



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114716387 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 01

(21) 申请号 202210306552.X

(22) 申请日 2017.03.22

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114716387 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(30) 优先权数据  
62/311,697 2016.03.22 US(62) 分案原申请数据  
201780031580.2 2017.03.22(73) 专利权人 约翰霍普金斯大学  
地址 美国马里兰州

(72) 发明人 S·雷 M·G·庞珀

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玮玮 郑霞

(51) Int.Cl.  
C07D 257/02 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 51/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(56) 对比文件  
CN 105025933 A, 2015.11.04  
EP 2862857 A1, 2015.04.22

审查员 臧乐芸

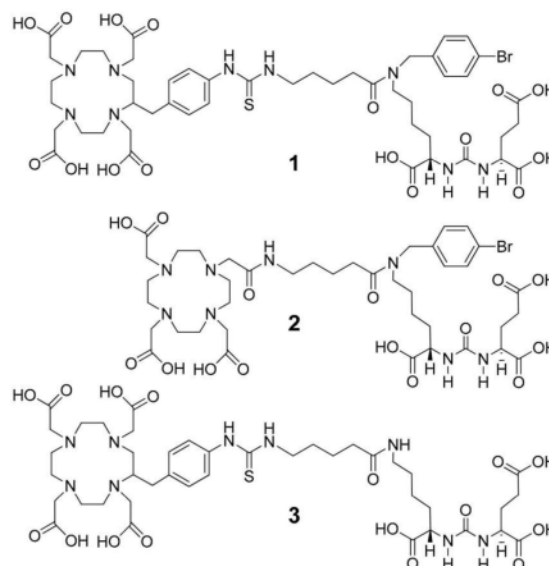
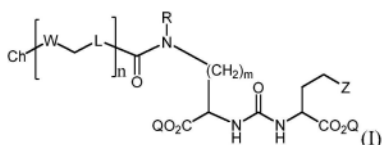
权利要求书4页 说明书45页 附图5页

## (54) 发明名称

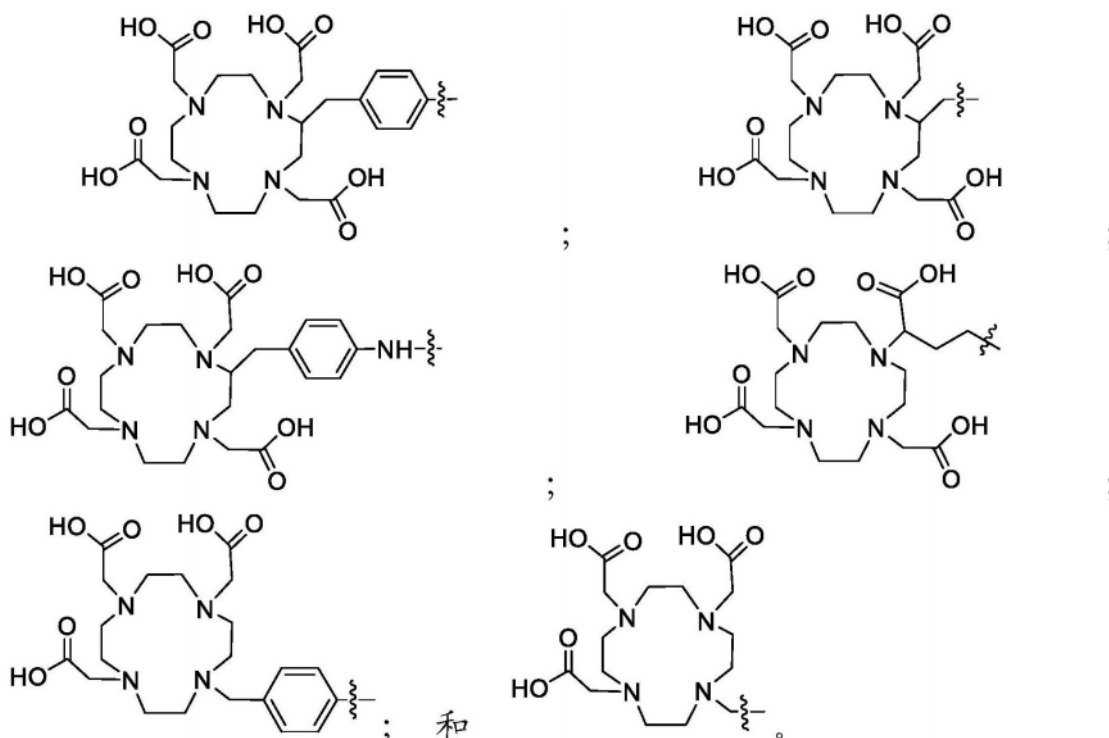
用于前列腺癌的腔内放射疗法的前列腺特异性膜抗原靶向的高亲和力剂

## (57) 摘要

用于前列腺癌的腔内放射疗法的前列腺特异性膜抗原靶向的高亲和力剂。涉及式(I)化合物和其药学上可接受的盐, Z是四唑或CO<sub>2</sub>Q; Q是H或保护基团; m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数; R独立地是H或-CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup>选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组; L是选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基及亚芳基组成的组的连接基; W选自由-NR<sup>2</sup>-(C=O)-、-NR<sup>2</sup>-(C=S)-、-(C=O)-NR<sup>2</sup>-和-(C=S)-NR<sup>2</sup>-组成的组; L和W每次出现是相同或不同; R<sup>2</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; n是选自由1、2和3组成的组的整数; Ch是包含金属或放射性金属的螯合剂。



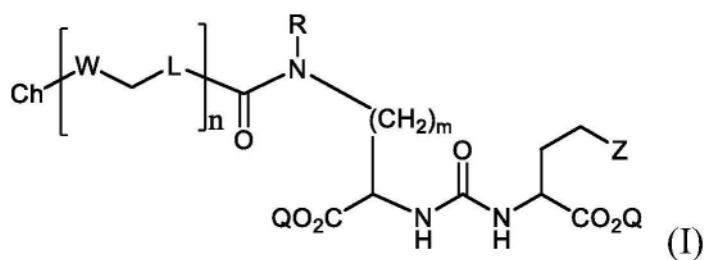




4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述螯合剂包含选自由以下组成的组的金属:Y、Lu、Tc、Zr、In、Sm、Re、Cu、Pb、Ac、Bi、Al、Ga、Re、Ho和Sc。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中所述金属是放射性金属并且选自由以下组成的组:  
 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{47}\text{Sc}$ 和 $^{166}\text{Ho}$ 。

6. 式(I)的化合物在制备用于治疗一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤或细胞的药物组合物中的用途,其中有效量的所述式(I)的化合物与所述一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤或细胞接触,所述式(I)的化合物为:



其中:

Z是四唑或 $\text{CO}_2\text{Q}$ ;

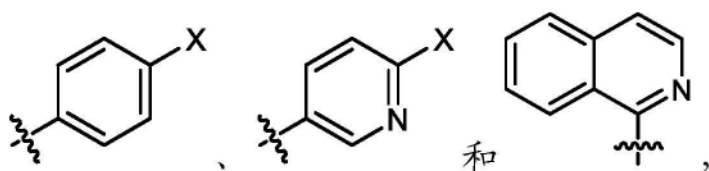
Q是H或保护基团;

m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;

R是 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ;

$\text{R}^1$ 选自由被卤素取代的苯基、被卤素取代的1-萘基、被卤素取代的2-萘基、被卤素取代的吡啶基和未被取代的异喹啉基组成的组;

其中 $\text{R}^1$ 不选自由以下组成的组:



其中X独立地是Br或I；

L是选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基、以及亚芳基组成的组的连接基；

W选自由-NR<sup>2</sup>-(C=O)-、-NR<sup>2</sup>-(C=S)-、-(C=O)-NR<sup>2</sup>-、和-(C=S)-NR<sup>2</sup>-

组成的组；其中L和W的每次出现是相同的或不同的；

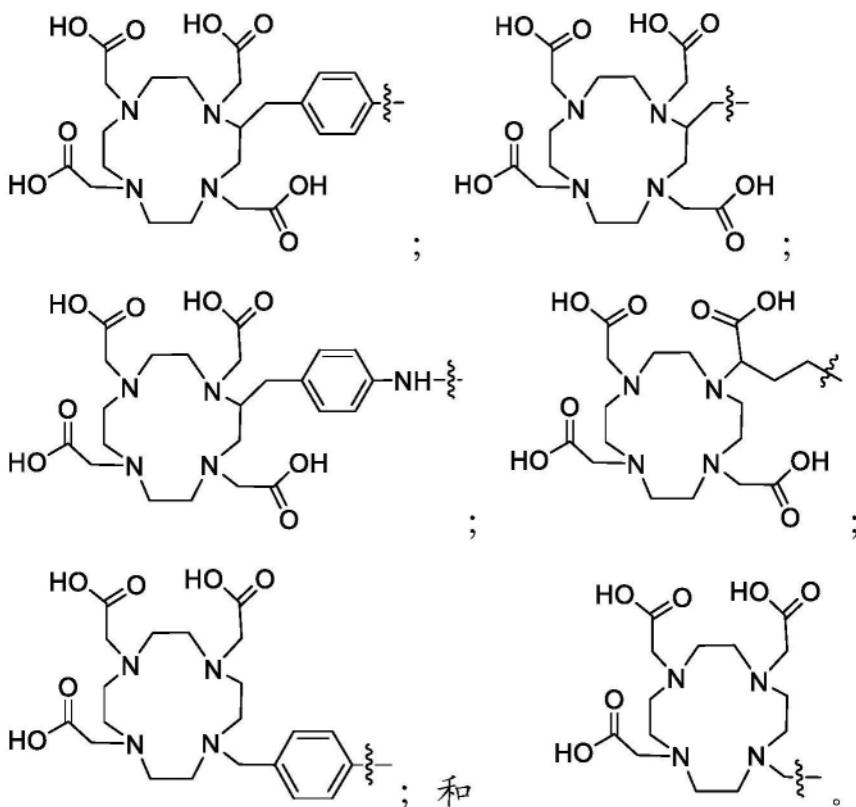
R<sup>2</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

n是选自由1、2和3组成的组的整数；

Ch是螯合剂，所述螯合剂包含适合于放射疗法的放射性金属；

或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求6所述的用途，其中所述螯合剂选自由以下组成的组：



8. 如权利要求6所述的用途，其中所述放射性金属选自由以下组成的组：<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu、<sup>211</sup>At、<sup>111</sup>In、<sup>153</sup>Sm、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>67</sup>Cu、<sup>212</sup>Pb、<sup>225</sup>Ac、<sup>213</sup>Bi、<sup>212</sup>Bi、<sup>212</sup>Pb、和<sup>67</sup>Ga。

9. 如权利要求6所述的用途，其中所述一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤或细胞选自由以下组成的组：前列腺肿瘤或细胞、肺肿瘤或细胞、肾肿瘤或细胞、成胶质细胞瘤、胰腺肿瘤或细胞、膀胱肿瘤或细胞、肉瘤、黑素瘤、乳腺肿瘤或细胞、结肠肿瘤或细胞、生殖细胞、嗜铬细胞瘤、食管肿瘤或细胞、胃肿瘤或细胞、及其组合。

10. 如权利要求6所述的用途，其中所述一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤或细胞是转移的前列腺肿瘤或细胞。

11. 如权利要求6所述的用途，其中所述一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤

或细胞是前列腺肿瘤或细胞。

12. 如权利要求6所述的用途,其中所述一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤或细胞是体外、体内或离体的。

13. 如权利要求6所述的用途,其中所述一种或更多种表达前列腺特异性膜抗原的肿瘤或细胞存在于受试者中。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述受试者是人类。

15. 如权利要求6所述的用途,其中所述药物组合物导致肿瘤生长的抑制。

## 用于前列腺癌的腔内放射疗法的前列腺特异性膜抗原靶向的高亲和力剂

[0001] 本申请是申请日为2017年03月22日,申请号为201780031580.2,发明名称为“用于前列腺癌的腔内放射疗法的前列腺特异性膜抗原靶向的高亲和力剂”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

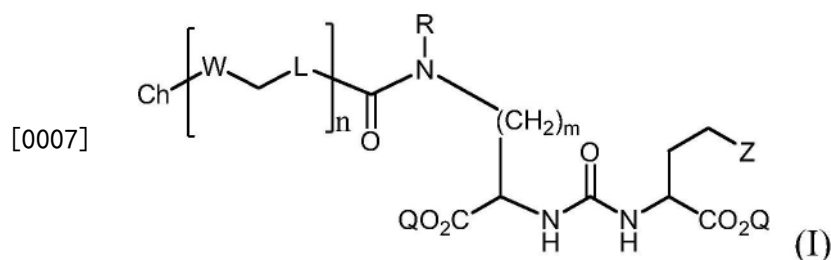
[0003] 本申请要求于2016年3月22日提交的美国临时申请第62/311,697号的权益,该申请通过引用以其整体并入本文。

### 背景

[0004] 前列腺癌是美国人口中的主要癌症,并且是男性癌症死亡的第二大主要原因。用于局部晚期疾病的疗法仍然有争议,并且增加的数目的不同选择是可用的。用于前列腺癌的新的、高亲和力、放射治疗剂已经使用前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 作为靶被开发。PSMA是用于雄激素非依赖性疾病的标志物,其也在实体 (非前列腺) 肿瘤新血管系统中表达。

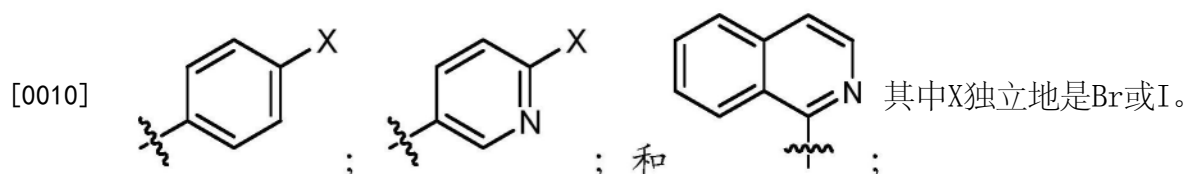
[0005] 概述

[0006] 在一些方面中,目前公开的主题提供了式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐:

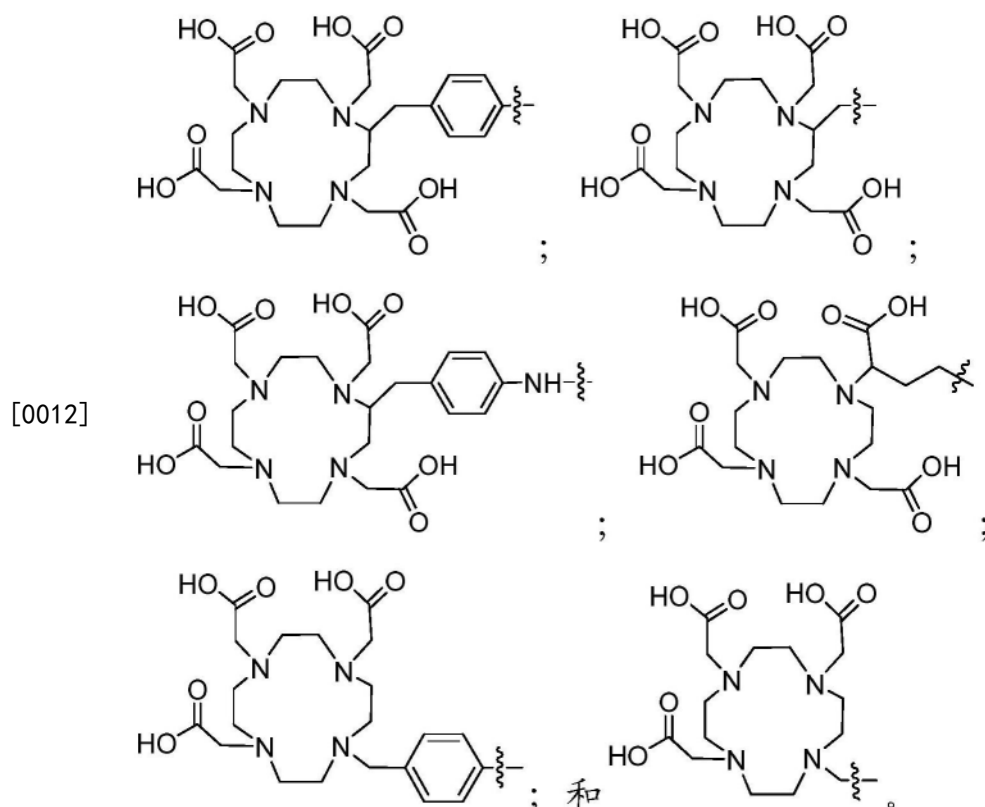


[0008] 其中:Z是四唑或CO<sub>2</sub>Q;Q是H或保护基团;m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;R独立地是H或-CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>;R<sup>1</sup>选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组;L是选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基、以及亚芳基组成的组的连接基;W选自由-NR<sup>2</sup>-(C=O)-、-NR<sup>2</sup>-(C=S)-、-(C=O)-NR<sup>2</sup>-、和-(C=S)-NR<sup>2</sup>-组成的组;其中L和W的每次出现可以是相同的或不同的;R<sup>2</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;n是选自由1、2和3组成的组的整数;Ch是螯合剂,其可以包含金属或放射性金属。

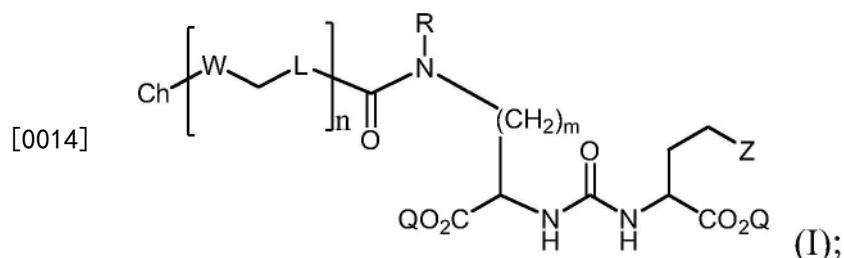
[0009] 在式 (I) 的化合物的特定的方面中,R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:



[0011] 在式 (I) 的化合物的又更特定的方面中,螯合剂选自由以下组成的组:



[0013] 在其他方面中,目前公开的主题提供了用于治疗一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞的方法,所述方法包括使一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞与有效量的式(I)的化合物接触,式(I)的化合物包括:



[0015] 其中:Z是四唑或CO<sub>2</sub>Q;Q是H或保护基团;m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;R独立地是H或-CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>;R<sup>1</sup>选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组;L是选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基、以及亚芳基组成的组的连接基;W选自由-NR<sup>2</sup>-(C=O)-、-NR<sup>2</sup>-(C=S)-、-(C=O)-NR<sup>2</sup>-、和-(C=S)-NR<sup>2</sup>-组成的组;其中L和W的每次出现可以是相同的或不同的;R<sup>2</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;n是选自由1、2和3组成的组的整数;Ch是螯合剂,其包含适合于放射疗法的放射性金属;及其药学上可接受的盐。

[0016] 在其他方面中,目前公开的主题提供了用于成像一种或更多种前列腺特异性膜抗原(PSMA)肿瘤或细胞的方法,所述方法包括使一种或更多种肿瘤或细胞与有效量的式(I)的化合物接触并制作图像。

[0017] 在又其他方面中,目前公开的主题提供了包含式(I)的化合物的试剂盒。

[0018] 目前公开的主题的某些方面已经在上文陈述,其通过目前公开的主题被全部或部分地解决,其他方面将随着描述进行、当结合所附实施例和附图考虑时将变得明显,如在本文下文最好地描述的。

### 附图简述

[0019] 已经由此概括地描述了目前公开的主题,现在将参考附图,附图不必按比例绘制,并且其中:

[0020] 图1示出了代表性放射治疗剂的化学结构;

[0021] 图2示出了 $^{177}\text{Lu}$ -1和已知的剂SR6、PSMA-617和PSMA-I&T的克隆形成功效的比较研究;

[0022] 图3示出了 $^{177}\text{Lu}$ -1、 $^{177}\text{Lu}$ -2、 $^{177}\text{Lu}$ -SR6、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617和 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T的PSMA+肿瘤与肾的比率;

[0023] 图4示出了在治疗研究期间使用单个剂量的3mCi的 $^{177}\text{Lu}$ -1的SPECT-CT成像;

[0024] 图5示出了在治疗研究期间小鼠的相对体重;和

[0025] 图6A和图6B示出了在治疗研究期间小鼠的相对肿瘤体积(图6A)和多达60天治疗后的Kaplan-Meier生存曲线(图6B)。

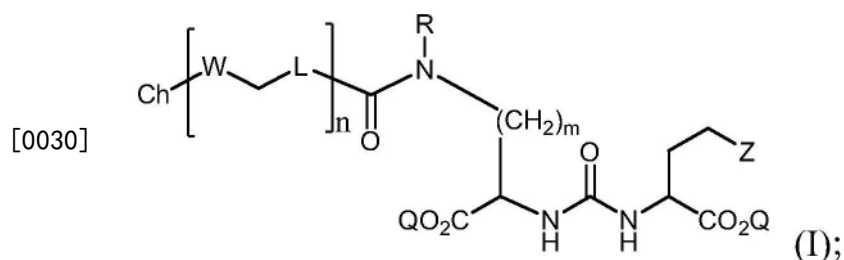
### 详细描述

[0026] 现在将在下文中参照附图更全面地描述目前公开的主题,在附图中示出目前公开的主题的某些但不是全部的实施方案。相同的数字在全文中指的是相同的元件。目前公开的主题可以以许多不同的形式来体现并且不应该被解释为局限于本文阐述的实施方案;相反,这些实施方案被提供以使得本公开内容将满足适用的法律要求。事实上,本文阐述的目前公开的主题的许多修改和其他实施方案将被在目前公开的主题所属领域中的技术人员所想到,具有在前面的描述和相关的附图中呈现的教导的益处。因此,应该理解,目前公开的主题不限于公开的具体实施方案并且修改和其他实施方案意图被包括在所附权利要求书的范围内。

[0027] I. 用于前列腺癌的腔内放射疗法的前列腺特异性膜抗原靶向的高亲和力剂

[0028] A. 式(I)的化合物

[0029] 因此,在一些实施方案中,目前公开的主题提供了式(I)的化合物及其药学上可接受的盐:



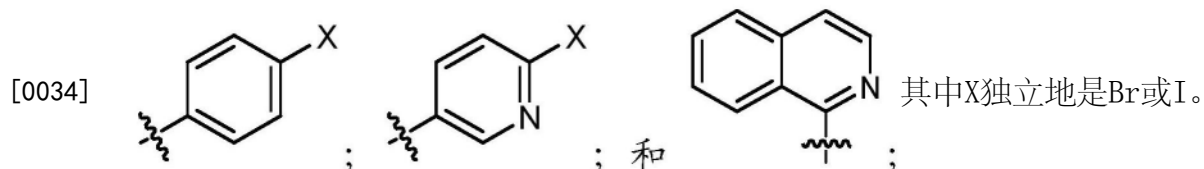
[0031] 其中:Z是四唑或 $\text{CO}_2\text{Q}$ ;Q是H或保护基团;m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;R独立地是H或 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ;R<sup>1</sup>选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组;L是选自由 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基和 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 亚环烷基、以及亚芳基组成的组的连接基;W选自由 $-\text{NR}^2-$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) -、 $-\text{NR}^2-$  ( $\text{C}=\text{S}$ ) -、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$ 、和 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ 组成的组;其中L和W的每次出现可以是相同的或不同的;R<sup>2</sup>是H或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基;n是选自由1、2和3组成的组的整数;Ch是螯合剂,其可以包含金属或放射性金属。

[0032] 短语“其中L和W的每次出现可以是相同的或不同的”意指当变量“n”是2或3时,一

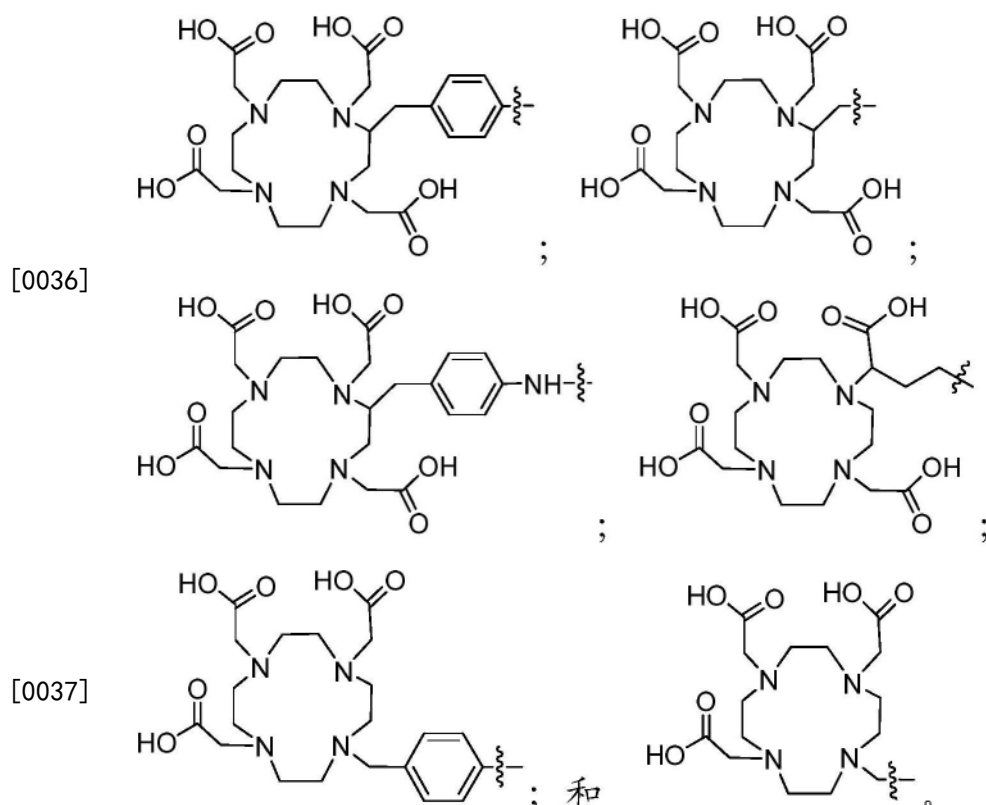


个“L”基团可以是 $C_1-C_6$ 亚烷基,而另一个“L”基团(group)或更多个“L”基团可以是 $C_3-C_6$ 亚环烷基或亚芳基,或者,在其他实施方案中,每个“L”基团可以是例如 $C_1-C_6$ 亚烷基。同样地,例如,当“n”是2或3时,一个“W”基团可以是 $-(C=O)-NR^2-$ ,并且另一个“W”基团(group)或更多个“W”基团可以是 $-(C=S)-NR^2-$ ,或者,在其他实施方案中,每个“W”可以是例如 $-(C=O)-NR^2-$ 。

[0033] 在式(I)的化合物的特定的实施方案中, $R^1$ 选自由以下组成的组:



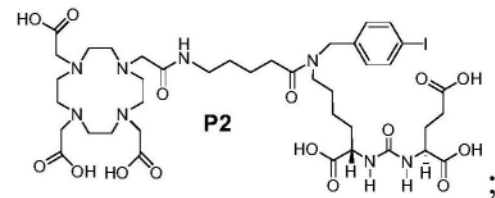
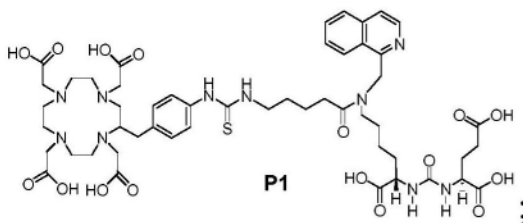
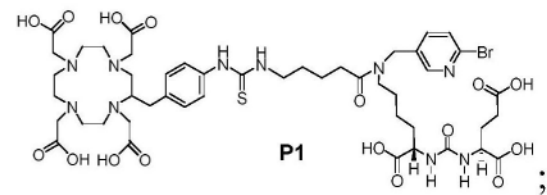
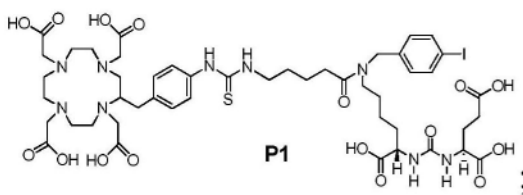
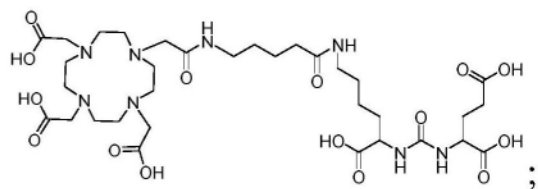
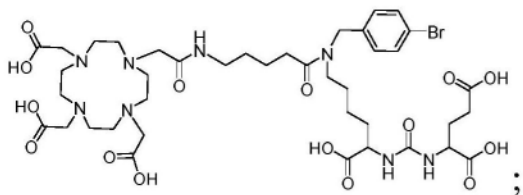
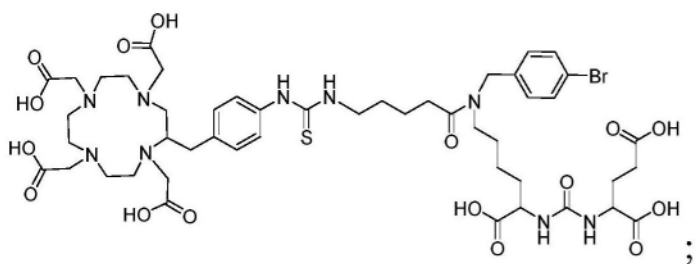
[0035] 在式(I)的化合物的又更特定的实施方案中,螯合剂选自由以下组成的组:

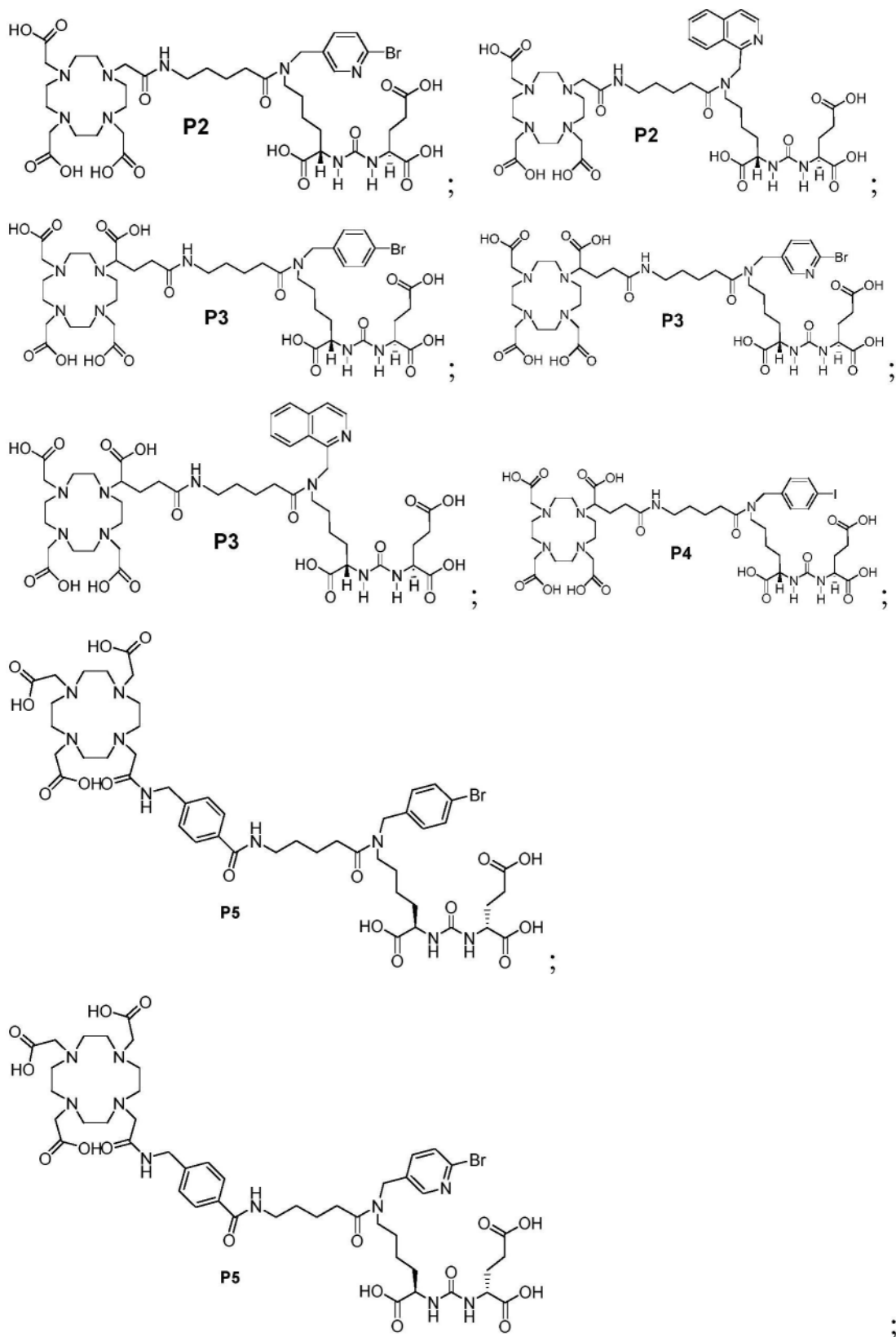


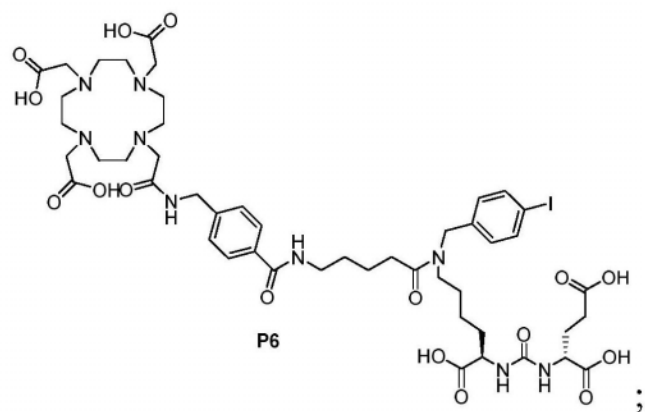
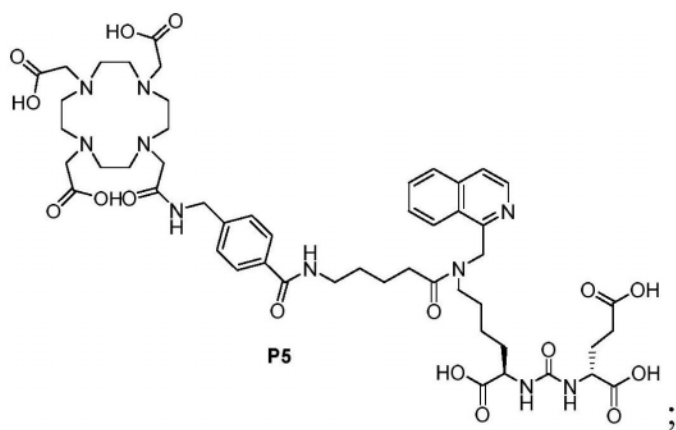
[0038] 在式(I)的化合物的还更特定的实施方案中,螯合剂包含选自由以下组成的组的金属:Y、Lu、Tc、Zr、In、Sm、Re、Cu、Pb、Ac、Bi、Al、Ga、Re、Ho和Sc。在式(I)的化合物的另外的特定的实施方案中,金属是放射性金属并且选自由以下组成的组: $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{47}\text{Sc}$ 和 $^{166}\text{Ho}$ 。

[0039] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物选自由以下组成的组:

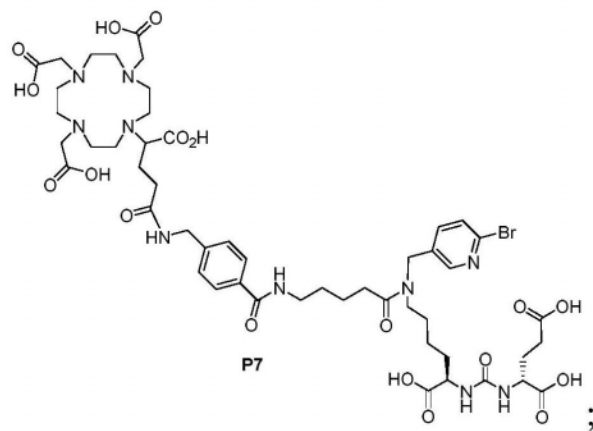
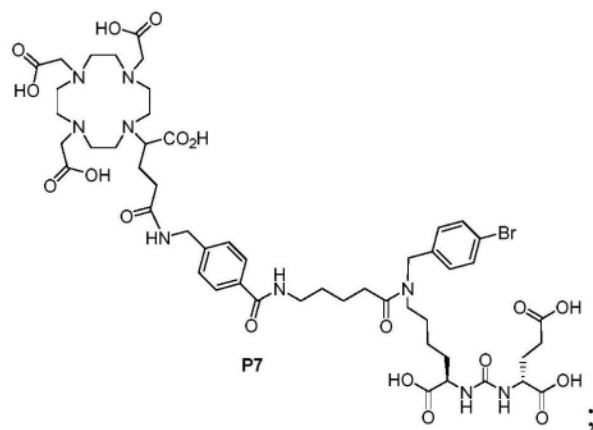
[0040]

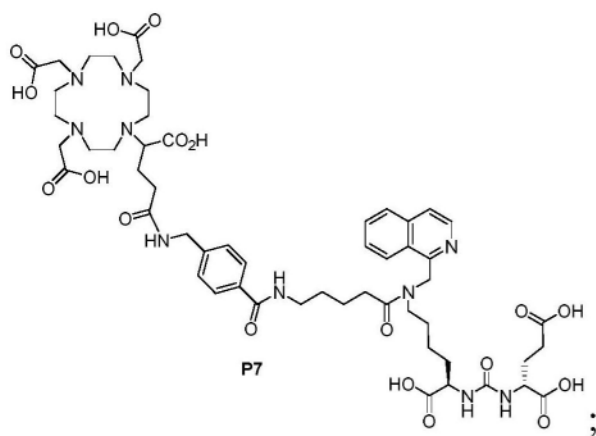




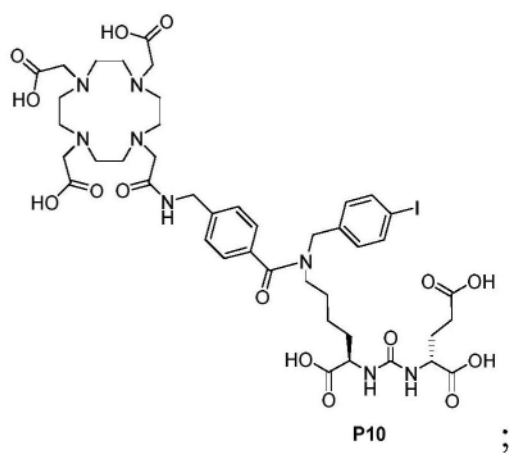
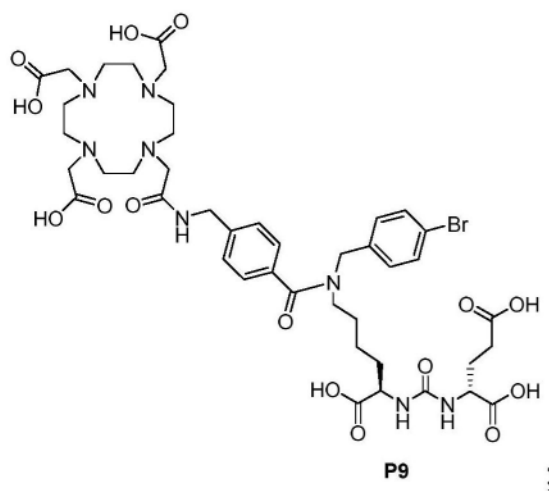
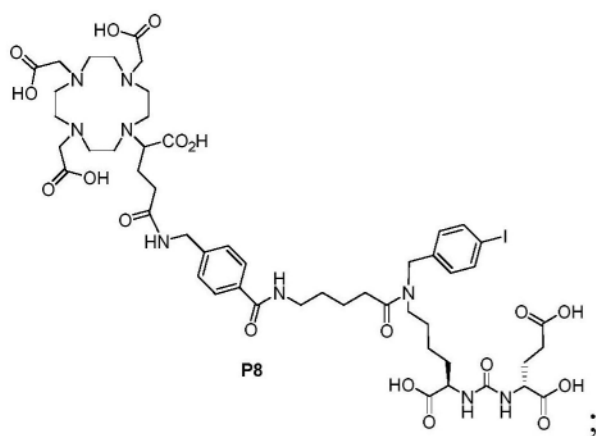


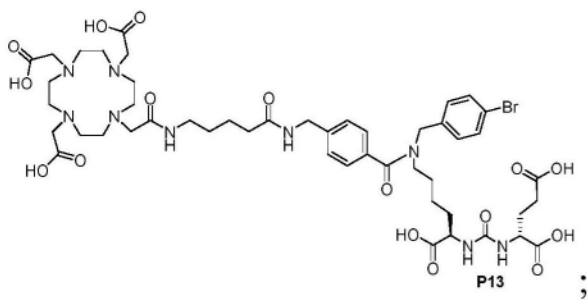
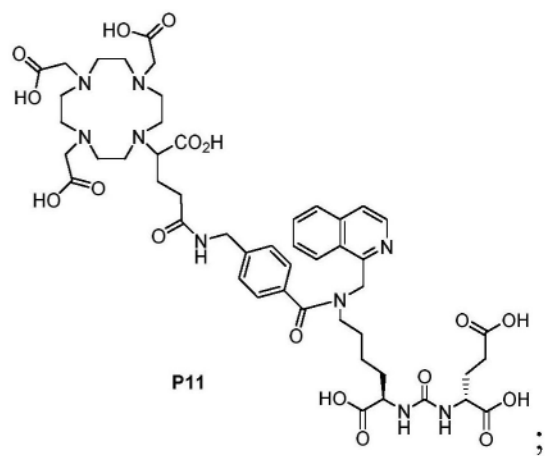
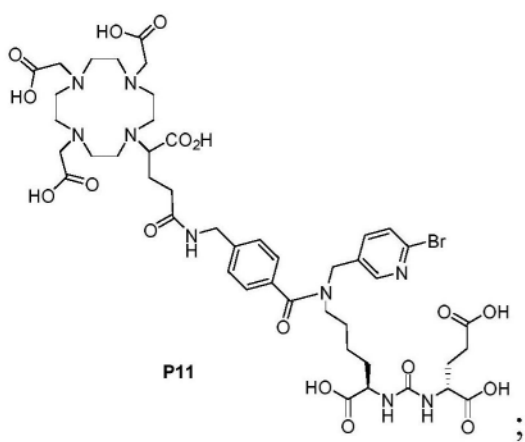
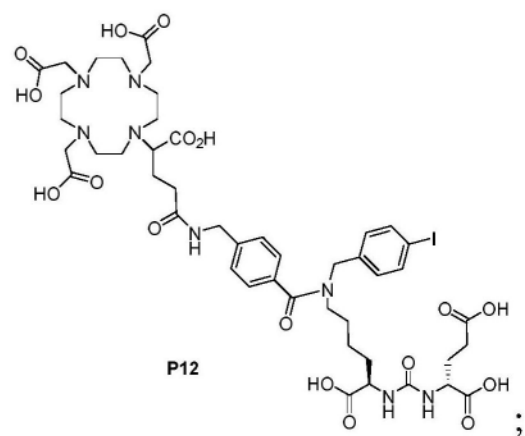
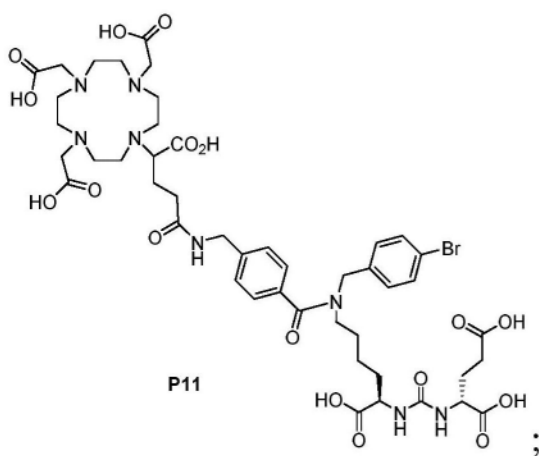
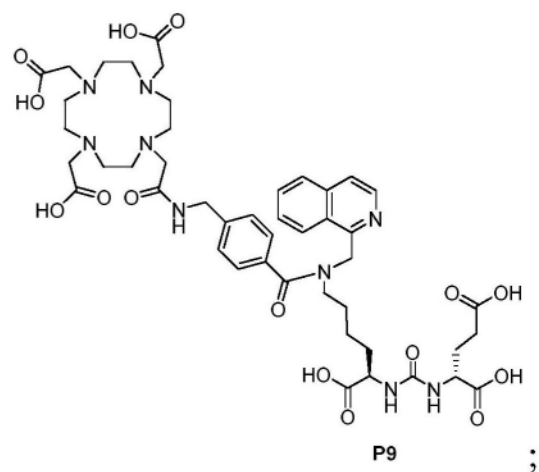
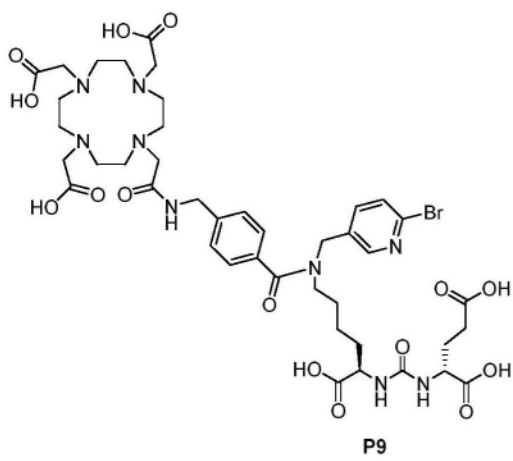
[0042]



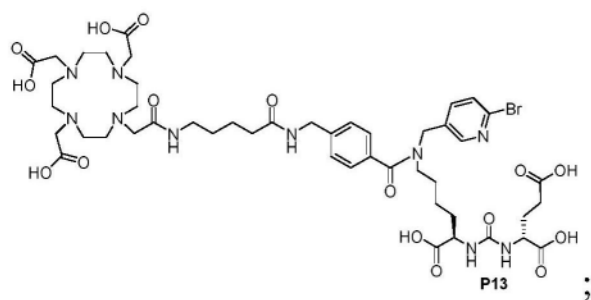
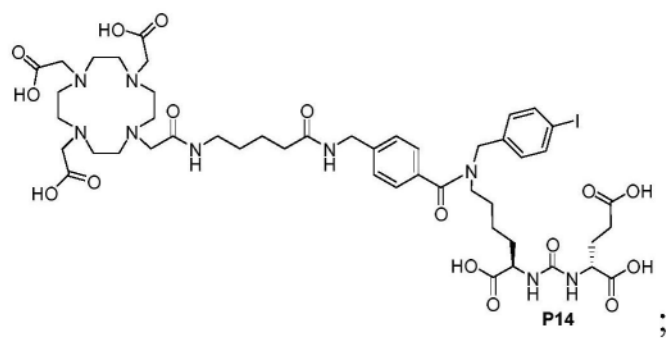


[0043]

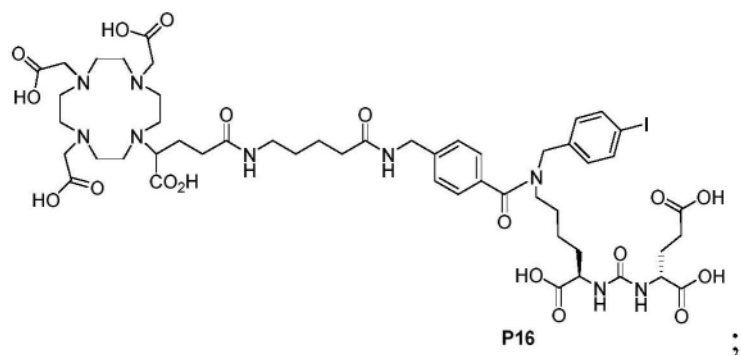
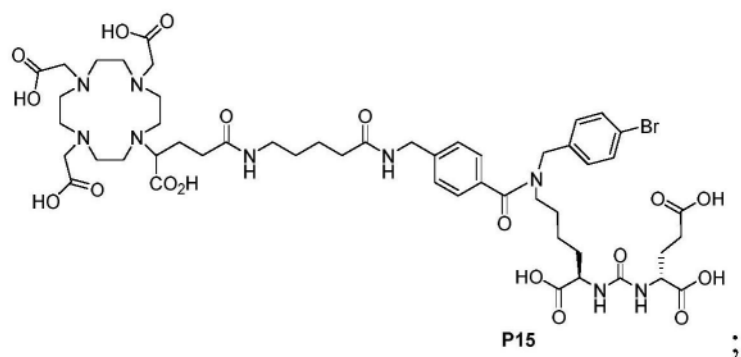
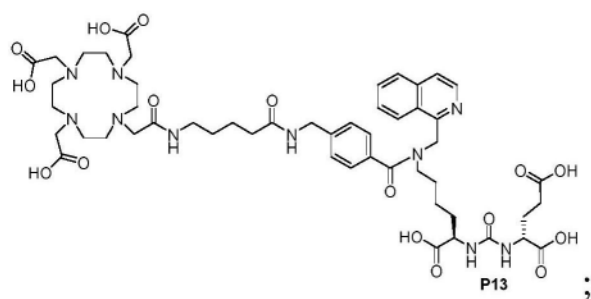


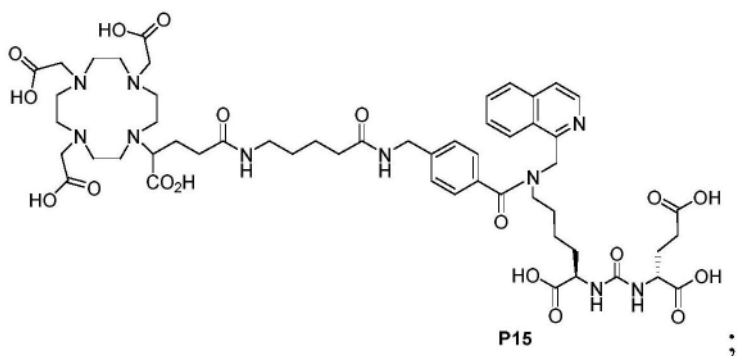
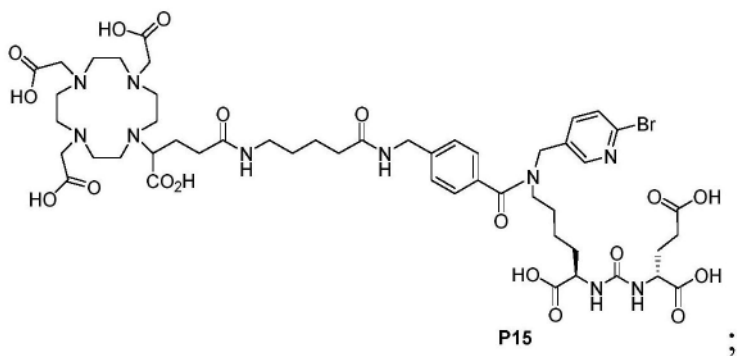


[0044]

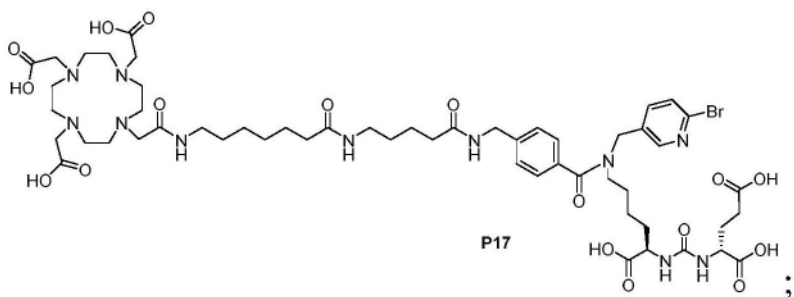
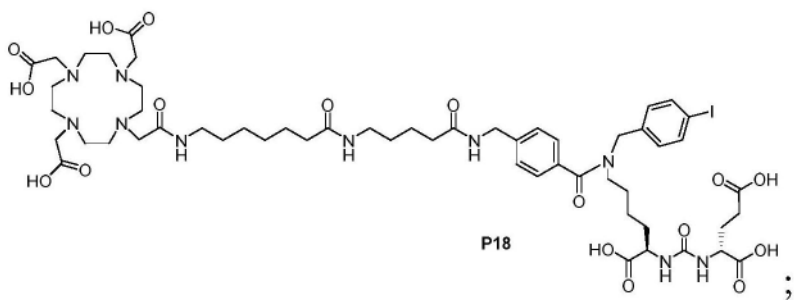
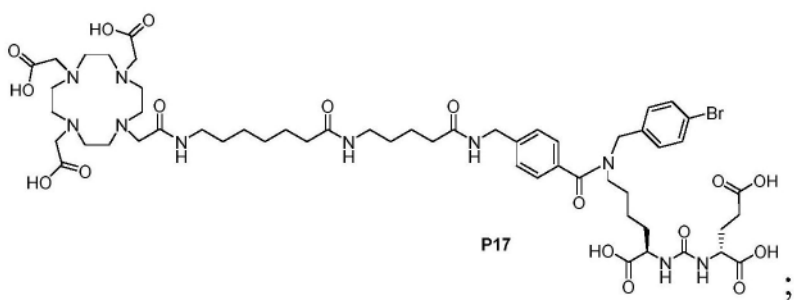


[0045]

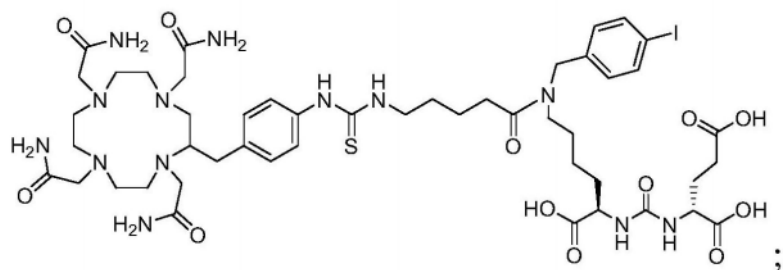
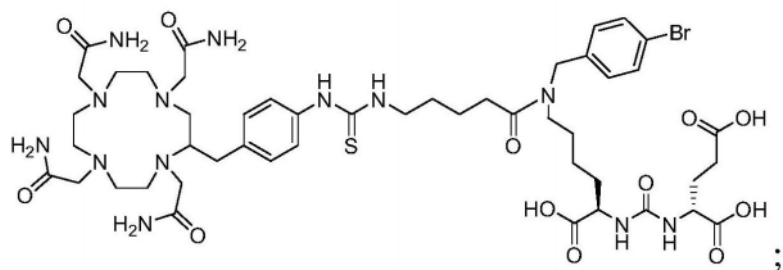
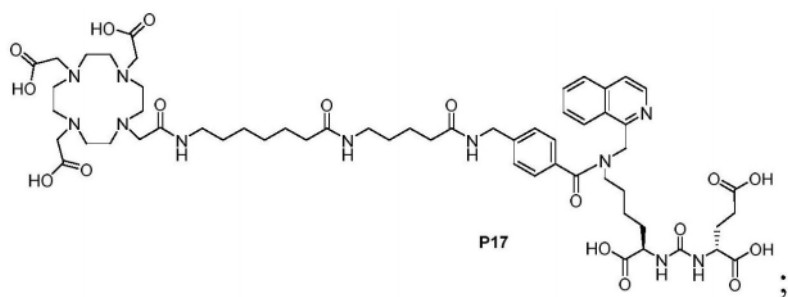




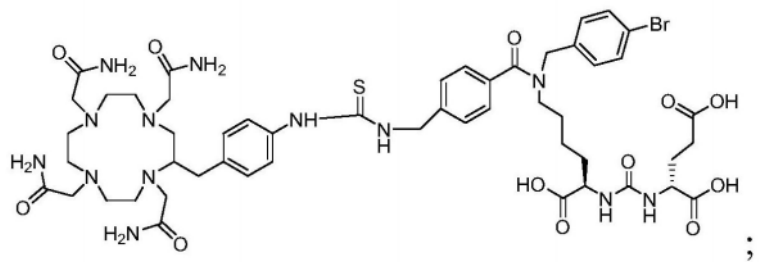
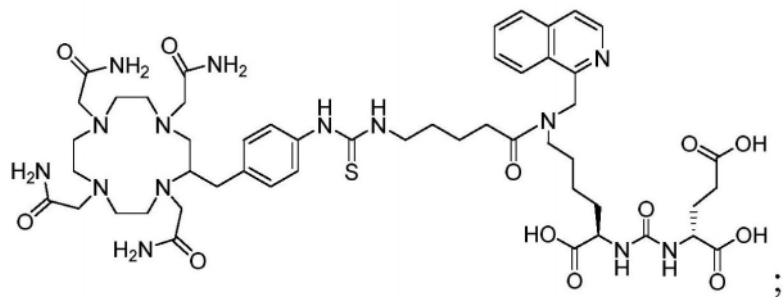
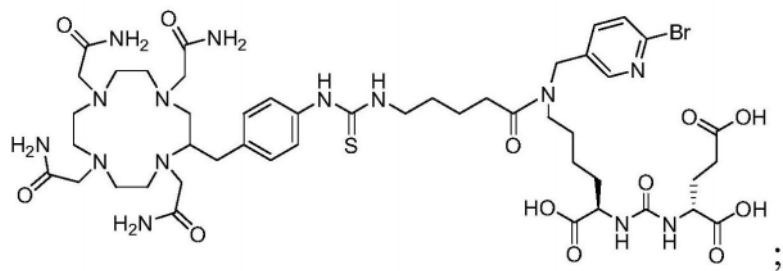
[0046]

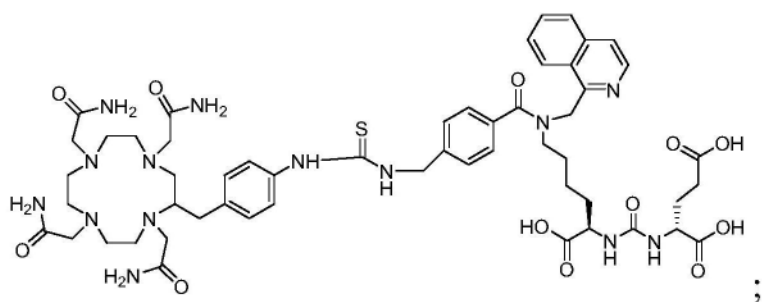
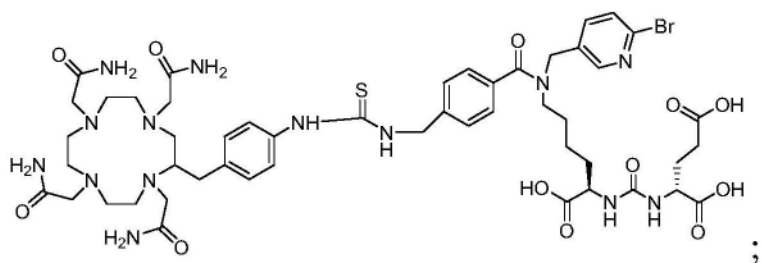
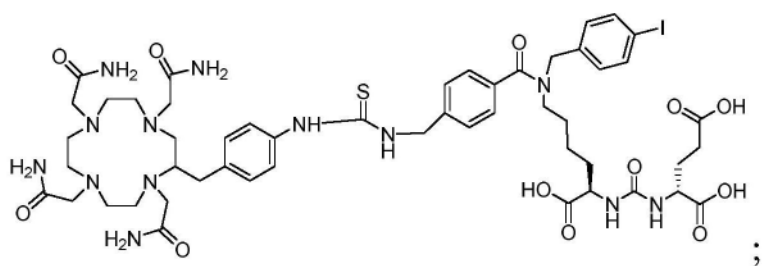




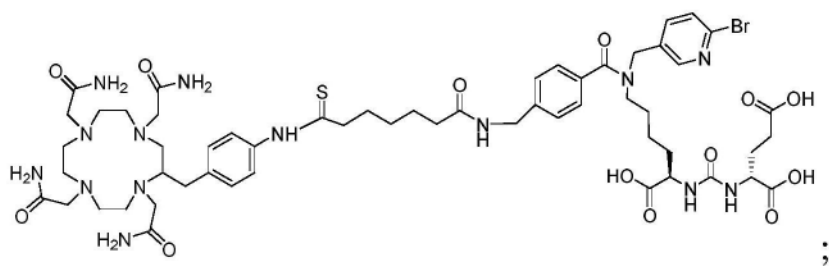
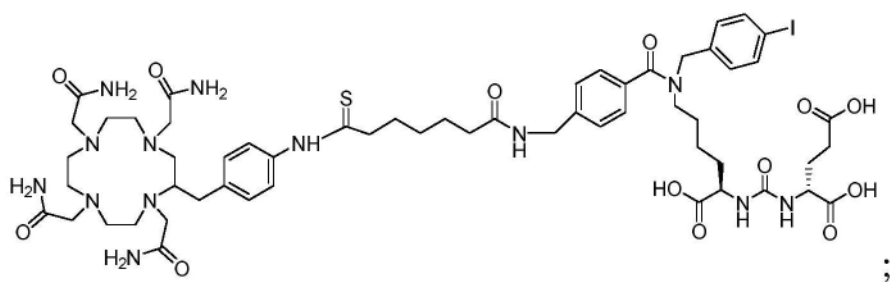
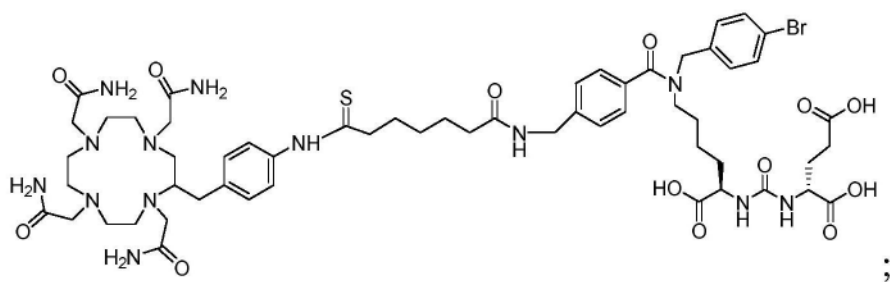


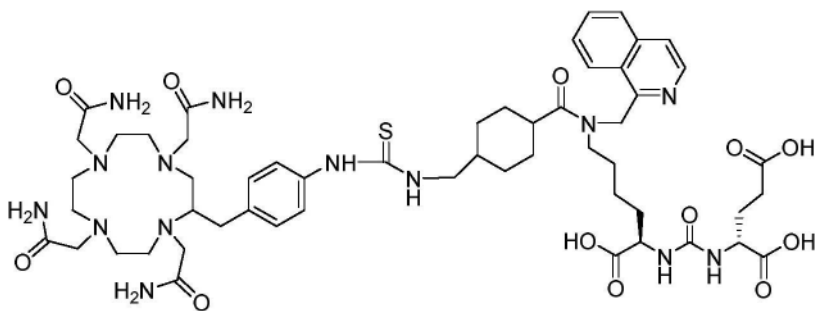
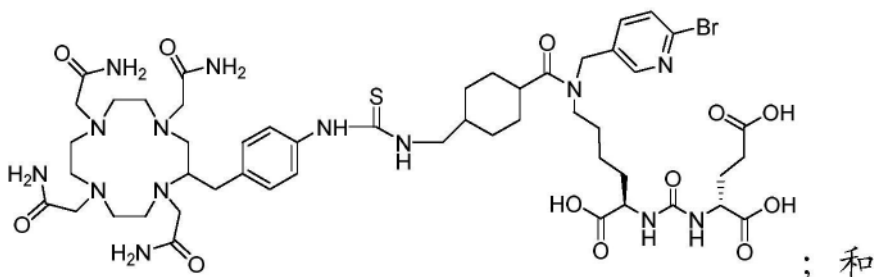
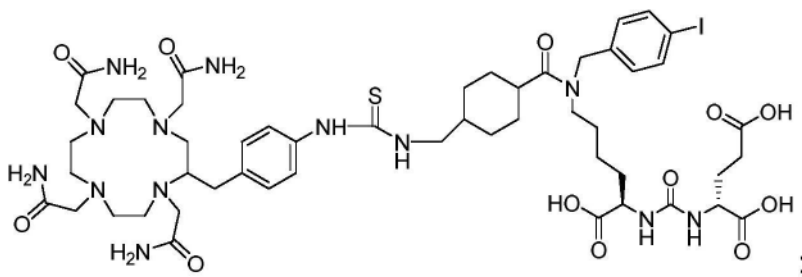
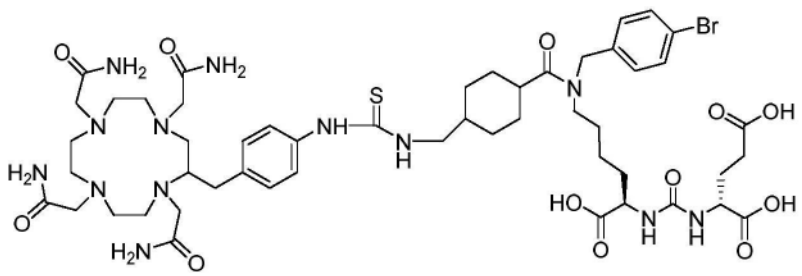
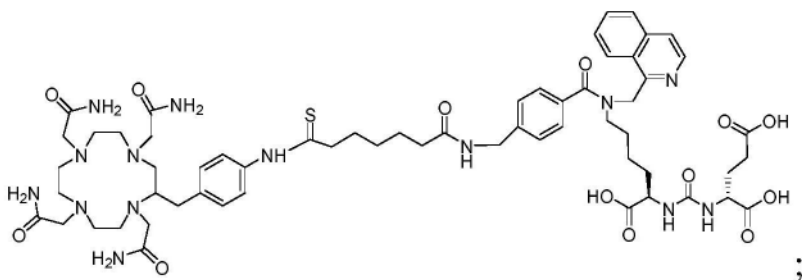
[0047]





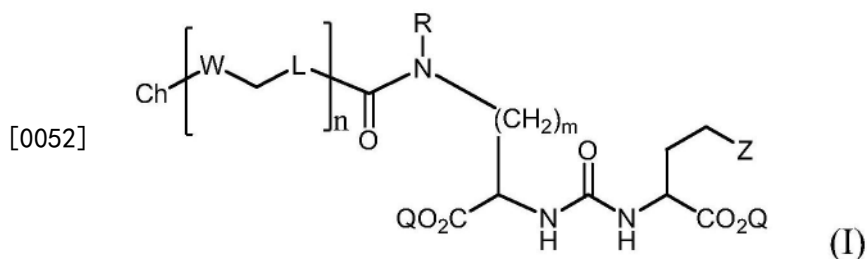
[0048]





[0050] B.使用式(I)的化合物用于治疗一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞的方法

[0051] 在一些实施方案中,目前公开的主题提供了用于治疗一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞的方法,所述方法包括使一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞与有效量的式(I)的化合物接触,式(I)的化合物包括:



[0053] 其中:Z是四唑或CO<sub>2</sub>Q;Q是H或保护基团;m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;R独立地是H或-CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>;R<sup>1</sup>选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组;L是选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基、以及亚芳基组成的组的连接基;W选自由-NR<sup>2</sup>-(C=O)-、-NR<sup>2</sup>-(C=S)-、-(C=O)-NR<sup>2</sup>-、和-(C=S)-NR<sup>2</sup>-组成的组;其中L和W的每次出现可以是相同的或不同的;R<sup>2</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;n是选自由1、2和3组成的组的整数;Ch是螯合剂,其包含适合于放射疗法的放射性金属;及其药学上可接受的盐。

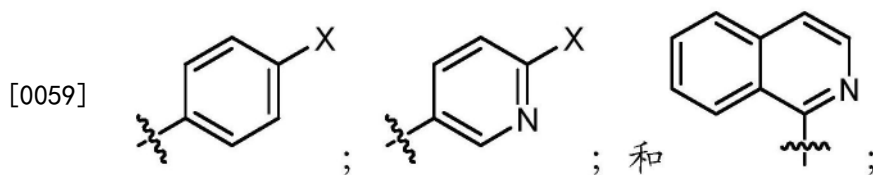
[0054] “接触”意指导致目前公开的主题的包含治疗剂的至少一种化合物物理接触至少一种表达PSMA的肿瘤或细胞的任何动作。接触可以包括使细胞或肿瘤暴露于足以导致至少一种化合物与至少一种细胞或肿瘤接触的量的化合物。该方法可以通过以下体外或离体被实践:通过在受控环境例如培养皿或管中引入,并且优选地混合化合物和细胞或肿瘤。该方法可以在体内被实践,在该情况下接触意指使受试者中的至少一种细胞或肿瘤暴露于目前公开的主题的至少一种化合物,例如经由任何适合的途径将化合物施用至受试者。

[0055] 如本文使用的,术语“治疗”可以包括逆转、减轻、抑制这样的术语适用的疾病、紊乱或状况的进展、防止或降低疾病、紊乱或状况的可能性,或这样的疾病、紊乱或状况的一种或更多种症状或表现。防止指的是导致这样的疾病、紊乱、状况、或症状或表现,或这样的严重程度的恶化不发生。因此,目前公开的化合物可以被预防地施用,以防止或降低疾病、紊乱或状况的发生或复发。

[0056] 通常,活性剂的“有效量”指的是引发期望的生物反应所必需的量。如将由本领域普通技术人员理解的,剂或装置的有效量可以取决于这样的因素如期望的生物学终点、待递送的剂、药物组合物的组成、靶组织及类似物而变化。

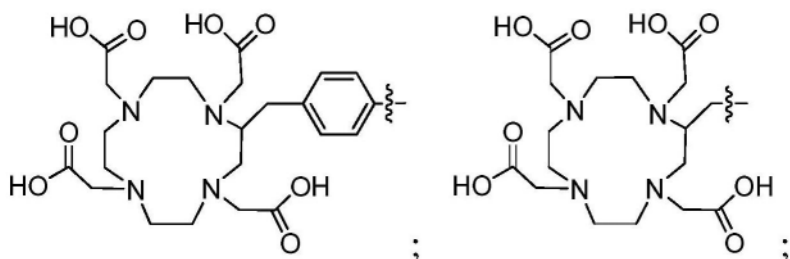
[0057] 术语“组合”以其最广泛的意义使用,并且意指受试者被施用至少两种剂,更特别地,式(I)的化合物和至少一种其他活性剂。更特别地,术语“组合”指的是同时施用两种(或更多种)活性剂用于治疗例如单一的疾病状态。如本文使用的,活性剂可以以单一剂型被组合和施用,可以同时作为单独的剂型被施用,或可以作为在相同或分开的日子交替地或顺序地施用的单独的剂型被施用。在目前公开的主题的一个实施方案中,活性剂以单一剂型被组合和施用。在另一个实施方案中,活性剂以单独的剂型被施用(例如,其中合意的是改变一种剂型的量但不是另一种剂型的量)。单一剂型可以包括用于治疗疾病状态的另外的活性剂。

[0058] 在特定的实施方案中,  $R^1$  选自由以下组成的组:

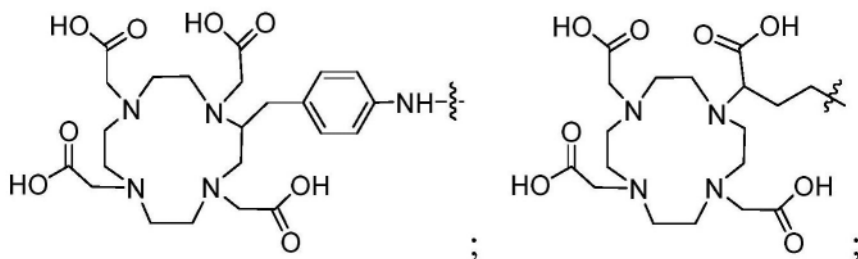


[0060] 其中X独立地是Br或I。

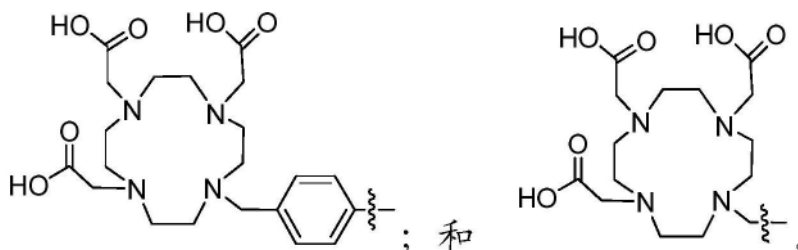
[0061] 在更特定的实施方案中,螯合剂选自由以下组成的组:



[0062]



[0063]

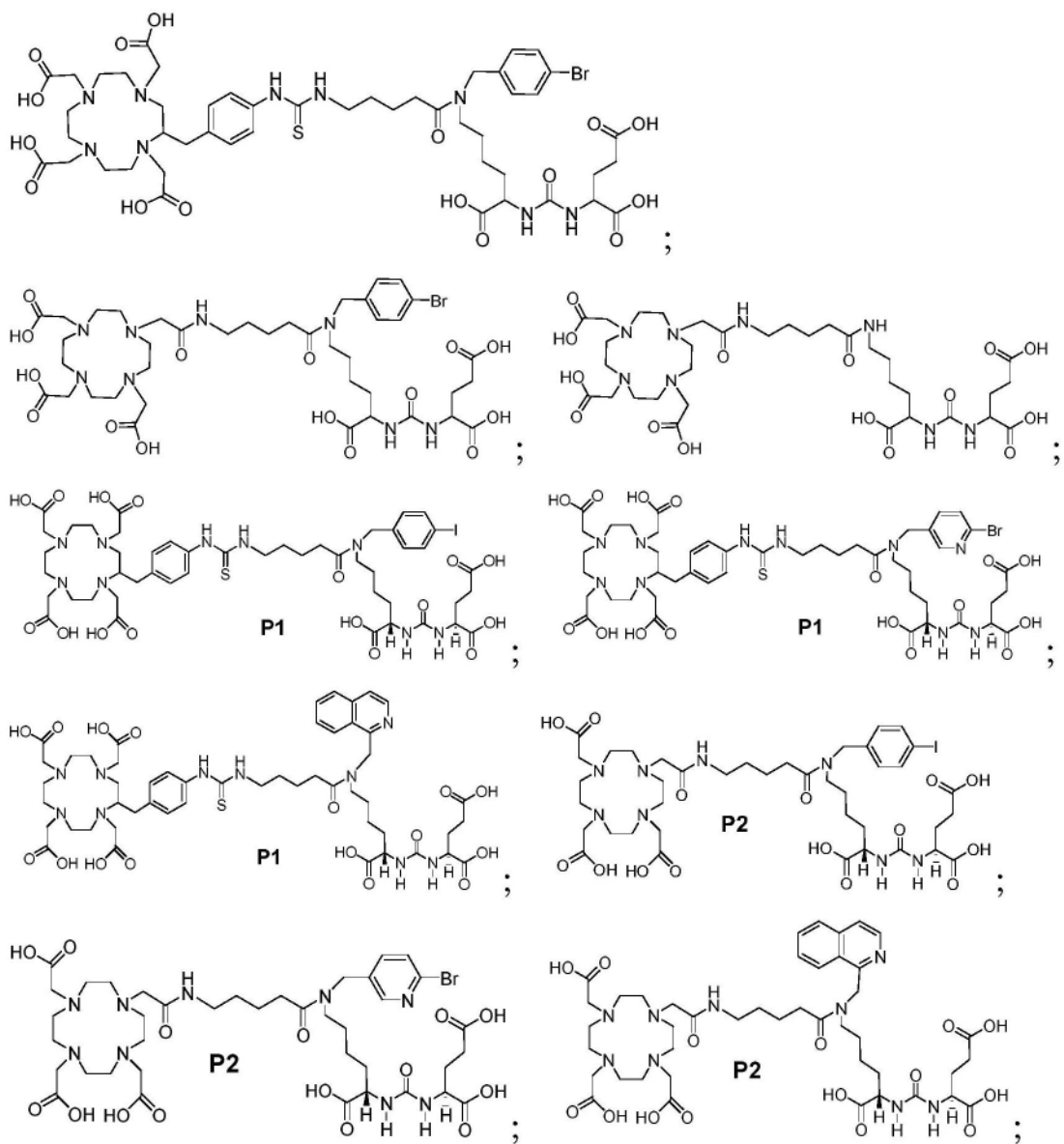


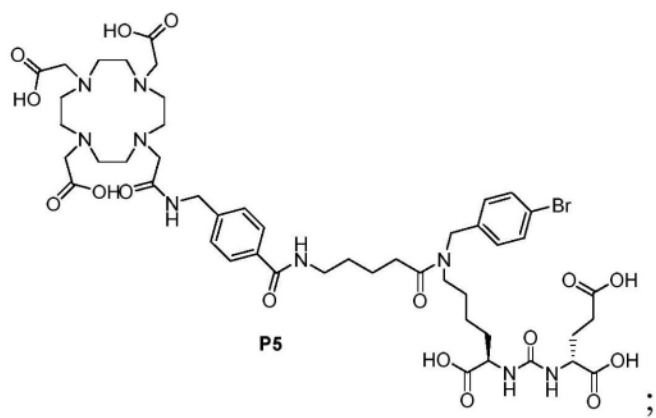
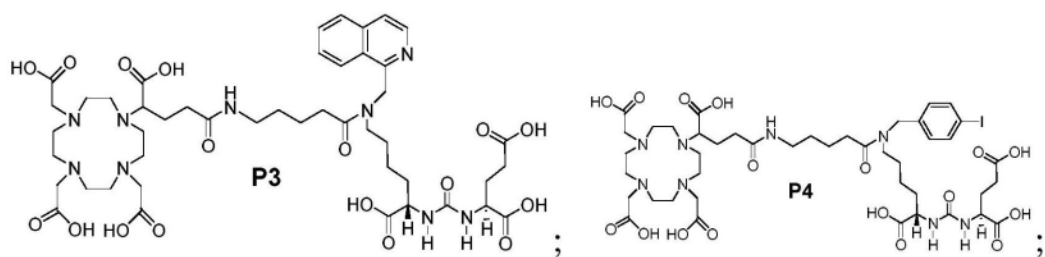
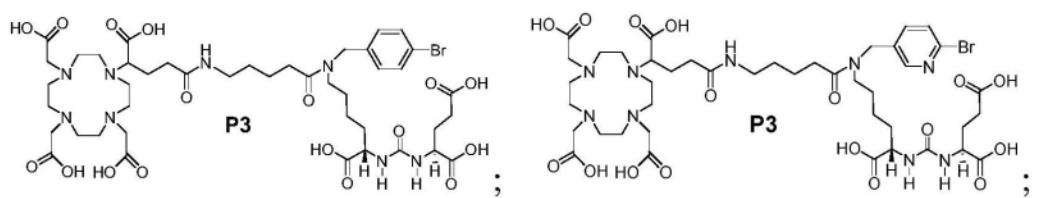
[0064] 在又更特定的实施方案中,适合于放射疗法的放射性金属选自由以下组成的组:

$^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 和 $^{67}\text{Ga}$ 。

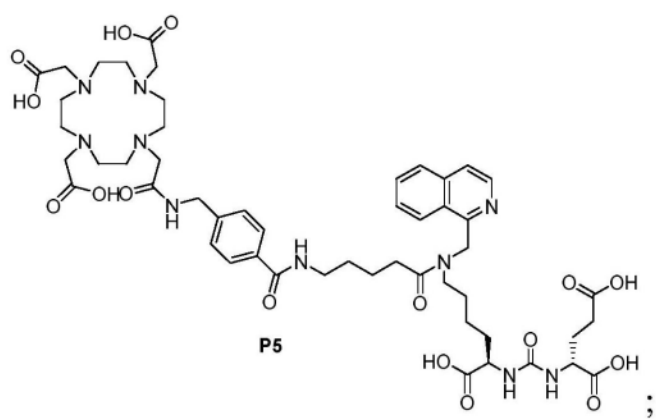
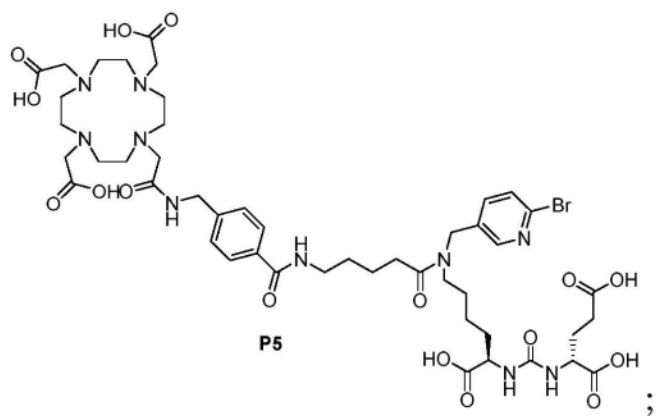
[0065] 在还更特定的实施方案中,式(I)的化合物选自由以下组成的组:

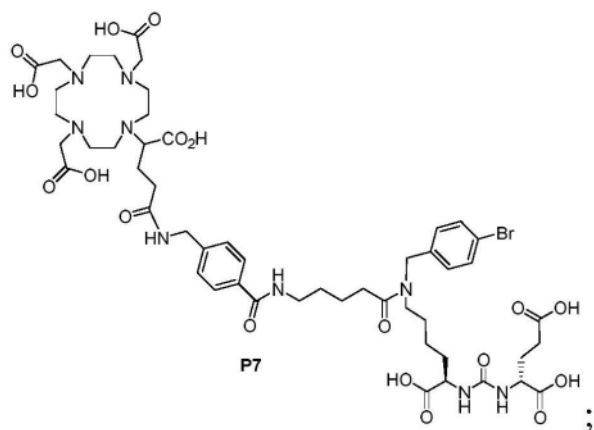
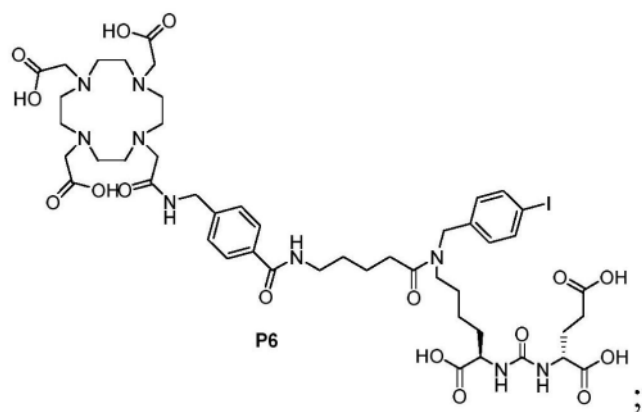
[0066]



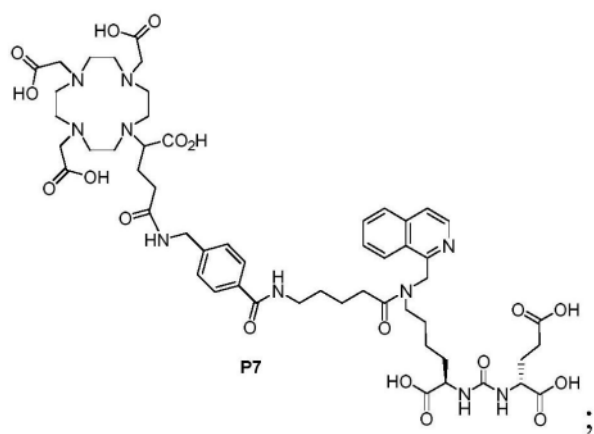
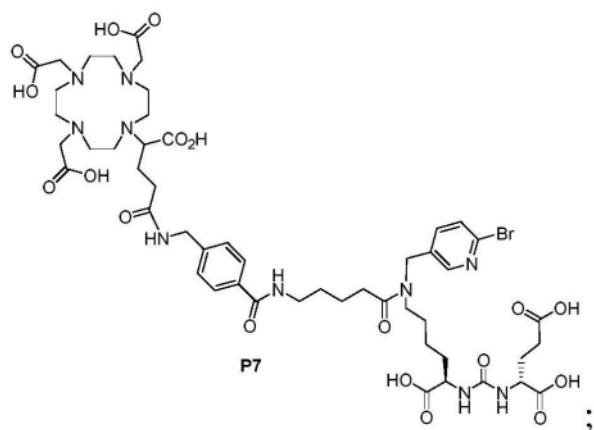


[0067]

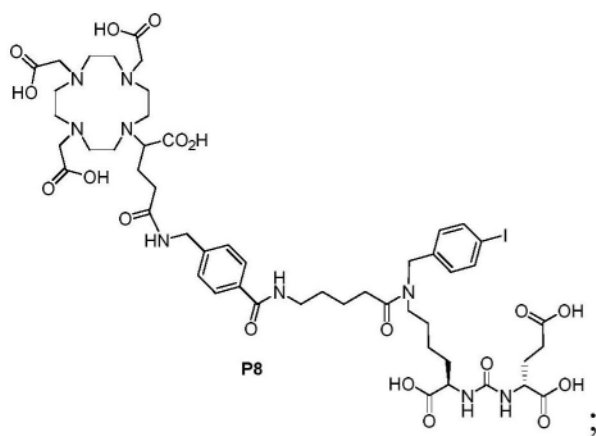




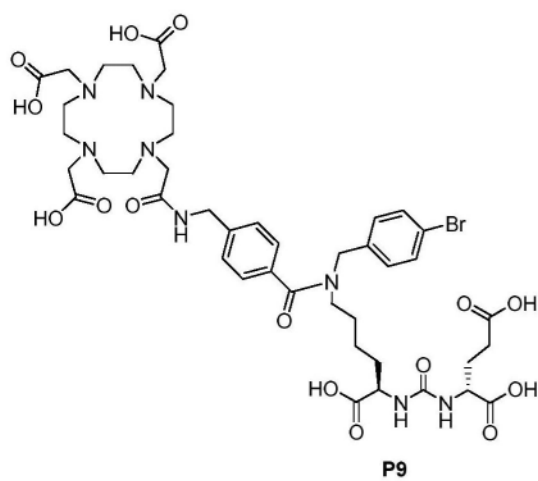
[0068]



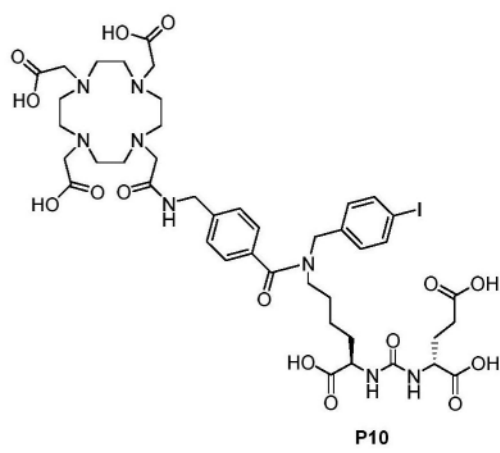




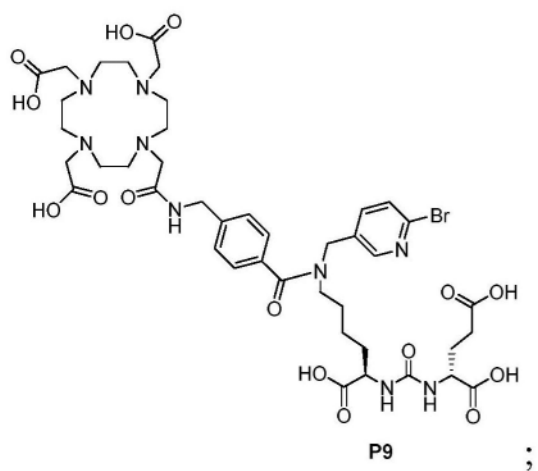
[0069]



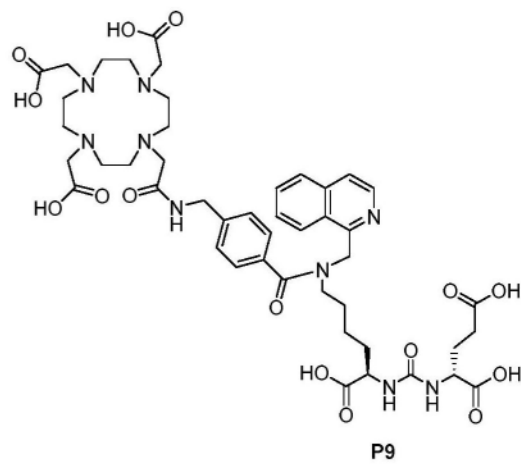
;



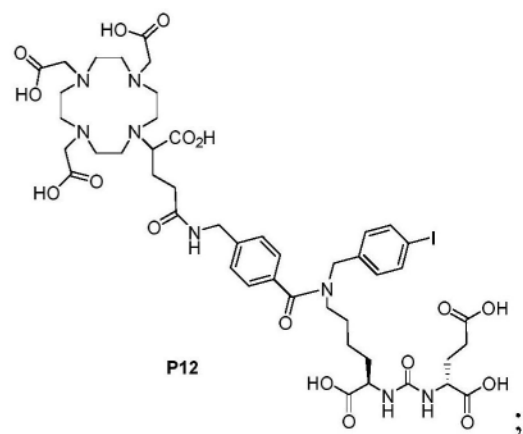
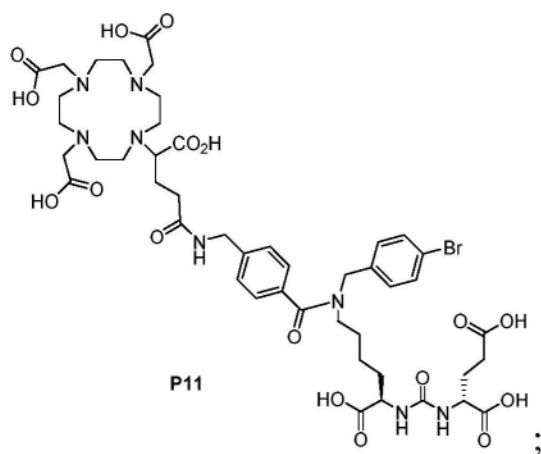
;



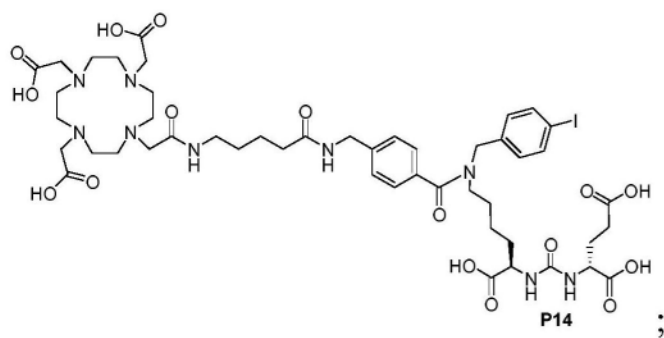
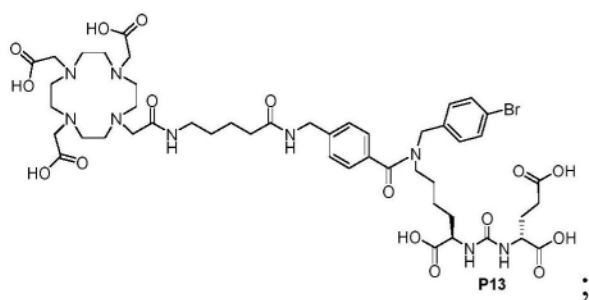
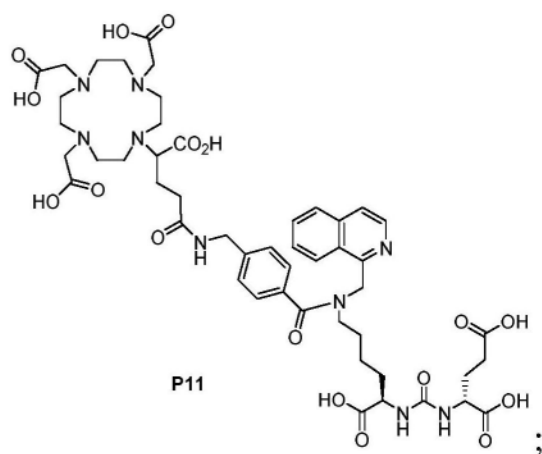
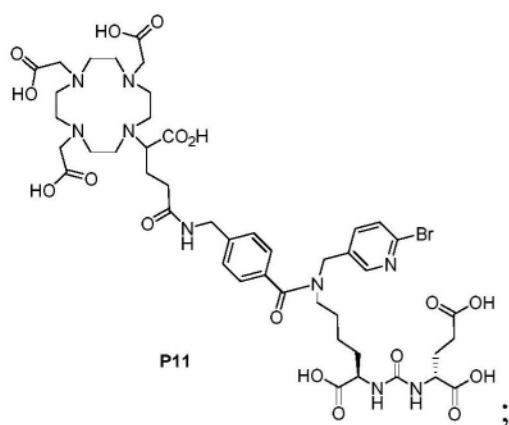
;

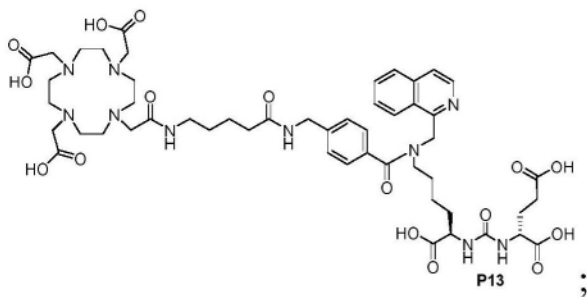
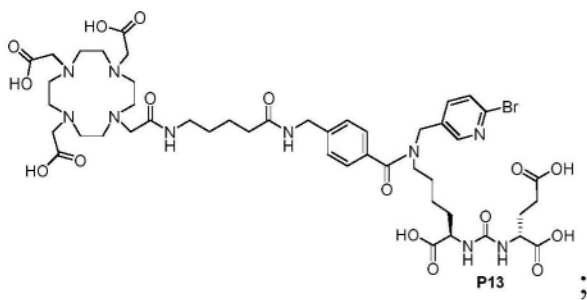


;

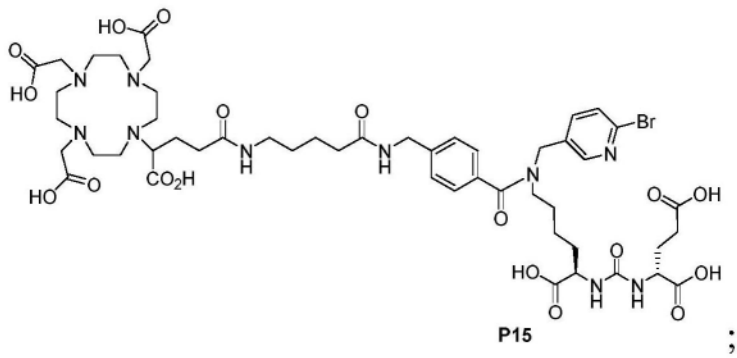
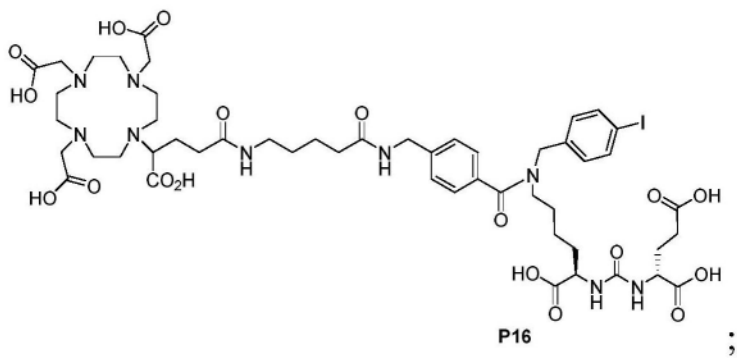
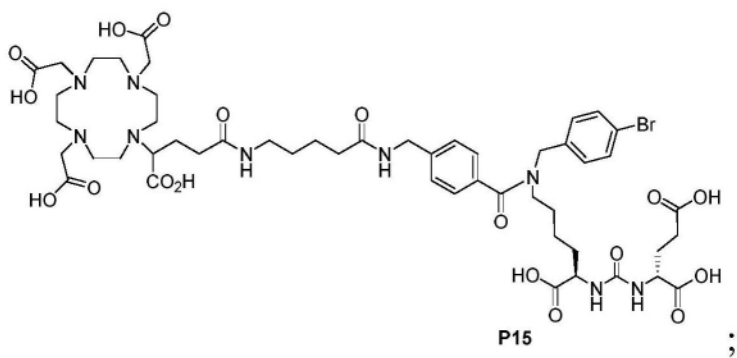


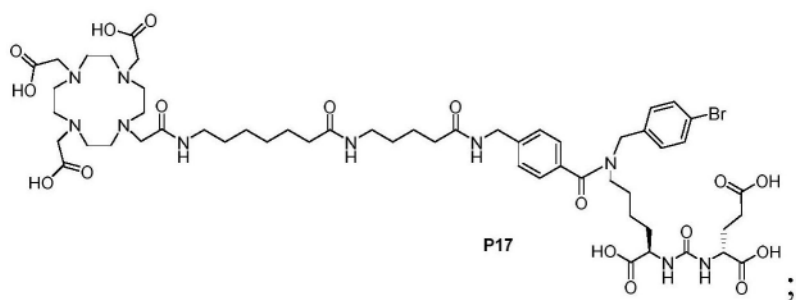
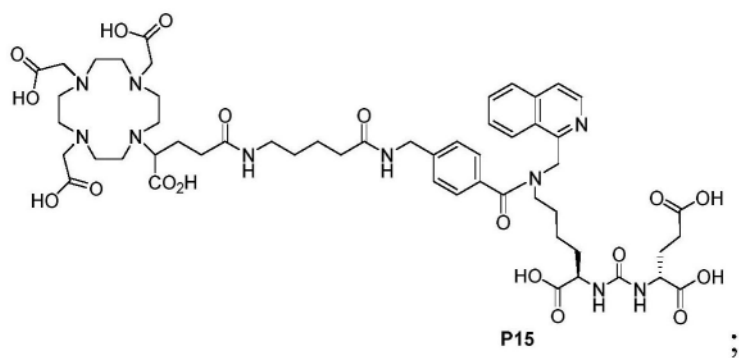
[0070]



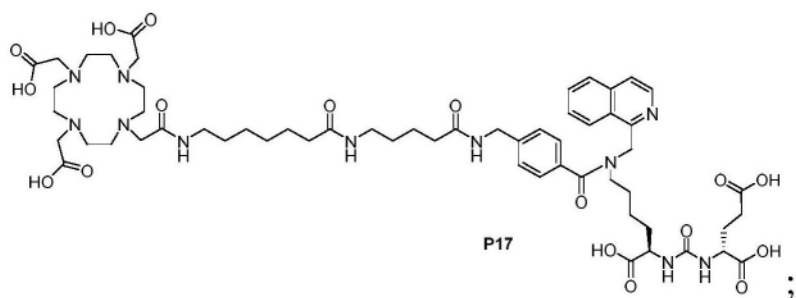
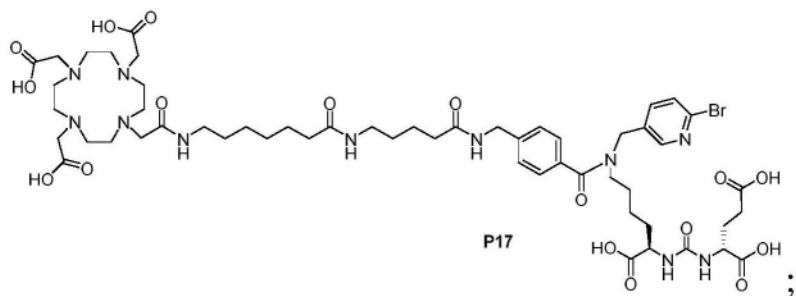
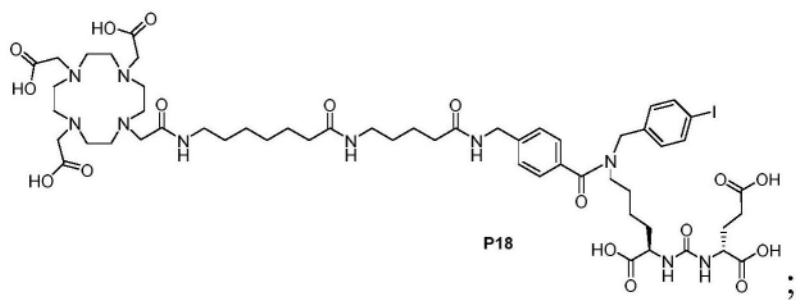


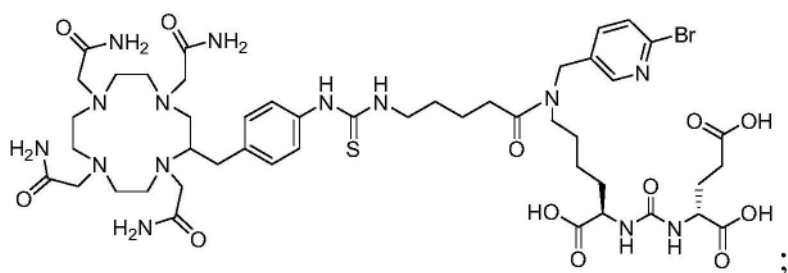
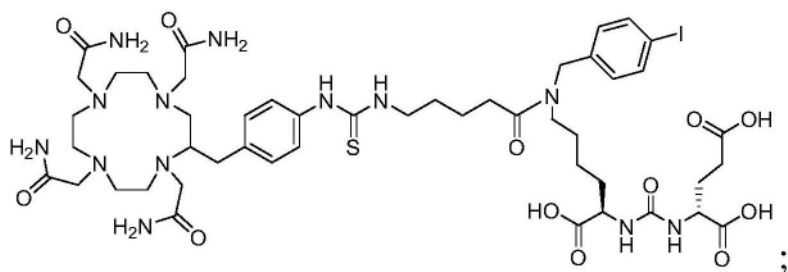
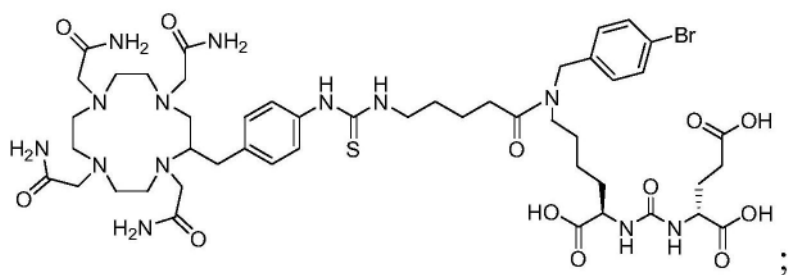
[0071]



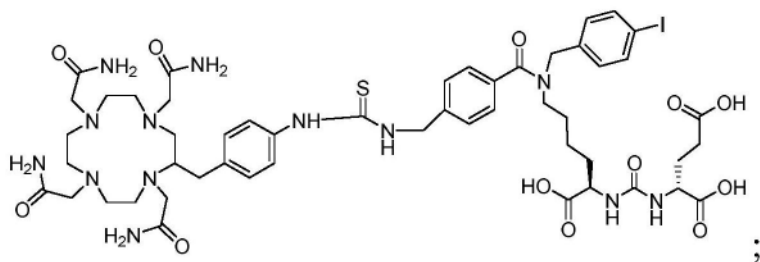
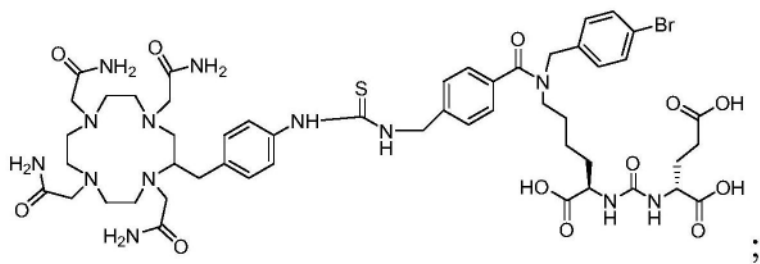
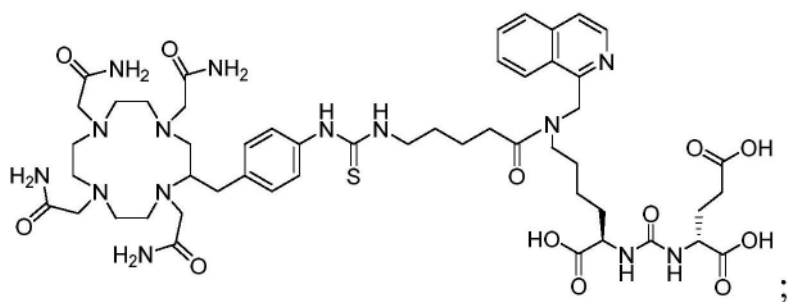


[0072]

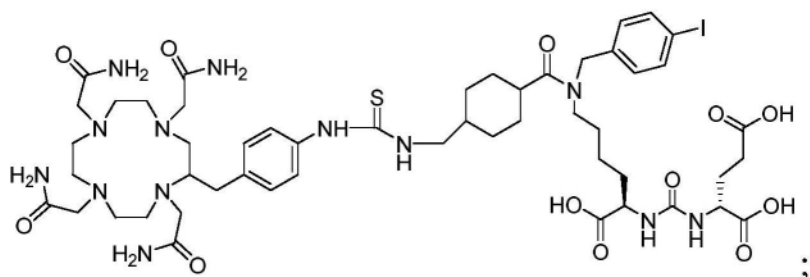
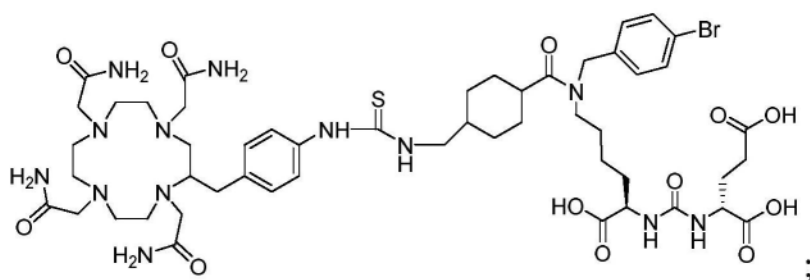




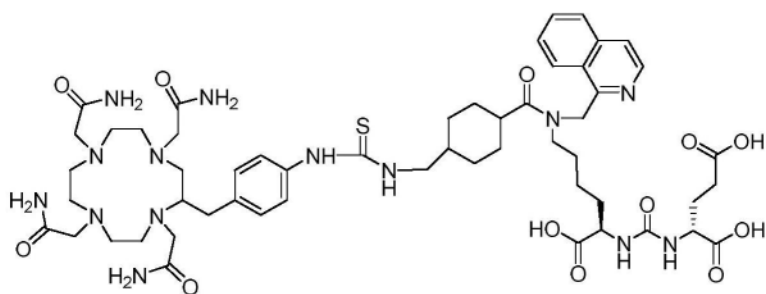
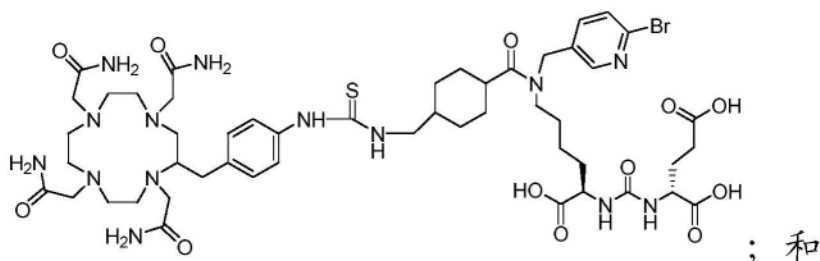
[0073]







[0075]



[0076] 在其他实施方案中,一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞选自由以下组成的组:前列腺肿瘤或细胞、转移的前列腺肿瘤或细胞、肺肿瘤或细胞、肾肿瘤或细胞、成胶质细胞瘤、胰腺肿瘤或细胞、膀胱肿瘤或细胞、肉瘤、黑素瘤、乳腺肿瘤或细胞、结肠肿瘤或细胞、生殖细胞、嗜铬细胞瘤、食管肿瘤或细胞、胃肿瘤或细胞、及其组合。在一些其他实施方案中,一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞是前列腺肿瘤或细胞。

[0077] 在其他实施方案中,一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞是体外、体内或离体的。在又其他实施方案中,一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞存在于受试者中。

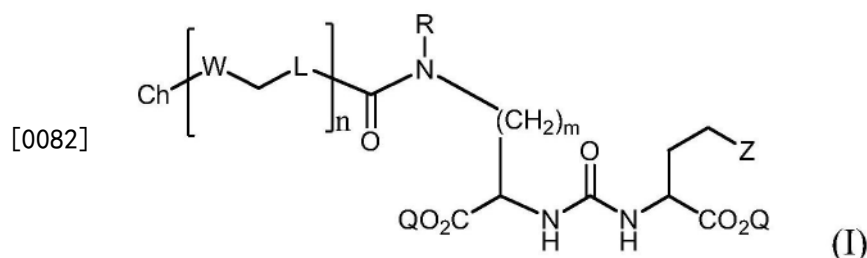
[0078] 通过目前公开的方法在其很多实施方案中治疗的受试者合意地是人类受试者,然而应当理解的是,本文描述的方法关于所有脊椎动物物种是有效的,所有脊椎动物物种意图被包括在术语“受试者”中。因此,“受试者”可以包括用于医学目的,例如用于现存状况或疾病的治疗或用于防止状况或疾病的发作的预防性治疗的人类受试者,或用于医学目的、兽医目的或发育目的的动物(非人类)受试者。适合动物受试者包括哺乳动物,哺乳动物包括但不限于,灵长类动物,例如,人、猴、猿及类似动物;牛科动物,例如,家牛(cattle)、公牛(oxen)及类似动物;绵羊类(ovine),例如,绵羊(sheep)及类似动物;山羊类(caprine),

例如,山羊 (goat) 及类似动物;猪类,例如,猪、肉猪 (hogs) 及类似动物;马科动物,例如,马、驴、斑马及类似动物;猫科动物,包括野生猫和家养猫;犬类,包括狗;兔类动物,包括家兔、野兔及类似动物;和啮齿类动物,包括小鼠、大鼠及类似动物。动物可以是转基因动物。在一些实施方案中,受试者是人类,包括但不限于,胎儿、新生儿、婴儿、少年和成年的受试者。此外,“受试者”可以包括患有或怀疑患有状况或疾病的患者。因此,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换地使用。

[0079] 在又一些其他实施方案中,该方法导致肿瘤生长的抑制。

[0080] C. 使用式 (I) 的化合物用于成像一种或更多种表达PSMA的肿瘤或细胞的方法

[0081] 在其他实施方案中,目前公开的主题提供了用于成像一种或更多种前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 肿瘤或细胞的方法,所述方法包括使有效量的式 (I) 的化合物接触一种或更多种肿瘤或细胞并制作图像,式 (I) 的化合物包括:



[0083] 其中:Z是四唑或CO<sub>2</sub>Q;Q是H或保护基团;m是选自1、2、3、4和5组成的组的整数;R独立地是H或-CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>;R<sup>1</sup>选自被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异噻啉组成的组;L是选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亚环烷基、以及亚芳基组成的组的连接基;W选自-NR<sup>2</sup>-(C=O)-、-NR<sup>2</sup>-(C=S)-、-(C=O)-NR<sup>2</sup>-、和-(C=S)-NR<sup>2</sup>-组成的组;其中L和W的每次出现可以是相同的或不同的;R<sup>2</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;n是选自1、2和3组成的组的整数;Ch是螯合剂,其包含适合于成像的放射性金属;及其药学上可接受的盐。

[0084] D. 试剂盒

[0085] 在又其他实施方案中,目前公开的主题提供了包含式 (I) 的化合物的试剂盒。

[0086] 在某些实施方案中,试剂盒提供了包含药学上可接受的载体和本发明的化合物的包装的药物组合物。在某些实施方案中,包装的药物组合物将包含在与放射性标记的前体组合后产生本发明的化合物所必需的反应前体。由本发明提供的其他的包装的药物组合物还包括标记(indicia),所述标记包括以下中的至少一种:用于由供应的前体制备根据本发明的化合物的使用说明、用于使用组合物来成像表达PSMA的细胞或组织的使用说明、或用于使用组合物来成像患有应激相关的紊乱的患者中的谷氨酸神经传递的使用说明、或用于使用组合物来成像前列腺癌的使用说明。

[0087] E. 药物组合物和施用

[0088] 在另一个方面中,本公开内容提供了药物组合物,所述药物组合物包含单独的式 (I) 的化合物或与一种或更多种另外的治疗剂和药学上可接受的赋形剂混合物组合的式 (I) 的化合物。本领域技术人员将认识到,药物组合物包含上文描述的化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐通常是本领域普通技术人员熟知的,并且包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文描述的化合物上发现的特定的取代基部分。当本公开内容的化合物包含相对酸性的官能团时,碱加成盐(base addition salt)可以通



过使中性形式的这样的化合物与纯的或在适合的惰性溶剂中的或通过离子交换的、足够量的期望的碱接触来获得,从而在离子络合物中的一种碱性抗衡离子(碱)被另一种替代。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基或镁盐、或类似的盐。

[0089] 当本公开内容的化合物包含相对碱性的官能团时,通过使中性形式的这样的化合物与纯的或在适合的惰性溶剂中的或通过离子交换的、足够量的期望的酸接触可以获得酸加成盐(acid addition salt),从而在离子络合物中的一种酸性抗衡离子(酸)被另一种替代。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自以下无机酸的那些:如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸(monohydrogencarbonic)、磷酸、一氢磷酸(monohydrogenphosphoric)、二氢磷酸(dihydrogenphosphoric)、硫酸、一氢硫酸(monohydrogensulfuric)、氢碘酸或亚磷酸及类似物,以及衍生自以下相对无毒的有机酸的盐:如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲基磺酸及类似物。还包括的是氨基酸例如精氨酸及类似物的盐,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及类似物的盐(参见,例如,Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本公开内容的某些特定的化合物包含碱性官能团和酸性官能团两者,其允许化合物被转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0090] 因此,适合于与目前公开的主题使用的药学上可接受的盐包括,例如,但不限于,乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐(carnsylate)、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基氨基苯吡酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐或茶氯酸盐。其他药学上可接受的盐可以在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(第20版)Lippincott,Williams&Wilkins(2000)中找到。

[0091] 在治疗和/或诊断应用中,本公开内容的化合物可以被配制用于多种施用模式,包括全身施用及局部施用或局部施用。技术和制剂通常可以在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(第20版)Lippincott,Williams&Wilkins(2000)中找到。

[0092] 取决于被治疗的具体状况,这样的剂可以被配制为液体剂型或固体剂型并且被全身施用或局部施用。剂可以例如,以如本领域技术人员已知的时间-或持续-缓慢释放形式被递送。用于配制和施用的技术可以在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(第20版)Lippincott,Williams&Wilkins(2000)中找到。适合的途径可以包括口服、含服、通过吸入喷雾、舌下、直肠、经皮、阴道、经粘膜、经鼻或肠施用;肠胃外递送,包括肌肉、皮下、髓内注射、以及鞘内、直接心室内、静脉内、关节内、胸内、滑膜内、肝内、病灶内、颅内、腹腔内、鼻内或眼内注射或其他递送模式。

[0093] 对于注射,本公开内容的剂可以在水溶液中,例如在生理学上兼容的缓冲液例如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液中配制和稀释。对于这样的经粘膜施用,适于待被渗透的屏障的渗透剂用于制剂中。这样的渗透剂通常是本领域已知的。

[0094] 使用药学上可接受的惰性载体以将用于实践本公开内容的本文公开的化合物配制成适合于全身施用的剂量在本公开内容的范围内。在适当选择载体和适合的制造实践的

情况下,本公开内容的组合物,特别地被配制为溶液的那些组合物,可以被肠胃外施用,例如通过静脉注射。化合物可以使用本领域熟知的药学上可接受的载体容易地被配制为适合于口服施用的剂量。这样的载体能够使得本公开内容的化合物被配制为片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液及类似物,用于由待治疗的受试者(例如,患者)口服摄入。

[0095] 对于经鼻或吸入递送,本公开内容的剂还可以通过本领域技术人员已知的方法来配制,并且可以包括,例如,但不限于,增溶、稀释、或分散物质的实例,例如盐水;防腐剂例如苄醇;吸收促进剂;和碳氟化合物。

[0096] 适合于在本公开内容中使用的药物组合物包括其中活性成分以实现其预期的目的有效量被包含的组合物。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力内,尤其是根据本文提供的详细公开内容。通常,根据本公开内容的化合物在宽的剂量范围内是有效的。例如,在治疗成年人中,每天从0.01mg至1000mg、从0.5mg至100mg、从1mg至50mg和每天从5mg至40mg的剂量是可以使用的剂量的实例。非限制性剂量是每天10mg至30mg。确切的剂量将取决于施用的途径、其中化合物被施用的形式、待被治疗的受试者、待被治疗的受试者的体重、化合物的生物利用度,化合物的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)毒性,以及主治医师的偏好和经验。

[0097] 除了活性成分以外,这些药物组合物可以包含含有有助于将活性化合物加工成可以被药学上使用的制品的赋形剂和助剂的适合的药学上可接受的载体。用于口服施用配制的制剂可以呈片剂、糖衣丸、胶囊或溶液的形式。

[0098] 用于口服用途的药物制剂可以通过以下获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨产生的混合物,并且如果期望在添加适合的助剂之后加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。适合的赋形剂是,特别地填充剂例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)。如果期望,可以添加崩解剂,例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

[0099] 糖衣丸芯被设置有适合的涂层。为了此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以被添加至片剂或糖衣丸涂层用于识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0100] 可以口服使用的药物制品包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂,例如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。推入配合胶囊可以包含与填充剂例如乳糖,粘合剂例如淀粉和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁和任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以被溶解或悬浮在适合的液体,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG)中。此外,可以添加稳定剂。

[0101] II. 一般定义

[0102] 尽管本文中采用了特定术语,但它们仅用于一般的和描述性的意义,而非用于限制的目的。除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与由目前描述的主题所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0103] 尽管关于式(I)的化合物的以下术语被认为是本领域普通技术人员充分理解的,但是阐述以下定义以有助于解释目前公开的主题。这些定义意图补充和说明,而非排除在

回顾本公开内容后对本领域普通技术人员将明显的定义。

[0104] 如本文使用的,术语被取代的,不管前面有术语“任选地”或没有,以及取代基,指的是将分子上的一种官能团改变成另一种官能团的能力,如本领域技术人员理解的,条件是所有原子的化合价被保持。当在任何给定的结构中多于一个位置可以被选自指定的基团的多于一个取代基取代时,所述取代基可以在每个位置处是相同的或不同的。取代基还可以被进一步取代(例如,芳基基团取代基可以具有远离它的另外的取代基,例如另外的芳基基团,该另外的芳基基团在一个或多个位置处被进一步取代)。

[0105] 在取代基基团或连接基团通过它们从左至右书写的常规化学式被指定的情况下,它们同样涵盖将由从右至左书写结构得到的化学上相同的取代基,例如 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 等同于 $-\text{OC}(=\text{O})-$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ 等同于 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ ,及类似物。

[0106] 当使用术语“独立地选自”时,提及的取代基(例如,R基团例如基团 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及类似物,或变量,例如“m”和“n”)可以是相同的或不同的。例如, $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 两者可以是取代的烷基,或者 $\text{R}_1$ 可以是氢并且 $\text{R}_2$ 可以是取代的烷基,及类似物。

[0107] 当关于在本文中的取代基的基团被使用时,术语“a(—)”、“an(—)”或“a(n)(—)”意指至少一个。例如,在化合物被“an(—)”烷基或芳基取代的情况下,化合物任选地被至少一个烷基和/或至少一个芳基取代。此外,在部分被R取代基取代的情况下,该基团可以被称为“R-取代的”。在部分是R-取代的情况下,该部分被至少一个R取代基取代并且每个R取代基任选地是不同的。

[0108] 被命名的“R”或基团通常将具有在本领域中被认为对应于具有该名称的基团的结构,除非在本文中另有指定。为了说明的目的,如上文阐述的某些代表性的“R”基团在下文中被定义。

[0109] 本公开内容的化合物的描述受本领域技术人员已知的化学结合的原理的限制。因此,在基团可以被许多取代基中的一个或多个取代的情况下,选择这样的取代以便符合化学结合的原理,并且给出并非固有地不稳定的和/或对于本领域普通技术人员将已知在环境条件,例如水性、中性和若干已知的生理条件下可能不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基经由环杂原子依照本领域技术人员已知的化学结合的原理被附接至分子的剩余部分,从而避免固有地不稳定的化合物。

[0110] 除非另有明确地定义,否则如本文使用的“取代基基团”包括在本文中定义的选自以下部分中的一种或更多种的官能团。

[0111] 如本文使用的,术语烃(hydrocarbon)指的是包含氢和碳的任何化学基团。烃可以是取代的或未被取代的。如本领域技术人员将已知的,在进行任何取代时必须满足所有化合价。烃可以是不饱和的、饱和的、支链的、无支链的、环状的、多环的或杂环的。说明性的烃还在本文下文中被定义并且包括,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、烯丙基、乙烯基、正丁基、叔丁基、乙炔基、环己基、及类似物。

[0112] 除非另有陈述,否则术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指直链的(即,无支链的)或支链的、无环的或环状的烃基团或其组合,其可以是完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的并且可以包括二价基团和多价基团,具有指定的碳原子的数目(即, $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 意指一个至十个碳,包括1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个和10个碳)。在特定的实施方案中,术语“烷基”指的是 $\text{C}_{1-20}$ (包括 $\text{C}_1$ 和 $\text{C}_{20}$ ),包括1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8

个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、和20个碳原子的线性(即,“直链”)、支链的或环状的、饱和的或至少部分不饱和的且在一些情况下完全不饱和的(即,烯基和炔基)烃基团,所述烃基团通过去除单个氢原子衍生自包含1个和20个碳原子之间的烃部分。

[0113] 代表性的饱和烃基团包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一烷基、十二烷基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基、及其同系物和异构体。

[0114] “支链的”指的是其中低级烷基基团,例如甲基、乙基或丙基被附接至线性烷基链的烷基基团。“低级烷基”指的是具有1个至约8个碳原子,例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子的烷基基团(即,  $C_{1-8}$  烷基)。“高级烷基”指的是具有约10个至约20个碳原子,例如,10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个碳原子的烷基基团。在某些实施方案中,“烷基”特别地指的是  $C_{1-8}$  直链烷基。在其他实施方案中,“烷基”特别地指的是  $C_{1-8}$  支链烷基。

[0115] 烷基基团可以任选地被一个或更多个烷基基团取代基取代(“被取代的烷基”),所述烷基基团取代基可以是相同的或不同的。术语“烷基基团取代基”包括但不限于烷基、被取代的烷基、卤代、芳基氨基、酰基、羟基、芳氧基、烷氧基、烷基硫代、芳基硫代、芳基烷基氧基、芳基烷基硫代、羧基、烷氧基羰基、氧代和环烷基。可以沿着烷基链任选地插入一个或更多个氧、硫、或被取代的或未被取代的氮原子,其中氮取代基是氢、低级烷基(在本文中也称为“烷基氨基烷基”)、或芳基。

[0116] 因此,如本文使用的,术语“被取代的烷基”包括如本文定义的烷基基团,其中烷基基团的一个或更多个原子或官能团被另一个原子或官能团替代,所述另一个原子或官能团包括例如,烷基、被取代的烷基、卤素、芳基、被取代的芳基、烷氧基、羟基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫酸酯基(sulfate)和巯基。

[0117] 除非另有陈述,否则术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合意指由至少一个碳原子和至少一个杂原子组成的、稳定的直链的或支链的、或环状烃基团、或其组合,所述至少一个杂原子选自由O、N、P、Si和S组成的组,并且其中氮原子、磷原子和硫原子可以任选地被氧化并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N、P和S和Si可以被放置在杂烷基基团的任何内部位置或者被放置在其中烷基基团被附接至分子的剩余部分处的位置。实例包括但不限于  $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、和  $-CN$ 。多达两个或三个杂原子可以是连续的,诸如例如,  $-CH_2-NH-OCH_3$  和  $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。

[0118] 如上文描述的,如本文使用的杂烷基基团包括通过杂原子被附接至分子的剩余部分的那些基团,例如  $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、和/或  $-S(O)_2R'$ 。在叙述“杂烷基”,随后叙述具体的杂烷基基团(例如  $-NR'R''$  或类似物)的情况下,将理解,术语杂烷基和  $-NR'R''$  不是冗余的或相互排斥的。而是,叙述具体的杂烷基基团以增加清楚性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除具体的杂烷基基团,例如  $-NR'R''$  或类似物。

[0119] “环状的”和“环烷基”指的是约3个至约10个碳原子,例如,3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、或10个碳原子的非芳香族单环环体系或多环环体系。环烷基基团可以任选地是部

分不饱和的。环烷基基团还可以任选地被如本文定义的烷基基团取代基、氧代和/或亚烷基取代。可以沿着环状烷基链任选地插入一个或更多个氧、硫、或被取代的或未被取代的氮原子,其中氮取代基是氢、未被取代的烷基、被取代的烷基、芳基或被取代的芳基,由此提供杂环基团。代表性的单环环烷基环包括环戊基、环己基和环庚基。多环环烷基环包括金刚烷基、八氢萘基、十氢萘、樟脑、苝烷和正金刚烷基、以及稠合的环体系,例如二氢萘和四氢萘,及类似物。

[0120] 如本文使用的术语“环烷基烷基”指的是如上文定义的环境烷基基团,其通过也如上文定义的烷基基团被附接至母体分子部分。环烷基烷基基团的实例包括环丙基甲基和环戊基乙基。

[0121] 术语“环杂烷基”或“杂环烷基”指的是包括一个或更多个杂原子的非芳香族环体系、不饱和的或部分不饱和的环体系,例如3元至10元被取代的或未被取代的环烷基环体系,并且任选地可以包括一个或更多个双键,所述杂原子可以是相同的或不同的并且选自氮(N)、氧(O)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)组成的组。

[0122] 环杂烷基环可以任选地被稠合至或以其他方式被附接至其他环杂烷基环和/或非芳香族烃环。杂环状环包括具有从1个至3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的那些环,其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。在某些实施方案中,术语杂环指的是非芳香族5元环、6元环或7元环或多环基团,其中至少一个环原子是选自O、S和N的杂原子(其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化),包括,但不限于,双环基团或三环基团,包括具有在一个和三个之间独立地选自氧、硫和氮的杂原子的稠合的六元环,其中(i)每个5元环具有0个至2个双键,每个6元环具有0个至2个双键,并且每个7元环具有0个至3个双键,(ii)氮和硫杂原子可以任选地被氧化,(iii)氮杂原子可以任选地被季铵化,以及(iv)任何上文的杂环状环可以被稠合至芳基环或杂芳基环。代表性的环杂烷基环体系包括,但不限于吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌啉基、二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、硫代吗啉基、噻二嗪基、四氢呋喃基、及类似物。

[0123] 除非另有陈述,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其他术语组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。此外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环被附接至分子的剩余部分处的位置。环烷基的实例包括,但不限于,环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、及类似物。杂环烷基的实例包括,但不限于,1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、及类似物。术语“亚环烷基”和“杂亚环烷基”分别指的是环烷基和杂环烷基的二价衍生物。

[0124] 不饱和的烷基基团是具有一个或更多个双键或三键的烷基基团。不饱和的烷基基团的实例包括,但不限于,乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基、以及更高级的同系物和异构体。限于烃基团的烷基基团被称为“同烷基(homoalkyl)”。

[0125] 更特别地,如本文使用的术语“烯基”指的是通过去除单个氢分子具有至少一个碳-碳双键的衍生自 $C_{1-20}$ (包括 $C_1$ 和 $C_{20}$ )的直链或支链烃部分的单价基团。烯基基团包括,例如,乙烯基(即,乙烯基(vinyl))、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、戊烯基、己烯基、辛烯基、丙二烯基和丁二烯基。

[0126] 如本文使用的术语“环烯基”指的是包含至少一个碳-碳双键的环状烃。环烯基基团的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯、环己烯基、1,3-环己二烯、环庚烯基、环庚三烯基和环辛烯基。

[0127] 如本文使用的术语“炔基”指的是包含至少一个碳-碳三键的衍生自指定的碳原子数目的直链或支链的 $C_{1-20}$ 烃的单价基团。“炔基”的实例包括乙炔基基团、2-丙炔基(炔丙基)基团、1-丙炔基基团、戊炔基基团、己炔基基团、和庚炔基基团、及类似物。

[0128] 术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分指的是衍生自具有从1个至约20个碳原子的烷基基团的直链或支链的二价脂肪族烃基团,所述从1个至约20个碳原子例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19或20个碳原子。亚烷基基团可以是直链的、支链的或环状的。亚烷基基团还可以任选地是不饱和的和/或被一个或多个“烷基基团取代基”取代。可以沿着亚烷基基团任选地插入一个或多个氧、硫或被取代的或未被取代的氮原子(在本文中也称为“烷基氨基烷基”),其中氮取代基是如先前描述的烷基。示例性的亚烷基基团包括亚甲基( $-CH_2-$ );乙烯( $-CH_2-CH_2-$ );丙烯( $-(CH_2)_3-$ );亚环己基( $-C_6H_{10}-$ ); $-CH=CH-CH=CH-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;  $-CH_2CH=CHCH_2-$ ;  $-CH_2C\equiv CCH_2-$ ;  $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ ;  $-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$ ,其中q和r中的每个独立地是从0至约20的整数,例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20,并且R是氢或低级烷基;亚甲基二氧基( $-O-CH_2-O-$ );和亚乙基二氧基( $-O-(CH_2)_2-O-$ )。亚烷基基团可以具有约2个至约3个碳原子并且还可以具有6个-20个碳。典型地,烷基(或亚烷基)基团将具有从1个至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团是本公开内容的一些实施方案。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基基团或亚烷基基团,通常具有8个或更少的碳原子。

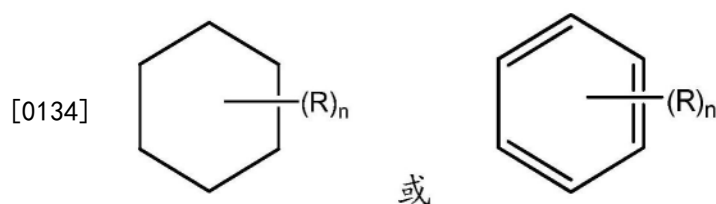
[0129] 术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团,作为例示,但不限于, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 和 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 。对于杂亚烷基基团,杂原子还可以占据链末端的任一个或两个(例如,亚烷基氧代、亚烷基二氧代、亚烷基氨基、亚烷基二氨基、及类似物)。还另外地,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团的定向不暗示在其中连接基团的式被书写的方向。例如,式 $-C(O)OR'$ 表示 $-C(O)OR'$ 和 $-R'OC(O)-$ 两者。

[0130] 除非另有陈述,否则术语“芳基”意指,可以是单环或被稠合在一起或共价地连接的多个环(例如从1个至3个环)的芳香族烃取代基。术语“杂芳基”指的是包含从1个至4个选自N、O和S的杂原子(在多个环的情况下在每个单独的环中)的芳基基团(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂芳基基团可以通过碳或杂原子被附接至分子的剩余部分。芳基基团和杂芳基基团的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。用于上文提到的芳基和杂芳基环体系中的每个的取代基选自下文描述的可接受的取代基的组。术语“亚芳基”和“杂亚芳基”分别指的是芳基和杂芳基的二价形式。

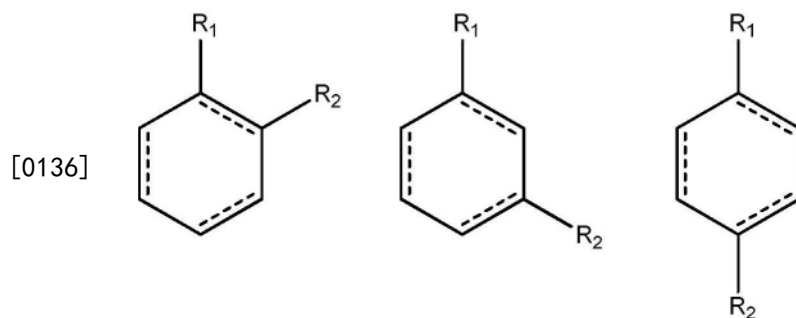
[0131] 为简洁起见,术语“芳基”在与其它术语组合使用时(例如,芳基氧基、芳基硫氧基、芳基烷基)包括如上文定义的芳基环和杂芳基环两者。因此,术语“芳基烷基”和“杂芳基烷基”意指包括其中芳基基团或杂芳基基团被附接至烷基基团的那些基团(例如,苄基、苯乙基、吡啶基甲基、呋喃基甲基及类似物),所述烷基基团包括其中碳原子(例如,亚甲基基团)已经被例如,氧原子替代的那些烷基基团(例如,苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基及类似物)。然而,如本文使用的术语“卤代芳基”意指仅覆盖被一个或多个卤素取代的芳基。

[0132] 在杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括特定数目的成员(例如“3元至7元”)的情况下,术语“成员”指的是碳或杂原子。

[0133] 此外,如本文使用的通常由下式表示的结构:




[0135] 指的是包含取代基R基团的环结构,例如,但不限于3-碳、4-碳、5-碳、6-碳、7-碳及类似的、脂肪族的和/或芳香族的环状化合物,包括饱和的环结构、部分饱和的环结构和不饱和的环结构,其中R基团可以存在或不存在,并且当存在时,一个或多个R基团可以各自在环结构的一个或多个可用的碳原子上被取代。R基团的存在或不存在以及R基团的数目通过变量“n”的值来确定,所述变量“n”是通常具有范围从0至环上可用于取代的碳原子的数目的值的整数。每个R基团,如果多于一个,在环结构的可用的碳上而不是在另一个R基团上被取代。例如,其中n是0至2的上文的结构将包括化合物组,所述化合物组包括但不限于:



[0137] 及类似物。

[0138] 表示环状环结构中的键的虚线指示,键可以存在或不存在于环中。即,表示环状环结构中的键的虚线指示,环结构选自由以下组成的组:饱和的环结构、部分饱和的环结构和不饱和的环结构。

[0139] 符号(  )指示部分与分子的剩余部分附接的点。

[0140] 当芳香族环或杂环芳香族环的被命名的原子被定义为“不存在”时,被命名的原子被直接键替代。

[0141] 上文的术语(例如,“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”和“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“膦酸酯基”和“磺酸酯基”以及它们的二价衍生物)中的每个意指包括指示的基团的被取代的和未被取代的形式两者。下文提供了用于每种类型的基团的任选的取代基。

[0142] 用于烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基单价衍生基团和二价衍生基团(包括通常被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是以范围从零至 $(2m' + 1)$ 的数目的选自、但不限于以下的多种基团中的一种或更多种:  $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ , 其中 $m'$ 是这样的基团中的碳原子的总数。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 各自可以独立地指的是氢、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基(例如, 被1个-3个卤素取代的芳基)、被取代的或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基基团、或芳基烷基基团。如本文使用的, “烷氧基”基团是通过二价氧被附接至分子的剩余部分的烷基。当本公开内容的化合物包括多于一个R基团时, 例如, R基团中的每个是独立地选择的, 正如每个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团在多于一个的这些基团存在时那样。当 $R'$ 和 $R''$ 被附接至相同的氮原子时, 它们可以与氮原子组合以形成4元环、5元环、6元环或7元环。例如,  $-NR'R''$ 意指包括, 但不限于, 1-吡咯烷基和4-吗啉基。从取代基的上文讨论中, 本领域技术人员将理解, 术语“烷基”意指包括包含结合至除了氢基团以外的基团的碳原子的基团, 例如卤代烷基(例如,  $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ )和酰基(例如,  $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 及类似物)。

[0143] 类似于关于上文的烷基基团描述的取代基, 用于芳基基团和杂芳基基团(以及它们的二价衍生物)的示例性取代基是变化的, 并且以范围从零至芳香族环体系上开放化合价的总数的数目选自, 例如: 卤素、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟代( $C_1-C_4$ )烷氧代、以及氟代( $C_1-C_4$ )烷基; 并且其中 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 可以独立地选自氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基和被取代的或未被取代的杂芳基。当本公开内容的化合物包括多于一个R基团时, 例如, R基团中的每个是独立地选择的, 正如每个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团在多于一个的这些基团存在时那样。

[0144] 芳基环或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地形成式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 的环, 其中T和U独立地是 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ 或单键, 并且q是从0至3的整数。可选择地, 芳基环或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基替代, 其中A和B独立地是 $-CRR'$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 或单键, 并且r是从1至4的整数。

[0145] 如此形成的新的环的单键中的一个可以任选地被双键替代。可选择地, 芳基环或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 $-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d-$ 的取代基替代, 其中s和d独立地是从0至3的整数, 并且 $X'$ 是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'$ 。取代基 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 和 $R''''$ 可以独立地选自氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、和被取代的或未被取代的杂芳基。



[0146] 如本文使用的,术语“酰基”指的是有机酸基团,其中羧基基团的-OH已经被另一个取代基替代并且具有通式 $\text{RC}(=\text{O})-$ ,其中R是如本文定义的烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、碳环基团、杂环基团或芳香族杂环基团。因此,术语“酰基”特别地包括芳基酰基基团,例如2-(呋喃-2-基)乙酰基基团和2-苯基乙酰基基团。酰基基团的具体实例包括乙酰基和苯甲酰基。酰基基团还意图包括酰胺, $-\text{RC}(=\text{O})\text{NR}'$ 、酯, $-\text{RC}(=\text{O})\text{OR}'$ 、酮, $-\text{RC}(=\text{O})\text{R}'$ 和醛, $-\text{RC}(=\text{O})\text{H}$ 。

[0147] 术语“烷氧基(alkoxy1)”或“烷氧基(alkoxy)”在本文中可互换使用,并且指的是通过氧原子被附接至母体分子部分的饱和的(即,烷基-0-)或不饱和的(即,烯基-0-和炔基-0-)基团,其中术语“烷基”、“烯基”和“炔基”如先前描述的,并且可以包括 $\text{C}_{1-20}$ (包括 $\text{C}_1$ 和 $\text{C}_{20}$ )的线性、支链的或环状的、饱和的或不饱和的氧代烃链,包括例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基和正戊氧基、新戊氧基、正己氧基及类似物。

[0148] 如本文使用的术语“烷氧基烷基”指的是烷基-0-烷基醚,例如,甲氧基乙基基团或乙氧基甲基基团。

[0149] “芳基氧基”指的是芳基-0-基团,其中芳基基团如先前描述的,包括被取代的芳基。如本文使用的术语“芳基氧基”可以指的是苯基氧基或己基氧基、和烷基、被取代的烷基、卤代、或烷氧基取代的苯基氧基或己基氧基。

[0150] “芳烷基”指的是芳基-烷基-基团,其中芳基和烷基如先前描述的,并且包括被取代的芳基和被取代的烷基。示例性的芳烷基基团包括苄基、苯基乙基和萘基甲基。

[0151] “芳烷基氧基”指的是芳烷基-0-基团,其中芳烷基基团如先前描述的。示例性的芳烷基氧基基团是苄氧基,即 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-0-$ 。芳烷基氧基基团可以任选地被取代。

[0152] “烷氧基羰基”指的是烷基-0- $\text{C}(=\text{O})-$ 基团。示例性的烷氧基羰基基团包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0153] “芳氧基羰基”指的是芳基-0- $\text{C}(=\text{O})-$ 基团。示例性的芳氧基羰基基团包括苯氧基-羰基和萘氧基-羰基。

[0154] “芳烷基氧基羰基”指的是芳烷基-0- $\text{C}(=\text{O})-$ 基团。示例性的芳烷基氧基羰基基团是苄氧基羰基。

[0155] “氨基甲酰基”指的是式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 的酰胺基团。“烷基氨基甲酰基”指的是 $\text{R}'\text{RN}-\text{C}(=\text{O})-$ 基团,其中R和R'中的一个为氢,并且R和R'中的另一个是如先前描述的烷基和/或被取代的烷基。“二烷基氨基甲酰基”指的是 $\text{R}'\text{RN}-\text{C}(=\text{O})-$ 基团,其中R和R'中的每个独立地是如先前描述的烷基和/或被取代的烷基。

[0156] 如本文使用的术语羰基二氧基指的是式 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 的碳酸酯基团。

[0157] “酰基氧基”指的是酰基-0-基团,其中酰基如先前描述的。

[0158] 术语“氨基”指的是 $-\text{NH}_2$ 基团,并且还指的是通过用有机基团替代一个或多个氢基团的衍生自氨的如本领域已知的含氮基团。例如,术语“酰基氨基”和“烷基氨基”分别指的是具有酰基和烷基取代基基团的特定的N-取代的有机基团。

[0159] 如本文使用的“氨基烷基”指的是被共价地结合至亚烷基连接基的氨基基团。更特别地,如本文使用的术语烷基氨基、二烷基氨基和三烷基氨基分别指的是通过氮原子被附接至母体分子部分的一个、两个或三个如先前定义的烷基基团。术语烷基氨基指的是具有结构 $-\text{NHR}'$ 的基团,其中R'是如先前定义的烷基基团;而术语二烷基氨基指的是具有结构-

NR' R''的基团,其中R'和R''各自独立地选自烷基基团组成的组。术语三烷基氨基指的是具有结构-NR' R'' R'''的基团,其中R'、R''和R'''各自独立地选自烷基基团组成的组。此外,R'、R''和/或R'''一起可以任选地是-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-,其中k是从2至6的整数。实例包括,但不限于,甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、二乙基氨基羰基、甲基乙基氨基、异丙基氨基、哌啶基、三甲基氨基和丙基氨基。

[0160] 氨基基团是-NR' R'',其中R'和R''典型地选自氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、或被取代的或未被取代的杂芳基。

[0161] 术语烷基硫醚和硫代烷氧基指的是通过硫原子被附接至母体分子部分的饱和的(即,烷基-S-)或不饱和的(即,烯基-S-和炔基-S-)基团。硫代烷氧基部分的实例包括,但不限于,甲基硫代、乙基硫代、丙基硫代、异丙基硫代、正丁基硫代及类似物。

[0162] “酰基氨基”指的是酰基-NH-基团,其中酰基如先前描述的。“芳酰基氨基”指的是芳酰基-NH-基团,其中芳酰基如先前描述的。

[0163] 术语“羰基”指的是-C(=O)-基团,并且可以包括由通式R-C(=O)H表示的醛基基团。

[0164] 术语“羧基”指的是-COOH基团。这样的基团在本文中还被称为“羧酸”部分。

[0165] 如本文使用的术语“卤代”、“卤化物”或“卤素”指的是氟代基团、氯代基团、溴代基团和碘代基团。此外,术语例如“卤代烷基”意指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”意指包括,但不限于,三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及类似物。

[0166] 术语“羟基”指的是-OH基团。

[0167] 术语“羟基烷基”指的是被-OH基团取代的烷基基团。

[0168] 术语“巯基”指的是-SH基团。

[0169] 如本文使用的术语“氧代”意指被双键结合至碳原子或另一种元素的氧原子。

[0170] 术语“硝基”指的是-NO<sub>2</sub>基团。

[0171] 术语“硫代”指的是本文先前描述的化合物,其中碳原子或氧原子被硫原子替代。

[0172] 术语“硫酸酯基”指的是-SO<sub>4</sub>基团。

[0173] 如本文使用的,术语硫代羟基或硫醇指的是式-SH的基团。

[0174] 更特别地,术语“硫化物”指的是具有式-SR的基团的化合物。

[0175] 术语“砷”指的是具有磺酰基基团-S(O<sub>2</sub>)R的化合物。

[0176] 术语“亚砷”指的是具有亚磺酰基基团-S(O)R的化合物。

[0177] 术语脲基指的是式-NH-CO-NH<sub>2</sub>的脲基团。

[0178] 关于式(I)的化合物的术语“保护基团”指的是可以通过容易可用的试剂选择性地被去除的化学取代基,所述容易可用的试剂不攻击分子中的再生的官能团或其他官能团。适合的保护基团是本领域已知的并且继续被开发。适合的保护基团可以例如在Wutz等人, (“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,”Wiley-Interscience, 2007)中找到。如由Wutz等人(第533-643页)描述的用于保护羧基基团的保护基团在某些实施方案中被使用。在一些实施方案中,保护基团通过用酸处理去除。保护基团的代表性实例包括但不限于,苄基、对甲氧基苄基(PMB)、叔丁基(t-Bu)、甲氧基甲基(MOM)、甲氧基乙氧基

甲基 (MEM)、甲基硫代甲基 (MTM)、四氢吡喃基 (THP)、四氢呋喃基 (THF)、苄氧基甲基 (BOM)、三甲基甲硅烷基 (TMS)、三乙基甲硅烷基 (TES)、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS) 和三苯基甲基 (三苯甲基, Tr)。本领域技术人员将认识到其中需要保护基团的适当的情况并且将能够选择用于在特定环境中使用的适当的保护基团。

[0179] 在整个说明书和权利要求书中,给定的化学式或名称应涵盖所有互变异构体、同类物、和光学异构体和立体异构体、以及其中存在这样的异构体和混合物的外消旋混合物。

[0180] 本公开内容的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;可以依据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸被定义为D-或L-的对映体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式,以及单独的异构体被涵盖在本公开内容的范围内。本公开内容的化合物不包括本领域已知为太不稳定以至于不能合成和/或分离的那些化合物。本公开内容意指包括呈外消旋形式、消旋(scalemic)形式和光学纯形式的化合物。光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体、或D-异构体和L-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文描述的化合物包含烯键或其他几何不对称的中心时,并且除非另有指定,否则意图的是化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0181] 除非另有陈述,否则本文描绘的结构还意指包括结构的所有立体化学形式;即,用于每个不对称中心的R构型和S构型。因此,本化合物的单个立体化学异构体以及对映体和非对映异构体混合物在本公开内容的范围内。

[0182] 对本领域技术人员将明显的是,本公开内容的某些化合物可以以互变异构体形式存在,化合物的所有这样的互变异构体形式在本公开内容的范围内。如本文使用的,术语“互变异构体”指的是两种或更多种结构异构体中的一种,其以平衡状态存在并且容易地从一种异构体形式转化为另一种异构体形式。

[0183] 除非另有陈述,否则本文描绘的结构还意指包括仅在一个或更多个同位素富集的原子的存在下不同的化合物。例如,在用氘或氚替代氢,或用 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -富集的碳替代碳的情况下,具有本结构的化合物在本公开内容的范围内。

[0184] 本公开内容的化合物还可以在构成这样的化合物的原子中的一个或更多个处包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用诸如例如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ )的放射性同位素放射性标记。本公开内容的化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,都被涵盖在本公开内容的范围内。

[0185] 本公开内容的化合物可以作为盐存在。本公开内容包括这样的盐。可适用的盐形式的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和具有氨基酸例如谷氨酸的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备。还包括的是碱加成盐,例如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基或镁盐,或类似的盐。当本公开内容的化合物包含相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的这样的化合物与纯的或在适合的惰性溶剂中的或通过离子交换的、足够量的期望的酸接触来获得。可接受的酸加成盐的实例包括衍生自以下无机酸的那些:如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸及类似物,以及衍生自以下有机酸的盐:如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、

富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲基磺酸及类似物。还包括的是氨基酸(例如精氨酸及类似物)的盐和有机酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及类似物)的盐。本公开内容的某些特定的化合物包含碱性官能团和酸性官能团两者,其允许化合物被转化成碱加成盐或酸加成盐。

[0186] 中性形式的化合物可以通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面不同于多种盐形式。

[0187] 本公开内容的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式并且被涵盖在本公开内容的范围内。本公开内容的某些化合物可以以多晶形式或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于由本公开内容预期的用途是等同的并且意图在本公开内容的范围内。

[0188] 除了盐形式以外,本公开内容提供了呈前药形式的化合物。本文描述的化合物的前药是在生理条件下容易经历化学变化以提供本公开内容的化合物的那些化合物。此外,前药可以在离体环境中通过化学方法或生物化学方法被转化为本公开内容的化合物。例如,前药当被放置在具有适合的酶或化学试剂的透皮贴剂储库(transdermal patch reservoir)中时可以被缓慢地转化为本公开内容的化合物。

[0189] 根据长期以来的专利法惯例,当在本申请(包括权利要求书)中使用术语“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”指的是“一个或更多个”。因此,例如,提及“受试者”包括多个受试者,除非上下文清楚地是相反的(例如,多个受试者)等等。

[0190] 在整个本说明书和权利要求书中,术语“包含(comprise)”、“包含(comprises)”和“包含(comprising)”被用于非排他性意义,除非上下文另有要求的情况。同样地,术语“包括(include)”和其语法变体意图是非限制性的,使得列表中项目的列举不排除可以被取代或添加至所列项目的其他类似的项目。

[0191] 为了本说明书以及所附权利要求书的目的,除非另有指示,否则在说明书和权利要求书中使用的表示量、尺寸、维度、比例、形状、制剂、参数、百分比、数量、特征、以及其他数值的所有数字在所有情况下应理解为由术语“约”修饰,即使术语“约”可能不明确地与值、量或范围一起出现。因此,除非相反地指示,否则在以下说明书和所附权利要求书中阐述的数值参数不是确切的并且不需要是确切的,但是如期望的可以是近似的和/或更大的或更小的,反映了公差、转换因子、四舍五入、测量误差及类似物,以及本领域技术人员已知的其他因素,取决于待通过目前公开的主题寻求获得的期望的性质。例如,术语“约”当指的是值时可以意指涵盖与特定的量在一些实施方案中 $\pm 100\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 50\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 20\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 10\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 5\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 1\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 0.5\%$ 、以及在一些实施方案中 $\pm 0.1\%$ 的差异,因为这样的差异适合于进行公开的方法或采用公开的组合物。

[0192] 此外,当与一个或更多个数字或数值范围结合使用时,术语“约”应被理解为指的是所有这样的数字,包括范围内的所有数字以及通过将边界延伸至高于和低于所阐述的数值来修改该范围。通过端点的数值范围的叙述包括归入该范围内的所有数字例如全部的整数,包括其分数(例如,1至5的叙述包括1、2、3、4和5,以及其分数,例如1.5、2.25、3.75、4.1及类似物)以及在该范围内的任何范围。

## 实施例

[0193] 以下实施例已经被包括以向本领域普通技术人员提供用于实践目前公开的主题的代表性实施方案的指导。根据本公开内容和本领域技术人员的一般水平,技术人员可以理解,以下实施例意图仅是示例性的,并且可以采用许多变化、修改和改变而不偏离目前公开的主题的范围。以下的合成描述和具体实施例仅意图用于说明的目的,并且不被解释为以任何方式限制通过其他方法制备本公开内容的化合物。

### [0194] 实施例1

#### [0195] 综述

[0196] 用于表达PSMA的肿瘤的成像和可能的放射疗法的经由多种连接基团被缀合至螯合的放射性金属的PSMA结合肽的使用先前已经在几个专利申请和出版物(Tykvart等人.(2015)Journal of medicinal chemistry 58,4357-63;Banerjee等人.(2015)Journal of nuclear medicine 56,628-34;Benesova等人.(2015)Journal of nuclear medicine 56,914-20;Weineisen等人.(2014)EJNMMI Res 4,1-15;WO 2009002529 A2;WO 2009070302 A1)中被报道。一类新的高亲和力结合剂已经通过用对-Br-苄基基团修饰ε胺位置处的肽连接基被制备。目前公开的化合物的结构在图1中示出。

[0197] 不希望受任一种特定的理论束缚,据信靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)的基于放射性金属螯合的Glu-赖氨酸肽的治疗剂,当在Lys-Glu-肽部分的赖氨酸的ε氨基基团上被对-Br-苄基基团修饰时,证明对PSMA的高结合亲和力和在表达PSMA的肿瘤中的高摄取以及在前列腺癌的标准小鼠模型中的低肾摄取。一个实施方案,<sup>177</sup>Lu-1,显示显著的放射治疗功效,携带PSMA+PC3肿瘤的小鼠的约50%的缓解率。

### [0198] 实施例2

#### [0199] 材料和方法

[0200] 1的化学合成。化合物1的合成在方案1中描述。在冰冷浴下,将溴苯甲醛(121.0mg, 0.654mmol)缓慢地添加至在5ml的甲醇中的Boc保护的肽4(300.0mg, 0.615mmol)的搅拌溶液中,并且允许加温至室温。在一小时之后,添加氰基硼氢化钠(158.0mg, 2.5mmol)并且使反应搅拌过夜。将粗反应混合物蒸发,再溶解在二氯甲烷中,通过正相二氧化硅色谱法(95:5,二氯甲烷:甲醇)纯化,并且在真空中干燥,以良好收率提供5。收率:80%。ESI-MS:656.56 [M+H]<sup>+</sup>,实测:656.5。将TSTU(32.6mg, 108μmol)、Boc-5-氨基戊酸(23.5mg, 108μmol)和DIPEA(37.7μL, 216μmol)溶解在300μL DMF中,并且在室温搅拌。在一小时之后,添加化合物5(71.0mg, 108μmol),其中DMF(各50μL)三次冲洗。将反应混合物搅拌持续4小时并且在4℃储存过夜。将粗反应混合物通过半制备型HPLC在C<sub>18</sub>柱(40%水(0.1TFA)/60%ACN(0.1TFA))上纯化持续5min,在20分钟内60%-90%。R<sub>t</sub> 21分钟。将纯化的级分合并、蒸发、并且在高真空下干燥持续10分钟。ESI-MS:572.44 [M+H]<sup>+</sup>,实测:572.4。将化合物6溶解在二氯甲烷(1.5mL)中并且在冰浴中骤冷。在平衡之后,添加TFA(1.5mL),并且将混合物搅拌持续3小时,允许在该过程中加温至室温。在氮气流下将混合物甩干,溶解在水中,并且冻干以产生31.8mg的化合物7。收率:54μmol, 54%。将对-SCN-bn-DOTA(12.2mg, 17.7μmol)添加至平衡至40℃的在DMSO(130μL)中的6(12.2mg的TFA盐)和DIPEA(15.2μL, 87.0μmol)的搅拌溶液中。将反应混合物在40℃搅拌持续4小时,并且在4℃储存过夜。将反应混合物通过反相HPLC(保持20%ACN持续5min,然后在19分钟内20%-40%)纯化。R<sub>t</sub>约12分钟。将纯化的级分合并、旋

转蒸发以减小体积,并且然后冻干。ESI-MS:1138.37 $[M+H]^+$ ,实测:1138.5。将化合物1用梯度法通过HPLC进一步纯化。HPLC法是一种梯度法,包含流动相88%水(包含0.1%TFA)和12%CH<sub>3</sub>CN(0.1%TFA)持续1min-5min,随后是0min-5min 88%水(包含0.1%TFA)和12%CH<sub>3</sub>CN(0.1%TFA),并且从5min-25min 88%水至44%水和12%乙腈至56%乙腈,其中流速8mL/min。

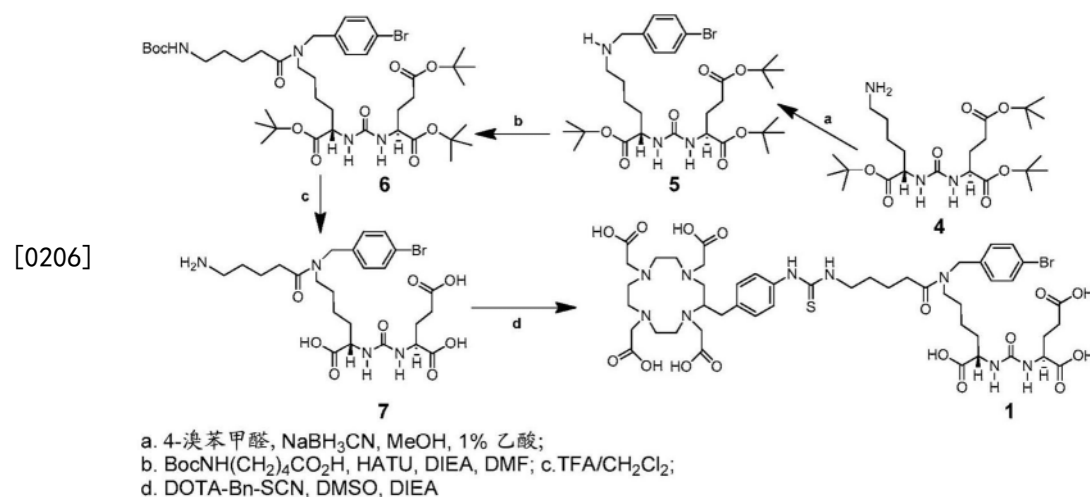
[0201] 2的化学合成。此化合物通过使用相同的中间体7合成,并且与可商购的DOTA-NHS酯偶联。ESI-MS:974.86 $[M+H]^+$ ,实测:974.5。

[0202] 3的化学合成。此化合物通过使用中间体4合成,并且与可商购的Boc-5-氨基戊酸和DOTA-NHS酯偶联。ESI-MS:970.05 $[M+H]^+$ ,实测:970.1。

[0203] <sup>177</sup>Lu-1的放射性标记。将在0.1N HCl中的1.0μl的<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>(1mCi)添加至70μl NH<sub>4</sub>OAc缓冲液(0.2M,pH 4)中,并且添加至在0.2M NH<sub>4</sub>OAc中的5μl的2mM中。混合物的pH为约4.0。将混合物在80℃保持持续一小时并且通过HPLC纯化。HPLC法是一种梯度法,包含流动相77%水(包含0.1%TFA)和23%CH<sub>3</sub>CN(0.1%TFA)持续1min-5min,随后5min-25min水77%至57%和乙腈23%至43%;25.01min-30min,水5%至5%和乙腈95%至95%,30.01min至37min,水77%至77%和乙腈23%至23%。流速:1.0ml/min;λ:200nm,并且C<sub>8</sub>柱(25mm×4.6mm),Varian microsob-MV 100-5。放射性标记的<sup>177</sup>Lu-1在17.1min-20min时洗脱,而未标记的螯合剂在21min-22min时洗脱。

[0204] HPLC法用于制备<sup>177</sup>Lu-2和<sup>177</sup>Lu-3:HPLC法是一种梯度法,包含流动相88%水(包含0.1%TFA)和12%CH<sub>3</sub>CN(0.1%TFA)持续1min-5min,随后5min-27min水88%至75%和乙腈12%至25%;27.01min-32min水5%至5%和乙腈95%至95%,32.01min至37min水88%至18%和乙腈12%至22%。流速:1.0ml/min;λ:200nm,并且C<sub>8</sub>柱(25mm×4.6mm),Varian microsob-MV 100-5。放射性标记的<sup>177</sup>Lu-2在13.1min-15.0min时洗脱,而未标记的螯合剂在16min-17min时洗脱。放射性标记的<sup>177</sup>Lu-3在13.1min-15.0min时洗脱,而未标记的螯合剂在10min-12min和18min-20min时洗脱,并且未标记的剂达到14min-16min。

[0205] 方案1.化合物1的合成



[0207] 实施例3

[0208] 结果与讨论

[0209] 化学和放射化学的合成和表征。Glu-Lys脲(2)的修饰的对溴苄基团按照文献程

序(Tykvart等人(2015)Journal of medicinal chemistry 58,4357-63)通过在氰基硼氢化钠的存在下在甲醇中用对溴苯甲醛还原烷基化2以良好的收率来制备,以提供4。将一种小的脂肪族连接基Boc-5-氨基戊酸偶联在4的相同的 $\epsilon$ -Lys胺上,随后去除BOC基团,并且在6的情况下与可商购的DOTA-Bn-SCN缀合,以中等收率提供1。化合物2通过使用DOTA-NHS酯作为螯合剂并且与相同的中间体6偶联来合成。合成化合物3作为对照试剂,不具有任何对溴苄基基团。所有三种试剂在80℃在pH 4,在乙酸铵缓冲液中以良好的收率和纯度用 $^{177}\text{Lu}$ 放射性标记。这些新的化合物的结合亲和力在表1中列出。用对溴苄基基团修饰的1和2两者显示与3相比更高的结合亲和力。

表 1. 代表性的剂的结合亲和力					
化合物	1	2	3	ZJ43(对于 2)	ZJ43(对于 1、3)
IC50 (nM)	0.57 nM	0.64 nM	2.16 nM	1.91 nM	2.7 nM
Ki (nM)	1.15 nM	1.28 nM	0.43 nM	0.38 nM	0.66 nM
ClogD	-4.6	-3.5	-4.1	未确定	未确定
LogPoct/水	-3.0	-3.53	-3.2	未确定	未确定
极性表面积	359	327	368	未确定	未确定

[0211] 细胞结合性质。 $^{177}\text{Lu}$ 剂还在细胞和动物中使用标准同基因细胞系PSMA+PC3 PIP和PSMA阴性PC3 fluc细胞评估。与 $^{177}\text{Lu}$ -3相比, $^{177}\text{Lu}$ -1和 $^{177}\text{Lu}$ -2两者在PSMA+PC3细胞中证明较高的摄取。进一步的内化研究揭示,与 $^{177}\text{Lu}$ -3相比, $^{177}\text{Lu}$ -1具有更高的接近2倍高的内化活性。所有三种剂在PSMA阴性PC3 fluc细胞中显示显著低的摄取。还在克隆形成测定中评估 $^{177}\text{Lu}$ -1的治疗功效,并且与先前的先导化合物SR6 (Banerjee等人.(2015) Journal of nuclear medicine 56,628-34)和在临床试验中的包括 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (Benesova等人.(2015)Journal of nuclear medicine 56,914-20)以及 $^{177}\text{Lu}$  PSMA-I&T(Weineisen等人.(2014)EJNMMI Res 4,1-15)的剂比较。 $^{177}\text{Lu}$ -1能够在PSMA+PC3 PIP细胞中使用10 $\mu\text{Ci}$ 剂量产生约100%的细胞杀伤功效,而对于PSMA-PC3 fluc细胞未看到显著毒性。

表 2. 在 4 h 孵育时剂的细胞结合性质(值被表示为每一百万个细胞孵育剂量的百分比) (n = 3)			
化合物	$^{177}\text{Lu}$ -1	$^{177}\text{Lu}$ -2	$^{177}\text{Lu}$ -3
细胞摄取 PSMA+ PC3 PIP	42.60	40.6	24.50
细胞摄取 PSMA- PC3 fluc	0.09	0.12	0.05
内化 (细胞裂解物)	15.88	未确定	8.75
细胞表面	27.68	未确定	12.50

[0214] 生物分布。对 $^{177}\text{Lu}$ -1和 $^{177}\text{Lu}$ -2进行体内组织生物分布研究,并且在表3和表4中列出。 $^{177}\text{Lu}$ -1在PSMA+PC3 PIP肿瘤摄取中显示出比 $^{177}\text{Lu}$ -2更高的摄取和保留。显著地, $^{177}\text{Lu}$ -2剂显示出比 $^{177}\text{Lu}$ -1低5倍的肾摄取,并且如图3中所示,将目前公开的化合物的肿瘤/肾与先前的先导 $^{177}\text{Lu}$ -SR6、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617和 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T比较。用于 $^{177}\text{Lu}$ -2的PSMA+PC3 PIP肿瘤与肾的比率比 $^{177}\text{Lu}$ -1高。由于较高的肿瘤摄取和保留,还在试验研究中使用一小组动物

评估<sup>177</sup>Lu-1的治疗功效(成像和治疗效果)。

[0215]

表 3. <sup>177</sup> Lu-1 的体内组织生物分布, 值被表示为每克注射剂量的百分比±标准偏差(N = 4)				
组织	2h	24h	48h	72h
血液	0.68 ± 0.25	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.04
心脏	0.28 ± 0.08	0.02 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
肺	1.12 ± 0.33	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.02
肝	0.39 ± 0.13	0.11 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.00
胃	0.87 ± 0.63	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.04	0.04 ± 0.00
胰腺	0.28 ± 0.09	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
脾	3.76 ± 0.70	0.15 ± 0.05	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02
脂肪	0.35 ± 0.10	0.08 ± 0.15	0.01 ± 0.01	0.06 ± 0.07
肾	<b>87.10 ± 25.99</b>	<b>1.65 ± 0.30</b>	<b>1.02 ± 0.58</b>	<b>0.62 ± 0.04</b>
肌肉	0.68 ± 0.98	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.02
Sm.Int.	0.51 ± 0.32	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
唾液腺	1.09 ± 0.08	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.02
膀胱	3.39 ± 2.78	0.31 ± 0.13	0.12 ± 0.07	0.06 ± 0.03
PC-3 PIP	<b>55.04 ± 7.23</b>	<b>40.61 ± 7.00</b>	<b>27.00 ± 7.03</b>	<b>24.90 ± 2.27</b>
PC-3 Flu	0.39 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01

[0216]

表 4. <sup>177</sup> Lu-2 的体内组织生物分布, 值被表示为每克注射剂量的百分比±标准偏差 (N = 4)			
组织	2h	24h	48h
血液	0.81 ± 0.80	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00

[0217]

心脏	0.31 ± 0.19	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
肺	0.39 ± 0.13	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
肝	0.19 ± 0.05	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00
胃	7.95 ± 4.17	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.01
胰腺	0.19 ± 0.08	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.00
脾	1.10 ± 0.62	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.01
脂肪	0.70 ± 0.54	0.11 ± 0.10	0.03 ± 0.04
肾	14.04 ± 8.19	0.73 ± 0.70	0.24 ± 0.07
肌肉	0.20 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Sm.Int.	2.02 ± 2.86	0.06 ± 0.09	0.02 ± 0.00
唾液腺	0.89 ± 0.51	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01
膀胱	3.48 ± 1.66	0.17 ± 0.06	0.08 ± 0.02
骨	0.46 ± 0.10	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.02
PC-3 PIP	43.18 ± 5.32	24.76 ± 5.13	20.13 ± 3.35
PC-3 Flu	0.29 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.05 ± 0.01

[0218] 小动物SPECT成像和治疗效果。图4示出了在治疗研究期间持续1天-8天治疗后<sup>177</sup>Lu-1的SPECT成像。将单个剂量的3mCi经由尾静脉注射注射在携带PSMA+PC3 PIP肿瘤(尺



寸3mm-5mm)的小鼠(n=10)中。将盐水注射至另一组小鼠(n=10)中用于对照研究。每周两次监测小鼠的体重肿瘤尺寸度量。当肿瘤的尺寸超过>12mm时,将对照组的小鼠在4周-8周之后安乐死。对于治疗组,50%的小鼠显示肿瘤的完全消除。这些小鼠最初经历了在2周之后恢复的初始体重。结果在图5中示出。图6A和图6B证明了与使用盐水的对照组相比,<sup>177</sup>Lu-1的治疗功效(肿瘤体积减小)。五只小鼠显示疾病的完全缓解,并且生存持续多于五个月。

[0219] 总之,靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)的基于放射性金属螯合的Glu-赖氨酸脲的治疗剂,当在Lys-Glu-脲部分的赖氨酸的ε氨基基团上用对-Br-苄基基团修饰时,证明对PSMA的高结合亲和力和在表达PSMA的肿瘤中的高摄取以及在前列腺癌的标准小鼠模型中的低肾摄取。一种代表性的化合物<sup>177</sup>Lu-1显示出显著的放射治疗功效,携带PSMA+PC3肿瘤的小鼠的约50%的缓解率。

[0220] 参考文献

[0221] 在说明书中提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献指示目前公开的主题所属领域的技术人员的水平。在说明书中提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献(例如网站、数据库等)在此通过引用以其整体并入,其程度如同每个单独出版物、专利申请、专利和其他参考文献被具体和单独地指示通过引用并入的相同程度。将理解,尽管许多专利申请、专利和其他参考文献在本文中被提及,但是这样的参考文献并不构成承认任何这些文件形成本领域公知常识的一部分。在本说明书和任何并入的参考文献之间有冲突的情况下,应当以本说明书(包括其的任何修改,该修改可能基于并入的参考文献)为准。本文中使用了术语的标准的本领域接受的含义,除非另有指示。本文中使用了用于各种术语的标准缩写。

[0222] 2008/12/31公布的用于Labeled inhibitors of prostate specific membrane antigen(PSMA),biological evaluation,and use as imaging agents的属于Pomper, M.G.,Ray,S.,Mease,R.C.,Foss,C.的国际PCT专利申请公布第PCT/US2008/007947号(WO 2009/002529 A2);

[0223] 2009/06/04公布的用于Prostate specific membrane antigen targeted nanoparticles for therapy of prostate cancer的Chandran S.S.,Ray S.,Denmeade S.R.,Pomper M.G.,Mease R.C.的国际PCT专利申请公布第PCT/US2008/013158号(WO 2009070302 A1);

[0224] 2010/09/23公布的用于PSMA-targeting compounds and uses thereof的Pomper M.G.,Mease R.C.;Ray S.,Chen Y.的国际PCT专利申请公布第PCT/US2010/028020号(WO 2010108125 A2);

[0225] Banerjee,S.R.,Foss,C.A.,Pullambhatla,M.,Wang,Y.,Srinivasan,S.,Hobbs, R.F.,Baidoo,K.E.,Brechtel,M.W.,Nimmagadda,S.,Mease,R.C.,Sgouros,G.,和Pomper, M.G.(2015)Preclinical evaluation of 86Y-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen for dosimetry estimates.Journal of nuclear medicine 56,628-34;

[0226] Benesova,M.,Schafer,M.,Bauder-Wust,U.,Afshar-Oromieh,A.,Kratohwil, C.,Mier,W.,Haberkorn,U.,Kopka,K.,和Eder,M.(2015)Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for

Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. Journal of nuclear medicine 56,914-20;

[0227] Tykvart, J., Schimer, J., Jancarik, A., Barinkova, J., Navratil, V., Starkova, J., Sramkova, K., Konvalinka, J., Majer, P., 和 Sacha, P. (2015) Design of Highly Potent Urea-Based, Exosite-Binding Inhibitors Selective for Glutamate Carboxypeptidase II. Journal of medicinal chemistry 58,4357-63;

[0228] Weineisen, M., Simecek, J., Schottelius, M., Schwaiger, M., 和 Wester, H.-J. (2014) Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. EJNMMI Res 4, 1-15。

[0229] 虽然为了清楚理解的目的通过说明和实例已经相当详细地描述了前述主题,但是本领域技术人员将理解,在所附权利要求的范围内可以实践某些改变和修改。

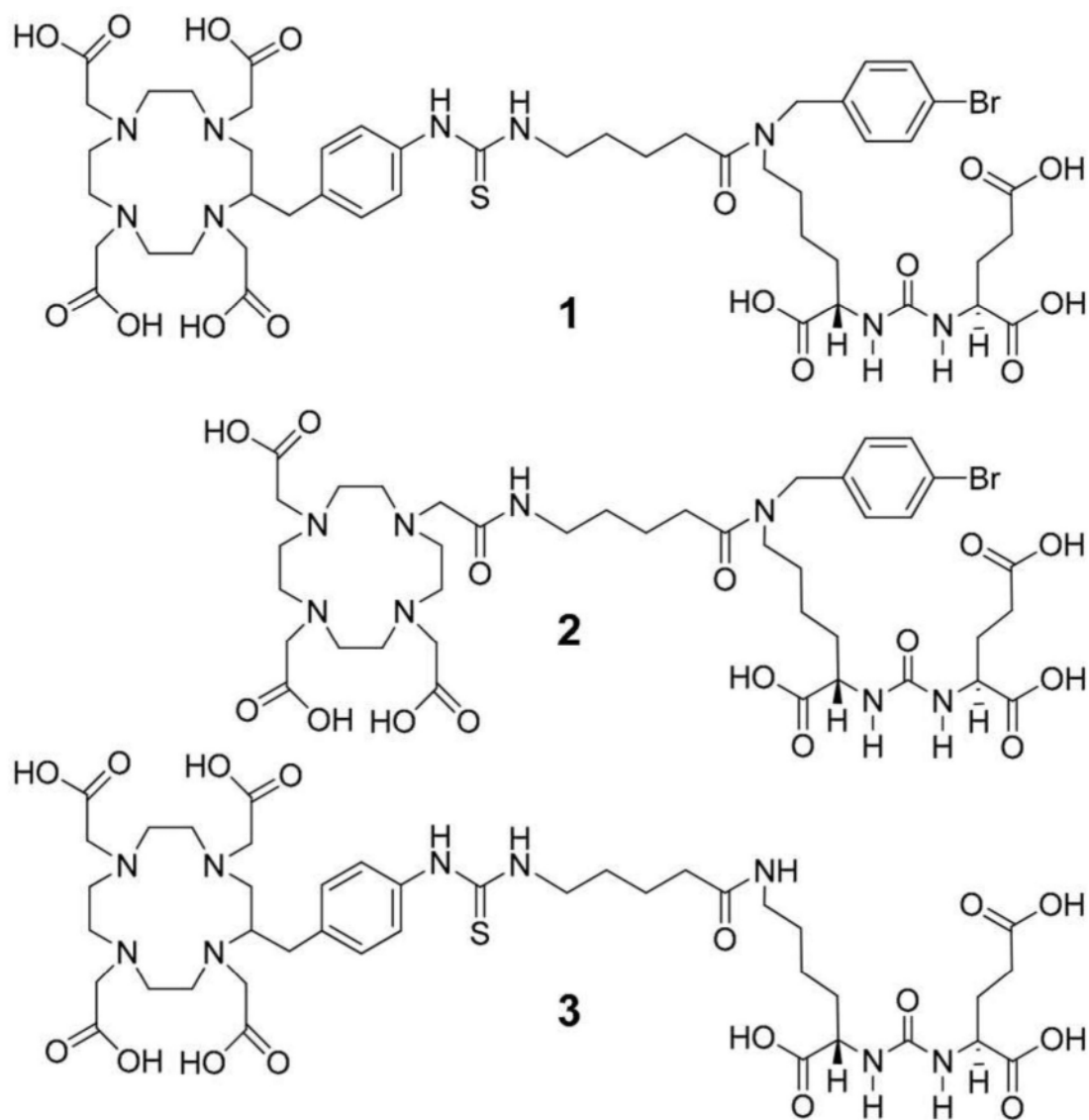


图1

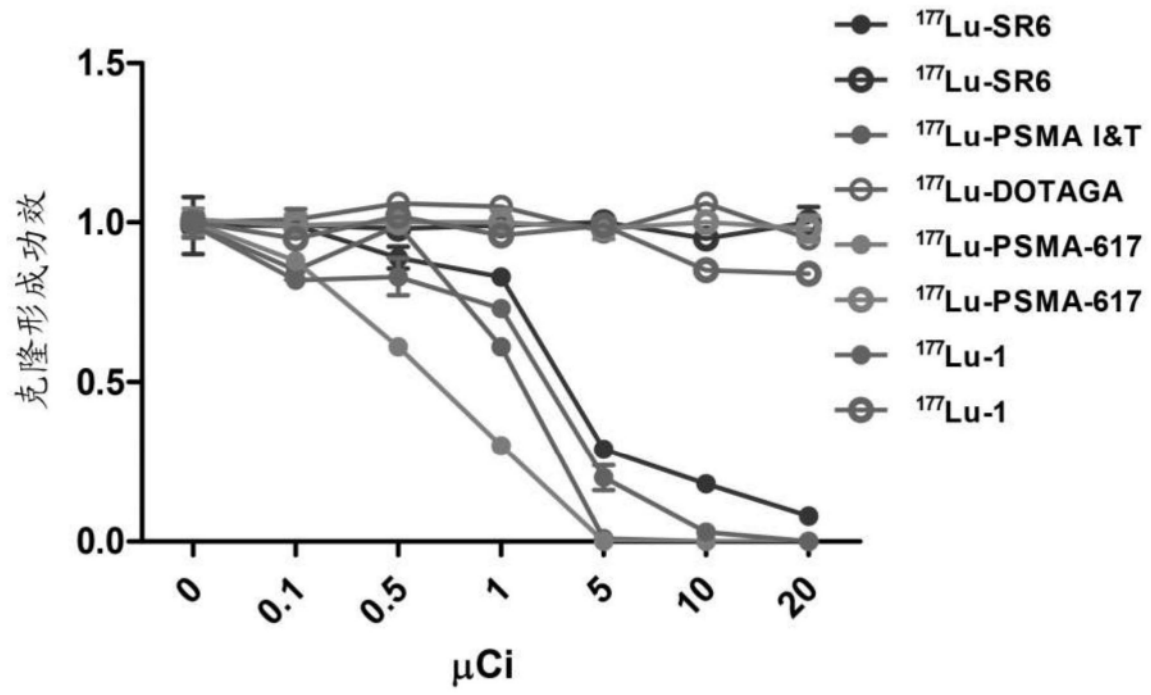


图2



图3

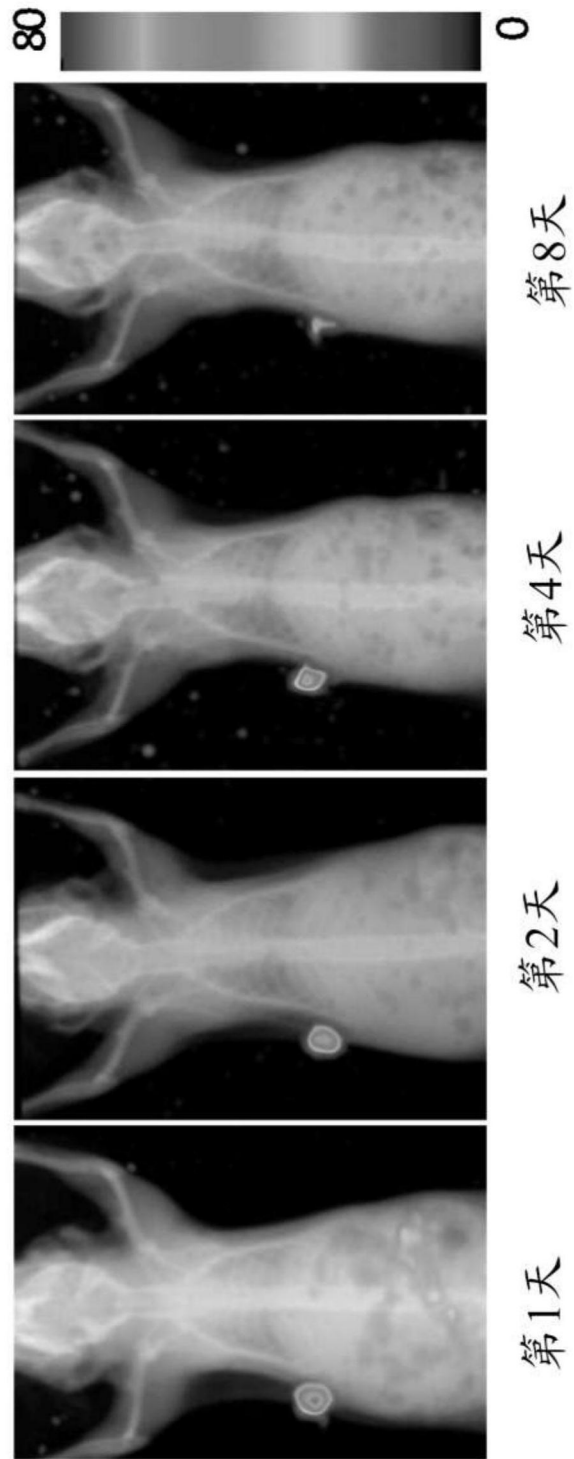


图4

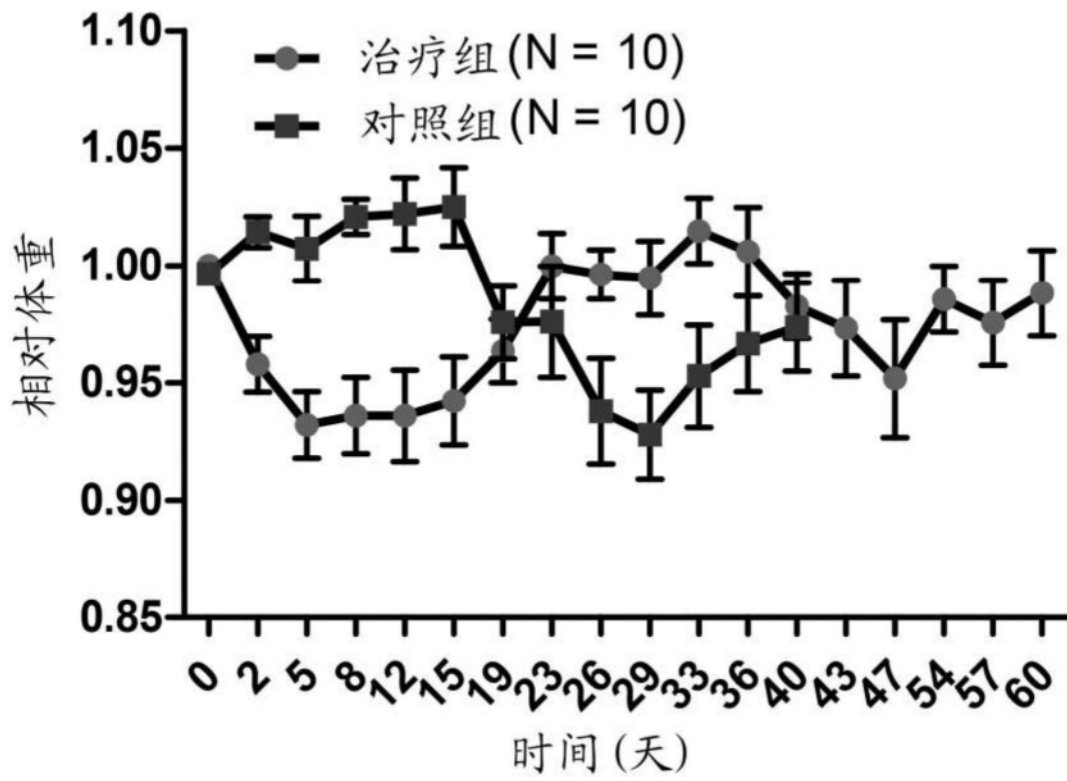


图5

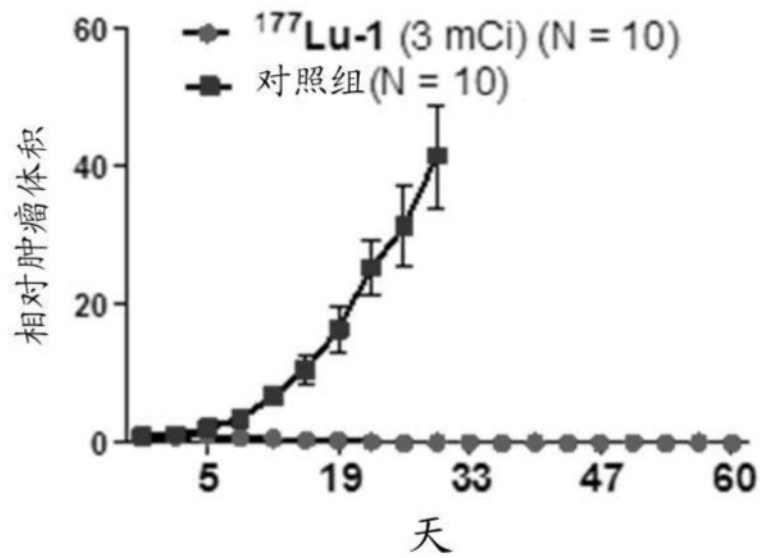


图6A

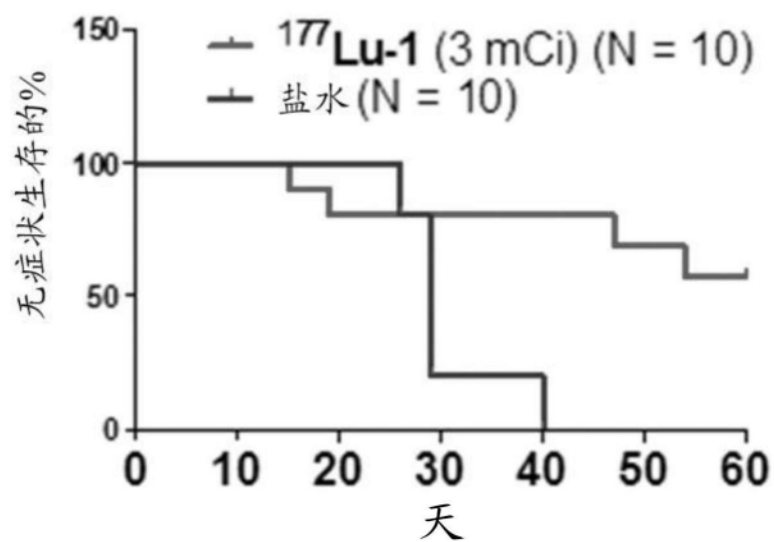


图6B