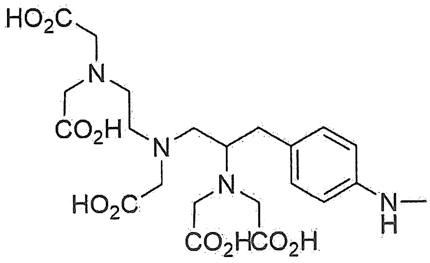
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa là  ,

 ,  ,

 , hoặc  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 6;

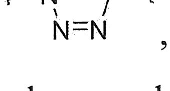
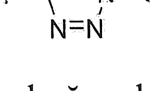
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro hoặc $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 4;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 1;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 6;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

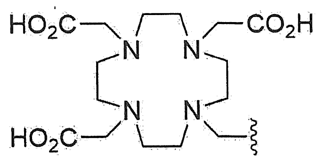
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

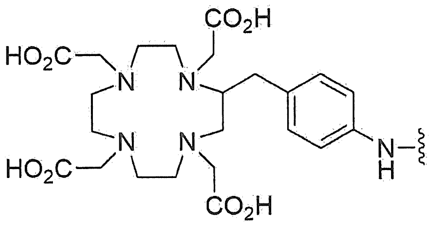
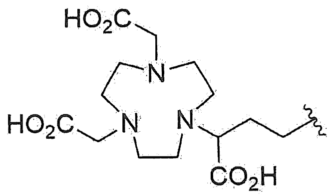
L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 2 ~ 4;

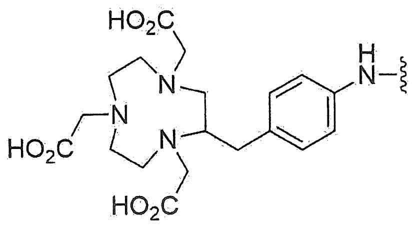
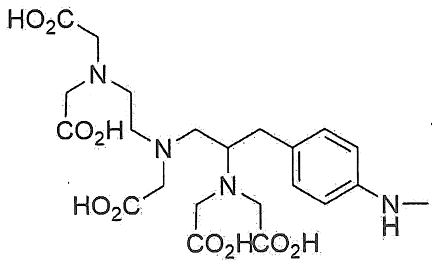
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa có thể là  ,

 ,  ,

 , hoặc  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 2 ~ 4;

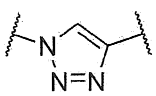
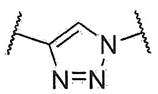
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là hydro hoặc $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 2;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc pyridyl;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 2;

Tz is  , hoặc  ;

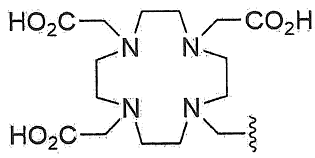
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là $-(CH_2)_3-$;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

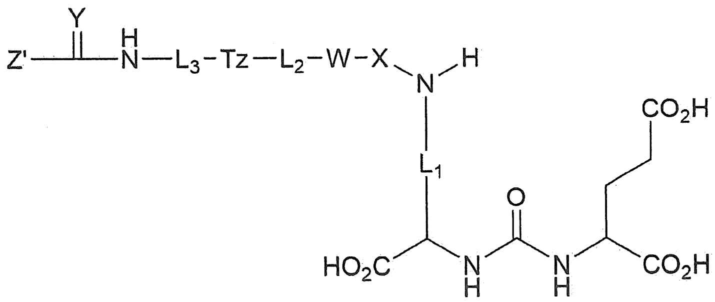
R_2 là hydro, metyl, hoặc halogen;

Y là oxy;

Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa có thể là  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức 2 có thể là hợp chất được thể hiện bằng công thức 2-1 dưới đây.

[Công thức 2-1]



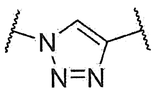
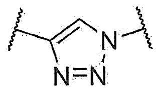
Trong công thức 2-1,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

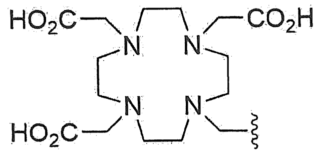
W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

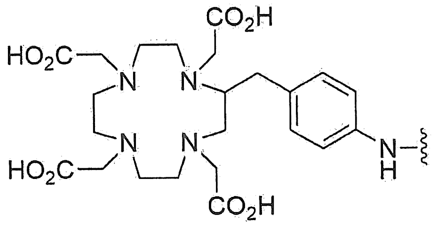
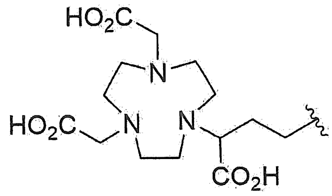
L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

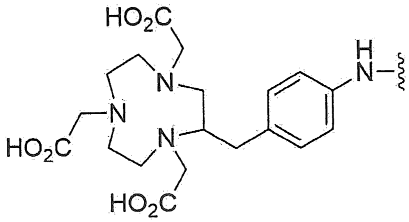
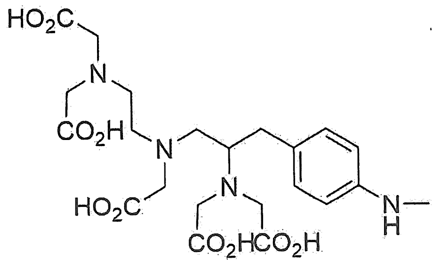
Tz là liên kết,  , hoặc  ;

L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

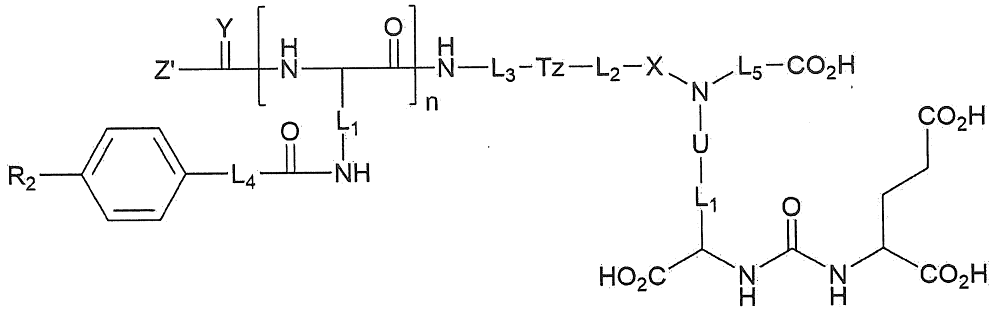
Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa là  ,

 ,  ,

 , hoặc  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức 2 có thể là hợp chất được thể hiện bằng công thức 2-2 dưới đây.

[Công thức 2-2]



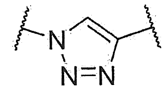
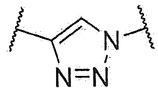
Trong công thức 2-2,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

U là liên kết, hoặc -C(O)-;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

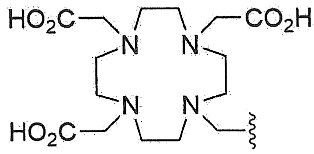
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

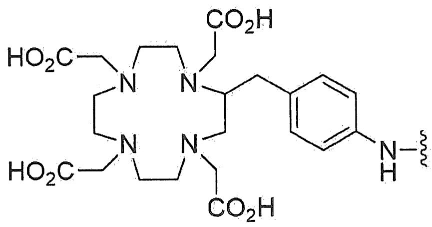
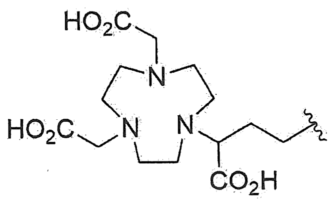
L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

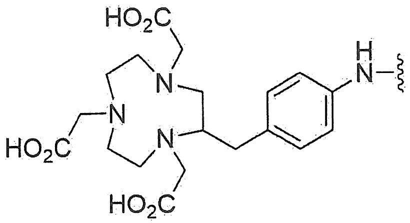
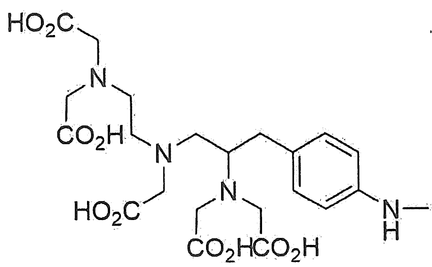
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy hoặc lưu huỳnh;

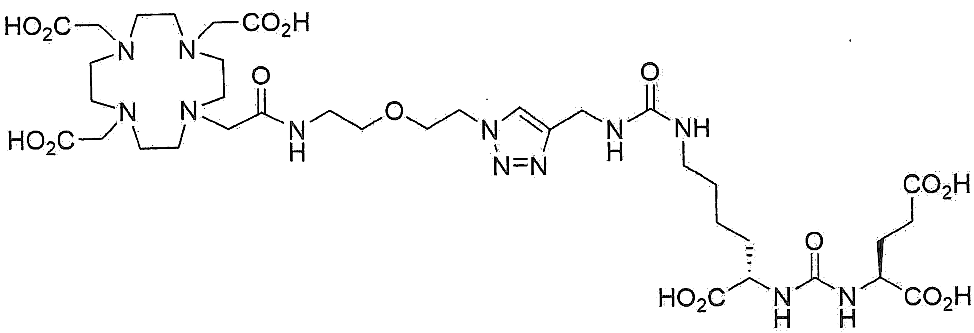
Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa là  ,

 ,  ,

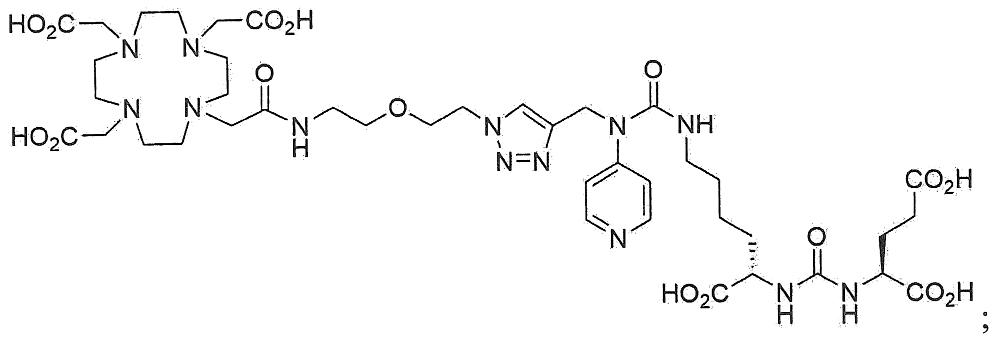
 , hoặc  .

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức 2 có thể là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây.

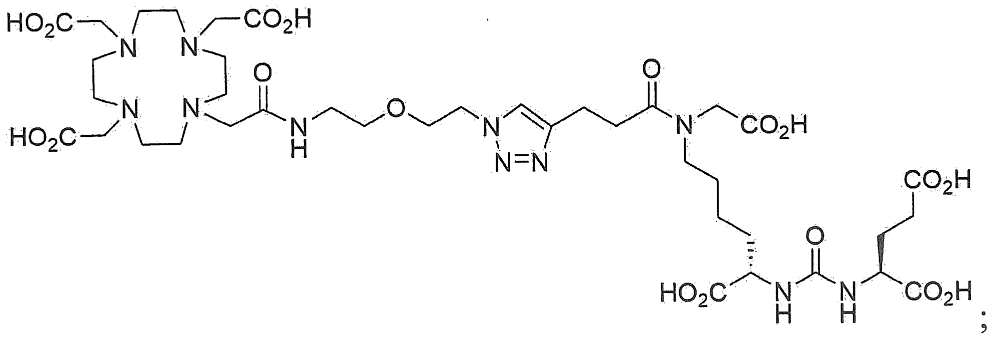
(1)

 ;

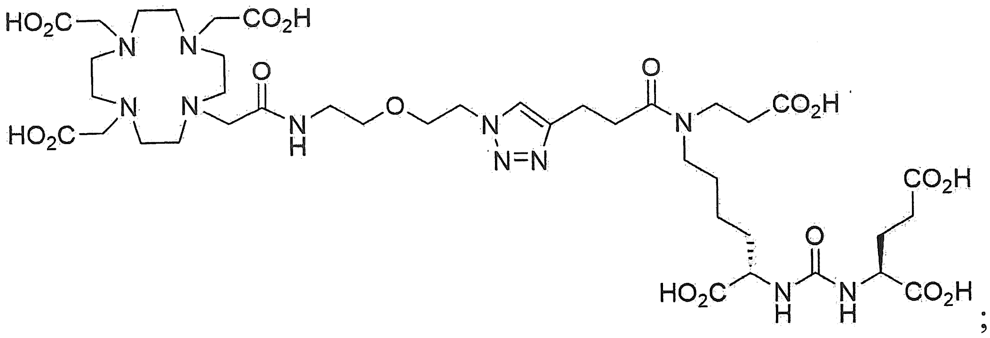
(2)



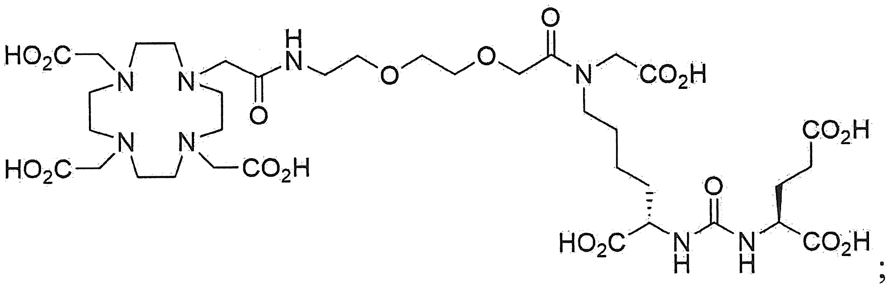
(3)



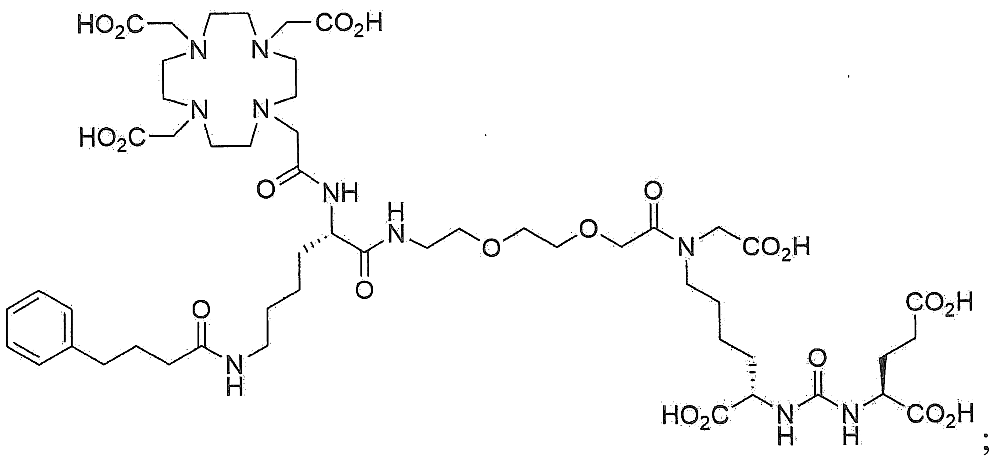
(4)



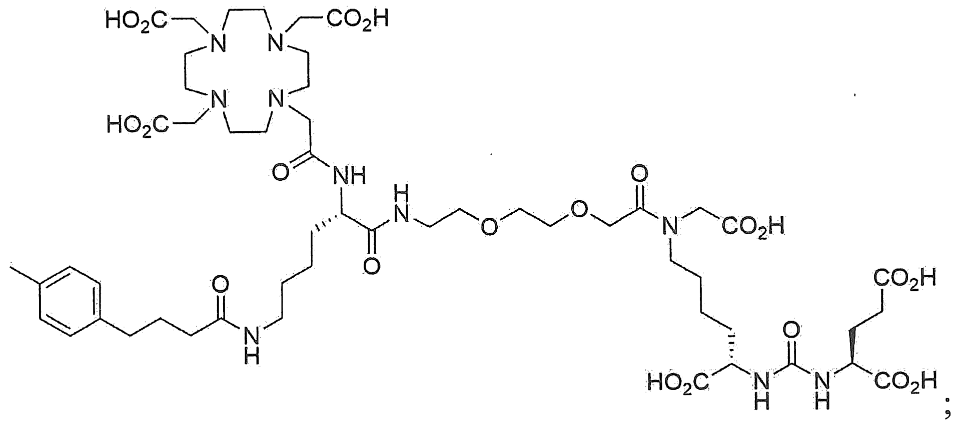
(5)



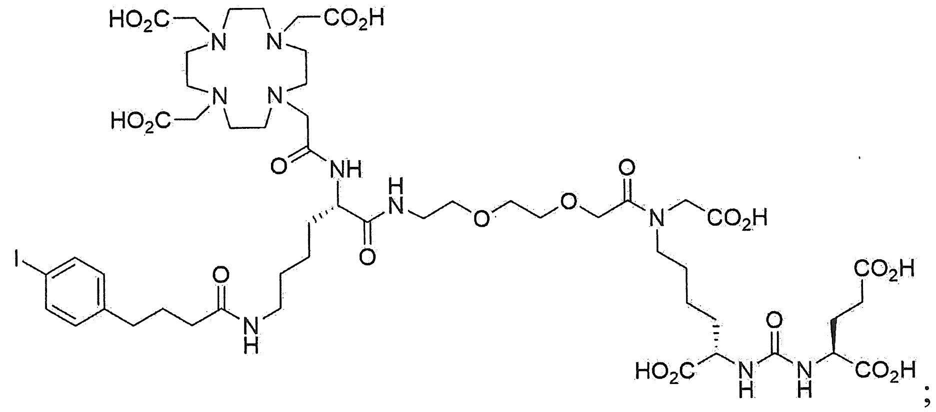
(6)



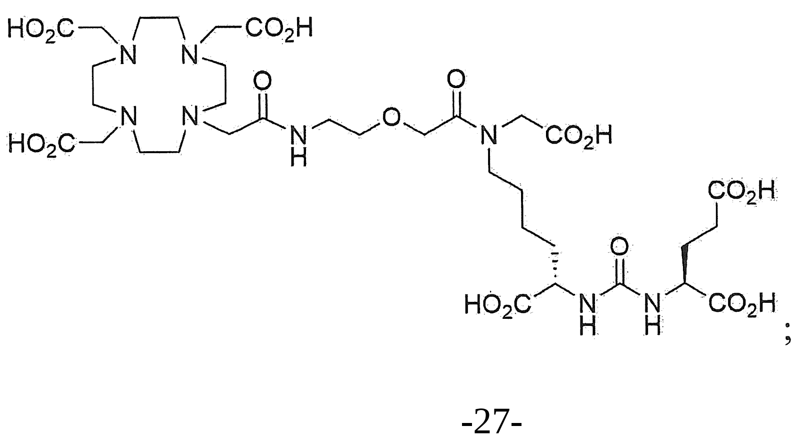
(7)



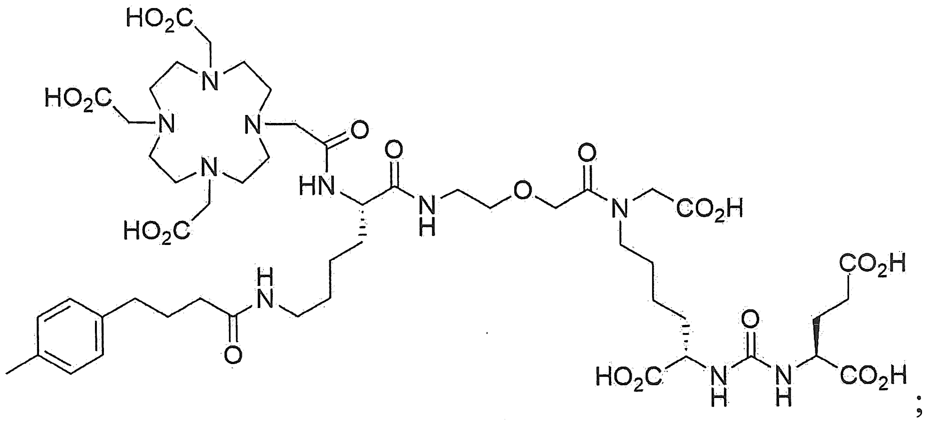
(8)



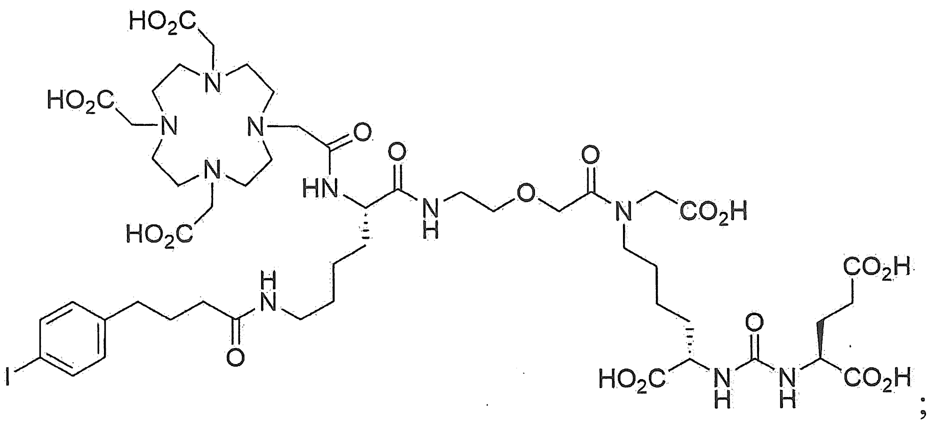
(9)



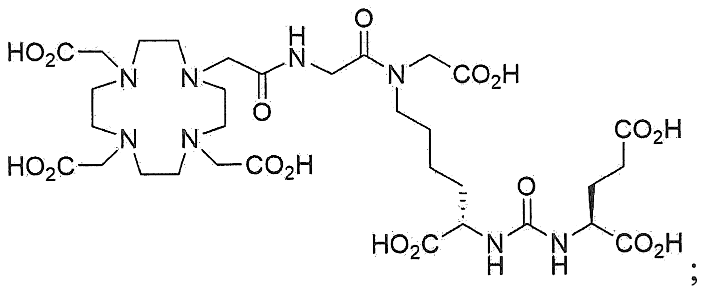
(10)



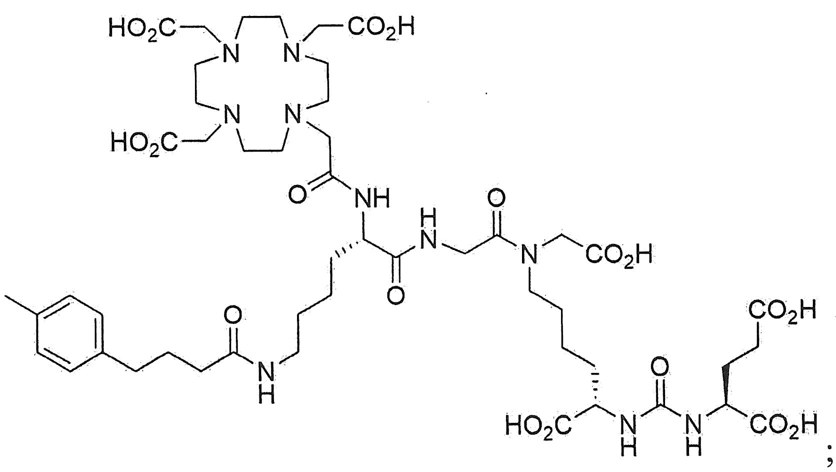
(11)



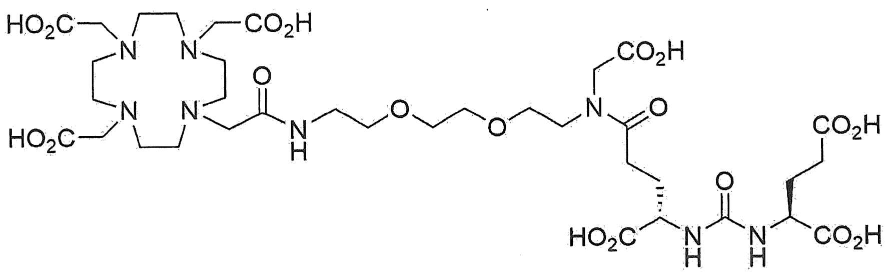
(12)



(13)

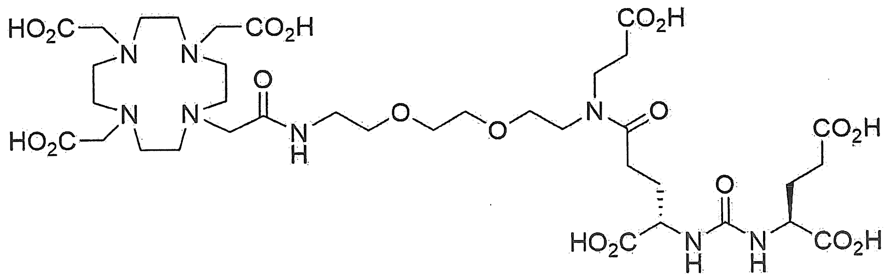


(14)



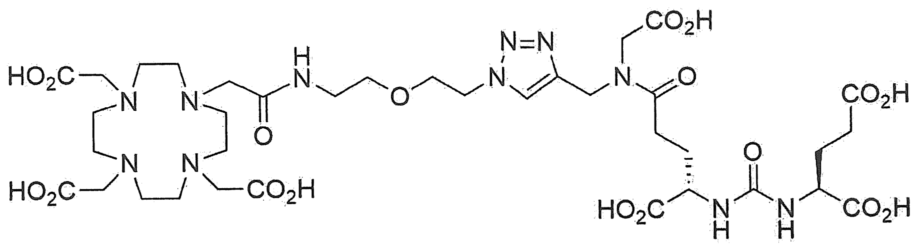
;

(15)



;

(16)



.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 hoặc công thức 2 theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng muối dược dụng, trong đó muối này tốt hơn là muối cộng axit được tạo thành bởi các axit tự do dược dụng. Muối cộng axit ở đây có thể thu được từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit nitric và axit phosphoric; các axit hữu cơ không độc như mono/dicarboxylat béo, alkanoat được thế phenyl, hydroxy alkanoat, alkandioat, các axit thơm, và các axit sulfonic béo/thơm; hoặc các axit hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit xitric, axit lactic, axit maleic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit tartaric, và axit fumaric. Các muối dược dụng không độc được lấy làm ví dụ là sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulphit, bisulphit, nitrat, phosphat, monohydron phosphat, dihydro phosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, florua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutylat, caprat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, suxinat, suberat, cabacat, fumarat, maliat, butyn-1,4-dioat, hexan-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phthalat, terephtalat, benzensulfonat, toluensulfonat, clobenzensulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutylat, xitrat, lactat, hydroxybutylat, glycolat, malat, tartrat, metansulfonat, propanesulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, và mandelat.

Muối cộng axit trong sáng chế này có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này. Ví dụ, dẫn xuất được thể hiện bằng công thức 1 hoặc công thức 2 được hòa tan trong dung môi hữu cơ như metanol, etanol, axeton, metylenclorua, và axetonitril, mà axit hữu cơ hoặc axit vô cơ được bổ sung vào để tạo ra kết tủa. Sau đó, kết tủa này được lọc và làm khô để thu được muối. hoặc dung môi và axit dư được cất bỏ trong áp suất giảm, và làm khô để thu được muối. hoặc kết tủa này được kết tinh trong dung môi hữu cơ để thu được muối.

Muối kim loại dược dụng có thể được điều chế bằng cách sử dụng bazơ. Muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ thu được bằng các quy trình sau đây: hòa tan hợp chất nêu trên trong dung dịch của hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thô dư; lọc muối của hợp chất không tan; bay hơi dung dịch còn lại và làm khô nó. Ở thời điểm này, muối kim loại tốt hơn là được điều chế ở dạng dược dụng thích hợp của muối natri, kali hoặc canxi. và muối bạc tương ứng được điều chế bằng phản ứng của muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ với muối bạc thích hợp (ví dụ, bạc nitrat).

Ngoài ra, sáng chế không chỉ bao gồm hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 hoặc công thức 2 mà còn bao gồm muối dược dụng của nó, và solvat, đồng phân quang học, hoặc hydrat có thể được điều chế từ chúng.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất Chế phẩm dùng để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt bao gồm hợp chất được thể hiện bằng công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Chế phẩm dùng để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt có thể chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt bằng cách liên kết có chọn lọc hợp chất nêu trên với PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen – kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt) được biểu hiện quá mức trong các tế bào ung thư tuyến tiền liệt.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt bao gồm hợp chất được thể hiện bằng công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 và muối dược dụng của nó có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và được sử dụng ở dạng tổng quát của chế phẩm dược. Nghĩa là, hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 và muối dược dụng của nó có thể được bào chế để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa bằng cách trộn với các chất pha loãng hoặc các tá dược thường được dùng như các chất độn, các chất kéo dài, các chất liên kết, các chất làm ẩm, các chất gây rã và các chất hoạt động bề mặt. Các chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng là các viên nén, viên tròn, bột, cốm và viên nang. Các chế phẩm rắn này được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều tá dược thích hợp như tinh bột, canxi carbonat, sucroza hoặc lactoza, gelatin, v.v... Ngoại trừ đối với các các tá dược đơn giản, các chất làm trơn, ví dụ magie stearat, hoạt thạch, v.v..có thể được dùng. Các chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng là hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, xiro, và các chế phẩm nêu trên có teher chứa các tá dược khác nhau như chất làm ẩm, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm và các chất bảo quản ngoài các chất pha loãng đơn giản thường dùng như nước và parafin lỏng. Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hòa là dung dịch nước vô trùng, các tá dược không tan trong nước, hỗn dịch và nhũ tương. Các tá dược và hỗn dịch không tan trong nước có thể chứa, ngoài hợp chất hoặc các hợp chất có hoạt tính, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô lưu, este tiêm được như etylolat, v.v..

Dược phẩm chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính theo sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa và việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ hoặc tiêm trong ngực.

Để bào chế chế phẩm dưới dạng chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế được trộn với chất làm ổn định hoặc chất đệm để tạo ra dung dịch hoặc hỗn dịch, mà sau đó được phối chế dưới dạng các ống tiêm hoặc các lọ nhỏ. Chế phẩm ở đây có thể được vô trùng và còn chứa các chất bảo quản, các chất làm ổn định, các bột có thể làm ẩm hoặc nhũ tương, muối và/hoặc đệm để điều chỉnh áp suất thẩm thấu, và các vật liệu hữu ích về mặt điều trị khác, và chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp trộn thông thường, tạo hạt hoặc phủ.

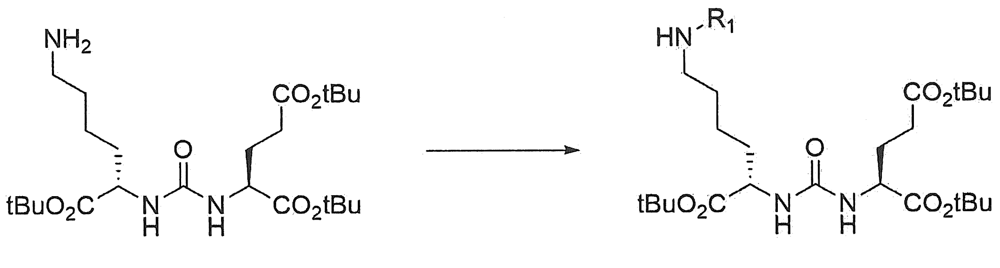
Các chế phẩm để dùng qua đường miệng được lấy ví dụ là các viên nén, viên tròn, viên nang cứng/mềm, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tượng, cốm, xiro, cồn ngọt và viên tròn dẹt, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa các chất pha loãng (ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, và/hoặc glyxin) và các chất làm trơn (ví dụ, silic oxit, hoạt thạch, stearat và muối magie hoặc canxi của nó, và/hoặc polyetylen glycol) ngoài thành phần hoạt tính. Các viên nén có thể chứa các chất liên kết như magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrolidon, và nếu cần các chất gây rã như tinh bột, agaroza, axit alginic hoặc muối natri của nó hoặc hỗn hợp đồng sôi và/hoặc các chất hấp thụ, các chất tạo màu, các hương liệu và các chất tạo ngọt có thể được bổ sung thêm vào đó.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết bằng các ví dụ sau đây.

Tuy nhiên, các ví dụ sau đây chỉ để minh họa sáng chế, và nội dung của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

<Ví dụ 1> Điều chế các hợp chất 3b và 3c



3a

3b, R_1 = $-CH_2CO_2tBu$
3c, R_1 = $-CH_2CH_2CO_2tBu$

Điều chế hợp chất 3b

Hợp chất **3a** (5,2 g, 10,66 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung từ từ vào đó tert-butyl bromoaxetat (1,9 mL, 12,8 mmol). Hỗn hợp này được giữ ở 0°C, bổ sung từ từ vào đó trietylamin (2,2 mL, 16 mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong khi tăng dần nhiệt độ lên nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ, nước (50 mL) được bổ sung vào đó, và hợp chất hữu cơ được chiết bằng diclometan (50 mL, hai lần). Lớp hữu cơ sau khi thu gom được xử lý bằng natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **3b** (3,36 g, 52%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39-1,53 (m, 36H), 1,55-1,89 (m, 5H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,22-2,37 (m, 2H), 2,54-2,58 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 4,28-4,36 (m, 2H), 5,07-5,10 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 22,6, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,5, 29,6, 31,6, 32,8, 49,0, 51,7, 53,0, 53,5, 80,5, 81,1, 81,6, 82,0, 156,8, 171,9, 172,1, 172,4, 172,5;

MS (ESI) m/z 602 $[M+H]^+$

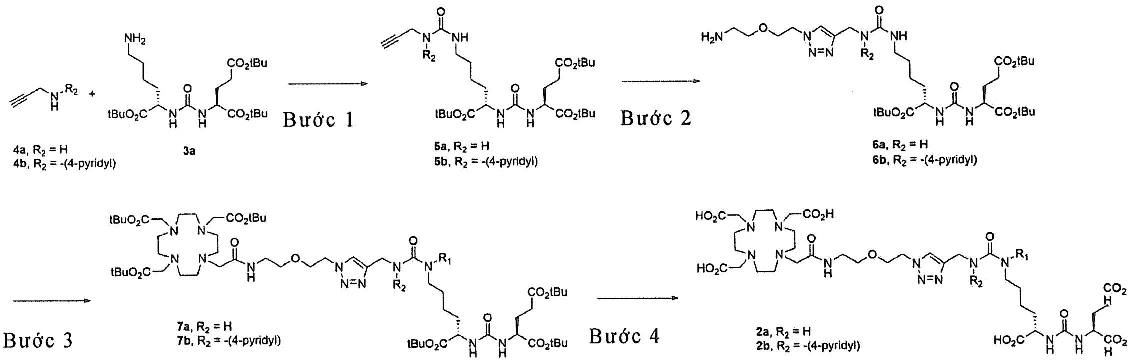
Điều chế hợp chất 3c

Hợp chất **3a** (500 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), sau đó khuấy ở 0°C trong 10 phút. Tert-butyl acrylat (0,38 mL, 2,58 mmol) bổ sung từ từ vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (8% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **3c** (0,23 g, 37%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 18H), 1,48-1,65 (m, 3H), 1,70-1,86 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,21-2,36 (m, 2H), 2,48 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,58- 2,69 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,26-4,34 (m, 2H), 5,26 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 616 $[M+H]^+$

<Ví dụ 2> Điều chế các hợp chất 2a và 2b



Bước 1: Điều chế hợp chất 5a

Triphosgen (107 mg, 0,36 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,0 mL), bổ sung từ từ vào đó hợp chất **3a** (500 mg, 1,03 mmol) hòa tan trong axetonitril ở 0°C. Sau đó, trietylamin (0,50 mL, 3,61 mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 30 phút. Propagylamin (**4a**, 0,072 mL, 1,13 mmol) được bổ sung vào đó ở 0°C. Sau 15 phút, hỗn hợp này được khấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, cô dưới áp suất giảm, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng etyl axetat. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **5a** (492 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,30 (m, 2H), 1,44 (s, 18H), 1,48 (s, 9H), 1,51-1,60 (m, 3H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,18 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,29-2,40 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 2H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,36 (sext, J = 4,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 23,4, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 29,6, 29,7, 31,7, 32,1, 39,4, 53,3, 54,2, 70,5, 80,7, 81,4, 81,5, 83,1, 158,0, 158,2, 172,0, 172,3, 174,6;

MS (ESI) m/z 569 $[M+H]^+$

Bước 1: Điều chế hợp chất 5b

Hợp chất **4b** (200 mg, 1,51 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,0 mL), bổ sung từ từ vào đó 4-nitrophenyl cloformat (305 mg, 1,51 mmol) ở 0°C. Trietylamin (0,50 mL, 3,61 mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 30 phút. Hợp chất **3a** (886 mg, 1,82 mmol) hòa tan trong axetonitril (10 mL) bổ sung từ từ vào đó ở 0°C, bổ sung vào đó diisopropyletylamin (0,324 mL, 1,82 mmol). Sau 15 phút, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó. Hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng etyl axetat. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **5b** (836 mg, 86%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27-1,37 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,45 (s, 18H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,35 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,16 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 25,2, 18,0, 2,4 Hz, 2H), 5,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 6,4 Hz, 2H);

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

MS (ESI) m/z 646 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 6a

Hợp chất **5a** (0,8 g, 1,4 mmol) và 2-aminoetyl, 2'-azidoetyl ete (0,37 g, 2,81 mmol) được hòa tan trong etanol (20 mL), bổ sung vào đó $CuSO_4$ 1M (0,28 mL, 0,28 mmol) và natri ascorbat 2M (0,21 mL, 0,42 mmol), sau đó khuấy trong 1 giờ. Chất phản ứng được lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột silicagel NH (2% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **6a** (0,45 g, 46%).

MS (ESI) *m/z* 699 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 6b

Hợp chất **6b** (450 mg, 42%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **6a** ngoại trừ hợp chất **5b** (880 mg, 1,4 mmol), 2-aminoetyl, 2'-azidoetyl ete (0,26 g, 2,00 mmol), $CuSO_4$ 1M (0,27 mL, 0,27 mmol) và natri ascorbat 2M (0,20 mL, 0,41 mmol) được sử dụng.

MS (ESI) *m/z* 776 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 7a

DOTA-tris(tBu) este (0,44 g, 0,77 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 0,13 g, 0,97 mmol), TBTU (0,31 g, 0,97 mmol) và diisopropyletylamin (0,224 mL, 0,13 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **6a** (0,45 g, 0,64 mmol) hòa tan trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (20 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (20 mL x 2). Dung môi hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (4% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **7a** (0,32 g, 40%).

^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,45-1,50 (m, 69H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,74-1,85 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 4H), 2,25-2,38 (m, 6H), 3,09-3,16 (m, 6H), 3,35-3,43 (m, 4H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,61-3,68 (m, 2H), 3,81-3,86 (m, 4H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,36-4,38 (m, 4H), 4,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 7,84 (s, 0,7H), 7,86 (s, 0,3H);

MS (ESI) *m/z* 1254 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 7b

Hợp chất **7b** (0,15 g, 29%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **7a** ngoại trừ DOTA-tris(tBu) este (270 mg, 0,46 mmol), hydroxybenzotriazol (HOBt, 0,078 g, 0,58 mmol), TBTU (0,19 g, 0,58 mmol), diisopropyletylamin (0,134 mL, 0,77 mmol), và hợp chất **6b** (0,30 g, 0,39 mmol) được sử dụng.

^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,35-1,49 (m, 63H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,99-2,08 (m, 3H), 2,27-2,34 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 8H), 3,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 3,69-3,78 (m, 5H), 3,81-3,83 (m, 1H), 4,09-

4,23 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 4H), 5,03 (s, 4H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1331 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 2a

Hợp chất **7a** (300 mg, 0,24 mmol) được bổ sung vào axit 70% trifluoroaxetic/diclometan (6 mL), sau đó khuấy trong 5 giờ. Dietyl ete (20 mL) được bổ sung vào đó để kết tủa, và nó được tách ra sử dụng việc ly tâm. Hỗn hợp này được phân tách bằng HPLC và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất **2a** (115 mg, 52%) dưới dạng chất rắn.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,31-1,44 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,14-3,55 (m, 26H), 3,58 (t, *J* = 5,2 Hz, 3H), 3,62-3,93 (m, 6H), 3,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 4,18 (dd, *J* = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 14,4, 5,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H);

MS (ESI) *m/z* 918 $[M+H]^+$

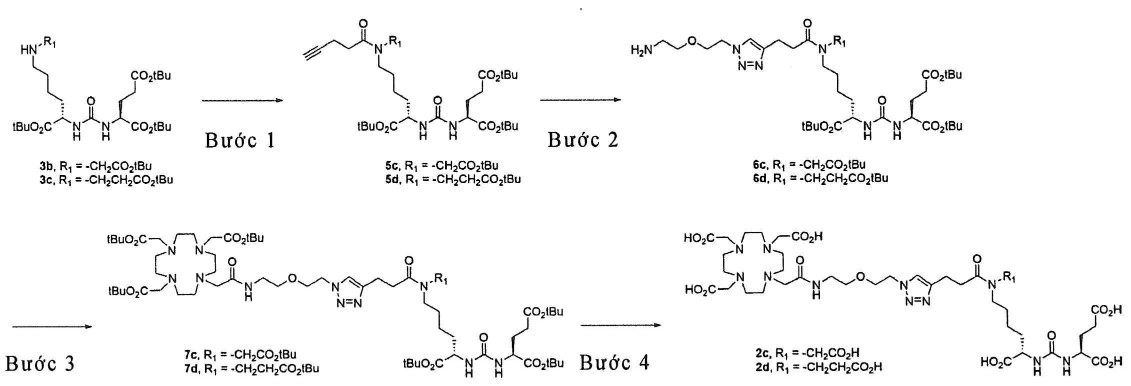
Bước 4: Điều chế hợp chất 2b

Hợp chất **2b** (10 mg, 48%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **2a** dưới dạng chất rắn ngoại trừ hợp chất **7a** (28 mg, 21 μmol) và 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,4 mL) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,31-1,44 (m, 4H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,90-3,48 (m, 18H), 5,52 (t, *J* = 5,2 Hz, 3H), 3,61-3,88 (m, 6H), 3,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 3H), 4,16 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 14,4, 5,2 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 995 $[M+H]^+$

<Ví dụ 3> Điều chế các hợp chất 2c và 2d



Bước 1: Điều chế hợp chất 5c

Axit 4-Pentaenoic (82 mg, 0,83 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung vào đó N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (190 mg, 0,91 mmol) và hợp chất **3c** (0,5 g, 0,83 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lớp chất hữu cơ được lọc vài lần và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (30% etylaxetat/*n*-hexan) để thu được hợp chất **5c** (0,29 g, 52%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34-1,67 (m, 39H), 1,68-2,02 (m, 5H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,37-2,56 (m, 5H), 3,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82-3,90 (m, 2H), 4,17-4,29 (m, 2H), 5,49-5,52 (m, 1,5H), 5,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5 Hz);

MS (ESI) *m/z* 704 $[M+Na]^+$

Bước 1: Điều chế hợp chất 5d

Hợp chất **5d** (0,18 g, 79%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **5c** ngoại trừ axit 4-pentaenoic (32 mg, 0,32 mmol), N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (74 mg, 0,36 mmol), và hợp chất **3c** (0,20 g, 0,32 mmol) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41-1,43(m, 27), 1,44 (s, 9H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,20-2,36 (m, 2H), 2,46-2,53 (m, 5H), 2,57-2,60 (m, 1H), 3,26 (dt, *J* = 21,2, 7,7 Hz, 2H), 3,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,24-4,35 (m, 2H), 5,05 (dd, *J* = 16,4, 8,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 61,2, 8,0 Hz, 1H);

MS (ESI) *m/z* 718 $[M+Na]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 6c

Hợp chất **5c** (0,26 g, 0,38 mmol) và 2-aminoetyl, 2'-azidoetyl ete (60 mg, 0,46 mmol) được hòa tan trong etanol (5 mL), bổ sung vào đó $CuSO_4$ 1M (0,076 mL, 0,076 mmol) và natri ascorbat 2M (0,057 mL, 0,11 mmol), sau đó khuấy trong 1 giờ. Chất phản ứng được lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột silicagel NH (3% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **6c** (0,27 g, 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,37-1,55 (m, 36H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,71-1,94 (m, 2H), 1,95-2,14 (m, 2H), 2,24-2,40 (m, 2H), 2,58-2,91 (m, 2H), 2,92-3,12 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,49-3,76 (m, 4H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 4,45-4,28 (m, 3H), 4,46-4,65 (m, 1H);

MS (ESI) *m*/*z* 813 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 6d

Hợp chất **6d** (60,0 mg, 50%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **6c** ngoại trừ hợp chất **5d** (0,10 g, 0,14 mmol), 2-aminoetyl, 2'-azidoetyl ete (21 mg, 0,16 mmol), $CuSO_4$ 1M (0,030 mL, 0,030 mmol) và natri ascorbat 2M (0,020 mL, 0,040 mmol) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-1,30 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,42 (s, 18H), 1,68 (s, 6H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,28-3,54 (m, 3H), 3,81 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,24-4,42 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 2H), 5,59 (dd, J = 53,4, 7,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 37,6, 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H);

MS (ESI) *m*/*z* 826 $(M+H)^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 7c

Este DOTA-tris(tBu) (84 mg, 0,015 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 25 mg, 0,019 mmol), TBTU (59 mg, 0,019 mmol) và diisopropyletylamin (0,042 mL, 0,25 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **6c** (100 mg, 0,12 mmol) hòa tan trong diclometan (2 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL x 2). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (3% metanol/diclometan) để thu được hợp chất 7**c** (95 mg, 56%).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,42-1,65 (m, 63H), 1,71-1,85 (m, 2H), 1,95-3,69 (m, 40H), 3,74 (s, 3H), 3,79-3,92 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 4,11-4,20 (m, 3H), 4,50-4,58 (m, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1388 $[M+Na]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 7d

Hợp chất **7d** (51 mg, 61%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **7c** ngoại trừ DOTA-tris(tBu) este (29 mg, 0,073 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và hydroxybenzotriazol (HOBt, 12 mg, 0,091 mmol), TBTU (29 mg, 0,091 mmol), diisopropyletylamin (15,86 μL, 91,07 μmol) và hợp chất **6d** (50 mg, 60,5 μmol) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75-0,94 (m, 2H), 1,23-1,61 (m, 63H), 1,69 (s, 5H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 3H), 2,21 (bs, 2H), 2,27-2,37 (m, 3H), 2,41-2,48 (m, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,94-3,06 (m, 3H), 3,20-3,38 (m, 5H), 3,43-3,56 (m, 4H), 3,60 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,66-3,75 (m, 5H), 3,80 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2H), 5,47 (dd, *J* = 26,8, 8,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,4, 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 41,2 Hz, 1H)

MS (ESI) *m/z* 1381 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 2c

Hợp chất **7c** (60 mg, 0,044 mmol) được bổ sung vào 70% axit trifloaxetic/diclometan (2 mL), sau đó khuấy trong 4 giờ. Dietyl ete (20 mL) được bổ sung vào đó để kết tủa, và nó được tách ra sử dụng việc ly tâm. Hỗn hợp này được phân tách bằng HPLC và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất **2c** (25 mg, 58%) dưới dạng chất rắn.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,10-1,30 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,95-2,98 (m, 3H), 3,00-3,19 (m, 7H), 3,21-3,42 (m, 11H), 3,46-3,47 (m, 3H), 3,49-3,72 (m, 4H), 3,82-3,86 (m, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,01-4,15 (m, 4H), 4,53-4,56 (m, 2H), 7,84 (s, 1H);

MS (ESI) *m/z* 974 $[M+H]^+$

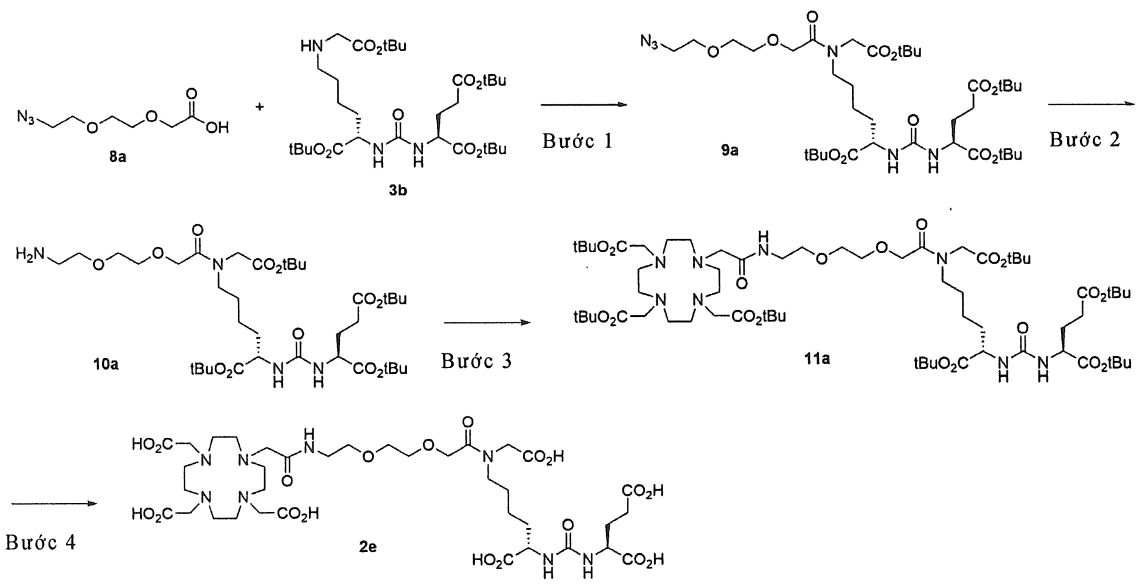
Bước 4: Điều chế hợp chất 2d

Hợp chất **2d** (19 mg, 66%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **2c** dưới dạng chất rắn ngoại trừ hợp chất **7d** (40 mg, 0,029 mmol) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,25-1,42 (m, 2H), 1,44-1,64 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 0,5H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,03-3,07 (m, 3H), 3,08-3,54 (m, 19H), 3,55-3,65 (m, 7H), 3,66-3,87 (m, 4H), 3,96 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,62-4,64 (m, 2H), 7,92 (s, 0,6H), 7,93 (s, 0,4H);

MS (ESI) *m/z* 974 $[M+H]^+$

<Ví dụ 4> Điều chế hợp chất 2e



Bước 1: Điều chế hợp chất 9a

Hợp chất **3b** (600 mg, 0,997 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 1 được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung từ từ vào đó N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC, 226 mg, 1,04 mmol) ở nhiệt độ phòng. Axit

2-(2-(2-Azidoetoxy)etoxy)axetic **8a** (N_3-$(CH_2CH_2O)_2$-CH_2COOH, 226 mg, 1,20 mmol) bổ sung từ từ vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (60% etylaxetat/n-hexan) để thu được hợp chất **9a** (520 mg, 67%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,49 (m, 36H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 2H), 1,73-1,84 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 4H), 3,65-3,72 (m, 6H), 3,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,11-4,22 m, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,32-6,36 (m, 1H);

MS (ESI) m/z 773 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 10a

Hợp chất **9a** (490 mg, 0,634 mmol) được tổng hợp trong bước 1 ở trên được hòa tan trong etanol (20 mL), bổ sung vào đó 10% palidin trên cacbon (67 mg), sau đó khuấy trong 12 giờ dưới hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, rửa bằng etanol, và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (4% metanol/diclometan, silicagel NH) để thu được hợp chất **10a** (425 mg, 90%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,34-1,39 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 36H), 1,51-1,65 (m, 4H), 1,73-1,84 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,31 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,52 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 3H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,32 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 747 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 11a

Este DOTA-tris(tBu) (55 mg, 0,096 mmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 22 mg, 0,160 mmol), TBTU (52 mg, 0,160 mmol) và diisopropyletylamin (0,042 mL, 0,241 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **10a** (60 mg, 0,080 mmol) được tổng hợp trong bước 2 ở trên hòa tan trong diclometan

(2,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (3% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **11a** (75 mg, 71%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,50 (m, 63H), 1,54-1,65 (m, 4H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 3H), 2,15-2,34 (m, 6H), 2,59-3,25 (br s, 16H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,55-3,57 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,63-3,69 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,09-4,21 (m, 3H), 4,31 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 1302 $[M+H]^+$

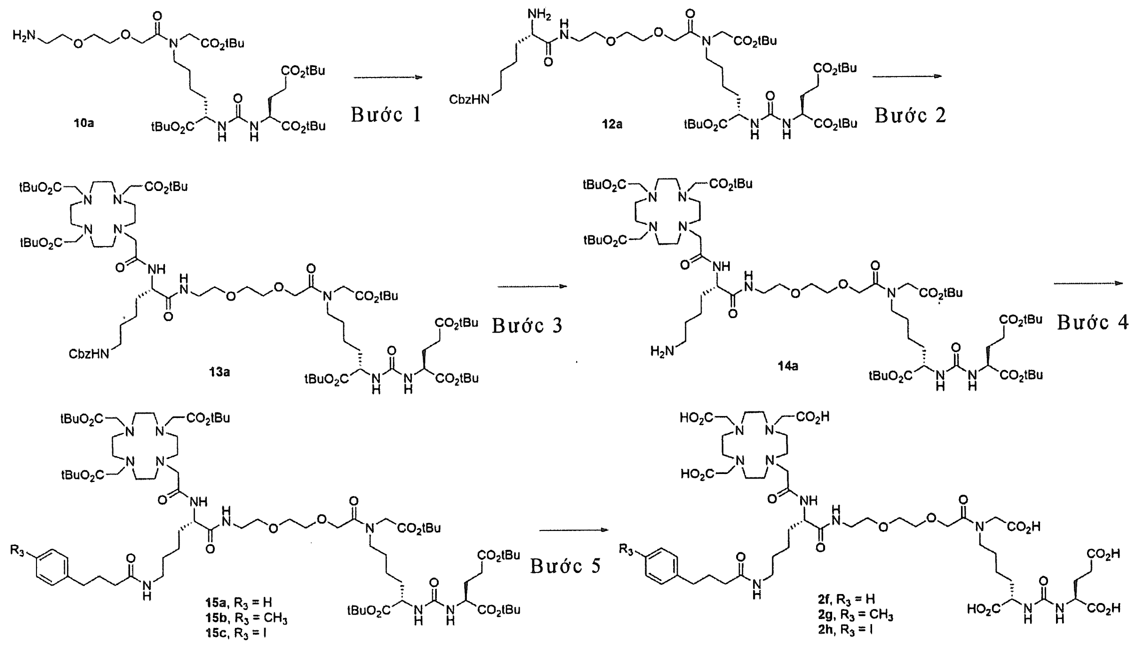
Bước 4: Điều chế hợp chất 2e

Hợp chất **11a** (50 mg, 0,038 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên được hòa tan trong 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để thu được hợp chất **2e** (26 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,16-1,30 (m, 2H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,35 (td, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 2,86-3,38 (m, 20H), 3,48-3,60 (m, 10H), 3,70-3,91 (br s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,00-4,12 (m, 3H), 4,25 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 910 $[M+2H]^+$

<Ví dụ 5> Điều chế các hợp chất 2f, 2g và 2h



Bước 1: Điều chế hợp chất 12a

Lysin (Fmoc-Lys(Z)-OH, 275 mg, 0,546 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 123 mg, 0,1910 mmol), TBTU (292 mg, 0,910 mmol) và diisopropyletylamin (0,238 mL, 1,37 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **10a** (340 mg, 0,455 mmol) được tổng hợp trong bước 2 ở Ví dụ 4 hòa tan trong diclometan (5,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan). Diclometan (15 mL) được bổ sung vào hợp chất thu được, bổ sung vào đó piperidin (0,043 mL, 0,438 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (3% metanol/diclometan, silicagel NH) để thu được hợp chất **12a** (480 mg, 84%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,34-1,39 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 36H), 1,50-1,70 (m, 10 H), 1,72-1,84 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,55 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,61-3,68 (m, 4H), 3,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,10-4,21 (m, 3H), 4,31 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 4H);

MS (ESI) m/z 1010 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 13a

Este DOTA-tris(tBu) (211 mg, 0,369 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 83 mg, 0,614 mmol), TBTU (197 mg, 0,614 mmol) và diisopropyletylamin (0,161 mL, 0,921 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **12a** (310 mg, 0,307 mmol) được tổng hợp trong bước 1 ở trên hòa tan trong diclometan (5,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **13a** (323 mg, 67%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,36-1,39 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 63H), 1,51-1,73 (m, 8H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 3H), 2,08-2,26 (m, 4H), 2,28-2,36 (m, 3H), 2,38-3,05 (br s, 12H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16-3,28 (m, 4H), 3,36 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,38-3,52 (br s, 3H), 3,54 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 3,58-3,68 (m, 5H), 3,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,07 (S, 1H), 4,09-4,22 (m, 3H), 4,26-4,28 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H);

MS (ESI) m/z 1565 $[M+2H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 14a

Hợp chất **13a** (300 mg, 0,192 mmol) được tổng hợp trong bước 2 ở trên được hòa tan trong etanol (20 mL), bổ sung vào đó 10% palidin trên cacbon (20 mg), sau đó khuấy trong 2 giờ dưới hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, rửa bằng etanol, và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (4% metanol/diclometan, silicagel NH) để thu được hợp chất **14a** (260 mg, 95%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,33-1,42 (m, 4H), 1,44-1,49 (m, 63H), 1,51-1,57 (m, 4H), 1,59-1,73 (m, 4H) 1,74-1,85 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 3H), 2,09-2,27 (br s, 4H), 2,29-2,38 (m, 3H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,73-2,94 (br s, 7H), 3,05-3,17 (br s, 3H), 3,25-3,28 (m, 2H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,43 (br s, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,53-3,57 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,11-4,22 (m, 3H), 4,32 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 1430 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 15a

Axit 4-Phenylbutyric (8,4 mg, 0,050 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,0 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 11 mg, 0,084 mmol), TBTU (27 mg, 0,084 mmol) và diisopropyletylamin (0,022 mL, 0,126 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **14a** (60 mg, 0,042 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên hòa tan trong diclometan (1,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (4% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **15a** (17 mg, 26%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,48 (m, 63H), 1,51-1,71 (m, 6H), 1,74-1,84 (m, 4H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 6H), 2,19 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,24-2,34 (m, 3H), 2,36-3,04 (br s, 3H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,63-3,04 (br s, 10H), 3,12-3,19 (m, 3H), 3,25-3,26 (m, 4H), 3,35-3,37 (m, 4H), 3,47-3,56 (m, 5H), 3,59-3,68 (m, 4H), 3,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,22 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 7,1-7,18 (m, 3H), 7,24-7,27 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 1577 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 15b

Hợp chất **15b** (17 mg, 26%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **15a** dưới dạng chất lỏng không màu ngoại trừ axit 4-(p-tolyl)butyric (12 mg, 0,063 mmol), hydroxybenzotriazol (HOBt, 14 mg, 0,106 mmol), TBTU (34 mg, 0,106 mmol), diisopropyletylamin (0,028 mL, 0,159 mmol) và hợp chất **14a** (76 mg, 0,053 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên được sử dụng.

MS (ESI) m/z 1590 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 15c

Hợp chất **15c** (36 mg, 51%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **15a** dưới dạng chất lỏng không màu ngoại trừ axit 4-(p-iodophenyl)butyric (15 mg, 0,050 mmol), hydroxybenzotriazol (HOBt, 11 mg, 0,084 mmol), TBTU (27 mg, 0,084 mmol), diisopropyletylamin (0,022 mL, 0,126 mmol) và hợp chất **14a** (60 mg, 0,042 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,48 (m, 63H), 1,51-1,57 (m, 4H), 1,58-1,70 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 3H), 1,84-1,92 (m, 3H), 1,93-2,15 (m, 5H), 2,18 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20-2,34 (m, 5H), 2,36-2,56 (br s, 3H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61-2,76 (br s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,86-3,09 (br s, 5H), 3,11-3,18 (m, 3H), 3,20-3,26 (m, 3H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,42-3,48 (br s, 2H), 3,53 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,64-3,69 (m, 3H), 3,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,10-4,23 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 6,32-6,36 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 1702 $[M+H]^+$

Bước 5: Điều chế hợp chất 2f

Hợp chất **15a** (14 mg, 0,0089 mmol) được tổng hợp trong bước 4 ở trên được hòa tan trong 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để thu được hợp chất **2f** (7 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,22-1,31 (m, 4H), 1,39 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,57-1,73 (m, 4H), 1,79 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,53-3,00 (br s, 3H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,09-3,43 (m, 18H), 3,47 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,48-3,60 (m, 6H), 3,61-3,91 (br s, 5H), 3,96 (s, 2H), 4,00-4,16 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 2H);

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

Bước 5: Điều chế hợp chất 2g

Hợp chất **2g** (10 mg, 36%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **2f** dưới dạng chất rắn màu trắng ngoại trừ hợp chất **15b** (37 mg, 0,023 mmol) được tổng hợp trong bước 4 ở trên và 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,5 mL) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,14-1,26 (m, 4H), 1,35 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 3H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,72 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,82 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,01 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,66-2,98 (br s, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,01-3,40 (m, 18H), 3,44 (q, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,48-3,56 (m, 5H), 3,57-3,88 (br s, 6H), 3,92 (s, 2H), 3,98-4,12 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 1198 $[M+H]^+$, 1196 $[M-H]^-$

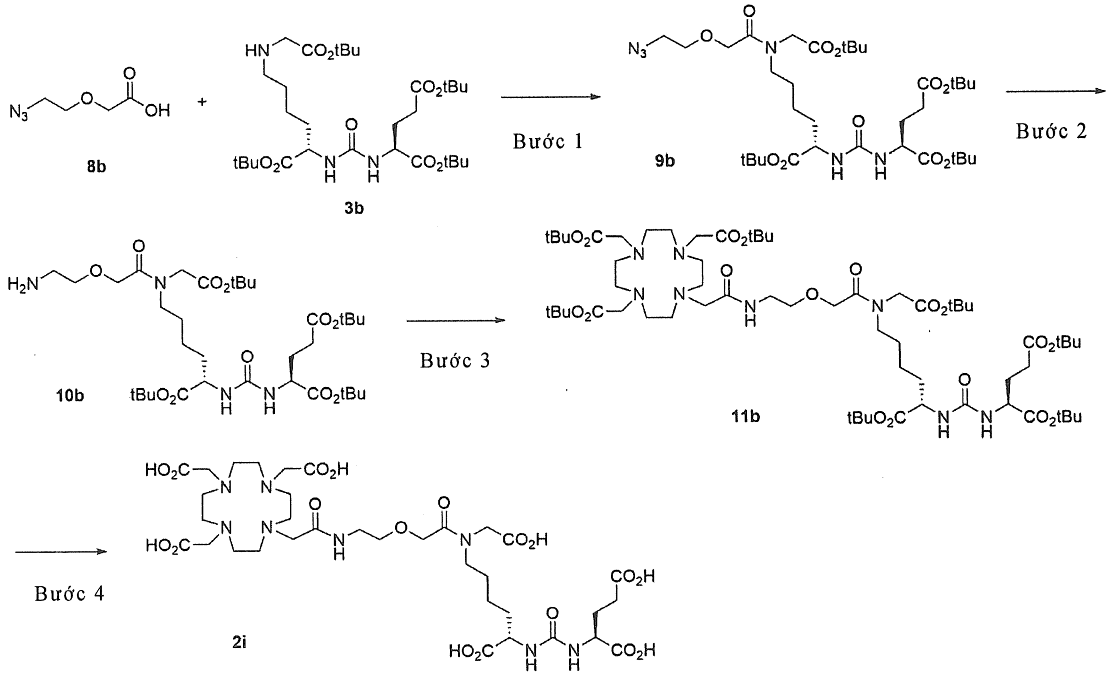
Bước 5: Điều chế hợp chất 2h

Hợp chất **2h** (13 mg, 54%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **15a** dưới dạng chất rắn màu trắng ngoại trừ hợp chất **15c** (30 mg, 0,018 mmol) được tổng hợp trong bước 4 ở trên và 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,5 mL) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,18-1,30 (m, 4H), 1,37 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 3H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,02-3,26 (m, 17H), 3,29-3,35 (m, 2H), 3,48 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,52-3,58 (m, 6H), 3,60-3,93 (br s, 7H), 3,97 (s, 2H), 4,03-4,17 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 1309 $[M+H]^+$, 1307 $[M-H]^-$

<Ví dụ 6> Điều chế hợp chất 2i



Bước 1: Điều chế hợp chất 9b

Hợp chất **3b** (691 mg, 1,15 mmol) được tổng hợp trong Ví dụ 1 được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC, 3710 mg, 1,79 mmol) ở nhiệt độ phòng. Axit 2-(2-Azidoetoxy)axetic **8b** (N_3-CH_2CH_2O-CH_2COOH, 200 mg, 1,38 mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (40% etylaxetat/n-hexan) để thu được hợp chất **9b** (670 mg, 80%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,51 (m, 36H), 1,52-1,67 (m, 4H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 2H), 3,36 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,12-4,23 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,34 (p, J = 4,2 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 729 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 10b

Hợp chất **9b** (650 mg, 0,892 mmol) được tổng hợp trong bước 1 ở trên được hòa tan trong etanol (20 mL), bổ sung vào đó 10% palidin trên cacbon

(95 mg), sau đó khuấy trong 12 giờ dưới hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, rửa bằng etanol, và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan, silicagel NH) để thu được hợp chất **10b** (573 mg, 91%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,37-1,42 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 36H), 1,51-1,67 (m, 4H), 1,71-1,84 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,29-2,34 (m, 2H), 2,84 (p, J = 5,2 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,54 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,09-4,21 (m, 2H), 4,31 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 703 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 11b

Este DOTA-tris(tBu) (82 mg, 0,143 mmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 32 mg, 0,239 mmol), TBTU (77 mg, 0,239 mmol) và diisopropyletylamin (0,062 mL, 0,358 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **10b** (84 mg, 0,120 mmol) được tổng hợp trong bước 2 ở trên hòa tan trong diclometan (2,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **11b** (65 mg, 43%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,49 (m, 63H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 2H), 2,81-3,25 (br s, 18H), 3,35-3,54 (br s 7H), 3,55 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 4,10-4,22 (m, 2H), 4,29 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 1258 $[M+H]^+$

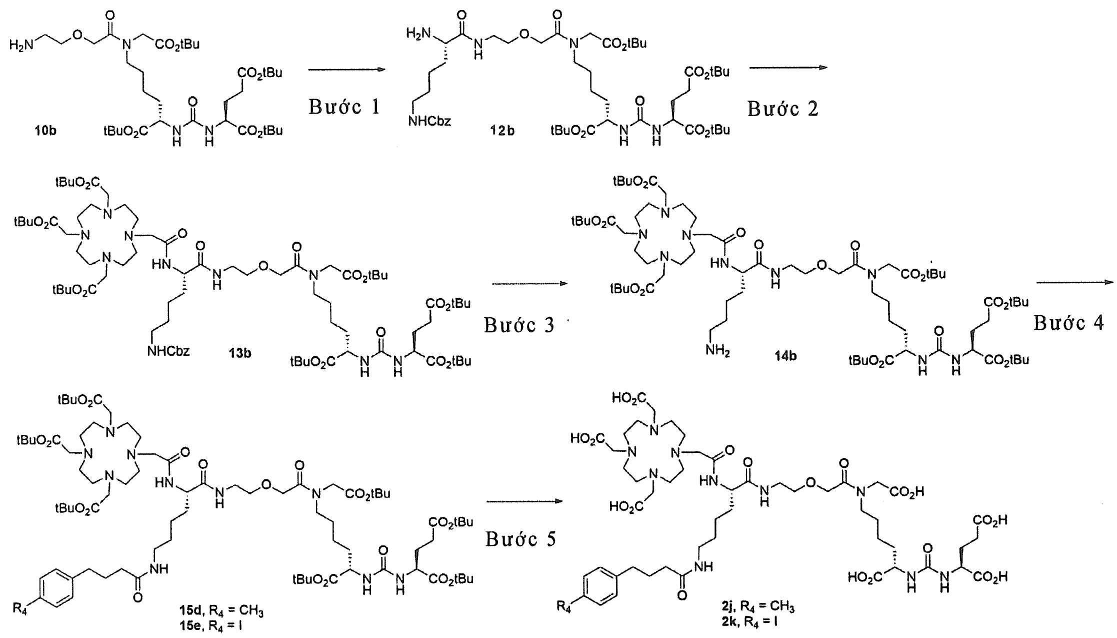
Bước 4: Điều chế hợp chất 2i

Hợp chất **11b** (55 mg, 0,044 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên được hòa tan trong 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để thu được hợp chất 2i (17 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,20-1,34 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,86 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,05 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,84-3,49 (m, 20H), 3,51 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,58-3,62 (br s, 4H), 3,63-3,95 (br s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,29 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 865 $[M+H]^+$, 863 $[M-H]^-$

<Ví dụ 7> Điều chế các hợp chất 2j và 2k



Bước 1: Điều chế hợp chất 12b

Lysin (Fmoc-Lys(Z)-OH, 386 mg, 0,768 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 173 mg, 1,28 mmol), TBTU (411 mg, 1,28 mmol) và diisopropyletylamin (0,335 mL, 1,92 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **10b** (450 mg, 0,640 mmol) được tổng hợp trong bước 2 của Ví dụ 6 hòa tan trong diclometan (5,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan). Diclometan (15 mL) được bổ sung vào hợp chất thu được, bổ sung vào đó piperidin (0,050 mL, 0,505 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (3% metanol/diclometan, silicagel NH) để thu được hợp chất **12b** (380 mg, 61%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,33-1,41 (m, 4H), 1,44-1,48 (m, 36H), 1,51-1,72 (m, 8H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 2H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 3H), 3,55 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 4,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 3H), 4,29 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H);

MS (ESI) m/z 966 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 13b

Este DOTA-tris(tBu) (271 mg, 0,472 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 106 mg, 0,787 mmol), TBTU (253 mg, 0,787 mmol) và diisopropyletylamin (0,206 mL, 1,18 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **12b** (380 mg, 0,394 mmol) được tổng hợp trong bước 1 ở trên hòa tan trong diclometan (5,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (3% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **13b** (487 mg, 81%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,49 (m, 63H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 4H), 1,75-1,84 (m, 4H), 2,01-2,09 (m, 3H), 2,10-2,26 (br s, 4H), 2,27-2,34 (m, 3H), 2,38-2,94 (br s, 12H), 2,95-3,21 (m, 6H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,32-3,64 (m, 8H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 4H);

MS (ESI) m/z 1520 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 14b

Hợp chất **13b** (467 mg, 0,307 mmol) được tổng hợp trong bước 2 ở trên được hòa tan trong etanol (20 mL), bổ sung vào đó 10% palidin trên cacbon (33 mg), sau đó khuấy trong 2 giờ dưới hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, rửa bằng etanol, và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan, silicagel NH) để thu được hợp chất **14b** (366 mg, 86%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,44-1,49 (m, 63H), 1,51-1,67 (m, 8H), 1,74-1,84 (m, 3H), 1,89-2,00 (br s, 1H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,09-2,26 (br s, 5H), 2,29-2,34 (m, 2H), 2,36-2,62 (br s, 5H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,70-3,22 (br s 10H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,73 (m, 6H), 3,95-4,06 (m, 2H), 4,08-4,21 (m, 4H), 4,32 (s, 2H);

MS (ESI) m/z 1386 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 15d

Axit 4-(p-Tolyl)butyric (11 mg, 0,059 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,0 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 13 mg, 0,098 mmol), TBTU (32 mg, 0,098 mmol) và diisopropyletylamin (0,026 mL, 0,147 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **14b** (68 mg, 0,049 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên hòa tan trong diclometan (1,0 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào chất phản ứng, và sau đó hợp chất hữu cơ được chiết lặp lại 3 lần sử dụng diclometan. Dung môi hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký cột (4% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **15d** (60 mg, 42%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 4: Điều chế hợp chất 15e

Hợp chất **15e** (36 mg, 51%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **15a** dưới dạng chất lỏng không màu ngoại trừ axit 4-(p-iodophenyl)butyric (32 mg, 0,104 mmol), hydroxybenzotriazol (HOBt, 23 mg, 0,173 mmol), TBTU (56 mg, 0,173 mmol), diisopropyletylamin (0,045 mL, 0,260 mmol) và hợp chất **14b** (120 mg, 0,087 mmol) được tổng hợp trong bước 3 ở trên được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82-0,96 (m, 2H), 0,97-1,14 (m, 2H), 1,16-1,37 (m, 6H), 1,42-1,50 (m, 63 H), 1,53-1,69 (m, 2H), 1,71-1,96 (m, 5H), 1,99-2,10 (m, 3H), 2,11-2,38 (m, 11H), 2,41-2,68 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,82-3,11 (br s, 7H), 3,16-3,33 (m, 5H), 3,35-3,61 (m, 5H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,24-4,35 (m, 3H), 5,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 1658 $[M+H]^+$

Bước 5: Điều chế hợp chất 2j

Hợp chất **15d** (24 mg, 0,016 mmol) được tổng hợp trong bước 4 ở trên được hòa tan trong 70% axit trifloaxetic/diclometan (0,5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để thu được hợp chất 2**j** (6,7 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,16-1,28 (m, 4H), 1,35-1,48 (m, 4H), 1,52-1,64 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,36 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,82-3,10 (m, 8H), 3,11-3,27 (m, 9H), 3,28-3,38 (m, 4H), 3,39-3,49 (m, 4H), 3,50-3,80 (m, 7H), 3,93 (s, 2H), 3,98-4,12 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 1153 $[M+H]^+$, 1151 $[M-H]^-$

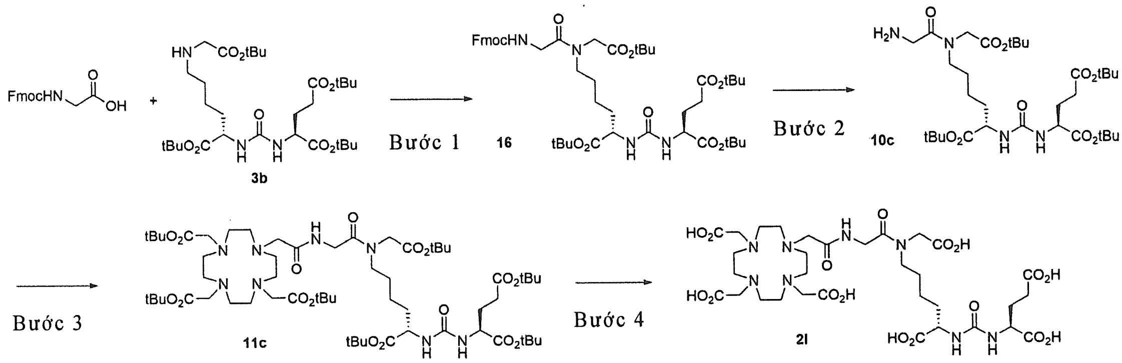
Bước 5: Điều chế hợp chất 2k

Hợp chất 2**k** (4,0 mg, 53%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất 2**j** dưới dạng chất rắn màu trắng ngoại trừ hợp chất **15e** (10 mg, 0,0060 mmol) được tổng hợp trong bước 4 ở trên được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,15-1,27 (m, 4H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 3H), 1,66-1,68 (m, 1H), 1,74 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,71-2,87 (br s, 3H), 2,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,03-3,33 (m, 17H), 3,38-3,49 (m, 3H), 3,52-3,89 (br s, 6H), 3,94 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,00-4,14 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) m/z 1266 $[M+H]^+$, 1264 $[M-H]^-$

<Ví dụ 8> Điều chế hợp chất 2l



Bước 1: Điều chế hợp chất 16

Fmoc-Gly-OH (0,49 g, 1,66 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (0,34 g, 1,66 mmol), sau đó khuấy ở 0°C trong 10 phút. Hợp chất **3b** (0,50 g, 0,83 mmol) hòa tan trong diclometan (10 mL) được bổ sung từ từ vào đó hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng diclometan vài lần, và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (35%-50% etylaxetat/*n*-hexan) để thu được hợp chất **16** (0,45 g, 61%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05-1,21 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,88-1,94(m, 2H), 2,19-2,35 (m, 2H), 3,16-3,29 3,88-4,02 (m, 2H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,29-4,40 (m, 3H), 5,23 (dt, J = 64,4, 12,0 Hz, 2H), 5,96 (dt, J = 105,2, 4,4 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,37 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 881 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 10c

Hợp chất **16** (0,40 g, 0,45 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), bổ sung vào đó piperidin (0,1 mL, 1,01 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **10c** (0,19 g, 63%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,47 (s, 9H) 1,53-1,64(m, 2H) 1,75-1,89 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,24-2,38 (m, 2H), 3,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,84-3,97 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,46-5,84(m, 2H);

MS (ESI) *m/z* 659 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 11c

Este DOTA-tris(tBu) (31 mg, 55 µmol) được hòa tan trong diclometan (0,6 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 9 mg, 68 µmol), TBTU (22 mg, 68 µmol) và diisopropyletylamin (16 µL, 91 µmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **10c** (30 mg, 45,5 µmol) hòa tan trong diclometan (0,3 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 3). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **11c** (47,4 mg, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 1,47 (s, 27H), 1,48 (s, 27H), 1,68 (s, 6H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 3H), 2,20-2,48 (m, 6H), 2,83 (s, 9H), 3,00 (bs, 3H), 3,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,91-4,14 (m, 3H), 4,20-4,40 (m, 2H), 5,25-5,34 (m, 1H), 5,46 (dd, *J* =7,4 Hz, 1H);

MS (ESI) *m/z* 1213 $[M+H]^+$

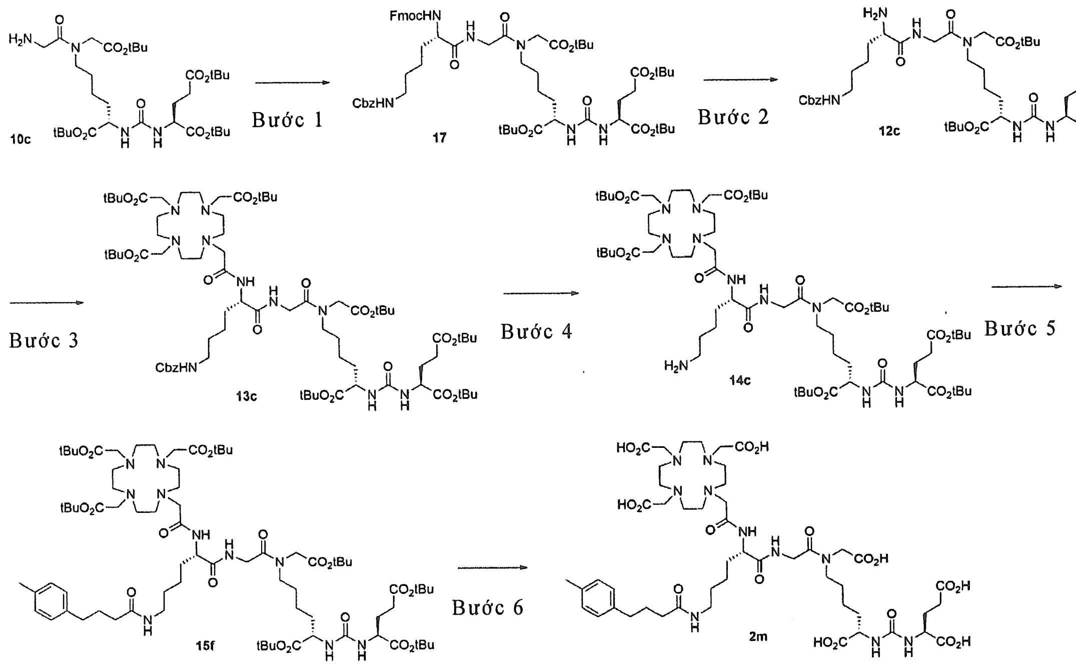
Bước 4: Điều chế hợp chất 21

Hợp chất **11c** (40 mg, 32,96 µmol) được bổ sung vào 70% axit trifloaxetic/diclometan (1 mL), sau đó khuấy trong 5 giờ. Sau khi nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng trong dietyl ete (40 mL) để tạo ra kết tủa, nó được tách ra sử dụng việc ly tâm. Sau đó, hợp chất **21** (15 mg, 55%) thu được bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,29-1,38 (m, 2H), 1,46 (bs, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70-3,89 (br, 22H), 3,94 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,07-4,12 (1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,18 (t, J =4,4 Hz, 2H)

MS (ESI) m/z 821 $[M+H]^+$

<Ví dụ 9> Điều chế hợp chất 2m



Bước 1: Điều chế hợp chất 17

Fmoc-Lys(Z)-OH (183 mg, 0,36 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 62 mg, 0,46 mmol), TBTU (146 mg, 0,46 mmol) và diisopropyletylamin (106 μL, 0,61 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **10c** (0,20 g, 0,30 mmol) hòa tan trong diclometan (1 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 3). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **17** (268 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,29 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 36H), 1,49-1,55 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 3H), 3,79-3,99 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,32-4,42 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 5,37-5,87 (m, 3H), 7,02 (d, J = 22 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 8H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,73 (q, J = 6,1 Hz, 2H)

MS (ESI) m/z 1165 $[M+Na]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 12c

Hợp chất **17** (250 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1 mL), bổ sung vào đó piperidin (64,80 μL, 0,66 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, dịch cô được chạy sắc ký cột để thu được hợp chất **12c** (170 mg, 84%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24-1,36 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,48 (s, 18H), 1,52-1,59 (m, 4H), 1,71 (s, 4H), 1,77-1,89 (m, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,85-4,05 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,26-4,41 (m, 2H), 5,06-5,16 (m, 3H), 5,51 (ddd, J = 49,3, 29,4, 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,92 (s, 1H);

MS (ESI) m/z 922 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 13c

Este DOTA-tris(tBu) (99 mg, 0,119 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 23 mg, 0,261 mmol), TBTU (56 mg, 0,261 mmol) và diisopropyletylamin (30 μL, 347 μmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **12c** (160 mg, 0,174 mmol) hòa tan trong diclometan (1,6 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 3). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **13c** (180 mg, 72%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28-1,33 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,46(s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,47(s, 9H), 1,48 (s, 18H), 1,49 (s, 9H), 1,79 (s, 8H), 2,04-2,15 (m, 5H), 2,25-2,41 (m, 5H), 2,59 (bs, 3H), 2,83 (bs, 4H), 2,95 (bs, 3H), 3,18-3,28(m, 5H), 3,47 (bs, 4H), 3,92 (dd, J = 44,0, 18,4 Hz, 2H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,33-4,39 (m, 3H), 5,10 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,46 (s, 1H);

MS (ESI) m/z 1498 $[M+Na]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 14c

Paladin (10% Palidin trên cacbon, 6 mg, 5,8 μmol) được đưa vào bình đáy tròn, được đóng kín bằng nắp, và nạp đầy khí hydro trong chân không. Hợp chất **13c** (170 mg, 115 μmol) hòa tan trong metanol (2 mL) được nạp vào bình phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Chất phản ứng được lọc bằng Celite, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột silicagel NH (0-1% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **14c** (117 mg, 76%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14-1,28 (m, 3H), 1,36 (s, 18H), 1,41 (s, 18H), 1,44 (s, 27H), 1,53-1,62 (m, 4H), 1,68-1,83 (m, 5H), 1,97-2,09 (m, 4H), 2,10-2,37 (m, 7H), 2,40-2,69 (m, 6H), 2,70-3,10(m, 7H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,31-3,65 (m, 4H), 3,78-3,95 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 2H), 4,21-4,35 (m, 3H), 5,37-5,55 (m, 2H), 7,17 (d, J = 28,8 Hz, 1H), 7,52 (bs, 1H);

MS (ESI) m/z 1365 $[M+Na]^+$

Bước 5: Điều chế hợp chất 15f

Axit 4-(p-Tolyl)butyric (16 mg, 89 μmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 15 mg, 112 μmol), TBTU (36 mg, 112 μmol) và DIEA (26 μL, 149 μmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **14c** (100 mg, 75 μmol) hòa tan trong diclometan (2 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1,5 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 3). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất **15f** (69 mg, 86%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26-1,32 (m, 2H), 1,35-1,40 (m, 27H), 1,42-1,47 (m, 36H), 1,52-1,59 (m, 4H), 1,79-1,96 (m, 6H), 2,00-2,08 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,21-2,41 (m, 14H), 2,54-2,62 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,28-3,62 (m, 4H), 3,73-3,88 (m, 2H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,13-4,25 (m, 2H), 4,27-4,33 (m, 2H), 5,35-5,61 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 4H)

MS (ESI) m/z 1524 $[M+Na]^+$

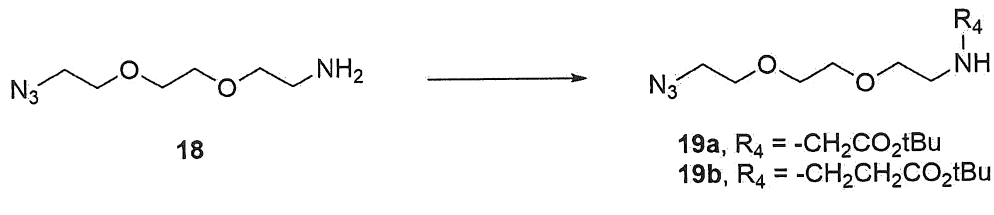
Bước 6: Điều chế hợp chất 2m

Hợp chất **15f** (86 mg, 57 µmol) thu được ở bước 5 ở trên được bổ sung vào 70% axit trifloaxetic/diclometan (1 mL), sau đó khuấy trong 6 giờ. Sau khi nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng trong dietyl ete (40 mL) để tạo ra kết tủa, nó được tách ra sử dụng việc ly tâm. Hỗn hợp này được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất **2m** (44 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,36-1,41 (m, 4H), 1,46-1,53 (m, 3H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93-3,56 (br, 20H), 3,71 (bs, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,04 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 7,15 (q, J = 7,9 Hz, 4H);

MS (ESI) m/z 1109 $[M-H]^-$

<Ví dụ 10> Điều chế hợp chất 19



Điều chế hợp chất 19a

Hợp chất **18** (500 mg, 2,87 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và làm lạnh xuống 0^{oC}, bổ sung vào đó trietylamin (0,6 mL, 4,31 mmol). Tert-butyl bromoaxetat (620 mg, 3,16 mmol) hòa tan trong diclometan (5 mL) bổ sung từ từ vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 2). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **19a** (0,46 g, 55%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 2,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68-3,59 (m, 9H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 28,1, 48,7, 50,6, 51,7, 56,6, 76,7, 77,0, 77,3, 81,0, 171,5;

MS (ESI) m/z 289 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất 19b

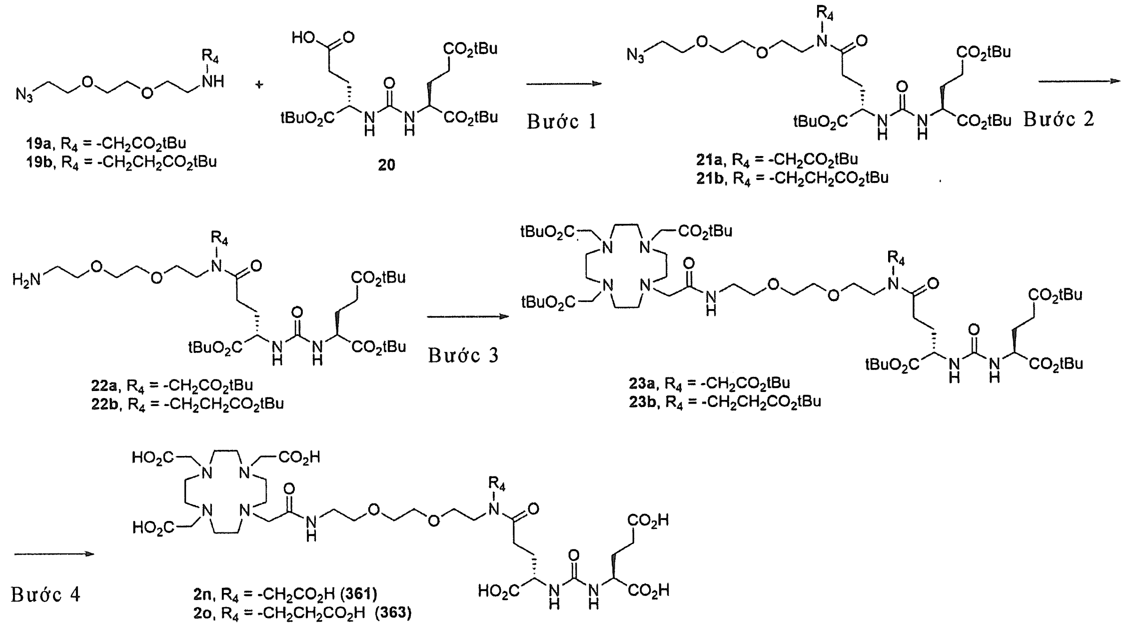
Hợp chất **18** (300 mg, 1,72 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung vào đó tert-butyl acrylat (220 mg, 1,72 mmol) bổ sung từ từ vào đó. Sau khi tăng dần nhiệt độ của hỗn hợp lên tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **19b** (380 mg, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 2,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,68 (m, 6H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 28,1, 35,9, 45,2, 49,1, 50,7, 76,7, 77,0, 77,3, 80,4, 172,0;

MS (ESI) m/z 303 $[M+H]^+$

<Ví dụ 11> Điều chế các hợp chất 2n và 2o



Bước 1: Điều chế hợp chất 21a

Hợp chất 20 (180 mg, 0,36 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung vào đó N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC, 83 mg, 0,40 mmol) và hợp chất **19a** (110 mg, 0,36 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lớp chất hữu cơ được lọc vài lần, và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **21a** (250 mg, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,79-1,86 (m, 1H), 2,01-2,20 (m, 3H), 2,26-2,36 (m, 3H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,77 (br, 1H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56-3,74 (m, 9H), 4,03 (dd, J = 44,0, 17,2 Hz, 2H), 4,22-4,35 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 759 $[M+H]^+$

Bước 1: Điều chế hợp chất 21b

Hợp chất **21b** (275 mg, 87%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **21a** ngoại trừ hợp chất **20** (200 mg, 0,41 mmol), N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC, 102 mg, 0,49 mmol) và hợp chất **19b** (200 mg, 0,41 mmol) được sử dụng.

MS (ESI) m/z 773 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 22a

Hợp chất **21a** (200 mg, 0,26 mmol) được hòa tan trong metanol (8 mL), bổ sung vào đó paladin (10% Palidin trên cacbon, 13 mg, 13 μmol). Bình phản ứng này được nạp đầy khí hydro, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi cho sản phẩm phản ứng thông qua Celite, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (8% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **22a** (120 mg, 63%).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,45 (s, 9H), 1,47-1,49 (m, 27H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,27-2,39 (m, 3H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,52 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,55-3,65 (m, 8H), 4,04 (dd, J = 17,6, 4,8 Hz, 1H), 4,14-4,22 (m, 3H);

MS (ESI) *m/z* 733 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 22b

Hợp chất **22b** (210 mg, 90%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **22a** ngoại trừ hợp chất **21b** (240 mg, 0,32 mmol) và paladin (10% Palidin trên cacbon, 17 mg, 16 μmol) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,45 (s, 18H), 1,48 (s, 18H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 4H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,48-2,62 (m, 3H), 2,80-2,82 (m, 2H), 3,43-3,70 (m, 12H), 4,14-4,20 (m, 2H);

MS (ESI) *m/z* 747 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 23a

Este DOTA-tris(tBu) (38 mg, 65 μmol) được hòa tan trong diclometan (7 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (HOBt, 110 mg, 82 μmol), TBTU (26 mg, 82 μmol) và diisopropyletylamin (19 μL, 0,11 mmol), sau đó khuấy trong 10 phút. Hợp chất **22a** (40 mg, 55 μmol) hòa tan trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 2). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (5% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **23a** (60 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,40-1,57 (m, 63H), 1,76-2,87 (m, 26H), 3,36-3,63 (m, 17H), 3,74 (s, 1H), 4,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14-4,24 (m, 3H), 6,34-6,38 (m, 1H);

MS (ESI) *m/z* 1288 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 23b

Hợp chất **23b** (60 mg, 68%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **23a** ngoại trừ este DOTA-tris(tBu) (46 mg, 80 μmol), hydroxybenzotriazol (HOBt, 14 mg, 0,10 mmol), TBTU (32 mg, 0,10 mmol), diisopropyletylamin (24 μL, 0,13 mmol) và hợp chất **22b** (50 mg, 67 μmol) được sử dụng.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,09-1,24 (m, 12H), 1,29-1,43 (m, 10H), 1,45-1,53 (m, 41H), 1,57-1,63 (m, 4H), 1,66-1,76 (m, 7H), 1,80-1,91 (m, 8H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,44-2,64 (m, 4H), 2,82 (s, 9H), 3,35-3,49 (m, 5H), 3,52-3,69 (m, 7H), 4,14-4,22 (m, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1302 $[M+H]^+$

Bước 4: Điều chế hợp chất 2n

Hợp chất **23a** (45 mg, 35 μmol) được bổ sung vào 70% axit trifloaxetic/diclometan (1 mL), sau đó khuấy trong 7 giờ. Sau khi nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng trong dietyl ete (20 mL) để tạo ra kết tủa, nó được tách ra sử dụng việc ly tâm. Hỗn hợp này được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất **2n** (22 mg, 70%) dưới dạng chất rắn.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,93-2,02 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,45-2,54 (m, 3H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,88-3,56 (m, 18H), 3,57-3,72 (m, 11H), 3,73-3,85 (m, 3H), 3,86-4,10 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 4,21-4,31 (m, 3H);

MS (ESI) *m/z* 895 $[M+H]^+$

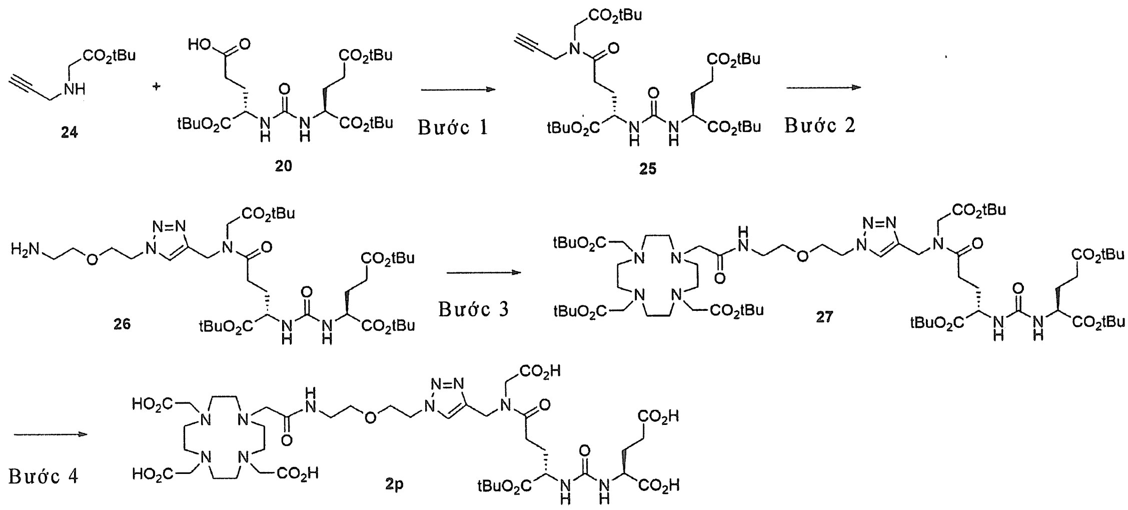
Bước 4: Điều chế hợp chất 2o

Hợp chất **2o** (17 mg, 48%) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **2n** ngoại trừ hợp chất **23b** (50 mg, 38 μmol) và 70% axit trifloaxetic/diclometan (1 mL) được sử dụng.

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

MS (ESI) *m/z* 909 $[M+H]^+$

<Ví dụ 12> Điều chế hợp chất 2p



Bước 1: Điều chế hợp chất 25

Hợp chất **20** (500 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung vào đó N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC, 230 mg, 1,12 mmol) và hợp chất **24** (170 mg, 1,02 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lớp chất hữu cơ được lọc vài lần, và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (30% etylaxetat/*n*-hexan) để thu được hợp chất **25** (450 mg, 69%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37-1,50 (m, 36H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,96-2,25 (m, 4H), 2,28-2,39 (m, 3H), 2,51-2,56 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 4,14-4,21 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 3H), 5,51 (br, 1H), 5,75 (br, 1H);

MS (ESI) *m/z* 774 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 26

Hợp chất **25** (350 mg, 0,55 mmol) và 2-aminoetyl 2'-azidoetyl ete (110 mg, 0,82 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), bổ sung vào đó $CuSO_4$ 1M (0,11 mL, 0,11 mmol) và natri ascorbat 2M (0,082 mL, 0,16 mmol), sau đó khuấy trong 1 giờ. Chất phản ứng được lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột silicagel NH (3% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **26** (250 mg, 59%).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,41-1,51 (m, 37H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,29-2,42 (m, 3H), 2,67-2,71 (m, 1H), 3,12 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 2H), 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 3H), 4,52-4,64 (m, 3H), 4,69-4,75 (m, 1H), 7,95 (s, 0,6H), 8,07 (s, 0,5H);

MS (ESI) m/z 770 $[M+H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất 27

Este DOTA-tris(tBu) (36 mg, 62 μmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), bổ sung vào đó hydroxybenzotriazol (DCC, 11 mg, 78 μmol), TBTU (25 mg, 78 μmol) và diisopropyletylamin (18 μL, 0,10 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất **26** (40 mg, 52 μmol) hòa tan trong diclometan (1 mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước (10 mL), và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng diclometan (10 mL X 2). Chất phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (3% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **27** (50 mg, 72%).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,40-1,52 (m, 63H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,76-1,97 (m, 4H), 2,02-2,28 (m, 9H), 2,29-2,48 (m, 8H), 2,68-2,72 (m, 3H), 3,35-3,41 (m, 4H), 3,48-3,71 (m, 4H), 3,81-3,87 (m, 3H), 3,94-4,08 (m, 1H), 4,13-4,23 (m, 4H), 4,52-4,59 (m, 3H), 4,64-4,75 (m, 2H), 7,92 (s, 0,6H), 8,05 (s, 0,4H);

MS (ESI) m/z 1325 $[M+H]^+$

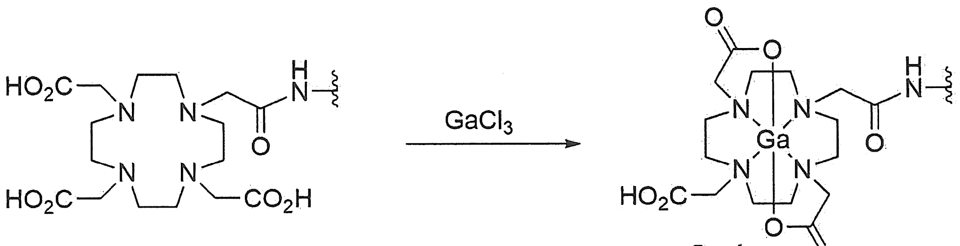
Bước 4: Điều chế hợp chất 2p

Hợp chất 27 (43 mg, 32 μmol) được bổ sung vào 70% axit trifloaxetic/diclometan (1 mL), sau đó khuấy trong 7 giờ. Sau khi nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng trong dietyl ete (20 mL) để tạo ra kết tủa, nó được tách ra sử dụng việc ly tâm. Hỗn hợp này được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất **2p** (22 mg, 73%) dưới dạng chất rắn.

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

MS (ESI) *m/z* 932 $[M+H]^+$

<Ví dụ 13> Điều chế hợp chất Ga-1



2 **Ga-1**

Điều chế hợp chất Ga-1a

Hợp chất 2**a** (10 mg, 11 µmol) được hòa tan trong nước (0,6 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (19 mg, 0,11 mmol) hòa tan trong nước (0,6 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1a** (6 mg, 56%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,34-1,51 (m, 4H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,31-3,43 (m, 10H), 3,52-3,57 (m, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,84-3,94 (m, 8H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,16 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 4,24 dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H);

MS (ESI) *m/z* 984 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1b

Hợp chất **2b** (19 mg, 19 µmol) được hòa tan trong nước (0,8 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (33 mg, 0,19 mmol) hòa tan trong nước (0,8 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1b** (13 mg, 64%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,28-1,42 (m, 3H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,27-3,42 (m, 11H), 3,49-3,57 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 8H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 4,24 ((dd, J = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1061 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1c

Hợp chất **2c** (10 mg, 10 μmol) được hòa tan trong nước (1 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (18 mg, 100 μmol) hòa tan trong nước (1 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1c** (6 mg, 58%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,28-1,42 (m, 2H), 1,44-1,62 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,93-2,23 (m, 1H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,72-2,75 (m, 0,5H), 2,87-2,90 (m, 1,5H), 3,01-3,07 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 12H), 3,54-3,59 (m, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,85-3,94 (m, 8H), 4,00-4,12 (m, 4H), 4,16-4,29 (m, 3H), 4,57-4,60 (m, 2H), 7,81 (s, 1H);

MS (ESI) *m/z* 1041 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1d

Hợp chất **2d** (6 mg, 6 μmol) được hòa tan trong nước (0,8 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (14 mg, 80 μmol) hòa tan trong nước (0,8 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1d** (4 mg, 62%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,26 -1,43 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,94-1,20 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,48-2,67 (m, 4H), 2,79-2,88 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,28-3,49 (m, 11H), 3,52-3,65 (m, 8H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,84-3,99 (m, 7H), 4,05 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 4,18-4,29 (m, 2H), 4,60 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 7,82 (s, 0,6H), 7,84 (s, 0,4H);

MS (ESI) *m/z* 1055 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1e

Hợp chất **2e** (16 mg, 18 µmol) được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (16 mg, 91 µmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1e** (15 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,17-1,32 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,82 (p, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,01 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,00-3,30 (m, 12H), 3,36-3,41 (m, 4H), 3,47 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,51-3,60 (m, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,85-3,88 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,01-4,12 (m, 3H), 4,24 (s, 2H);

MS (ESI) *m/z* 975 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1f

Hợp chất **2f** (3,8 mg, 3,2 µmol) được tổng hợp trong bước 5 của Ví dụ 5 được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (3,0 mg, 17 µmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1f** (2,7 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

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

MS (ESI) *m/z* 1252 $[M+2H]^+$, 1248 $[M-2H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1g

Hợp chất **2g** (4,4 mg, 3,7 µmol) được tổng hợp trong bước 5 của Ví dụ 5 được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (4,0 mg, 23 μmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1g** (2,0 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,12-1,28 (m, 4H), 1,32-1,37 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,49-1,62 (m, 3H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,73 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,04-3,28 (m, 1H), 3,30-3,47 (m, 8H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,92-3,40 (m, 2H), 4,03-4,08 (m, 2H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1265 $[M+H]^+$, 1263 $[M-H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1h

Hợp chất 2**h** (6,0 mg, 4,6 μmol) được tổng hợp trong bước 5 của Ví dụ 5 được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (6,0 mg, 34,1 μmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1h** (5,4 mg, 86%) dưới dạng chất rắn.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,21-1,30 (m, 4H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,54-1,75 (m, 4H), 1,82 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,83-1,89 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 1H), 2,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,13-3,33 (m, 11H), 3,39-3,52 (m, 8H), 3,55-3,60 (m, 6H), 3,66-3,74 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,00-4,17 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1375 $[M+H]^+$, 1373 $[M-H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1i

Hợp chất 2**i** (7,0 mg, 8,1 μmol) được tổng hợp trong bước 4 của Ví dụ 6 được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (7,0 mg, 40 μmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1i** (6,0 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,22-1,33 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,85 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,04 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,17-3,34 (m, 11H), 3,41-3,43 (m, 4H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,76 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,88-3,91 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 3H), 4,26 (s, 2H);

MS (ESI) *m/z* 933 $[M+2H]^+$, 929 $[M-2H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1j

Hợp chất 2**j** (4,4 mg, 3,8 μmol) được tổng hợp trong bước 5 của Ví dụ 7 được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (4,0 mg, 23 μmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1j** (2,3 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,20-1,30 (m, 4H), 1,34-1,50 (m, 4H), 1,56-1,66 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 3H), 1,83-1,87 (m,1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,15-3,30 (m, 9H), 3,34-3,55 (m, 11H), 3,64-3,70 (m, 3H), 3,76-3,79 (m, 4H), 3,88-3,93 (m, 4H), 4,05-4,10 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H);

MS (ESI) *m/z* 1121 $[M+H]^+$, 1119 $[M-H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1k

Hợp chất 2**k** (2,0 mg, 1,6 μmol) được tổng hợp trong bước 5 của Ví dụ 7 được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (2,0 mg, 11 μmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1k** (0,6 mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) *m/z* 1332 $[M+H]^+$, 1330 $[M-H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1l

Hợp chất **2l** (7,0 mg, 8,5 µmol) được hòa tan trong nước cất (0,5 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (4,5 mg, 25,6 µmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1l** (5,5 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24-1,40 (m, 2H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,63-1,94 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,20-3,40 (m, 9H), 3,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 3,72-3,86 (m, 6H), 3,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,92-4,00 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 4H);

MS (ESI) *m/z* 887 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1m

Hợp chất **2m** (14 mg, 12,6 µmol) được hòa tan trong H_2O (0,8 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (6,7 mg, 37,9 µmol), sau đó khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1m** (7,1 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,30-1,44 (m, 4H), 1,48-1,54 (m, 2H), 1,58 (bs, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 4H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78-3,42 (m, 9H), 3,54 (t, *J* = 10 Hz, 4 H), 3,78 (s, 3H), 3,83-3,97 (m, 6H), 4,00-4,11 (m, 4H), 4,16-4,34 (m, 4 H), 7,16 (dd, *J* = 17,6, 7,6 Hz, 4 H)

MS (ESI) *m/z* 1174 $[M-H]^-$

Điều chế hợp chất Ga-1n

Hợp chất 2**n** (9 mg, 10 µmol) được hòa tan trong nước (1 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (18 mg, 100 µmol) hòa tan trong nước (1 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1n** (4 mg, 41%) dưới dạng chất rắn.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,94-2,03 (m, 2H), 2,15-2,45 (m, 2H), 2,47-2,54 (m, 3H), 2,63-2,71 (m, 2H), 3,32-3,48 (m, 9H), 3,53-3,72 (m, 15H), 3,78 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,95 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,23-4,33 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 961 $[M+H]^+$

Điều chế hợp chất Ga-1o

Hợp chất **2o** (7 mg, 8 µmol) được hòa tan trong nước (0,8 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (14 mg, 80 µmol) hòa tan trong nước (0,8 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1o** (6 mg, 80%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,95-2,04 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 5H), 2,73-2,76 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 10H), 3,54-3,79 (m, 20H), 3,91 (s, 4H), 3,96 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,23-4,30 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 977 $[M+H]^+$

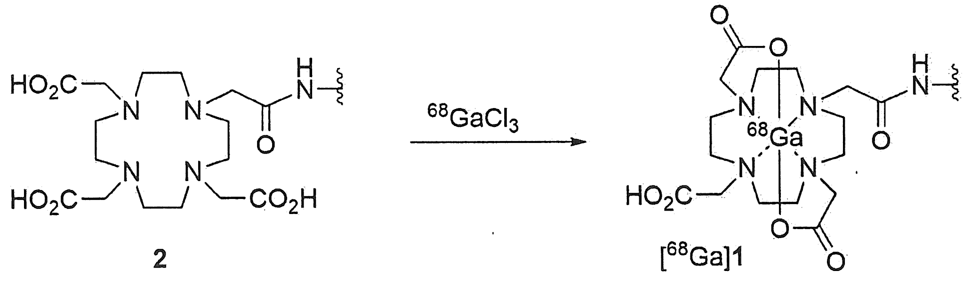
Điều chế hợp chất Ga-1p

Hợp chất **2p** (9 mg, 10 µmol) được hòa tan trong nước (1 mL), bổ sung vào đó gali triclorua (18 mg, 10 µmol) hòa tan trong nước (1 mL), sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và làm khô sử dụng máy đông khô để thu được hợp chất Ga-**1p** (5 mg, 51%) dưới dạng chất rắn.

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

MS (ESI) m/z 998 $[M+H]^+$

<Ví dụ 14> Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1



2 [^{68}Ga]1

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1a

Axit clohydric 0,1N (5 mL) được rót vào trong máy tạo ^{68}Ge/^{68}Ga và được đặt vào các ống thử nghiệm (1 mL/ống). Sau khi đo hoạt tính phóng xạ của mỗi ống thử nghiệm, hai dung dịch ^{68}Ga (4,6 mCi, 2 mL) của hai ống thử nghiệm thể hiện hoạt tính phóng xạ cao được chuyển vào bình phản ứng. Hợp chất **2a** (200 μg) được hòa tan trong natri axetat 1,0M (0,4 mL)-nước clohydric (pH=4,55), mà được nạp vào bình phản ứng, dung dịch này sau đó được phản ứng ở 80^{o}C trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Dung dịch sau khi phân tách được pha loãng bằng nước (10 mL), cho qua C-18 SepPak để bắt giữ, và rửa bằng nước (5 mL). Sau khi thổi khí nitơ để loại bỏ ẩm, nó được pha loãng bằng etanol (1 mL) để thu được hợp chất [^{68}Ga]**1a** (1,4 mCi).

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: RESTEK AQ (5 μm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 25% metanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 3 mL/phút;

Bộ dò UV: 230 nm;

Thời gian lưu: 12 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1b

Hợp chất [^{68}Ga]**1b** (2,8 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (5,94 mCi, 2 mL) và hợp chất **2b** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 5% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 5 mL/phút;

Bộ dò UV: 254 nm;

Thời gian lưu: 32 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1c

Hợp chất [^{68}Ga]**1c** (2,5 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (5,7 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**c** (200 µg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 µm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 0-15% 30 phút. axetonitril/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 3 mL/phút;

Bộ dò UV: 230 nm;

Thời gian lưu: 31 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1e

Hợp chất [^{68}Ga]**1e** (2,4 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (5,5 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**e** (200 µg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 µm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 8% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 14 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1f

Hợp chất [^{68}Ga]**1f** (1,3 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (4,6 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**f** (200 µg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: Xterra MS C18 (10 µm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 20% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 15 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1g

Hợp chất [^{68}Ga]**1g** (2,3 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (5,5 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**g** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 25% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 17 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1h

Hợp chất [^{68}Ga]**1h** (1,3 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (4,6 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**h** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 30% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 14 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1k

Hợp chất [^{68}Ga]**1k** (1,1 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (3,9 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**k** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: Xterra MS C18 (10 μm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 25% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 18 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1n

Hợp chất [^{68}Ga]**1n** (3,8 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (6,9 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**n** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 7% axetonitril/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 3 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 13 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1o

Hợp chất [^{68}Ga]**1o** (2,1 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (5,4 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**o** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 7% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 20 phút.

Điều chế hợp chất [^{68}Ga]1p

Hợp chất [^{68}Ga]**1p** (2,1 mCi) thu được cùng cách như được mô tả trong phần điều chế hợp chất **1a** ngoại trừ ^{68}Ga dung dịch (5,8 mCi, 2 mL) và hợp chất 2**p** (200 μg) được sử dụng.

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: RESTEK AQ (250 mm x 10 mm);

Pha di động: 15% metanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 3 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 15 phút.

<Ví dụ 15> Điều chế hợp chất [^{64}Cu]1b

Dung dịch nước axit clohydric trong đó [^{64}Cu]$CuCl_2$ (7,3 mCi) đã hòa tan được gia nhiệt ở 90°C và làm khô đồng thời thổi khí nitơ. Sau khi làm khô, 0,1 mL natri xitrat 0,1M (pH=5,5) trong đó hợp chất 2b (100 µg) đã hòa tan được bổ sung vào, sau đó phản ứng ở 60°C trong 10 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (0,3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lọc, và rửa hai lần bằng nước (0,3 mL). Dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, cho qua C-18 SepPak để bắt giữ, rửa bằng 5 mL nước, và rót vào 1 mL etanol để thu được hợp chất [^{64}Cu]**1b** (5,22 mCi).

Các điều kiện chạy sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Cột: Xterra MS C18 (10 µm, 250 mm x 10 mm);

Pha di động: 50% axetonitril/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 230 nm;

Thời gian lưu: 17,5 phút.

<Ví dụ 16> Điều chế hợp chất [^{177}Lu]1g

Hợp chất 2**g** (200 µg) hòa tan trong natri axetat 1,0M (0,4 mL)-dung dịch nước axit clohydric (pH=4,88) được nạp vào bình phản ứng chứa Lu-177 (2,2 mCi), sau đó phản ứng ở 80°C trong 10 phút. Phản ứng này được lọc, và dịch lọc được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Dung dịch sau khi phân tách được pha loãng bằng nước (10 mL), cho qua C-18 SepPak để bắt giữ, và rửa bằng nước (5 mL). Sau khi thổi khí nitơ để loại bỏ ẩm, nó được pha loãng bằng etanol (1 mL) để thu được hợp chất [^{177}Lu]**1g** (1,36 mCi).

Cột: YMC-Pack ODS-A (S-5 µm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

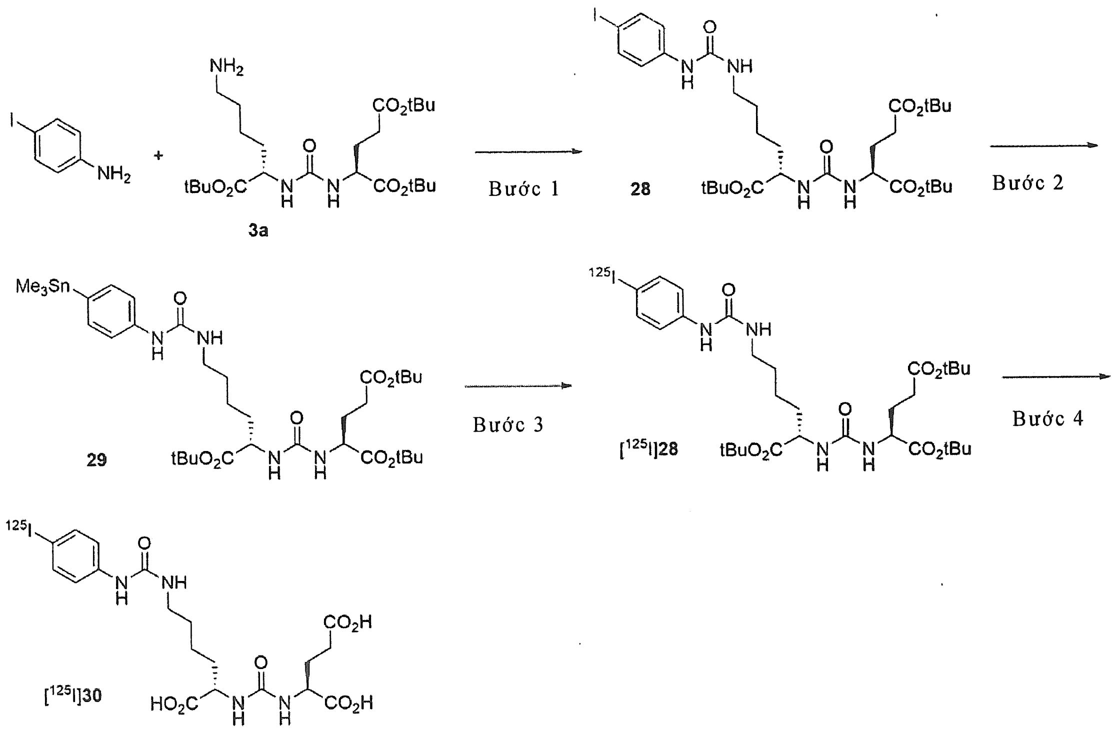
Pha di động: 25% etanol/nước (0,1% TFA);

Tốc độ dòng: 4 mL/phút;

Bộ dò UV: 220 nm;

Thời gian lưu: 19 phút.

< Ví dụ so sánh 1> Tổng hợp hợp chất [^{125}I]30



Bước 1: Điều chế hợp chất 28

Triphosgen (21 mg, 71 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), bổ sung từ từ vào đó 4-iodoanilin (45 mg, 0,205 mmol) hòa tan trong diclometan (5 mL) ở 0°C. Trietylamin (0,57 mL, 0,410 mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hợp chất **3a** (100 mg, 0,205 mmol) hòa tan trong diclometan (10 mL) được bổ sung từ từ vào đó ở 0°C, và trietylamin (0,57 mL, 0,410 mmol) cũng được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ đồng thời tăng từ từ nhiệt độ lên tới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (2% metanol/diclometan) để thu được hợp chất **28** (66 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,27 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,37 (sext, J = 8,2 Hz, 2H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 5,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,31 (q, J = 3,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 24,5, 27,1, 27,8, 27,9, 28,0, 29,6, 31,7, 32,0, 39,1, 53,8, 54,9, 81,0, 81,8, 83,6, 83,7, 120,2, 137,5, 140,2, 155,6, 158,5, 171,8, 172,0, 175,3;

MS (ESI) *m/z* 733 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất 29

Hợp chất 28 (50 mg, 0,068 mmol) được tổng hợp trong bước 1 ở trên được hòa tan trong dioxan (1,0 mL), hexametyl ditin ($(Me_3Sn)_2$, 043 mL, 0,206 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladin(II) diclorua ($PdCl2(PPh3)_2$), 4,8 mg, 5 mmol) được bổ sung vào theo thứ tự nêu trên, sau đó khuấy ở 110°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung vào đó dung dịch nước kali florua (50 mL), sau đó khuấy trong 1 giờ. Chất phản ứng được lọc, và hợp chất hữu cơ được chiết sử dụng etylaxetat. Dung dịch hữu cơ sau khi thu gom được làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân tách bằng sắc ký cột (trietylamin:etylaxetat:n-hexan, 1:40:59) để thu được hợp chất 29 (28 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,25 (s, 9H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 2H), 2,34-2,43 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 4,04 (pent, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,33 (sext, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 6,8 Hz 1H), 6,23 (br s, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -9,5, 24,2, 27,4, 27,8, 27,9, 28,0, 29,7, 31,8, 32,1, 39,1, 53,7, 54,7, 80,9, 81,7, 83,5, 118,4, 133,6, 136,2, 140,4, 155,9, 158,3, 171,9, 172,2, 175,1;

MS (ESI) *m/z* 771 $[M+2H]^+$

Bước 3: Điều chế hợp chất [^{125}I]28

Hợp chất 29 (100 mg) thu được ở bước 2 ở trên được hòa tan trong etanol (0,250 mL), bổ sung vào đó dung dịch natri [^{125}I] iodua (3,2 mCi, 50 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng. 1 Ξ dung dịch nước axit clohydric (0,10 mL) và 3% H_2O_2 được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong

10 phút. Dung dịch natri thiosulfat 0,1M (0,20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước cất (18 mL). Dung dịch này được cho qua C-18 SepPak và rửa bằng nước cất (20 mL). Sau khi rót axetonitril (2,0 mL) lên C-18 Sep-Pak, nitơ được thổi vào dung dịch để loại bỏ axetonitril.

Bước 4: Điều chế hợp chất [^{125}I]30

Diclometan (0,2 mL) và axit trifloaxetic (0,8 mL) được bổ sung lần lượt vào bình phản ứng chứa hỗn hợp phản ứng thu được ở bước 3 nêu trên, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung môi phản ứng được loại bro bằng cách thổi nitơ, và sau đó nước cất (2,0 mL) được bổ sung vào đó. Dung dịch này được phân tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để thu được hợp chất [^{125}I]20 (1,1 mCi, 24%).

Các điều kiện HPLC:

Cột, XTerra MS C18 (250 mm x 10 mm); Pha di động, 30% axetonitril/nước (0,1% TFA); Tốc độ dòng, 5 mL/phút; UV, 254 mm; Thời gian lưu, 10,4 phút.

< Ví dụ tham chiếu 1> Chuẩn bị các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt và chuột trụi lông

Dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người (22RV1) được sử dụng ở đây được mua từ bộ sưu tập chủng giống kiểu Mỹ (American Type Culture Collection - ATCC). PC3 PIP ($PSMA^{+}$) và PC3 flu ($PSMA^{-}$), là các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người, được tiến sĩ Martin G. Pomper (Johns Hopkins Medical School, Baltimore, MD) cung cấp. Các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người được giữ trong môi trường RPMI1640 được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bê (FBS - fetal bovine serum) và 1% chất kháng sinh/kháng nấm. Trong khi nuôi cấy các dòng tế bào PC3 PIP (PSMA+) và PC3 flu (PSMA-), puromyxin được bổ sung thêm vào ở nồng độ 2 μg/mL.

Đối với các động vật thử nghiệm, chuột đực trụi lông 6 tuần tuổi (Narabio, Seoul, Korea) được sử dụng.

<Ví dụ thử nghiệm 1> Đo độ ưa béo (logP)

Mỗi hợp chất [^{68}Ga]**1** (1~2 mCi) được tổng hợp trong Ví dụ 14 được chuyển vào lọ, và dung môi được loại bỏ, bổ sung vào đó 1 mL n-octanol và

1 mL PBS, và đậy kín bằng nắp, sau đó trộn xoáy trong 1 phút. Sau khi các lớp được tách riêng ra, 0,1 mL được lấy từ mỗi lớp này và liều lượng bức xạ được đo. Liều luợng bức xạ được đo bằng các lặp lại 3 lần, và giá trị trung bình thu được.

【Bảng 1】

Các giá trị logP của các hợp chất [^{68}Ga]**1**

[^{68}Ga]**1**	logP
[^{68}Ga]1b	-2,56
[^{68}Ga]1c	-2,65
[^{68}Ga]1e	-2,88
[^{68}Ga]1g	-2,42
[^{68}Ga]1h	-1,89
[^{68}Ga]1n	-3,06

<Ví dụ thử nghiệm 2> Đo khả năng liên kết

Để khẳng định khả năng liên kết của các hợp chất theo sáng chế với PSMA, các thử nghiệm sau đây được tiến hành.

RPMI1640 được bổ sung 1% BSA (albumin huyết thanh bò) được sử dụng làm dung dịch đệm.

[^{125}I]**30** (0,1 nM) thu được ở Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình chứa các tế bào 22RV1 (5X10^{4}), nạp vào đó hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 ở 9 nồng độ (1,00 x 10^{-4} ~ 1,00 x 10^{-12} M), sau đó khuấy ở 37°C trong 2 giờ. Khi kết thúc việc khuấy, bình này được rửa bằng dung dịch PBS (2 mL) ba lần, và sau đó hoạt tính phóng xạ được đo sử dụng máy đếm tia gamma (2480 WIZARD2 Gamma Counter PerkinElmer Co., MA). Nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) cho mỗi hợp chất được tính toán sử dụng chuơng trình GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA)

Bảng 2 dưới đây là bảng thể hiện ái lực liên kết (IC_{50}) của mỗi hợp chất, và giá trị K_d của hợp chất [^{125}I]**30** được đo là 0,13 nM. (Maresca, K. P. et al., 2009, J. Med. Chem. 52, 347-357)

【Bảng 2】

Hợp chất	**IC_{50} (nM)**	**Giá trị K_i (nM)**
Ga-**1a**	570,70±135,97	69,88±29,78
Ga-**1b**	237,49±47,13	18,73±1,87
Ga-**1c**	21,20±2,06	3,76±0,37
Ga-**1d**	75,28±18,61	18,62±4,60

Ga-**1e**	47,41±1,78	12,94±0,49
Ga-**1f**	25,66±5,06	8,12±1,60
Ga-**1g**	18,40±0,35	5,82±0,11
Ga-**1h**	11,00±0,35	3,00±0,10
Ga-**1i**	68,99±3,27	14,36±0,68
Ga-**1j**	60,41±3,61	12,57±0,75
Ga-**1k**	63,85±6,09	12,70±1,07
Ga-**1n**	174,13±3,87	32,09±0,71
Ga-**1o**	1140,29±82,36	282,09±20,37
Ga-**1p**	702,95±144,61	129,54±26,65

Như được thể hiện trong Bảng 2, các hợp chất Ga-**1a** và Ga-**1b** của Ví dụ 13 theo sáng chế là các hợp chất mà không có axit carboxylic liên kết với nitơ của gốc lysin. Cụ thể, Ga-**1a** thể hiện lực liên kết tương đối thấp với PSMA. Mặt khác, Ga-**1c** có cấu trúc tương tự Ga-**1a** là hợp chất có axit carboxylic liên kết với nitơ của gốc lysin, và có thể thấy rằng lực liên kết với PSMA cao hơn khoảng 18,6 lần so với lực liên kết của Ga-**1a**. Điều này là do một (R463) trong ba gốc arginin, được gọi là mảng arginin, trong vùng liên kết của PSMA và axit carboxylic liên kết với nitơ của gốc lysin của hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 theo sáng chế tạo ra tương tác cầu muối mạnh.

Ngoài ra, axit carboxylic của gốc lysin trong hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 theo sáng chế không chỉ cải thiện rất nhiều khả năng liên kết với PSMA, mà còn làm tăng độ ưa nước của hợp chất để làm giảm khả năng liên kết không đặc hiệu *in vivo* và loại bỏ nó nhanh chóng hơn khỏi các cơ quan bình thường.

Các hợp chất Ga-**1f**, Ga-**1g** và Ga-**1h** có nhóm phenyl hoặc nhóm phenyl được thế, và đã khẳng định được rằng chúng có khả năng liên kết cao hơn so với hợp chất Ga-**1e** có cấu trúc tương tự mà không có nhóm phenyl. Trong số các hợp chất này, hợp chất Ga-**1h** được liên kết với 4-iodophenyl có khả năng liên kết cao nhất.

<Ví dụ thử nghiệm 3> Thử nghiệm chụp MicroPET/CT chuột được cấy ghép các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt

Mô hình u được chuẩn bị bằng cách tiêm dưới da các tế bào $PSMA^+$ PC-3 PIP (dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt) vào bên phải của chân sau chuột trụi lông. Mỗi hợp chất được đánh dấu ^{68}Ga [^{68}Ga]**1e**, [^{68}Ga]**1g**, [^{68}Ga]**1h** và [^{68}Ga]**1k** được tiêm trong tĩnh mạch bằng từ 5,5 đến 6,5 MBq (148-175 μCi/200 μL), và các ảnh PET/CT thu được sử dụng INVEON PET/CT dùng cho các động vật có kích thước nhỏ (dung dịch y tế Siemens, Knoxville,. USA) trong 60 phút. Sau 150 phút, 270 phút, và 390 phút, các ảnh PET/CT cũng được thu trong 30 phút. Ảnh PET/CT thu được được phân tích định lượng sử dụng Inveon™ Research Workplace (IRW).

Các hình (Fig.) 1, 2, 3, và 4 là các đồ thị thể hiện kết quả phân tích định lượng từ ảnh MicorPET/CT đối với [^{68}Ga]**1e**, [^{68}Ga]**1g**, [^{68}Ga]**1h**, và [^{68}Ga]**1k** ở % liều lượng đã tiêm (ID)/g, và lần lượt được tóm tắt trong các Bảng 3, 4, 5, và 6.

[^{68}Ga]**1e** được phát hiện thấy là bị bài tiết nhanh chóng qua thận và bàng quang ở giai đoạn đầu sau khi tiêm, và đã xác nhận được rằng nó liên kết chọn lọc với các u PSMA^{+} PC-3 PIP ở mức 4,05±0,64% ID/g ở 270 phút sau khi tiêm (Fig. 1, Bảng 3).

Đối với trường hợp [^{68}Ga]**1g**, đã khẳng định được rằng thời gian lưu trong máu tăng nhờ việc liên kết với albumin của nhóm phenyl, và mức tiêu thụ của u tăng theo thời gian. So với hợp chất [^{68}Ga]**1e**, mức tiêu thụ của u là 13,00±4,95% ID/g, tăng khoảng 3 lần ở 270 phút, được xác nhận (Fig. 2, Bảng 4).

Đối với trường hợp [^{68}Ga]**1h** và [^{68}Ga]**1k**, nhờ việc liên kết với albumin của nhóm phenyl được thế, thời gian lưu trong máu tăng và mức tiêu thụ của u được xác nhận là tăng theo thời gian, và mức tiêu thụ của u tiếp tục tăng sau 390 phút.

Hợp chất [^{68}Ga]**1h** thể hiện mức tiêu thụ của u là 16,75±0,92% ID/g ở 390 phút (Fig. 3, Bảng 5), và hợp chất [^{68}Ga]**1k** thể hiện mức tiêu thụ của u là 18,25±4,17% ID/g ở 390 phút (Fig. 4, Bảng 6).

Ngoài ra, đã xác nhận được rằng tất cả các hợp chất [^{68}Ga]**1e**, [^{68}Ga]**1g**, [^{68}Ga]**1h** và [^{68}Ga]**1k** đều được bài tiết nhanh chóng ra khỏi cơ thể khi mức tiêu thụ ở thận giảm sau 150 phút.

【Bảng 3】

Lượng [^{68}Ga]**1e** được tiêu thụ ở mỗi cơ quan của chuột theo thời gian (%ID/g)

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

【Bảng 4】

Lượng [^{68}Ga]**1g** được tiêu thụ ở mỗi cơ quan của chuột theo thời gian (%ID/g)

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

【Bảng 5】

Lượng [^{68}Ga]**1h** được tiêu thụ ở mỗi cơ quan của chuột theo thời gian (%ID/g)

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

【Bảng 6】

Lượng [^{68}Ga]**1k** được tiêu thụ ở mỗi cơ quan của chuột theo thời gian (%ID/g)

Thời gian	U (PIP)	Thận	Bàng quang	Gan	Cơ	Heart
10	1,85±0,25	11,16±1,35	4,12±0,45	11,99±4,72	2,26±0,75	21,67±0,44
20	3,22±0,38	11,21±1,62	4,68±0,22	11,09±3,46	2,91±1,21	20,10±0,29

30	3,94±0,38	10,89±1,36	4,68±0,45	10,04±2,73	3,09±0,91	18,33±0,13
40	4,40±0,36	11,06±1,02	4,75±0,21	9,31±2,32	3,32±1,20	17,22±0,35
50	5,03±0,33	10,80±1,20	4,83±0,18	8,73±2,11	3,24±1,07	16,06±0,38
60	5,45±0,16	10,96±1,18	4,81±0,24	8,22±1,79	3,49±1,28	15,03±0,27
150	11,00±2,12	11,40±1,13	18,10±6,51	5,00±1,41	2,75±1,20	7,85±1,63
270	15,70±4,24	9,25±0,78	20,10±4,53	3,60±0,71	2,15±0,78	5,10±0,85
390	18,25±4,17	7,70±0,71	14,25±0,64	2,25±0,64	1,20±0,56	3,80±1,41

<Ví dụ thử nghiệm 4> Thử nghiệm phân bố sinh học ở chuột được cấy ghép dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt

Sau 270 phút tiêm [^{68}Ga]**1e** và [^{68}Ga]**1g**, các ảnh microPET/CT được chụp trong 30 phút, và sau đó mỗi cơ quan (máu, cơ, mỡ, tim, phổi, gan, lá lách, dạ dày, ruột, thận, xương và u) được tách ra và hoạt tính phóng xạ của chúng được đo sử dụng máy đếm tia gamma.

Bảng 7 thể hiện mức tiêu thụ của mỗi cơ quan ở thời điểm 5 giờ sau khi tiêm [^{68}Ga]**1e** hoặc [^{68}Ga]**1g**.

Sự phân bố sinh học được xác nhận ở thời điểm 5 giờ sau khi tiêm. Kết quả là, [^{68}Ga]**1g** chứa nhóm phenyl thể hiện tỷ lệ tiêu thụ của u (%ID/g) cao hơn 10%, mà cao hơn khoảng 1,4 lần lần so với [^{68}Ga]**1e**.

【Bảng 7】

Hoạt tính phóng xạ của [^{68}Ga]**1e** và [^{68}Ga]**1g** ở các cơ quan của chuột

	[^{68}Ga]**1e**	[^{68}Ga]**1g**
Máu	0,01±0,00	0,02±0,03
Cơ	0,01±0,00	0,01±0,00
Mỡ	0,01±0,00	0,11±0,15
Tim	0,01±0,00	0,02±0,01
Phổi	0,02±0,01	0,07±0,07
Gan	0,02±0,01	0,03±0,01
Lá lách	0,01±0,00	0,20±0,27
Dạ dày	0,02±0,02	0,02±0,02
Ruột	0,09±0,08	0,09±0,08
Thận	0,82±0,51	9,15±11,26
Xương	0,00±0,00	0,01±0,01
PSMA+ PIP	7,34±5,49	10,48±1,05

Đồng thời, hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 theo sáng chế có thể được bào chế ở các dạng khác nhau phụ thuộc vào mục đích sử dụng. Phần dưới đây minh họa một số phương pháp bào chế trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 theo sáng chế được chứa làm thành phần hoạt tính, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

<Ví dụ sản xuất 1> **Bào chế các chế phẩm dược**

1-1. Bào chế dạng bột

Hợp chất có công thức 1	500 mg
Lactoza	100 mg
Hoạt thạch	10 mg

Dạng bột được bào chế bằng cách trộn tất cả các thành phần nêu trên, mà được nạp đầy vào các túi kín khí.

1-2. Bào chế các viên nén

Hợp chất có công thức 1	500 mg
Tinh bột ngô	100 mg
Lactoza	100 mg
Magie stearat	2 mg

Các viên nén được bào chế bằng cách trộn tất cả các thành phần nêu trên bằng phương pháp thông thường để sản xuất viên nén.

1-3. Bào chế các viên nang

Hợp chất có công thức 1	500 mg
Tinh bột ngô	100 mg
Lactoza	100 mg
Magie stearat	2 mg

Các viên nang được bào chế bằng cách trộn tất cả các thành phần nêu trên, mà được nạp đầy vào các viên nang gelatin theo phương pháp thông thường để sản xuất các viên nang.

1-4. Bào chế dung dịch tiêm

Hợp chất có công thức 1	500 mg
Nước cất vô trùng	lượng thích hợp
Chất điều hòa độ pH	lượng thích hợp

Các dung dịch tiêm được bào chế bằng cách trộn tất cả các thành phần nêu trên, nạp hỗn hợp này vào trong ống tiêm dung tích 2 ml và vô trùng nó bằng phương pháp thông thường để sản xuất các dung dịch tiêm.

1-5. Bào chế các chế phẩm lỏng

Hợp chất có công thức 1	100 mg

Đường được đồng phân hóa	10 g
Manitol	5 g
Nước cất	lượng thích hợp

Tất cả các thành phần nêu trên được hòa tan trong nước tinh chế. Sau khi bổ sung hương chanh, tổng thể tích được điều chỉnh là 100 ml bằng cách bổ sung nước tinh chế. Các chế phẩm lỏng được bào chế bằng cách nạp hỗn hợp này vào các chai màu nâu và vô trùng chúng bằng phương pháp thông thường để sản xuất chế phẩm lỏng.

Như nêu trên, sáng chế đã được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ điều chế ưu tiên, các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ cụ thể này, và nên được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ đi kèm. Ngoài ra, người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nên hiểu rằng nhiều cải biến và thay đổi có thể tồn tại mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

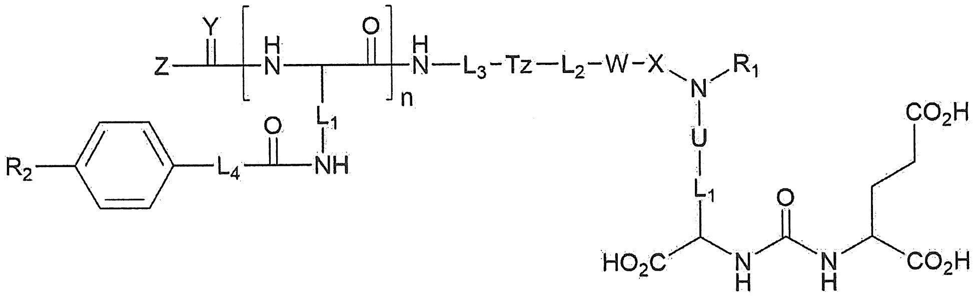
Khả năng áp dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, có khả năng nhắm đích PSMA, và hợp chất được đề xuất bởi một khía cạnh của sáng chế có hợp chất glutamin-ure-lysin mà liên kết về mặt cấu trúc với chất chelat hóa liên kết với kim loại có hoạt tính phóng xạ và liên kết với nhóm aryl có thể liên kết bổ sung với protein PSMA. Liên kết giữa hợp chất glutamin-ure-lysin và chất chelat hóa bao gồm nhóm đệm phân cực để đóng vai trò khử liên kết không đặc hiệu in vivo và thể hiện hiệu quả thải bỏ nhanh chóng khỏi các cơ quan thiết yếu, nhưng không bị thải bỏ khỏi các tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Các đặc tính này làm giảm việc tiếp xúc với bức xạ, mà phát ra bởi hợp chất liên kết đồng vị phóng xạ có tác dụng điều trị, cho các mô và các cơ quan bình thường, và do đó, làm giảm các tác dụng phụ. Ngoài ra, hợp chất chứa nhóm phenyl có lực liên kết với albumin có thời gian lưu trong máu tăng lên, theo cách đó dần tích lũy nhiều hơn trong tế bào ung thư tuyến tiền liệt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 1]



trong công thức 1,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

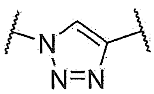
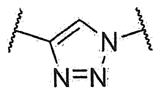
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 6;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc $-NA_1-$, A_1 là hydro, hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

L_2 là liên kết, hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

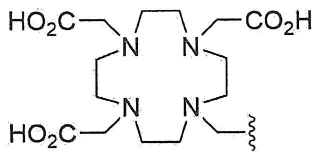
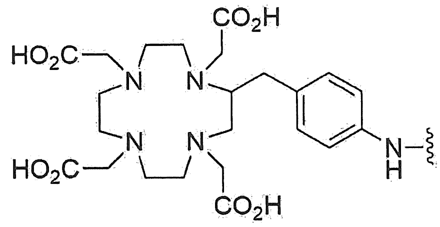
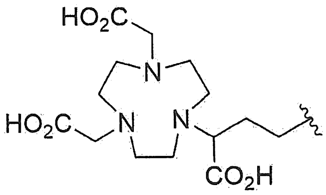
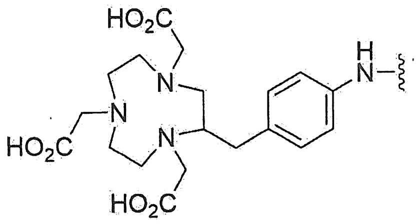
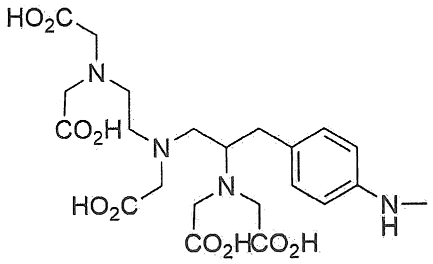
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Ra-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là  ,  ,  ,  , hoặc  .

2. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 6;

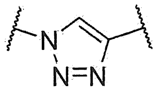
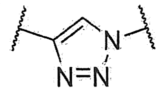
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 4;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc $-NA_1-$, A_1 là hydro, hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 1;

L_2 là liên kết, hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 6;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

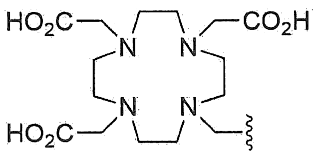
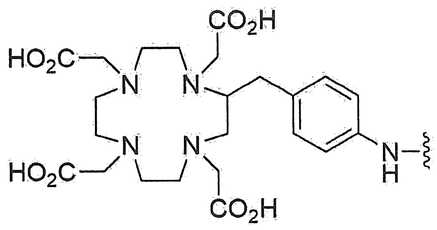
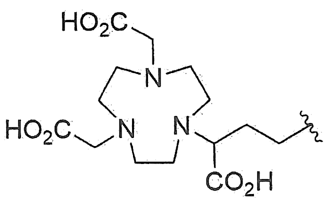
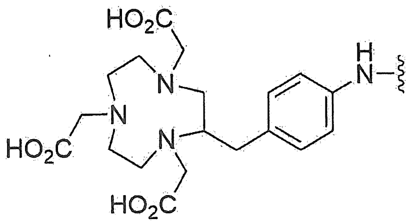
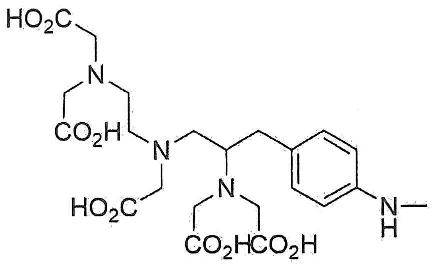
L_3 là C_{1-10} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 2 ~ 4;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Ra-223, hoặc Ac-225, và chất chelat hóa là  ,  ,  ,  , hoặc  .

3. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 2 ~ 4;

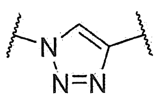
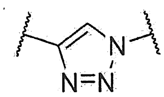
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 2;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết, hoặc $-NA_1-$, trong đó A_1 là hydro hoặc pyridyl;

L_2 là liên kết, hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 2;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

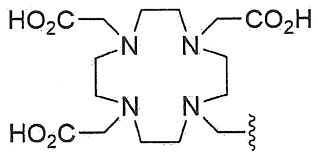
L_3 là C_{1-8} alkylen mạch thẳng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là $-(CH_2)_3-$;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

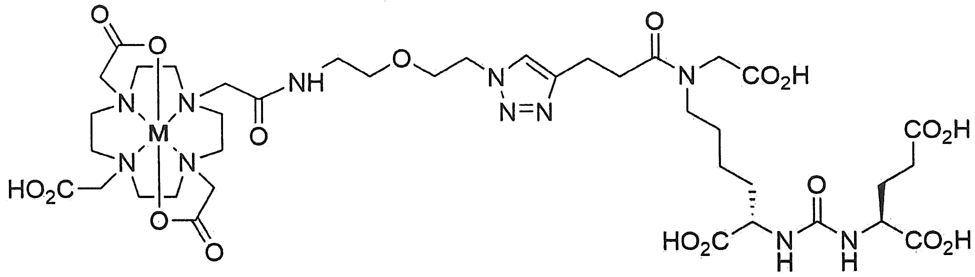
R_2 là hydro, metyl hoặc halogen;

Y là oxy;

Z là chất chelat hóa chứa kim loại có hoạt tính phóng xạ, trong đó kim loại có hoạt tính phóng xạ là Ga-68, Cu-64, hoặc Lu-177, và chất chelat hóa có thể là  .

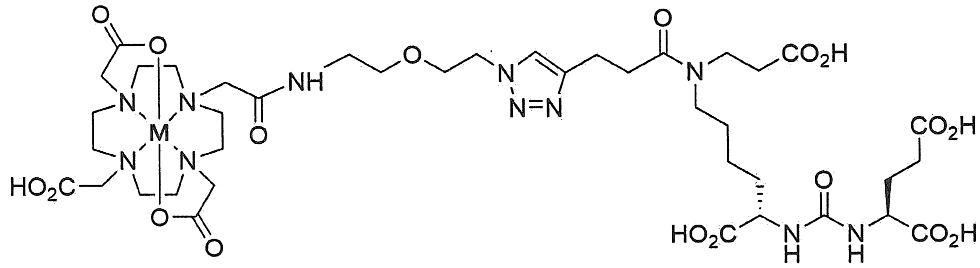
4. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức 1 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

(3)



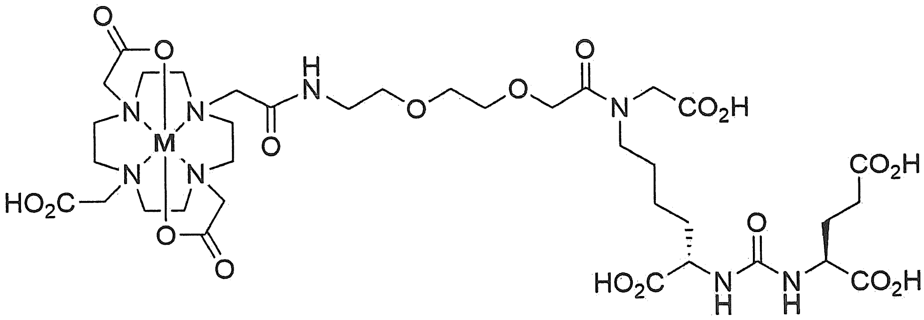
;

(4)



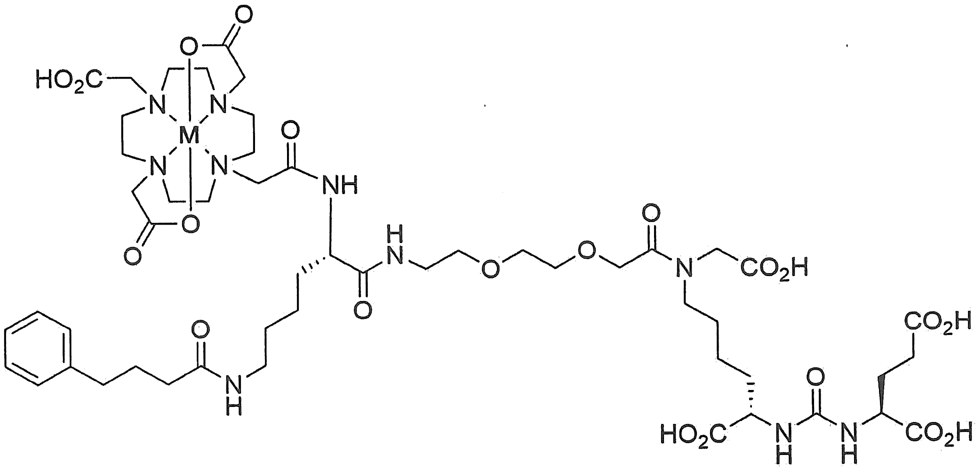
;

(5)



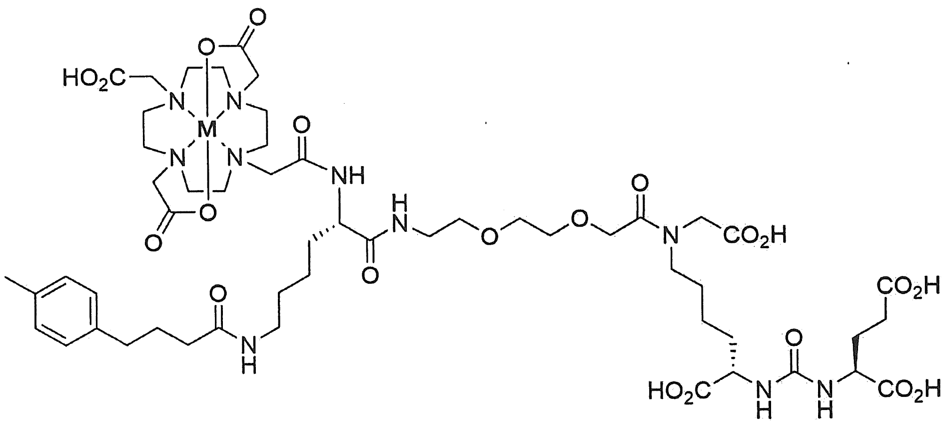
;

(6)



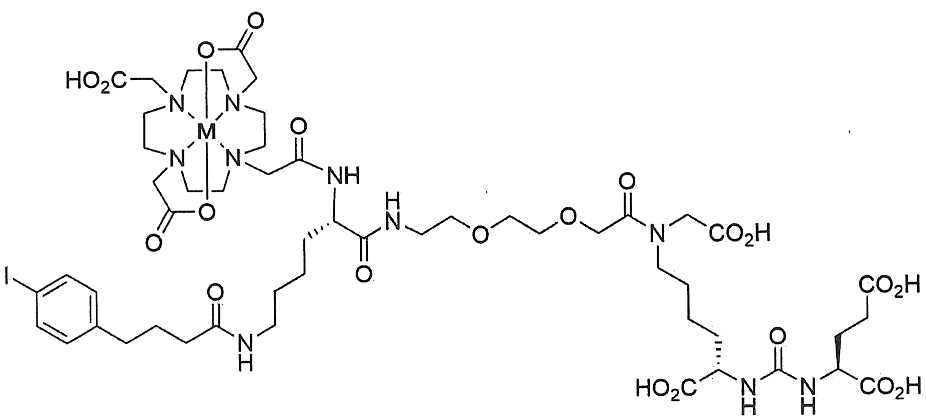
;

(7)



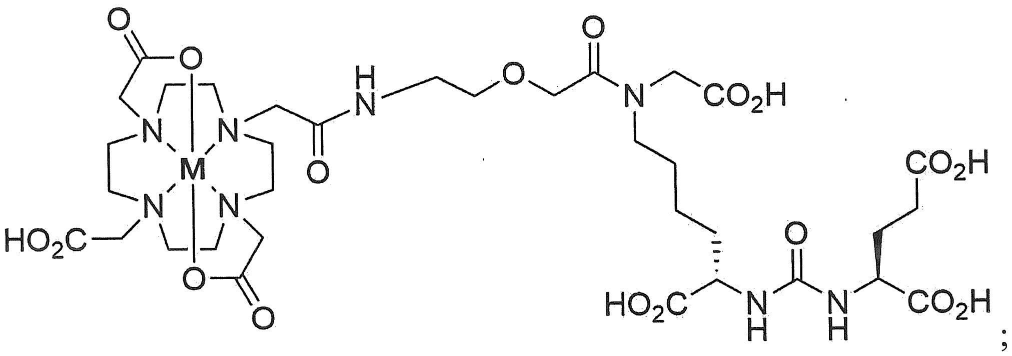
;

(8)

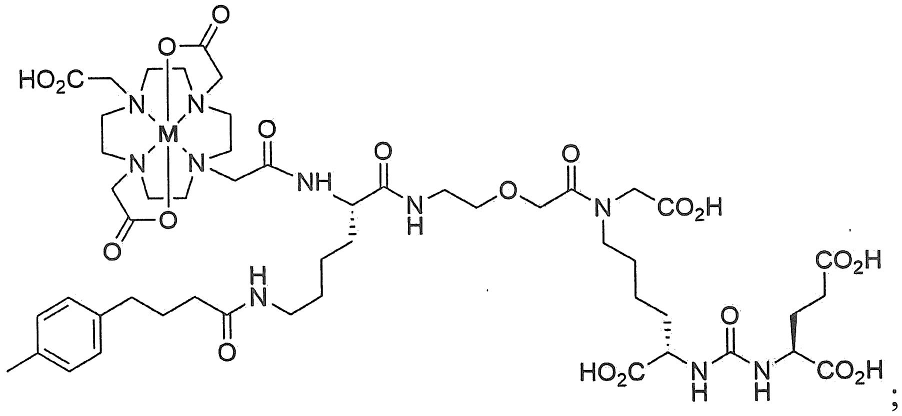


;

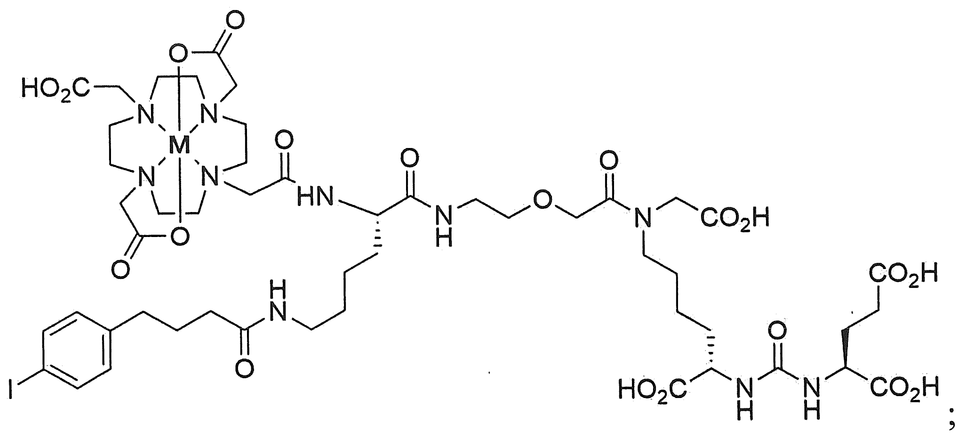
(9)



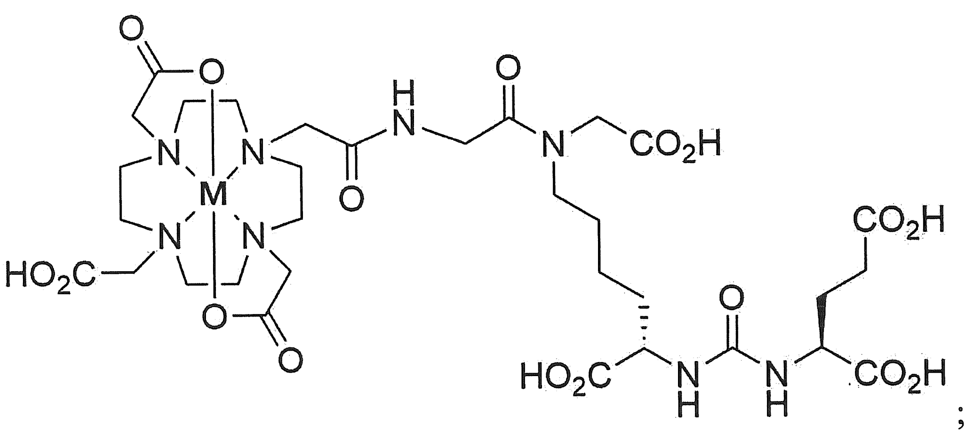
(10)



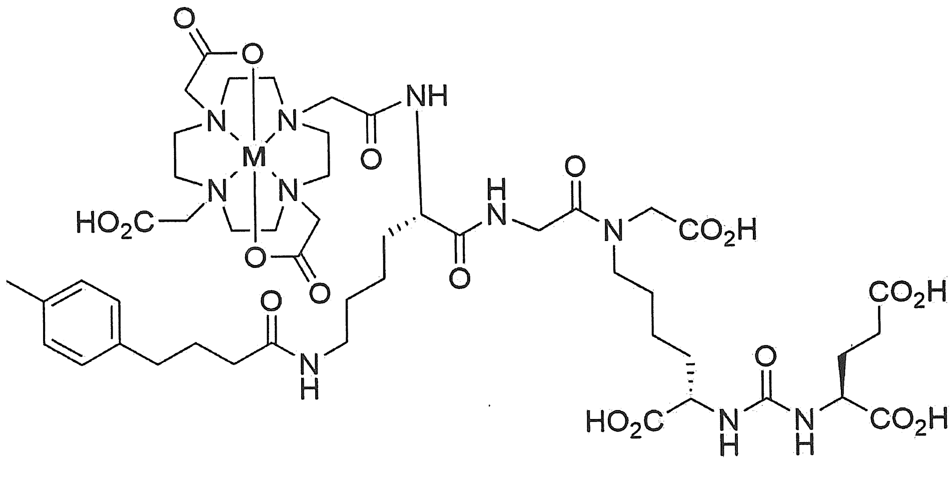
(11)



(12)

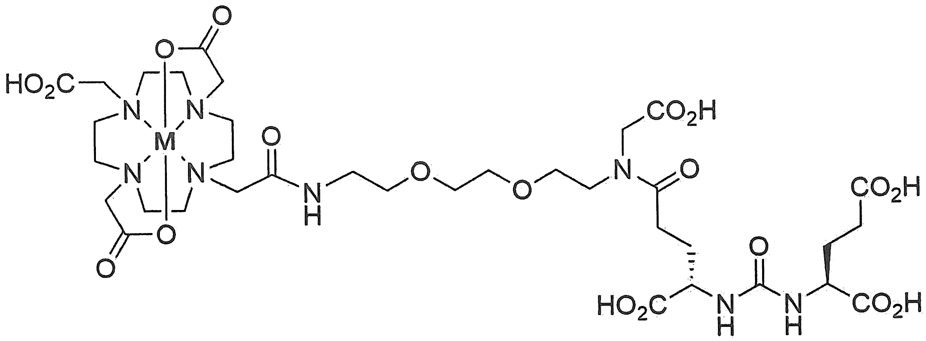


(13)



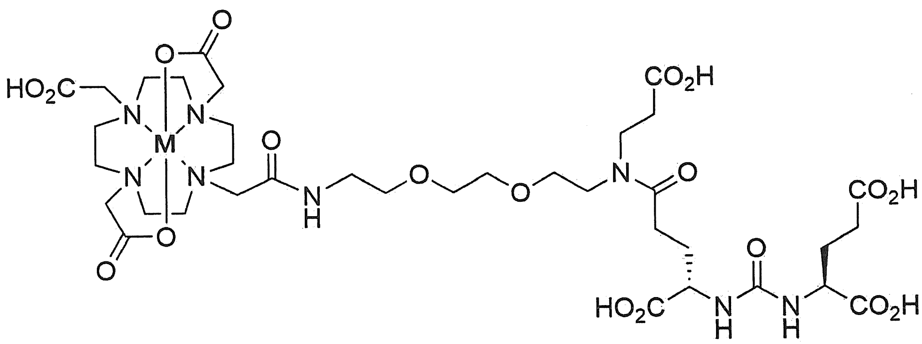
;

(14)



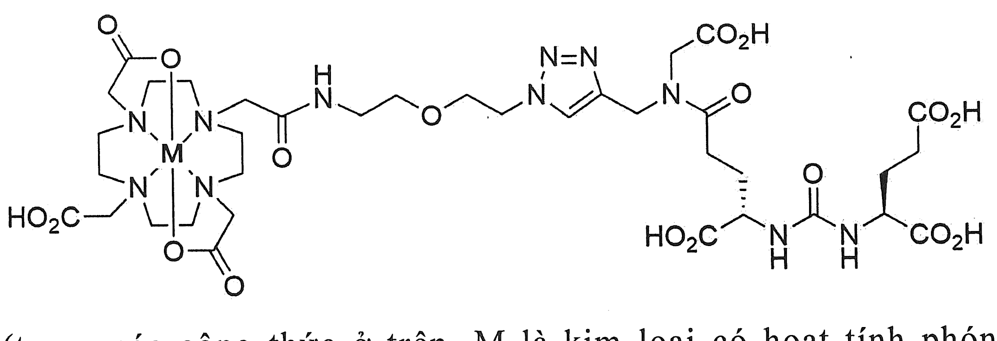
;

(15)



;

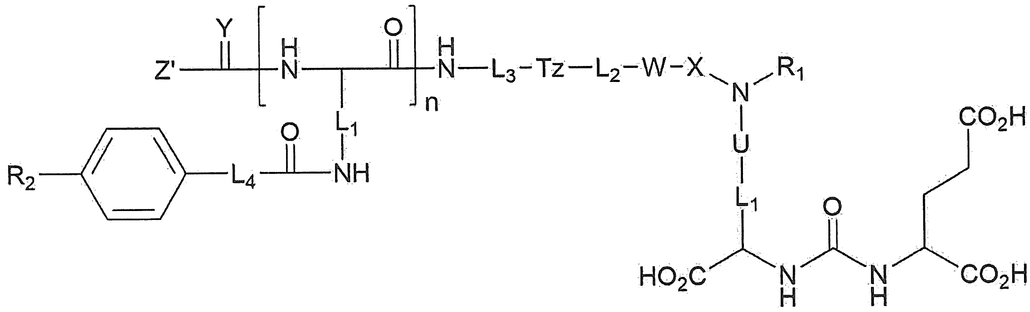
(16)



(trong các công thức ở trên, M là kim loại có hoạt tính phóng xạ, và kim loại có hoạt tính phóng xạ là như được xác định trong điểm 1).

5. Hợp chất được thể hiện bằng công thức 2, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 2]



trong công thức 2,

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 8;

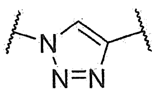
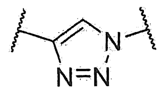
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 6;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl, trong đó c là số nguyên bằng 0 ~ 3;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 8;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

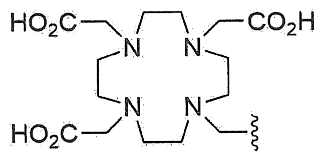
L_3 là C_{1-12} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

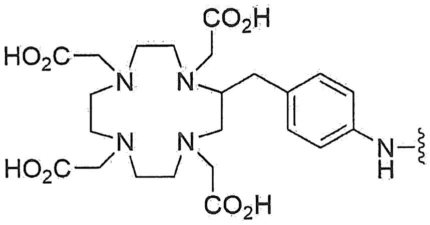
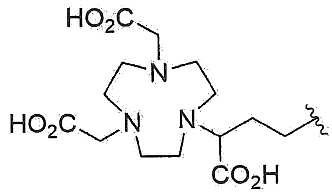
L_4 là $-(CH_2)_e-$, trong đó e là số nguyên bằng 1 ~ 6;

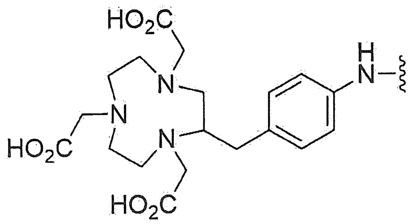
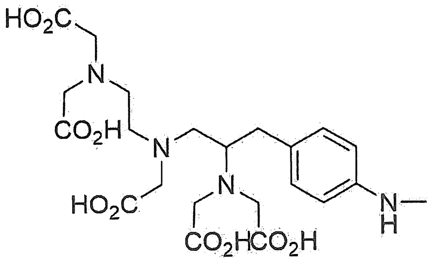
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy;

Z’ là chất chelat hóa, và chất chelat hóa là  ,

 ,  ,

 , hoặc  .

6. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 5, trong đó:

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 1 ~ 6;

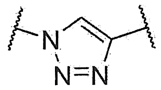
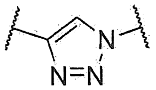
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_{b}-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 4;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc $-(CH_2)_c$-pyridyl;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 6;

Tz là  , hoặc  ;

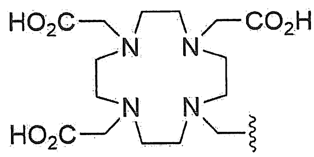
L_3 là C_{1-10} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

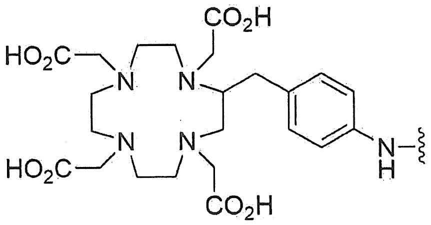
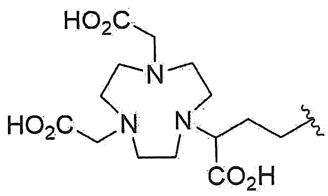
L_4 là $-(CH_2)_3-$;

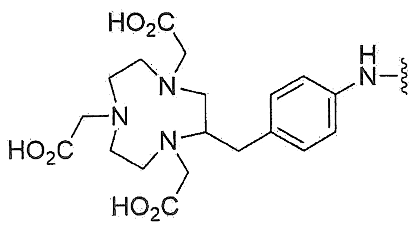
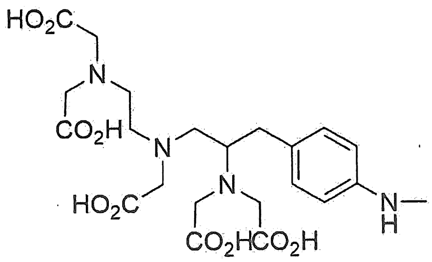
n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

R_2 là hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc halogen;

Y là oxy;

Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa là  ,

 ,  ,

 , hoặc  .

7. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 5, trong đó:

L_1 là $-(CH_2)_a-$, trong đó a là số nguyên bằng 2 ~ 4;

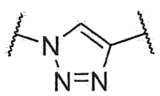
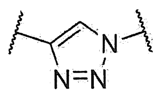
U là liên kết, hoặc -C(O)-;

R_1 là $-L_5-CO_2H$, trong đó L_5 là $-(CH_2)_b-$, trong đó b là số nguyên bằng 1 ~ 2;

X là liên kết, hoặc -C(O)-;

W là liên kết hoặc $-NA_1-$, và A_1 là hydro hoặc pyridyl;

L_2 là liên kết hoặc $-(CH_2)_d-$, trong đó d là số nguyên bằng 1 ~ 2;

Tz là liên kết,  , hoặc  ;

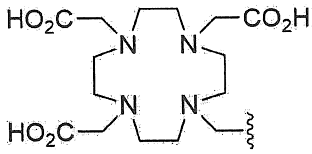
L_3 là C_{1-8} alkylen mạch thẳng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong alkylen có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy;

L_4 là $-(CH_2)_3-$;

n là số nguyên bằng 0 ~ 1;

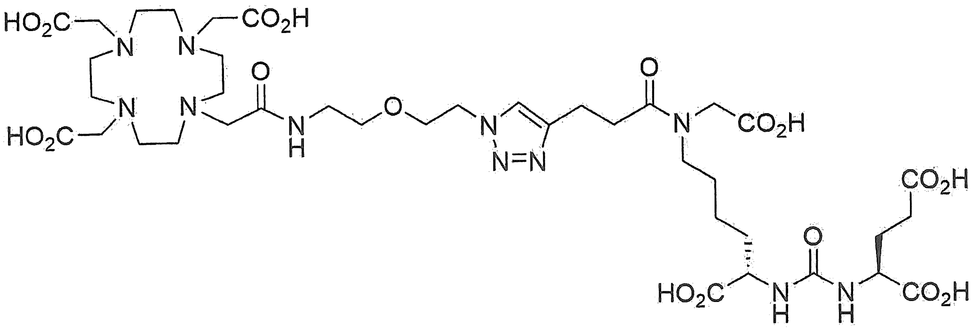
R_2 là hydro, metyl, hoặc halogen;

Y là oxy;

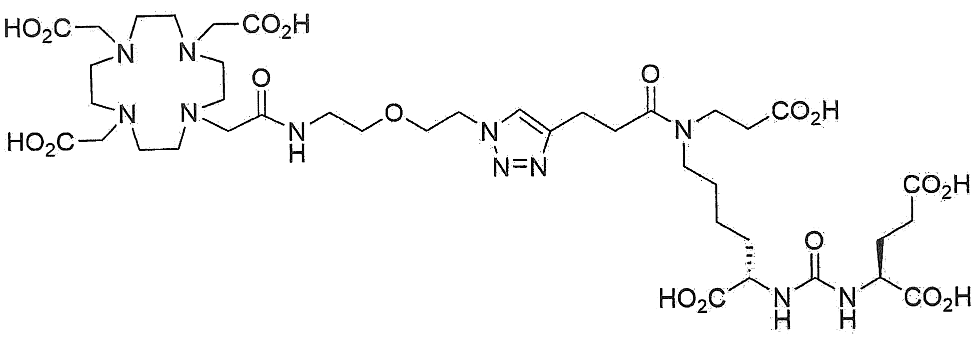
Z' là chất chelat hóa, và chất chelat hóa là  .

8. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 5, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức 2 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

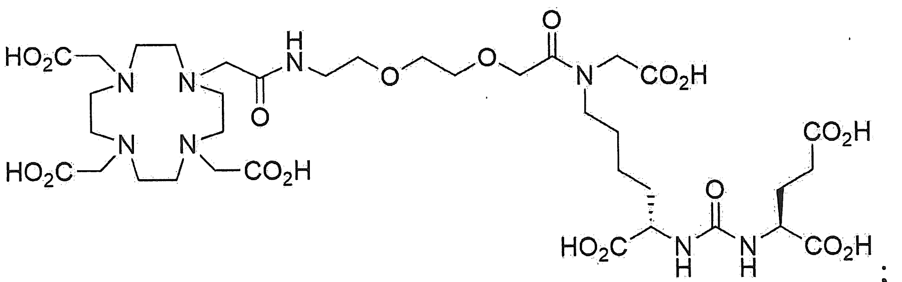
(3)


;

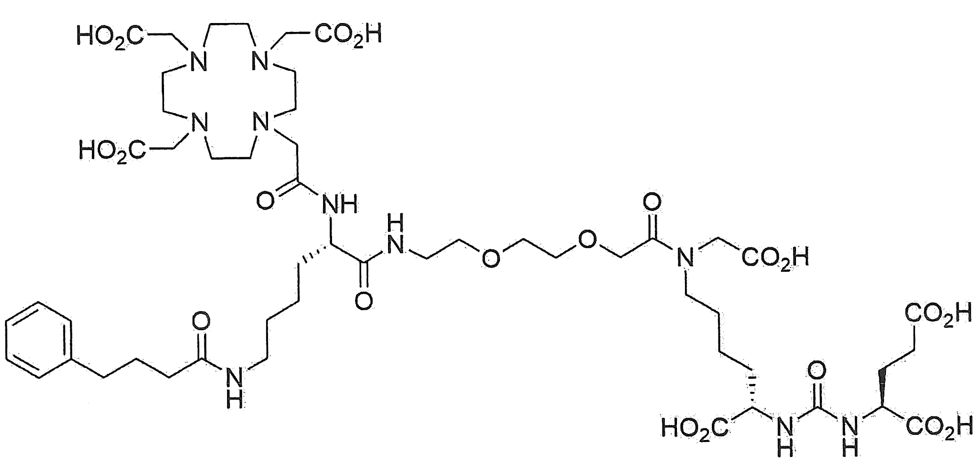
(4)


;

(5)

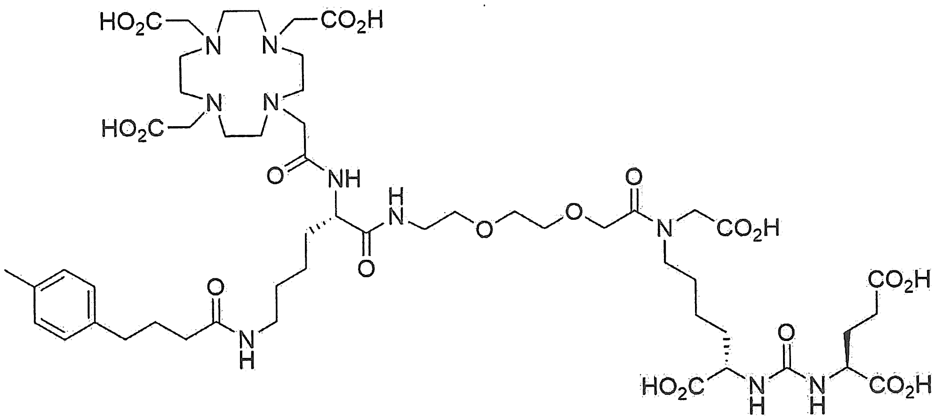

;

(6)



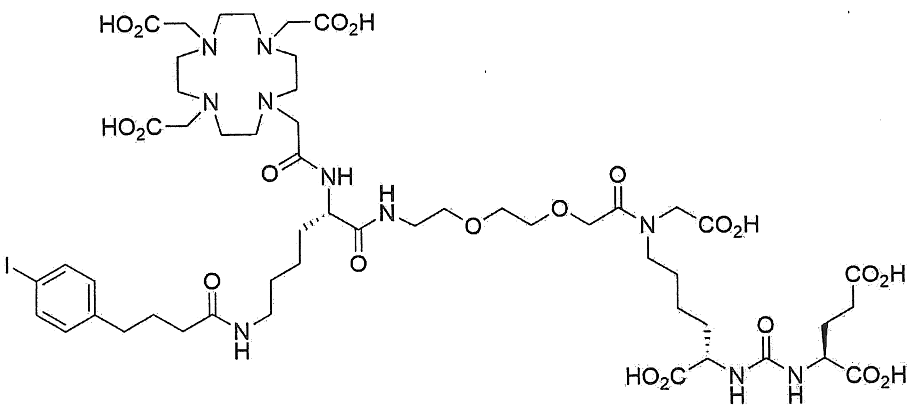
;

(7)



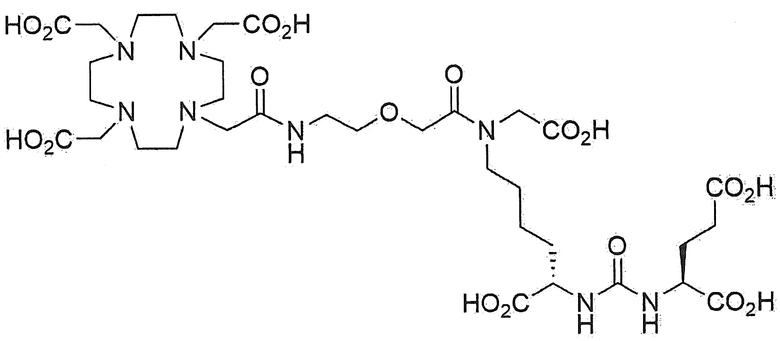
;

(8)



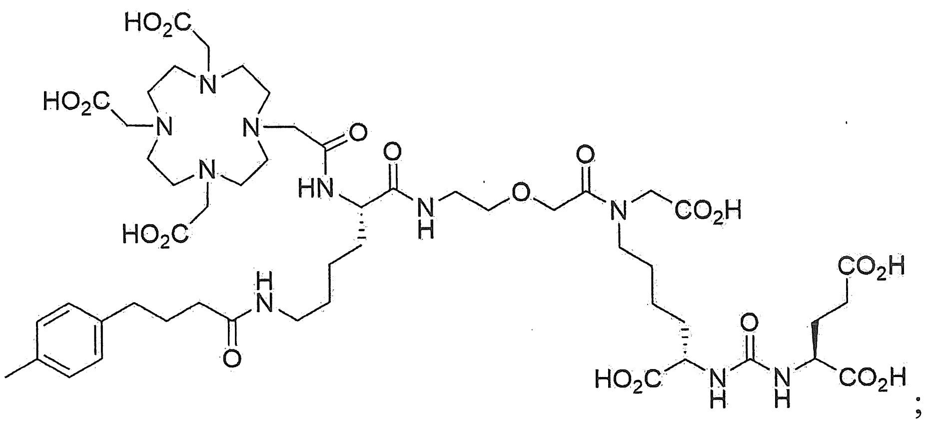
;

(9)

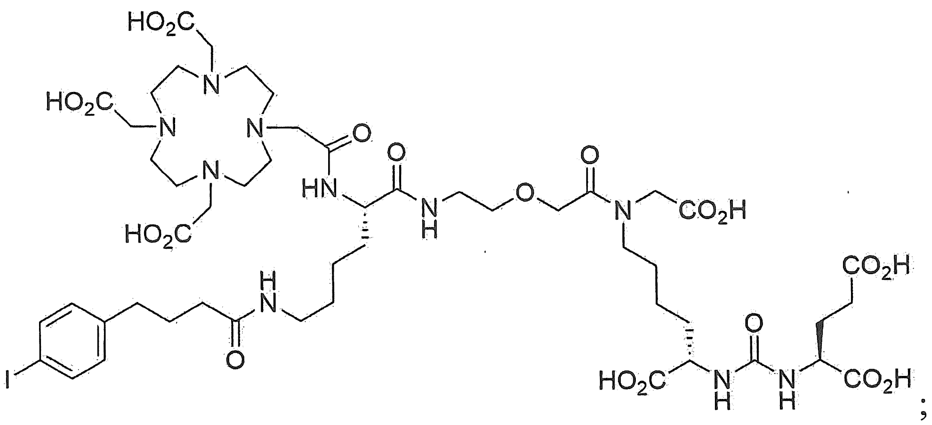


;

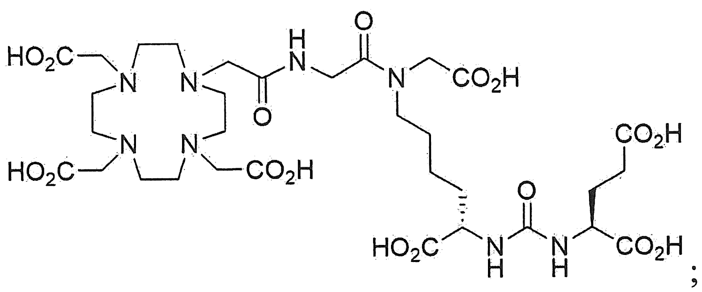
(10)



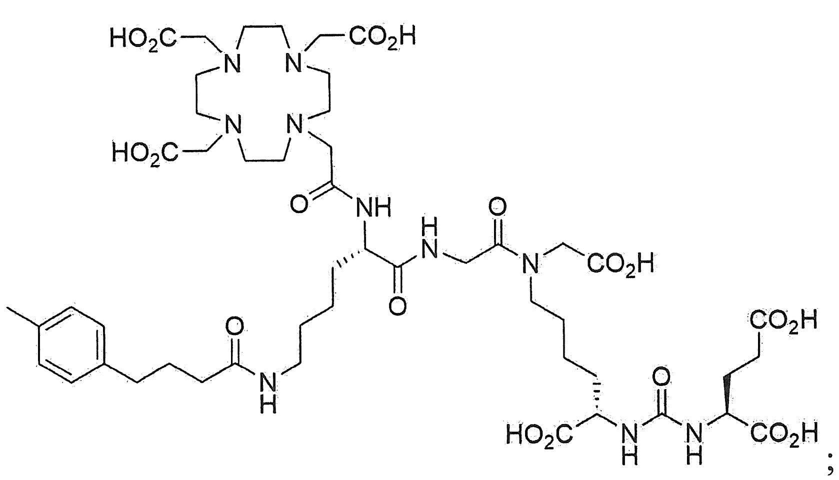
(11)



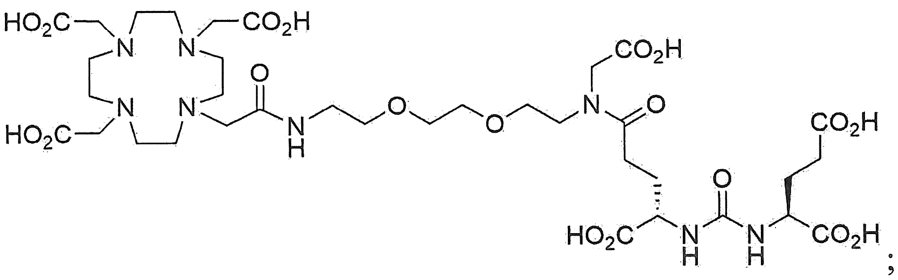
(12)



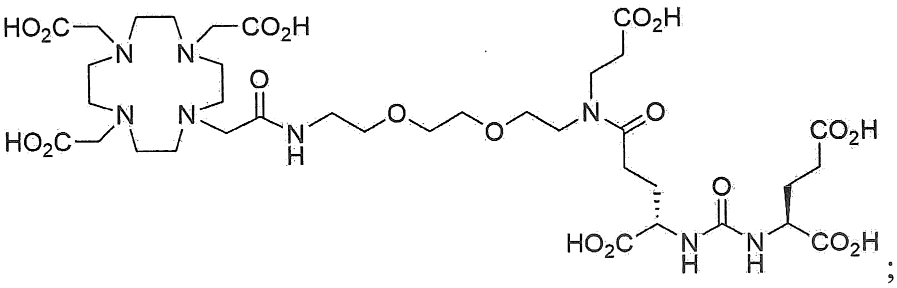
(13)



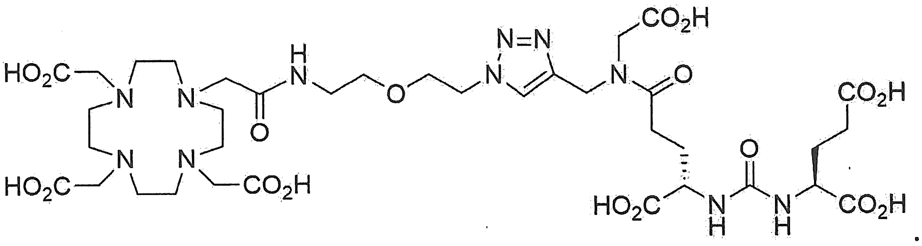
(14)



(15)



(16)

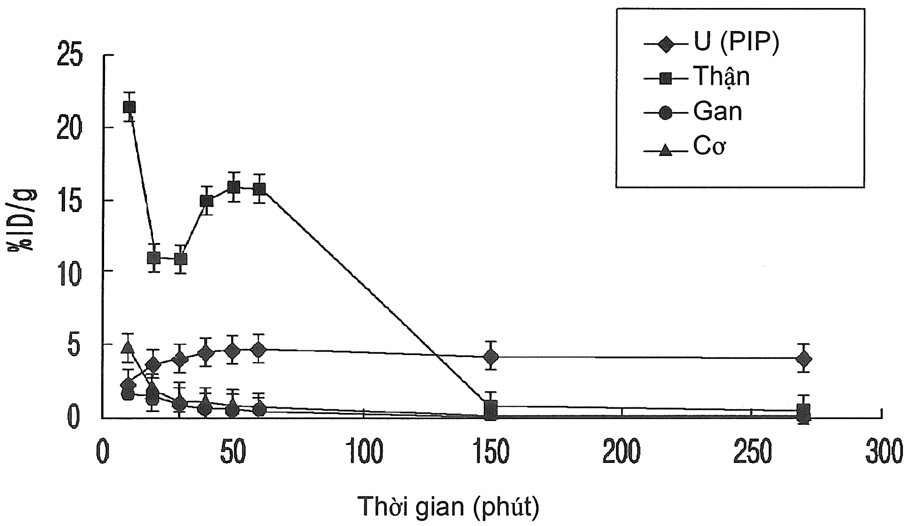


9. Chế phẩm dùng để chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt chứa hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

10. Dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt chứa hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hydrat của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

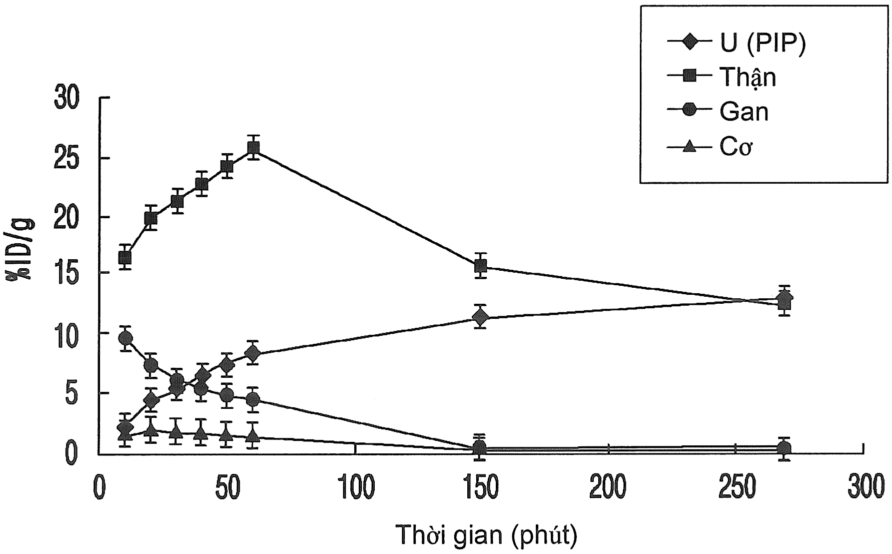
1/4

FIG. 1


U (PIP)
Thận
Gan
Cơ
25
20
15
10
5
0
%ID/g
0
50
100
150
200
250
300
Thời gian (phút)

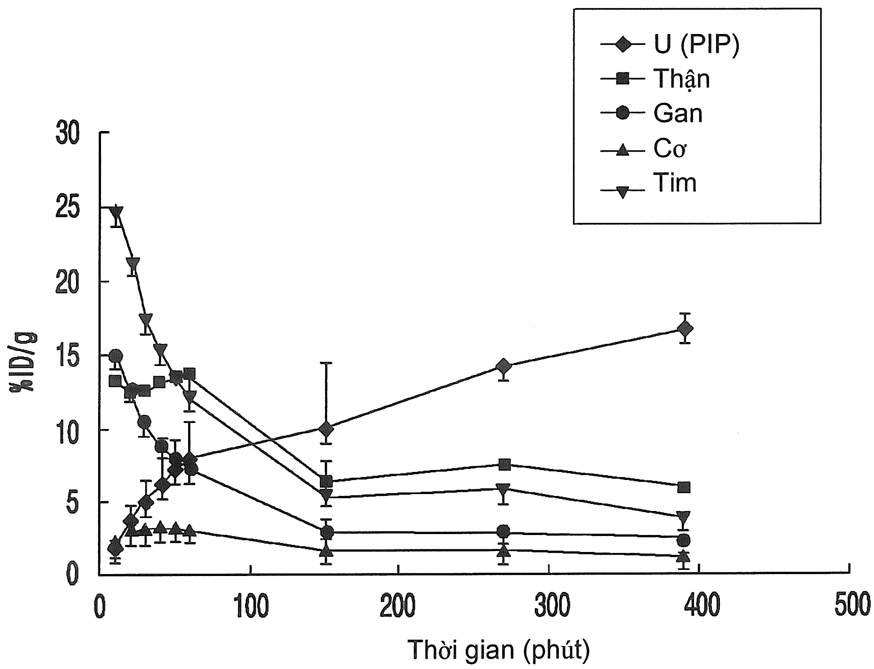
2/4

FIG. 2


U (PIP)
Thận
Gan
Cơ
30
25
20
15
10
5
0
%ID/g
0
50
100
150
200
250
300
Thời gian (phút)

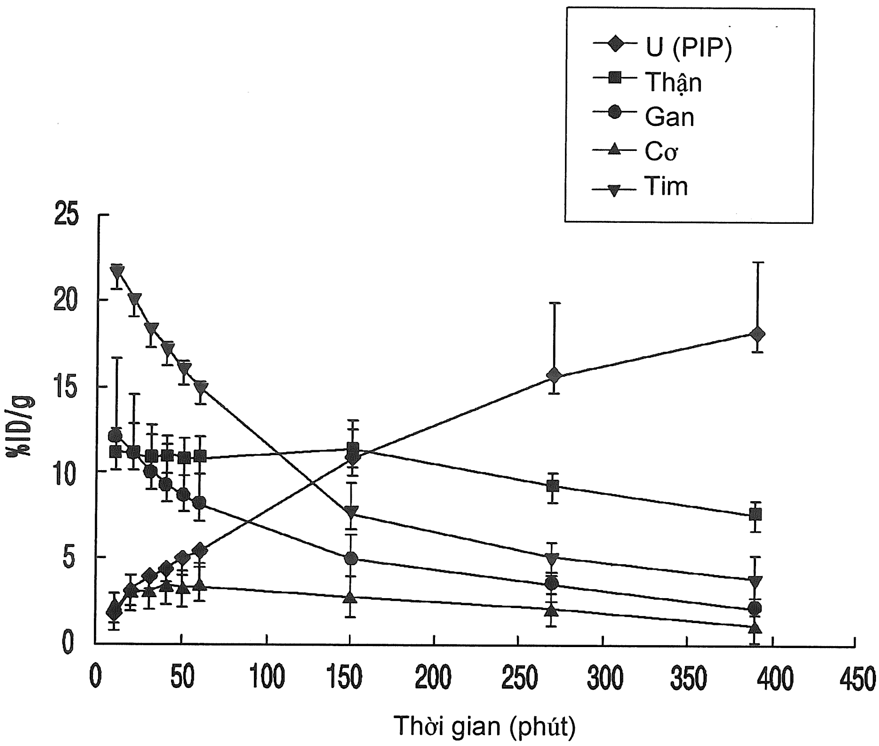
3/4

FIG. 3


U (PIP)
Thận
Gan
Cơ
Tim
30
25
20
15
10
5
0
%ID/g
0
100
200
300
400
500
Thời gian (phút)

4/4

FIG. 4


U (PIP)
Thận
Gan
Cơ
Tim
%ID/g
0
5
10
15
20
25
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
Thời gian (phút)