(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117769443 A
(43)申请公布日 2024.03.26

(21)申请号 202280050775.2
(22)申请日 2022.07.22
(30)优先权数据
21187424.3 2021.07.23 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.01.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/070693 2022.07.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/002045 EN 2023.01.26
(71)申请人 3B制药有限公司
地址 德国柏林
(72)发明人 F·奥斯特坎普 D·茨伯拉尔斯奇 M·帕斯切克 A·霍尼 J·瓦什纳特什内尔 C·哈瑟 U·雷奈克 C·斯梅尔灵 J·翁格维斯 A·布雷登贝克 C·基普森 J·萨柏
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 陈樱璎
(51)Int.Cl.
*A61K 51/04*(2006.01)

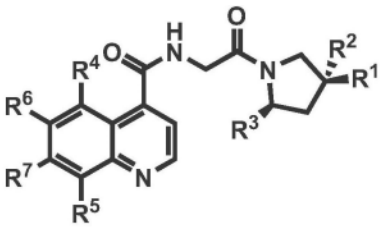
权利要求书7页 说明书165页
序列表（电子公布） 附图26页

(54)发明名称

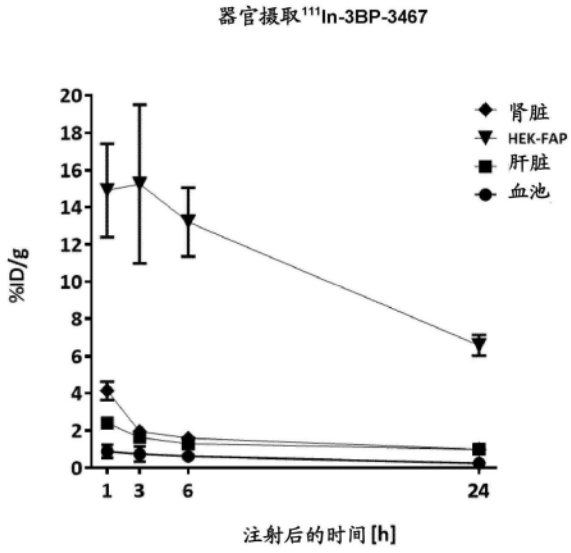
# 成纤维细胞活化蛋白抑制剂及其用途

(57)摘要

本发明涉及式(I)的化合物。

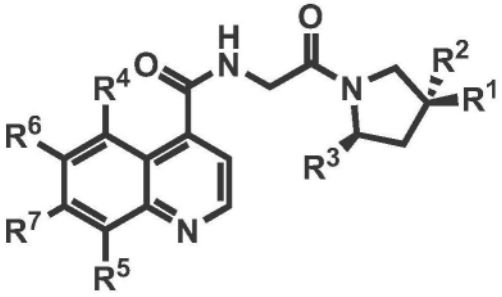


I




CN 117769443 A

1.式(I)的化合物:



I,

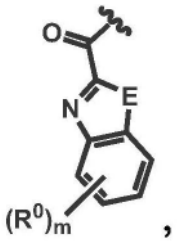
其中:

$R_1$是H或F,

$R_2$是H或F,

$R_3$是-C(O)-Het1,

其中-C(O)-Het1是:



,

其中:

E是O或S;

$R^0$独立地选自$(C_1-C_4)$烷基、-O-$(C_1-C_4)$烷基、-COO-$(C_1-C_4)$烷基、F、Cl、Br、I、OH、COOH和CN;且

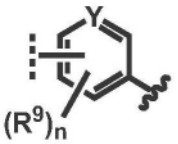
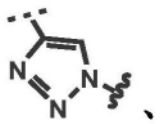
m选自0、1和2;

$R^4$选自H、Cl、Br、F和$(C_1-C_2)$烷基;

$R^5$、$R^6$和$R^7$中的一个是$R^8$-L-,且$R^5$、$R^6$和$R^7$中的其它两个各自独立地选自H、$(C_1-C_4)$烷基、-O-$(C_1-C_4)$烷基、-O-$(C_1-C_3)$亚烷基-$(C_6)$芳基、F、Cl、Br和O-$CF_3$;且

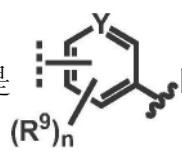
$R^8$-L-是$R^8$-Lin4-Lin3-Lin2-Lin1-,

其中:

Lin1选自  、  、-O-、-N($CH_3$)-和┠-$(C_1-C_4)$亚烷基-C(O)NH-┨,

其中在Lin1中:

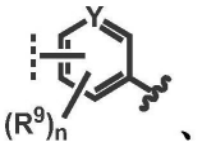
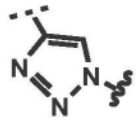
Y是CH或N;

┠-指示与Lin2的连接,且当Lin1是  时,Lin2是在┨的间位或对位,且

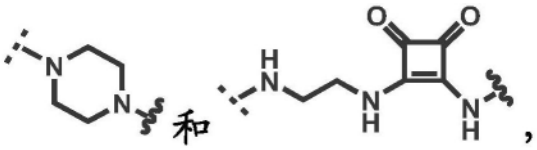
┨指示与喹啉的连接;

$R^9$选自卤素、$CO_2H$、($C_1$-$C_6$)烷基、羟基取代的($C_1$-$C_6$)烷基和-O-($C_1$-$C_6$)烷基;且

n选自0、1和2,优选地n是0或1,更优选地n是0;

当Lin1选自、和-($C_1$-$C_4$)亚烷基-C(O)NH-时,Lin2选自-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和-S(O)$_2$-,且当Lin1是-O-或-N($CH_3$)-时,Lin2不存在;

Lin3是($C_2$-$C_4$)亚烷基;

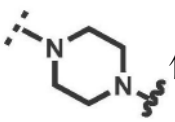
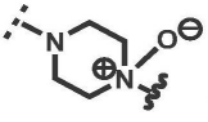
Lin4选自-$NR^{10}$-、,

其中在Lin4中:

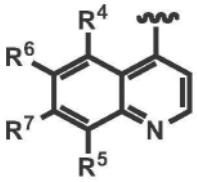
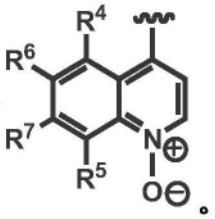
-指示与Lin3的连接,

-指示与$R_8$的连接;

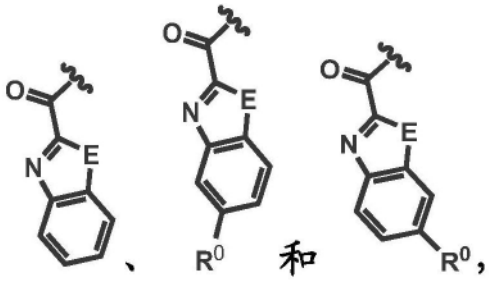
$R^{10}$选自H、$CH_2$-COOH和($C_1$-$C_4$)烷基;且

任选地被氧化为;

$R^8$是螯合剂或细胞毒性剂;且

其中在式(I)中的可以任选地被氧化为其N-氧化物。

2.权利要求1所述的化合物,其中-C(O)-Het1选自:

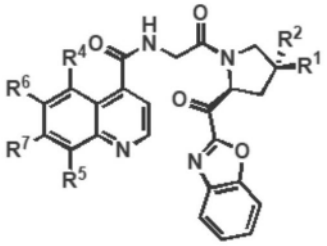


其中:

E是O或S;且

$R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br;且

优选地所述化合物具有式(II)的结构:



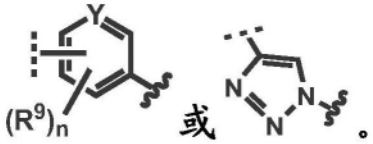
II。

3.权利要求1和2中的任一项所述的化合物,其中$R^4$是H或-$CH_3$。

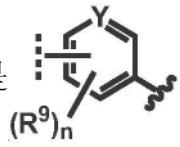
4.权利要求1、2和3中的任一项所述的化合物,其中$R^6$是$R^8$-L;优选地$R^5$和$R^7$各自独立地选自H和-$CH_3$。

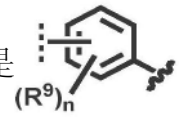
5.权利要求1、2和3中的任一项所述的化合物,其中$R^7$是$R^8$-L;优选地$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

6.权利要求1、2、3、4和5中的任一项、优选权利要求2、3、4和5中的任一项所述的化合物,其中Lin1是

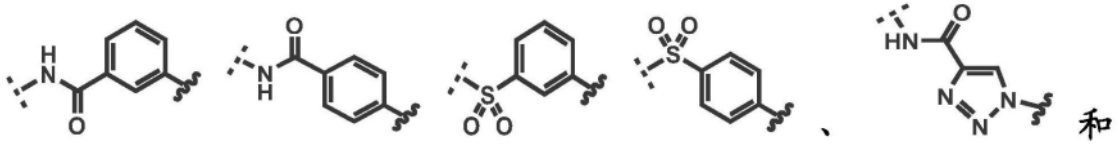


。

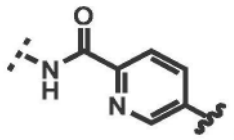
7.权利要求1、2、3、4、5和6中的任一项所述的化合物,其中Lin1是优选地Y是CH;更优选地

Lin1是。

8.权利要求1、2、3、4、5和6中的任一项、优选权利要求2、3、4、5和6中的任一项所述的化合物,其中Lin2-Lin1选自

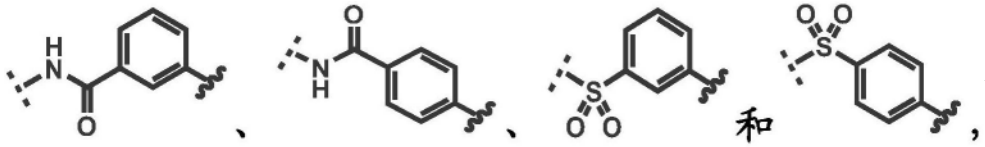


其中



,

—指示与喹啉的连接且┆指示与Lin3的连接;优选地Lin2-Lin1选自



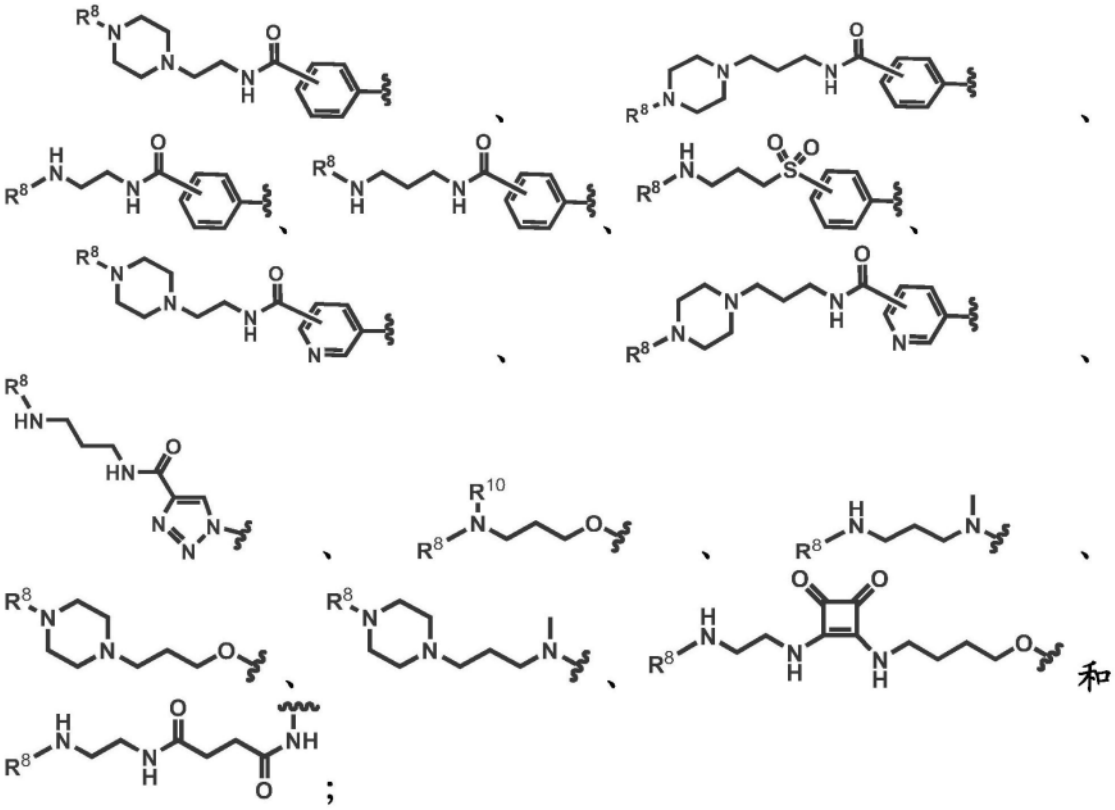
其中

—指示与喹啉的连接且┆指示与Lin3的连接。

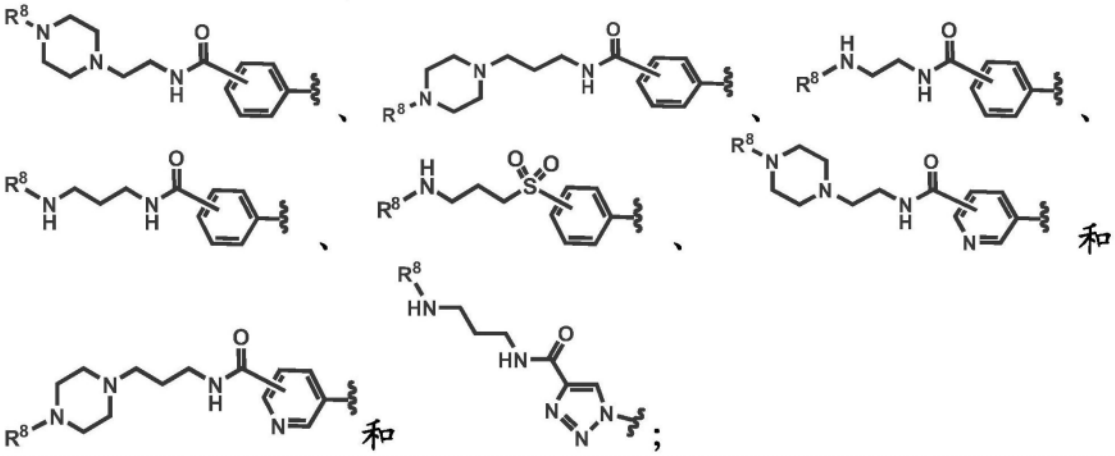
9.权利要求1、2、3、4、5、6、7和8中的任一项、优选权利要求2、3、4、5、6、7和8中的任一项

所述的化合物,其中Lin3是-($C_2$-$C_3$)亚烷基。

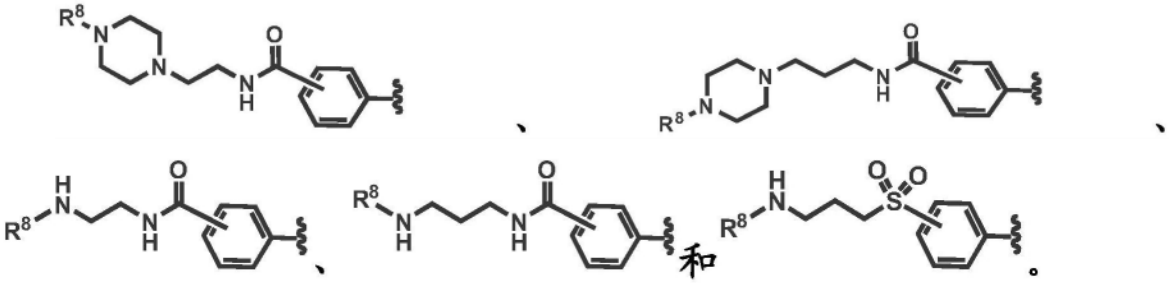
10.权利要求1、2、3、4和5中的任一项所述的化合物,其中$R^8$-L-选自:



优选地$R^8$-L-选自:



更优选地$R^8$-L-选自:



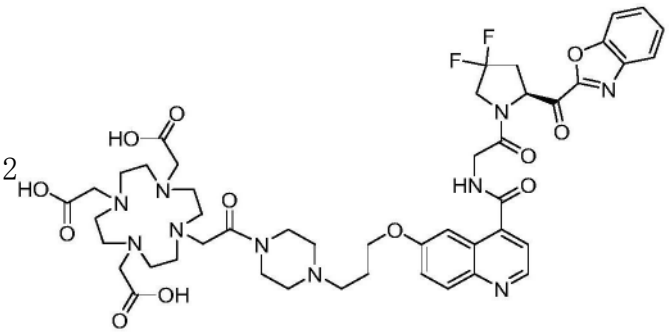
11.权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9和10中的任一项所述的化合物,其中$R^8$是螯合剂。

12.权利要求11所述的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA;优选地所述螯合剂选自DOTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

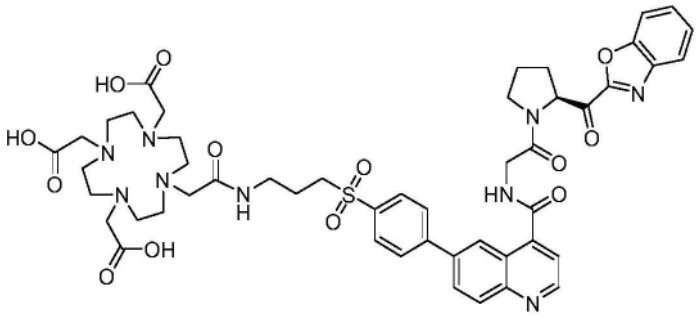
13.权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9和10中的任一项所述的化合物,其中$R^8$是细胞毒性剂。

14.权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

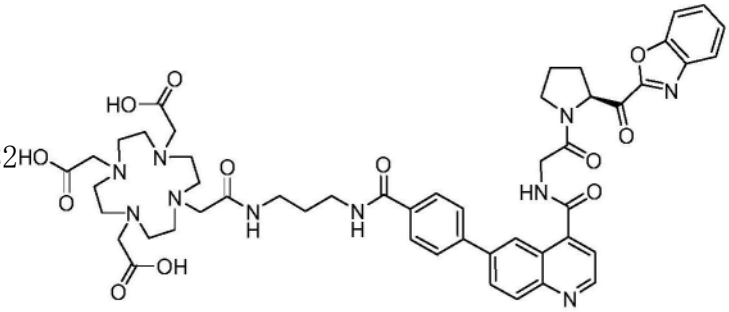
3BP-3412



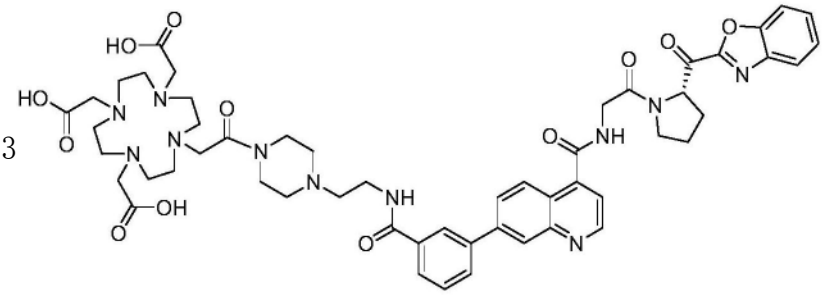
3BP-3581



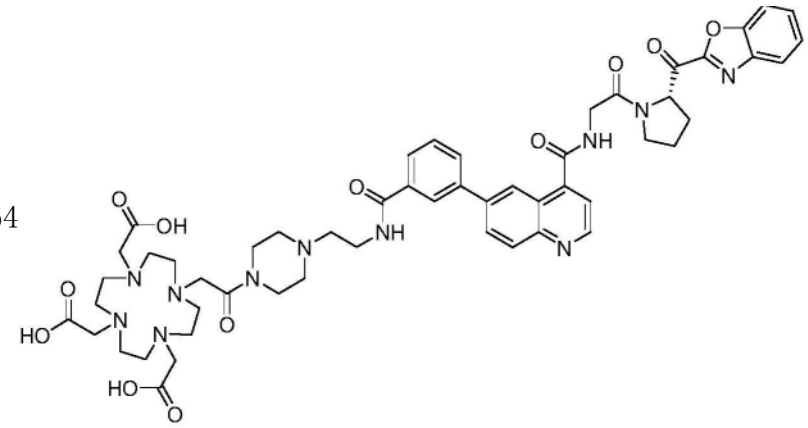
3BP-3582



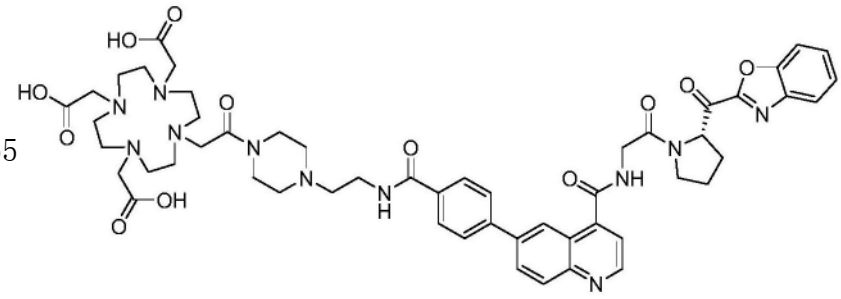
3BP-4663



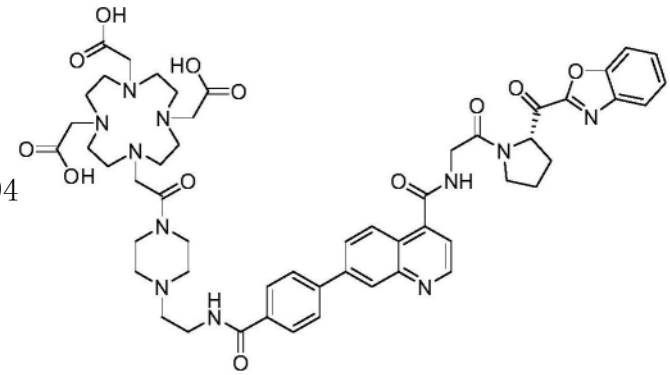
3BP-4664



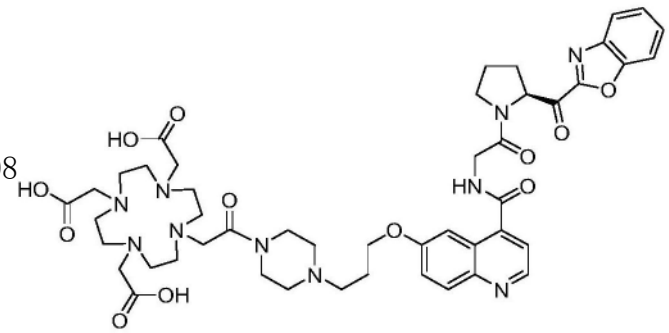
3BP-4665



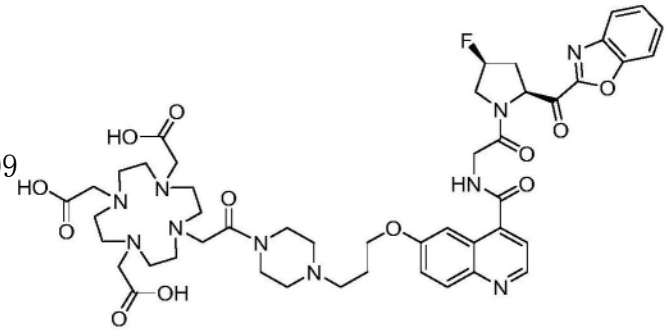
3BP-4694

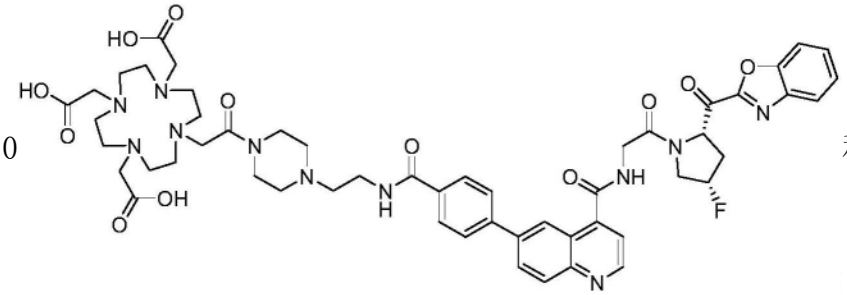


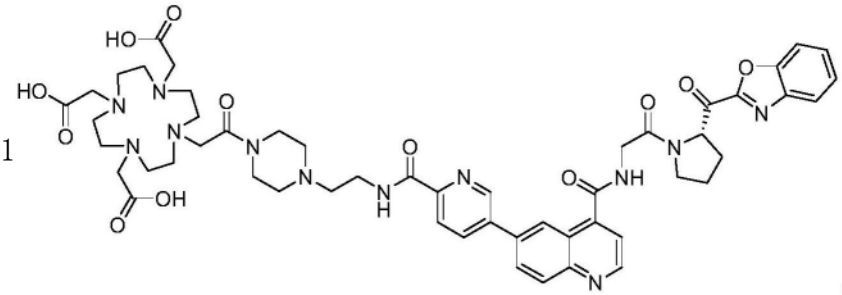
3BP-4808



3BP-4809



3BP-4810  和

3BP-4811  。

15.权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一项所述的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素和/或治疗活性核素,优选地所述诊断活性核素是诊断活性的放射性核素且所述治疗活性核素是治疗活性的放射性核素。

16.用于用在诊断疾病的方法中的权利要求15所述的化合物。

17.用于用在治疗疾病的方法中的权利要求15所述的化合物。

18.组合物,优选药物组合物,其中所述组合物包含根据权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

# 成纤维细胞活化蛋白抑制剂及其用途

## 发明领域

[0001] 本发明涉及化学化合物;成纤维细胞活化蛋白(FAP)的抑制剂;分别包含所述化合物或抑制剂的组合物;分别用于疾病诊断方法中的化合物、抑制剂或组合物;分别用于治疗疾病的方法中的化合物、抑制剂或组合物;分别用于诊断和治疗疾病(其也被称作“治疗诊断(thera(g)nosis)”或“治疗诊断学(thera(g)nostics)”)的方法中的化合物、抑制剂或组合物;分别用于将效应物递送至表达FAP的组织的方法中的化合物、抑制剂或组合物;分别用于将一组受试者分级为可能对疾病治疗有应答的受试者和可能对疾病治疗没有应答的受试者的方法中的化合物、抑制剂或组合物;分别用于鉴定受试者的方法中的化合物、抑制剂或组合物,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答;分别用于从一组受试者中选择受试者的方法中的化合物、抑制剂或组合物,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答;分别使用所述化合物、抑制剂或组合物诊断疾病的方法;分别使用所述化合物、抑制剂或组合物治疗疾病的方法;分别使用所述化合物、抑制剂或组合物诊断和治疗疾病(其也被称作“治疗诊断”或“治疗诊断学”)的方法;分别使用所述化合物、抑制剂或组合物将效应物递送至表达FAP的组织的方法;将一组受试者分级为可能对疾病治疗有应答的受试者和可能对疾病治疗没有应答的受试者的方法;鉴定受试者的方法,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答;以及从一组受试者中选择受试者的方法,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答。

[0002] 背景

[0003] 尽管可用的治疗选择越来越多,但癌症仍然是全球第二大死亡原因。治疗策略主要集中于靶向恶性癌细胞本身,忽视了始终存在的限制治疗性癌细胞药剂的进入的周围肿瘤微环境(TME)。TME是肿瘤块的一部分,并且不仅由异质癌细胞群体组成,而且由多种常驻性和浸润性宿主细胞、分泌型因子和细胞外基质蛋白组成。在TME中发现的一种主要细胞类型是癌症相关的成纤维细胞(CAF)。CAF经常是在实体瘤块内的主要细胞类型,并且已经作为肿瘤进展和体内稳态的参与者而受到越来越多的关注。

[0004] 成纤维细胞活化蛋白(FAP)作为CAF的标志物已经声名狼藉。由于CAF和基质在肿瘤内的普遍存在,发现FAP是放射性药物诊断的合适标志物和放射性药物治疗的合适靶点。

[0005] 成纤维细胞活化蛋白α(FAP)是一种II型跨膜丝氨酸蛋白酶,并且也是S9脯氨酰寡肽酶家族的成员。FAP具有双重酶活性,既具有脯氨酸后外肽酶活性(像其它DPP酶诸如DPP4、DPP7、DPP8、DPP9)和内肽酶活性(类似于脯氨酰寡肽酶/内肽酶(POP/PREP))。其二肽基肽酶活性允许切割脯氨酸残基后N-末端的两个氨基酸。主要发现FAP位于细胞表面上,但也已经描述了该蛋白的可溶形式。

[0006] 在1990年使用单克隆抗体F19首次报道了90%上皮癌的肿瘤基质中的FAP表达。还已经报道在恶性上皮细胞上的FAP表达。对于几乎所有的癌和肉瘤,已经证实在CAF中的FAP表达。此外,CAF存在于血液恶性肿瘤中。因此,利用FAP作为治疗靶标不限于某些肿瘤实体。

[0007] 表达FAP的CAF的丰度被描述为与不良预后相关。在多种人肿瘤适应症中,FAP表达被描述为与较高的肿瘤等级和较差的总体生存率相关。在肿瘤微环境中存在的FAP以及表

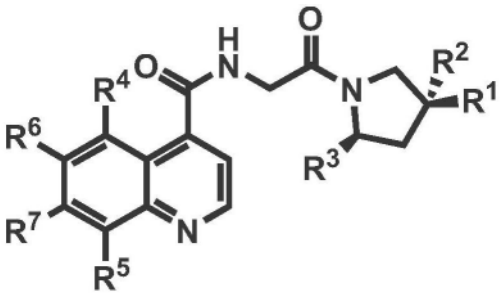
达FAP的细胞显著影响肿瘤进展。此外,由于其在肿瘤中相对选择性的表达,FAP被认为是治疗剂和诊断剂的合适靶标。

[0008] FAP在活跃组织重塑部位的基质细胞中高度上调,所述活跃组织重塑除癌症外还包括伤口愈合、纤维化、关节炎和动脉粥样硬化。因此,FAP被涉及在肿瘤学适应症以外的疾病,诸如本文提到的那些中。类风湿性关节炎患者的关节中的成纤维细胞样滑膜细胞显示显著增加的FAP表达。此外,FAP被认为是损伤应答中活化的成纤维细胞的标志物,但也被认为是伤口愈合过程中的重要参与者。在纤维化疾病中,还观察到上调的FAP表达,例如在特发性肺纤维化、克罗恩氏病和肝纤维化中。此外,FAP在动脉硬化病变中表达,并在活化的血管平滑肌细胞中上调。

[0009] 在其发现后不久,FAP就被用作癌症中的治疗靶标。已经探索了各种靶向FAP的策略,包括例如抑制FAP酶活性、消融FAP阳性细胞或靶向递送细胞毒性化合物。但是,仍然非常需要用于诊断和/或治疗癌症和由FAP介导的其它疾病和病症的改进的诊断剂和药学试剂。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明的一个方面涉及式(I)的化合物

[0012] 

I,

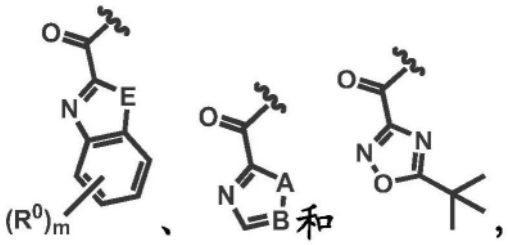
[0013] 其中:

[0014] $R_1$是H或F,

[0015] $R_2$是H或F,

[0016] $R_3$选自-C(O)-Het1、$-B(OH)_2$、-CN和$-C(O)-CH_2-OH$,

[0017] 其中-C(O)-Het1选自:

[0018] 

[0019] 其中:

[0020] A选自O、S和NH;

[0021] B是CH,或如果A是NH,则B是CH或N;

[0022] E是O或S;

[0023] $R^0$独立地选自$(C_1-C_4)$烷基、$-O-(C_1-C_4)$烷基、$-COO-(C_1-C_4)$烷基、F、Cl、Br、I、OH、COOH和CN;且

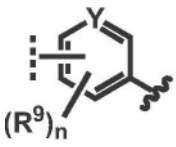
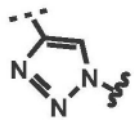
[0024] m选自0、1和2；

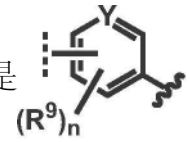
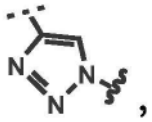
[0025] $R^4$选自H、Cl、Br、F和$(C_1-C_2)$烷基；

[0026] $R^5$、$R^6$和$R^7$中的一个是$R^8$-L-，且$R^5$、$R^6$和$R^7$中的其它两个各自独立地选自H、$(C_1-C_4)$烷基、-O-$(C_1-C_4)$烷基、-O-$(C_1-C_3)$亚烷基-$(C_6)$芳基、F、Cl、Br和O-$CF_3$；且

[0027] $R^8$-L-是$R^8$-Lin4-Lin3-Lin2-Lin1-，

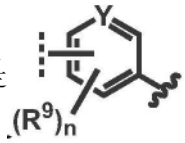
[0028] 其中：

[0029] Lin1选自 、、-O-、N（$CH_3$）-和**-$(C_1-C_4)$亚烷基-C(O)NH-**，

[0030] 前提条件是，当$R^3$是CN时，则Lin1是 或，

[0031] 其中在Lin1中：

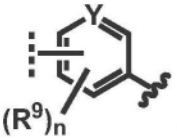
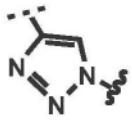
[0032] Y是CH或N；

[0033] -指示与Lin2的连接，且当Lin1是 时，Lin2是在—的间位或对位，且

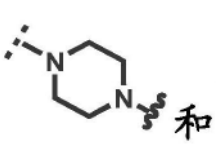
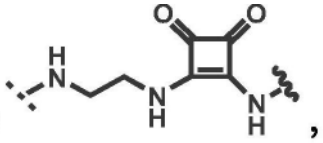
[0034] —指示与喹啉的连接；

[0035] $R^9$选自卤素、$CO_2H$、$(C_1-C_6)$烷基、羟基取代的$(C_1-C_6)$烷基和-O-$(C_1-C_6)$烷基；且

[0036] n选自0、1和2，优选地n是0或1，更优选地n是0；

[0037] 当Lin1选自 、和**-$(C_1-C_4)$亚烷基-C(O)NH-**时，Lin2选自-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和-$S(O)_2$-，且当Lin1是-O-或-$N(CH_3)$-时，Lin2不存在；

[0038] Lin3是$(C_2-C_4)$亚烷基；

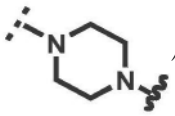
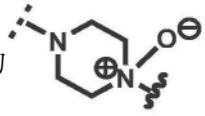
[0039] Lin4选自-$NR^{10}$-、和，

[0040] 其中在Lin4中：

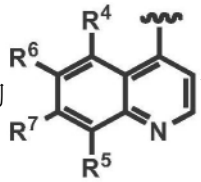
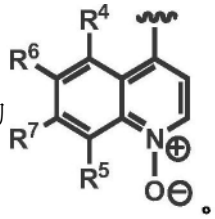
[0041] —指示与Lin3的连接，

[0042] -指示与$R_8$的连接；

[0043] $R^{10}$选自H、$CH_2$-COOH和$(C_1-C_4)$烷基；且

[0044] 任选地被氧化为；

[0045] $R^8$是螯合剂或细胞毒性剂；且

[0046] 其中在式(I)中的可以任选地被氧化为其N-氧化物。

[0047] 本发明的另一个方面涉及式I的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

[0048] 本发明的另一个方面涉及用于治疗受试者中的疾病的方法,其中所述方法包含给所述受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。例如,这样的化合物可以是式I的化合物。

[0049] 附图简述

[0050] 通过参考以下附图进一步说明以举例方式给出但不旨在限制本发明的以下详细描述,从附图中可以看出其它特征、实施方案和优点。

[0051] 图1(a)-1(p)显示了在肾脏、肝脏、血池和HEK-FAP肿瘤中的每克组织的注射剂量百分比(%ID/g)摄取,这通过将选定化合物注射到Swiss裸鼠模型后对选定化合物进行SPECT-成像来确定:

[0052] 图1(a):显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3467的%ID/g摄取。

[0053] 图1(b):显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3581的%ID/g摄取。

[0054] 图1(c):显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3621的%ID/g摄取。

[0055] 图1(d):显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3631的%ID/g摄取。

[0056] 图1(e)显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3622的%ID/g摄取。

[0057] 图1(f)显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3772的%ID/g摄取。

[0058] 图1(g)显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-3785的%ID/g摄取。

[0059] 图1(h)显示了在注射后1h、3h、6h和24h时$^{111}$In-3BP-4076的%ID/g摄取。

[0060] 图1(i)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4808的%ID/g摄取。

[0061] 图1(j)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4809的%ID/g摄取。

[0062] 图1(k)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4810的%ID/g摄取。

[0063] 图1(l)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4811的%ID/g摄取。

[0064] 图1(m)显示了在注射后1h、4h、24h、48h和72h时$^{111}$In-3BP-4663的%ID/g摄取。

[0065] 图1(n)显示了在注射后1h、4h、24h、48h和72h时$^{111}$In-3BP-4664的%ID/g摄取。

[0066] 图1(o)显示了在注射后1h、4h、24h、48h和72h时$^{111}$In-3BP-4665的%ID/g摄取。

[0067] 图1(p)显示了在注射后1h、4h、24h、48h和72h时参考化合物$^{111}$In-3BP-4200的%ID/g摄取。

[0068] 图2(a)-2(f)显示了在肾脏、肝脏、血池、HEK-FAP和/或CHO-FAP肿瘤中的每克组织的注射剂量百分比(%ID/g)摄取,这通过将选定化合物注射到SCID米色鼠模型后对选定化合物进行SPECT-成像来确定:

[0069] 图2(a)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4663的%ID/g摄取。

[0070] 图2(b)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4664的%ID/g摄取。

[0071] 图2(c)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4665的%ID/g摄取。

[0072] 图2(d)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4694的%ID/g摄取。

[0073] 图2(e)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时参考化合物$^{111}$In-3BP-2929的%ID/g摄取。

[0074] 图2(f)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4201的%ID/g摄取。

[0075] 图3(a)-3(d)显示了在将选定化合物注射到具有HEK-FAP肿瘤的Swiss裸鼠后选定化合物的SPECT/CT-图像：

[0076] 图3(a)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4809的SPECT/CT-图像。

[0077] 图3(b)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4810的SPECT/CT-图像。

[0078] 图3(c)显示了在注射后1h、4h、24h、48h和72h时$^{111}$In-3BP-4663的SPECT/CT-图像。

[0079] 图3(d)显示了在注射后1h、4h、24h、48h和72h时$^{111}$In-3BP-4664的SPECT/CT-图像。

[0080] 图4(a)-4(f)显示了在将选定化合物注射到具有HEK-FAP(右肩)和CHO-FAP(左肩)肿瘤的SCID米色鼠后选定化合物的SPECT/CT-图像：

[0081] 图4(a)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4663的SPECT/CT-图像。

[0082] 图4(b)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4664的SPECT/CT-图像。

[0083] 图4(c)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4665的SPECT/CT-图像。

[0084] 图4(d)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4694的SPECT/CT-图像。

[0085] 图4(e)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时参考化合物$^{111}$In-3BP-2929的SPECT/CT-图像。

[0086] 图4(f)显示了在注射后1h、4h、24h和48h时$^{111}$In-3BP-4201的SPECT/CT-图像。

[0087] 发明详述

[0088] 本发明涉及适合用作诊断剂和/或药学试剂、用于诊断和/或治疗癌症和由FAP介导的其它疾病和病症的新颖化合物。本发明提供了能够与可递送效应物的FAP相互作用的新颖化合物,其可以提供与一种或多种表达FAP的肿瘤或细胞相关的各种疾病(包括癌症)的检测、治疗和/或控制。

[0089] 具体地,本文提供了适合作为诊断剂和/或药学试剂的化合物,特别是当与诊断和/或治疗活性效应物缀合时。此外,本文提供的化合物适合作为诊断剂和/或药学试剂,特别是当与诊断和/或治疗活性效应物缀合时,其中所述化合物是FAP活性的有效抑制剂,优选使得所述化合物的pIC50等于或大于6.0。此外,在患病细胞和/或患病组织表达FAP的疾病的诊断和/或治疗中,本文提供的化合物适合作为诊断剂和/或药学试剂,特别是当与诊断和/或治疗活性效应物缀合时。此外,本文提供了适合用于将诊断上和/或治疗上有效的试剂分别递送至患病细胞和/或患病组织、并且更具体地表达FAP的患病细胞和/或患病组织的化合物,优选地所述患病组织包含或含有癌症相关的成纤维细胞。

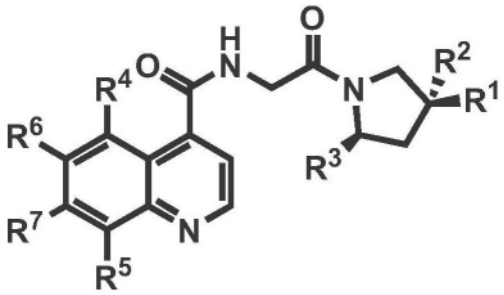
[0090] 此外,本文提供了用于诊断疾病的方法、用于治疗和/或预防疾病的方法、以及用于组合诊断和治疗疾病的方法。优选地,这样的疾病是涉及表达FAP的细胞和/或组织的疾病,更特别是表达FAP的患病细胞和/或患病组织,优选地所述患病组织包含或含有癌症相关的成纤维细胞。此外,本文提供了用于鉴定受试者的方法,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答,用于从一组受试者中选择受试者的方法,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答。

[0091] 另外,本文提供了含有具有上述特征的化合物的药物组合物。此外,本文提供了适

用于任何上述方法的试剂盒。

[0092] 本发明的这些和其它问题通过例如以下实施方案的主题和/或所附权利要求中阐述的主题来解决。

[0093] 实施方案1.式(I)的化合物：

[0094] 

I，

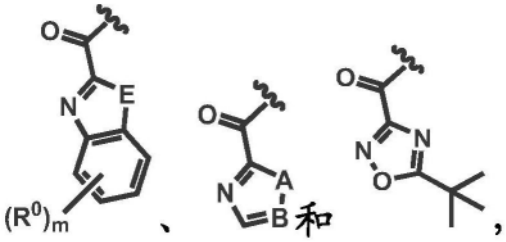
[0095] 其中：

[0096] $R_1$是H或F，

[0097] $R_2$是H或F，

[0098] $R_3$选自-C(O)-Het1、$-B(OH)_2$、-CN和$-C(O)-CH_2-OH$，

[0099] 其中-C(O)-Het1选自：

[0100] 

[0101] 其中：

[0102] A选自O、S和NH；

[0103] B是CH，或如果A是NH，则B是CH或N；

[0104] E是O或S；

[0105] $R^0$独立地选自$(C_1-C_4)$烷基、$-O-(C_1-C_4)$烷基、$-COO-(C_1-C_4)$烷基、F、Cl、Br、I、OH、COOH和CN；且

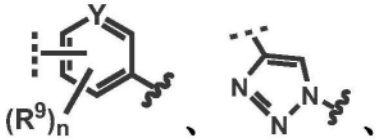
[0106] m选自0、1和2；

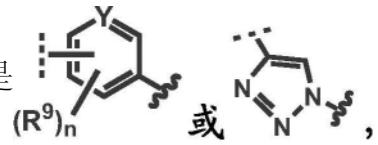
[0107] $R^4$选自H、Cl、Br、F和$(C_1-C_2)$烷基；

[0108] $R^5$、$R^6$和$R^7$中的一个是$R^8-L-$，且$R^5$、$R^6$和$R^7$中的其它两个各自独立地选自H、$(C_1-C_4)$烷基、$-O-(C_1-C_4)$烷基、$-O-(C_1-C_3)$亚烷基$-(C_6)$芳基、F、Cl、Br和$O-CF_3$；且

[0109] $R^8-L-$是$R^8-Lin4-Lin3-Lin2-Lin1-$，

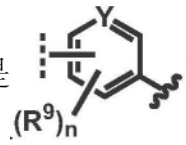
[0110] 其中：

[0111] Lin1选自  -O-、$N(CH_3)$-和$-(C_1-C_4)$亚烷基$-C(O)NH-$，

[0112] 前提条件是,当$R^3$是CN时,则Lin1是,

[0113] 其中在Lin1中:

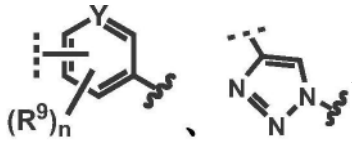
[0114] Y是CH或N;

[0115] ⁞-指示与Lin2的连接,且当Lin1是时,Lin2是在—≀的间位或对位,且

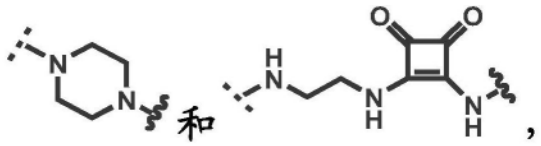
[0116] —≀指示与喹啉的连接;

[0117] $R^9$选自卤素、$CO_2H$、$(C_1-C_6)$烷基、羟基取代的$(C_1-C_6)$烷基和-O-$(C_1-C_6)$烷基;且

[0118] n选自0、1和2,优选地n是0或1,更优选地n是0;

[0119] 当Lin1选自和⁞-**$(C_1-C_4)$亚烷基-C(O)NH**—≀时,Lin2选自-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和-S(O)$_2$-,且当Lin1是-O-或-$N(CH_3)$-时,Lin2不存在;

[0120] Lin3是$(C_2-C_4)$亚烷基;

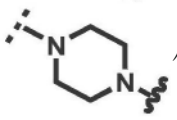
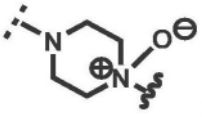
[0121] Lin4选自-$NR^{10}$、,

[0122] 其中在Lin4中:

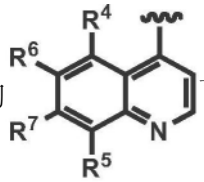
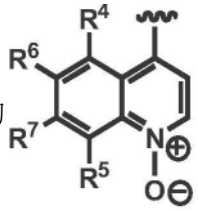
[0123] —≀指示与Lin3的连接,

[0124] ⁞-指示与$R_8$的连接;

[0125] $R^{10}$选自H、$CH_2$-COOH和$(C_1-C_4)$烷基;且

[0126] 任选地被氧化为;

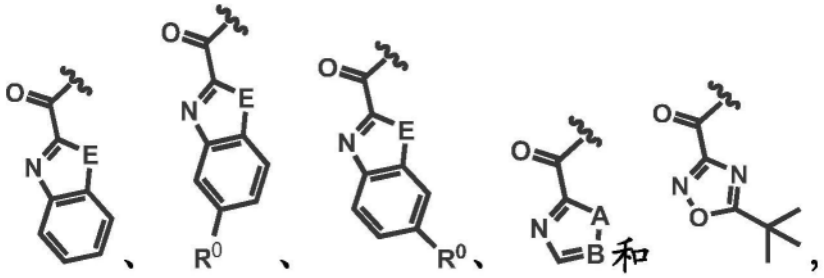
[0127] $R^8$是螯合剂或细胞毒性剂;且

[0128] 其中在式(I)中的可以任选地被氧化为其N-氧化物。

[0129] 在该实施方案和其它实施方案中以及贯穿本发明使用的短语“与喹啉的连接”表示$R_5$、$R_6$或$R_7$与式(I)中所示的喹啉环的连接,并且所述喹啉环可以任选地被氧化为其N-氧化物,如上所述。

[0130] 实施方案2.实施方案1的化合物,其中$R^3$选自C(O)-Het1、$B(OH)_2$和-CO-$CH_2$-OH。

[0131] 实施方案3.实施方案1的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

[0132] 

[0133] 其中：

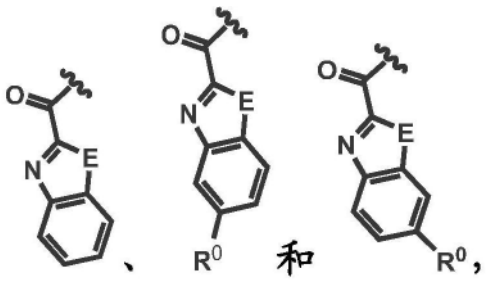
[0134] A选自O、S和NH；

[0135] B是CH，或如果A是NH，则B是CH或N；

[0136] E是O或S；且

[0137] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0138] 实施方案4.实施方案1的化合物，其中$R^3$是-C(O)-Het1，且其中-C(O)-Het1选自：

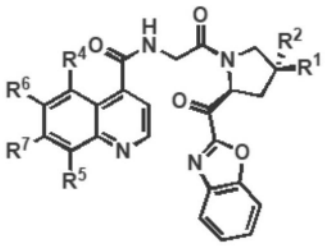
[0139] 

[0140] 其中：

[0141] E是O或S；且

[0142] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0143] 实施方案5.实施方案1的化合物，其中所述化合物具有式(II)的结构：

[0144] 

II。

[0145] 实施方案6.实施方案1、2、3、4和5中的任一个的化合物，其中$R^4$是H或-$CH_3$。

[0146] 实施方案7.实施方案1、2、3、4、5和6中的任一个的化合物，其中$R^4$是H。

[0147] 实施方案8.实施方案1、2、3、4、5和6中的任一个的化合物，其中$R^4$是-$CH_3$。

[0148] 实施方案9.实施方案1、2、3、4、5、6、7和8中的任一个的化合物，优选实施方案7和8中的任一个的化合物，其中$R^6$是$R^8$-L。

[0149] 实施方案10.实施方案9的化合物，其中$R^5$和$R^7$各自独立地选自H和-$CH_3$。

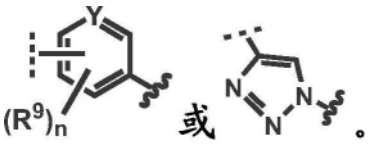
[0150] 实施方案11.实施方案10的化合物，其中$R^5$和$R^7$中的至少一个是H。

[0151] 实施方案12.实施方案1、2、3、4、5、6、7和8中的任一个的化合物，优选实施方案7和8中的任一个的化合物，其中$R^7$是$R^8$-L。

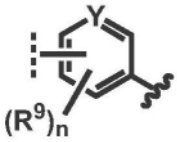
[0152] 实施方案13.实施方案12的化合物，其中$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0153] 实施方案14.实施方案13的化合物，其中$R^5$和$R^6$中的至少一个是H。

[0154] 实施方案15.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,其中Lin1是

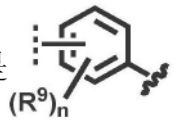
[0155]  或  。

[0156] 实施方案16.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,其中Lin1是

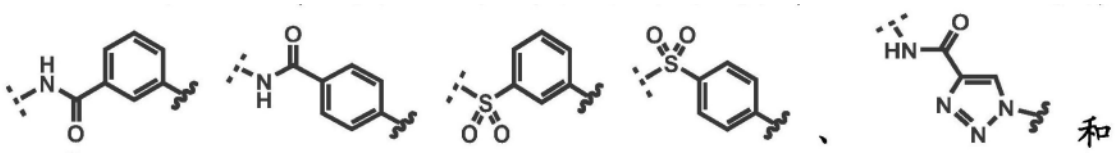
[0157]  。

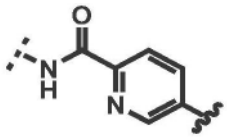
[0158] 实施方案17.实施方案15至16中的任一个的化合物,其中Y是CH。

[0159] 实施方案18.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9 10、11、12、13和14中的任一个的化合物,优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,

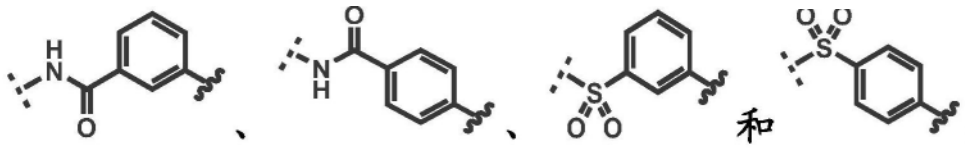
[0160] 其中Lin1是  。

[0161] 实施方案19.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14和15中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自

 和

[0162]  其中

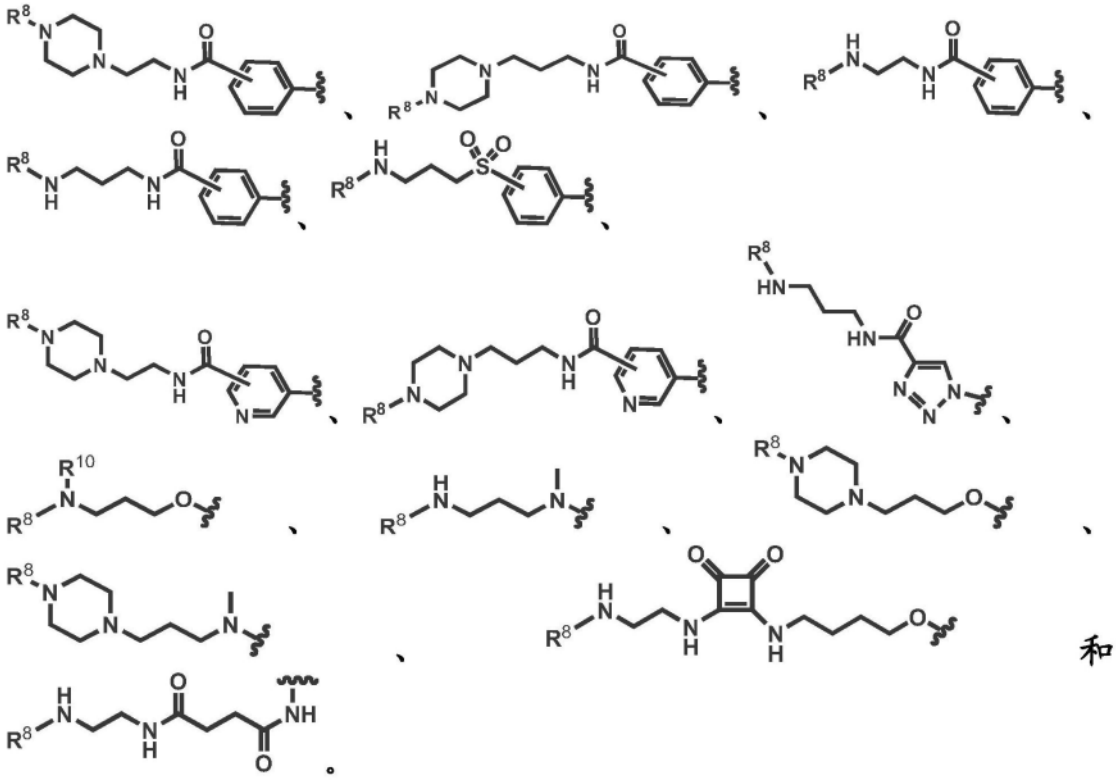
[0163] —指示与喹啉的连接且┊指示与Lin3的连接。

[0164] 实施方案20.实施方案15、16、17、18和19中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自  和  其中

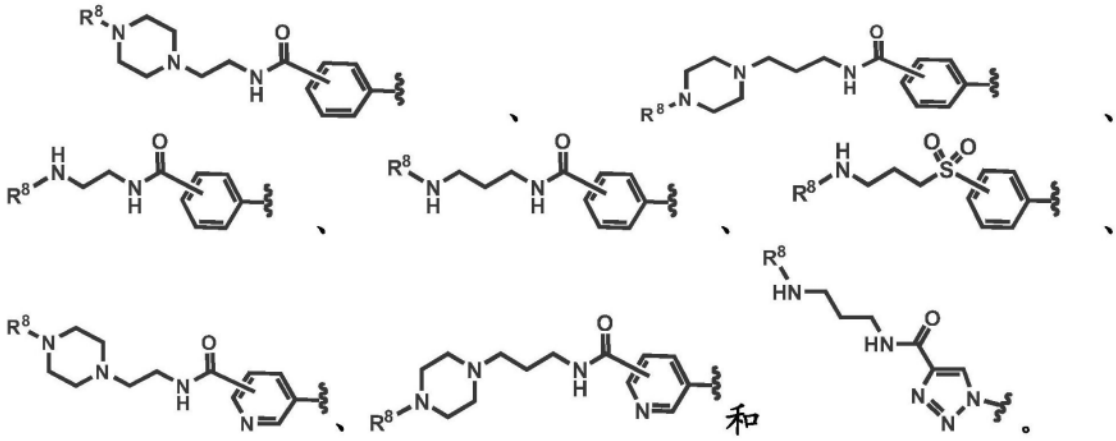
[0165] ⁓指示与喹啉的连接且⁓指示与Lin3的连接。

[0166] 实施方案21.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 19和20中的任一个的化合物,优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20中的任一个的化合物,更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20中的任一个的化合物,最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20中的任一个的化合物,其中Lin3是-($C_2$-$C_3$)亚烷基。

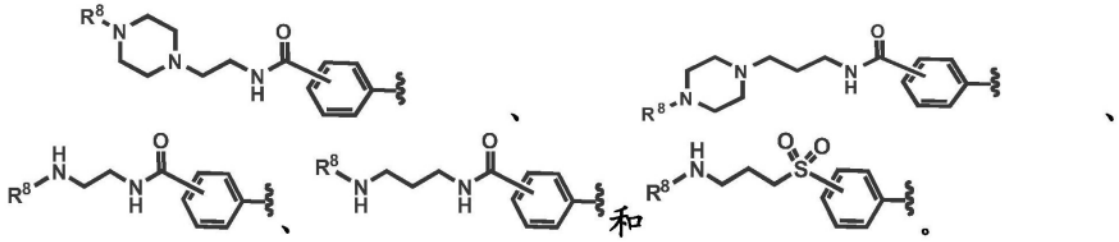
[0167] 实施方案22.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中的任一个的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0168] 

[0169] 实施方案23.实施方案22的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0170] 

[0171] 实施方案24.实施方案22的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0172] 

[0173] 实施方案25.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，且最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，其中$R^8$是螯合剂。

[0174] 实施方案26.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂，更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4，且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0175] 实施方案27.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAM、Macropa和NODAGA。

[0176] 实施方案28.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂是DOTA。

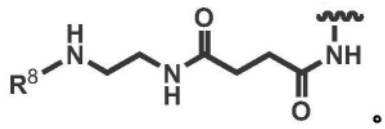
[0177] 实施方案29.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂是DOTAM。

[0178] 实施方案30.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂是Macropa。

[0179] 实施方案31.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂是NOTA。

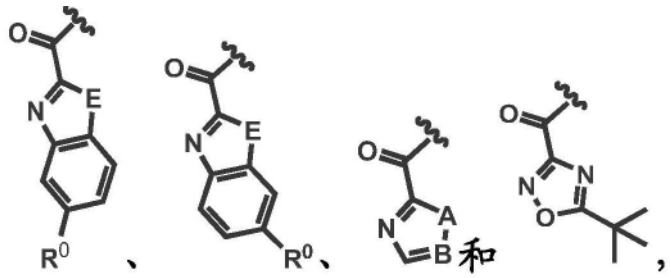
[0180] 实施方案32.实施方案25的化合物，其中所述螯合剂是NODAGA。

[0181] 实施方案33.实施方案27、28、29、30、31和32中的任一个的化合物，优选实施方案28，其中$R^5$是

[0182] 

[0183] 实施方案34.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，优选实施方案2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，更优选实施方案3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，且最优选实施方案4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23和24中的任一个的化合物，其中$R^8$是细胞毒性剂。

[0184] 实施方案35.实施方案1的化合物，其中$R^3$是-C(O)-Het1，且其中-C(O)-Het1选自：

[0185] 

[0186] 其中：

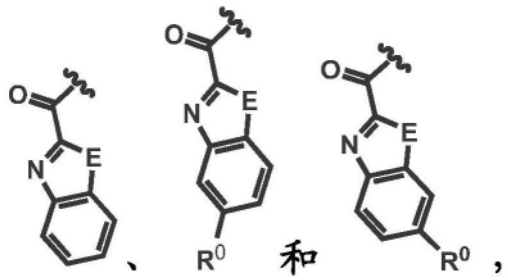
[0187] A选自O、S和NH；

[0188] B是CH，或如果A是NH，则B是CH或N；

[0189] E是O或S；且

[0190] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0191] 实施方案36.实施方案35的化合物，其中$R^3$是-C(O)-Het1，且其中-C(O)-Het1选自：

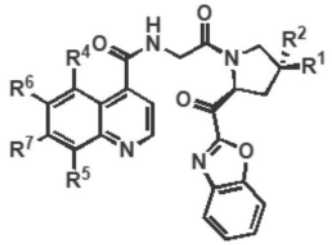
[0192] 

[0193] 其中：

[0194] E是O或S；且

[0195] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0196] 实施方案37.实施方案36的化合物，其中所述化合物具有式(II)的结构：

[0197] 

II。

[0198] 实施方案38.实施方案35、36和37中的任一个的化合物，优选实施方案36和37中的任一个的化合物，其中$R^4$是H或-$CH_3$。

[0199] 实施方案39.实施方案35、36、37和38中的任一个的化合物，优选实施方案36、37和38中的任一个的化合物，更优选实施方案37和38中的任一个的化合物，其中$R^4$是H。

[0200] 实施方案40.实施方案35、36、37和38中的任一个的化合物，优选实施方案36、37和38中的任一个的化合物，更优选实施方案37和38中的任一个的化合物，其中$R^4$是-$CH_3$。

[0201] 实施方案41.实施方案35、36、37、38、39和40中的任一个的化合物，优选实施方案39和40中的任一个的化合物，其中$R^6$是$R^8$-L。

[0202] 实施方案42.实施方案41的化合物，其中$R^5$和$R^7$各自独立地选自H和-$CH_3$。

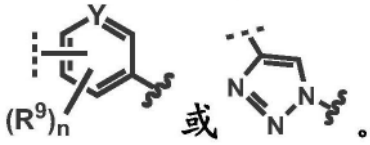
[0203] 实施方案43.实施方案42的化合物，其中$R^5$和$R^7$中的至少一个是H。

[0204] 实施方案44.实施方案34、35、36、37、38和39中的任一个的化合物,优选实施方案38和39中的任一个的化合物,其中$R^7$是$R^8$-L。

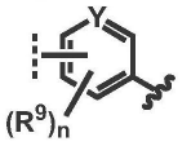
[0205] 实施方案45.实施方案44的化合物,其中$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0206] 实施方案46.实施方案45的化合物,其中$R^5$和$R^6$中的至少一个是H。

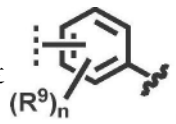
[0207] 实施方案47.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物,优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物,更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物,其中Lin1是

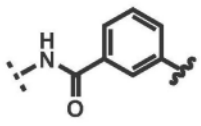
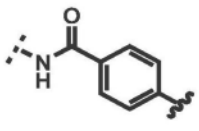
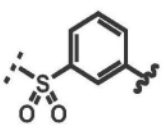
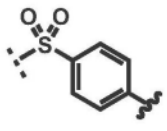
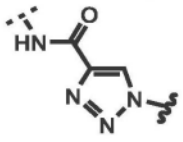
[0208]  或 。

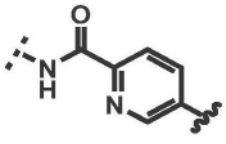
[0209] 实施方案48.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46和47中的任一个的化合物,优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46和47中的任一个的化合物,更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45、46和47中的任一个的化合物,其中Lin1是

[0210] 。

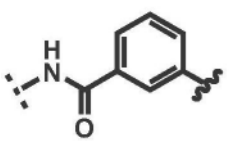
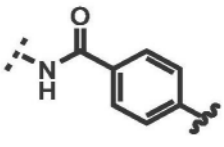
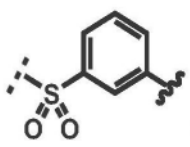
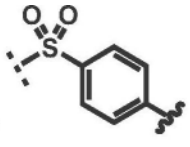
[0211] 实施方案49.实施方案47至48中的任一个的化合物,其中Y是CH。

[0212] 实施方案50.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物,优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物,更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物,其中Lin1是 。

[0213] 实施方案51.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46和47中的任一个的化合物,优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46和47中的任一个的化合物,更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45、46和47中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自    、和

[0214] ,其中

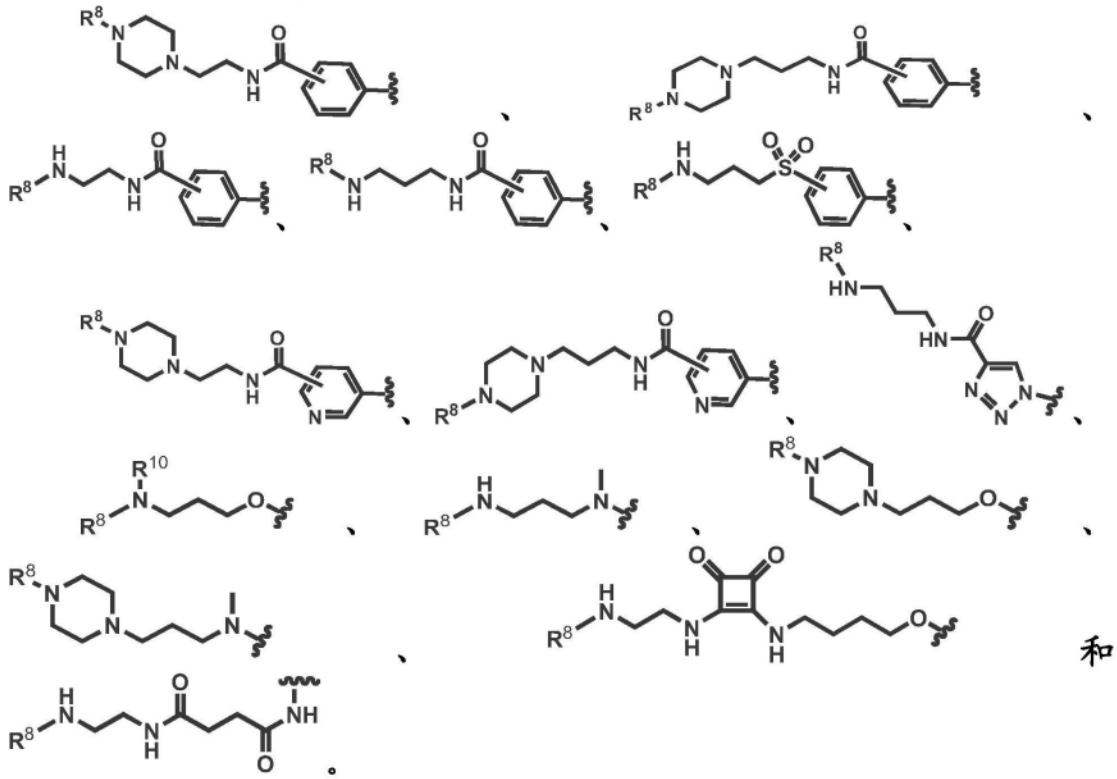
[0215] —⦚指示与喹啉的连接且┊指示与Lin3的连接。

[0216] 实施方案52.实施方案47、48、49、50和51中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自 、、和,其中

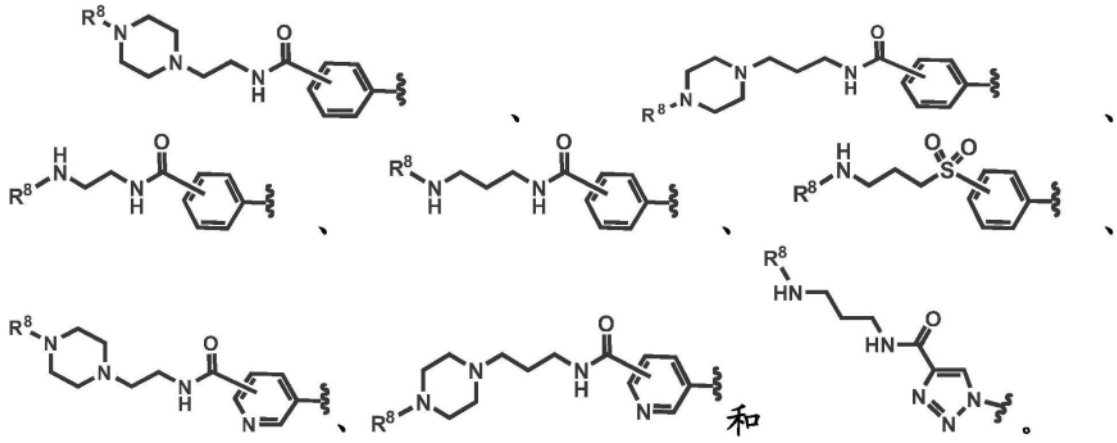
[0217] —⦚指示与喹啉的连接且┊指示与Lin3的连接。

[0218] 实施方案53.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51和52中的任一个的化合物，优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51和52中的任一个的化合物，更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51和52中的任一个的化合物，其中Lin3是-($C_2$-$C_3$)亚烷基。

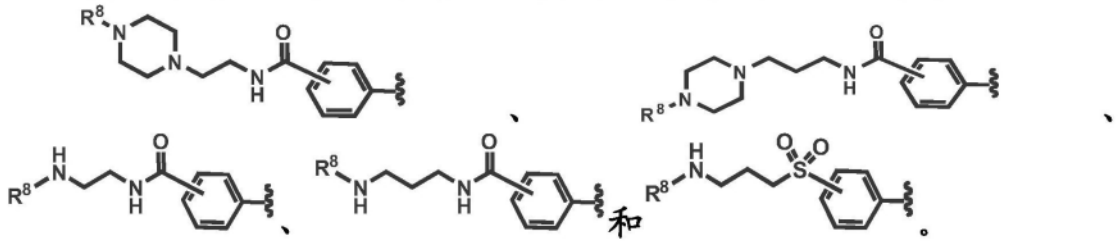
[0219] 实施方案52.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物，优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物，更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45和46中的任一个的化合物，其中$R^8$-L-选自：

[0220] 
和

[0221] 实施方案55.实施方案54的化合物，其中$R^8$-L-选自：

[0222] 
和

[0223] 实施方案56.实施方案54的化合物，其中$R^8$-L-选自：

[0224] 

[0225] 实施方案57.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55和56中的任一个的化合物,优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55和56中的任一个的化合物,更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55和56中的任一个的化合物,其中$R^8$是螯合剂。

[0226] 实施方案58.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0227] 实施方案59.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAMMacropa、NOTA和NODAGA。

[0228] 实施方案60.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂是DOTA。

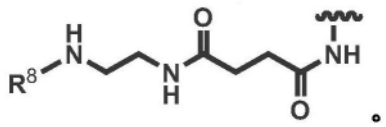
[0229] 实施方案61.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂是DOTAM。

[0230] 实施方案62.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂是Macropa。

[0231] 实施方案63.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂是NOTA。

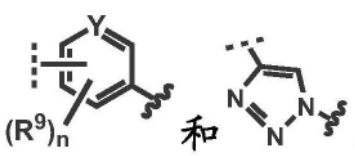
[0232] 实施方案64.实施方案57的化合物,其中所述螯合剂是NODAGA。

[0233] 实施方案65.实施方案60、61、62、63和64中的任一个的化合物,优选实施方案60,其中$R^5$是

[0234] 

[0235] 实施方案66.实施方案35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56和65中的任一个的化合物,优选实施方案36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55和56中的任一个的化合物,更优选实施方案37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55和56中的任一个的化合物,其中$R^8$是细胞毒性剂。

[0236] 实施方案67.实施方案1的化合物,其中$R^3$是-CN,且

[0237] Lin1选自 

[0238] 实施方案68.实施方案67的化合物,其中$R^4$是H或$-CH_3$。

[0239] 实施方案69.实施方案68的化合物,其中$R^4$是H。

[0240] 实施方案70.实施方案68的化合物,其中$R^4$是-$CH_3$。

[0241] 实施方案71.实施方案67、68、69、70和71中的任一个的化合物,优选实施方案69和70中的任一个的化合物,其中$R^6$是$R^8$-L。

[0242] 实施方案72.实施方案71的化合物,其中$R^5$和$R^7$独立地选自H和-$CH_3$。

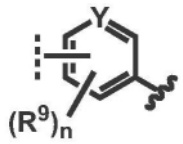
[0243] 实施方案73.实施方案72的化合物,其中$R^5$和$R^7$中的至少一个是H。

[0244] 实施方案74.实施方案67、68、69和70中的任一个的化合物,优选实施方案69和70中的任一个的化合物,其中$R^7$是$R^8$-L。

[0245] 实施方案75.实施方案74的化合物,其中$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0246] 实施方案76.实施方案75的化合物,其中$R^5$和$R^6$中的至少一个是H。

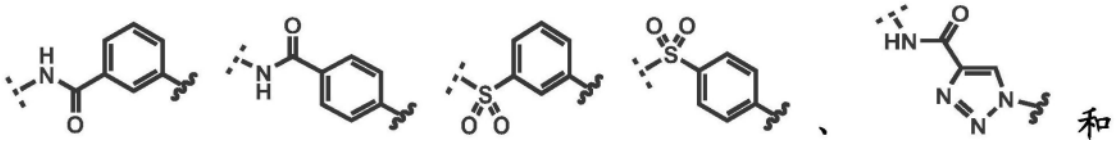
[0247] 实施方案77.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75和76中的任一个的化合物,优选实施方案68、69、70、71、72、73、74、75和76中的任一个的化合物,其中Lin1是

[0248] 

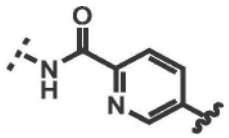
。

[0249] 实施方案78.实施方案67和77中的任一个的化合物,其中Y是CH。

[0250] 实施方案79.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75和77中的任一个的化合物,优选实施方案68、69、70、71、72、73、74、75和76中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自



、 和

[0251] 

其中,

[0252] ⁓指示与喹啉的连接且┊指示与Lin3的连接。

[0253] 实施方案80.实施方案77、78和79中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自

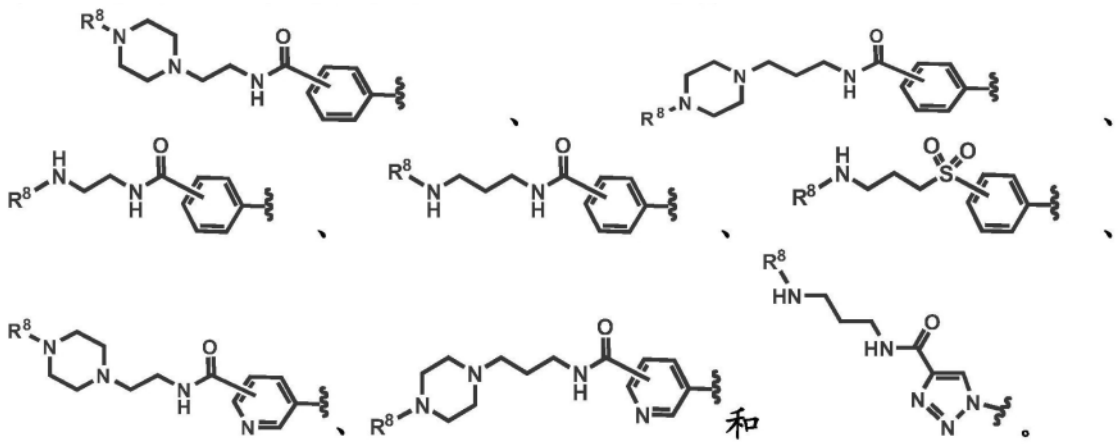


、 、 和 其中,

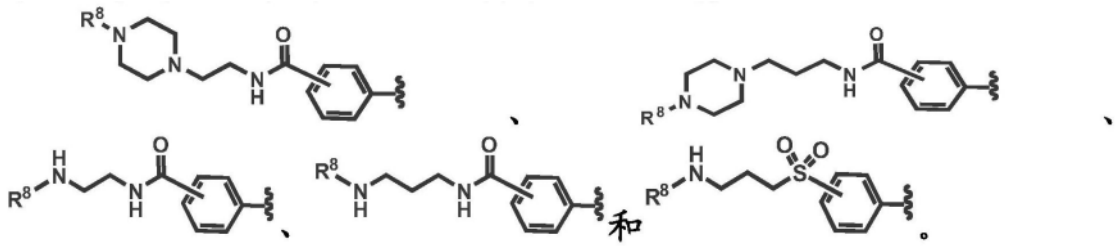
[0254] ⁓指示与喹啉的连接且┊指示与Lin3的连接。

[0255] 实施方案81.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79和80中的任一个的化合物,优选实施方案68、69、70、71、72、73、74、75、76、78、79和80中的任一个的化合物,其中Lin3是-($C_2$-$C_3$)亚烷基。

[0256] 实施方案82.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75和76中的任一个的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0257] 

[0258] 实施方案83.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75和76中的任一个的化合物，其中$R^8$-L-选自：

[0259] 

[0260] 实施方案84.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82和83中的任一个的化合物，其中$R^8$是螯合剂。

[0261] 实施方案85.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂，更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4，且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0262] 实施方案86.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0263] 实施方案87.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂是DOTA。

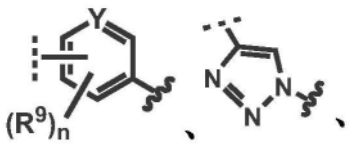
[0264] 实施方案88.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂是DOTAM。

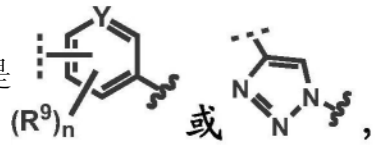
[0265] 实施方案89.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂是Macropa。

[0266] 实施方案90.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂是NOTA。

[0267] 实施方案91.实施方案84的化合物，其中所述螯合剂是NODAGA。

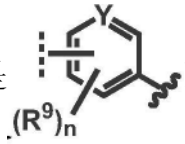
[0268] 实施方案92.实施方案67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82和83中的任一个的化合物，其中$R^8$是细胞毒性剂。

[0269] 实施方案93.实施方案1的化合物，其中Lin1选自  -O-、-N$(CH_3)$-和**-$(C_1$-$C_4)$亚烷基-C(O)NH-**，

[0270] 前提条件是,当$R^3$是CN时,则Lin1是或,

[0271] 其中在Lin1中:

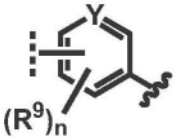
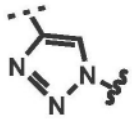
[0272] Y是CH或N;

[0273] ⁞指示与Lin2的连接,且当Lin1是时,Lin2是在—的间位或对位,且

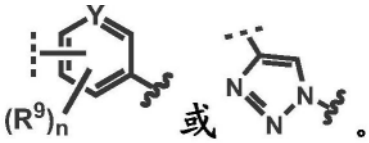
[0274] —指示与喹啉的连接;

[0275] $R^9$选自卤素、$CO_2H$、$(C_1-C_6)$烷基、羟基取代的$(C_1-C_6)$烷基和-O-$(C_1-C_6)$烷基;且

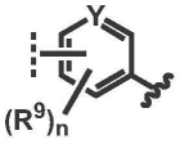
[0276] n选自0、1和2,优选地n是0或1,更优选地n是0;

[0277] 当Lin1选自、和⁞$(C_1-C_4)$亚烷基-C(O)NH—时,Lin2选自-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和-$S(O)_2$-,且当Lin1是-O-或-$N(CH_3)$-时,Lin2不存在。

[0278] 实施方案94.实施方案93的化合物,其中Lin1是

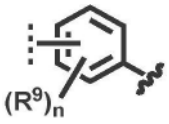
[0279] 。

[0280] 实施方案95.实施方案93至94中的任一个的化合物,其中Lin1是

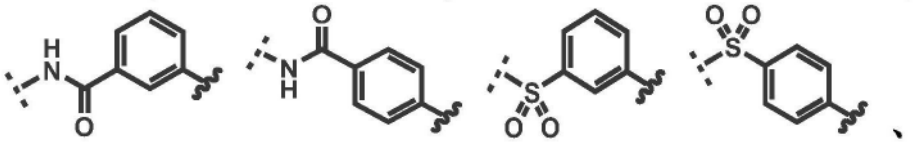
[0281] 。

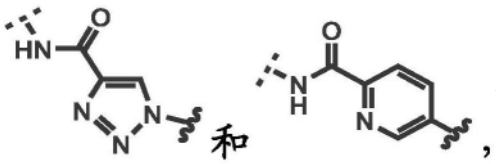
[0282] 实施方案96.实施方案94至95中的任一个的化合物,其中Y是CH。

[0283] 实施方案97.实施方案93、94、95和96中的任一个的化合物,其中Lin1是

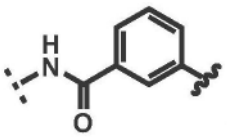
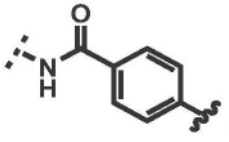
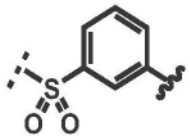
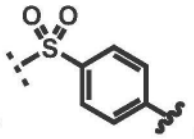
。

[0284] 实施方案98.实施方案93、94和95中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自

、

其中

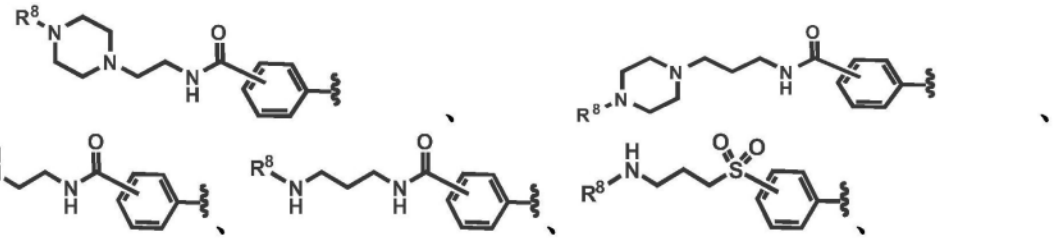
[0285] —指示与喹啉的连接且⁞指示与Lin3的连接。

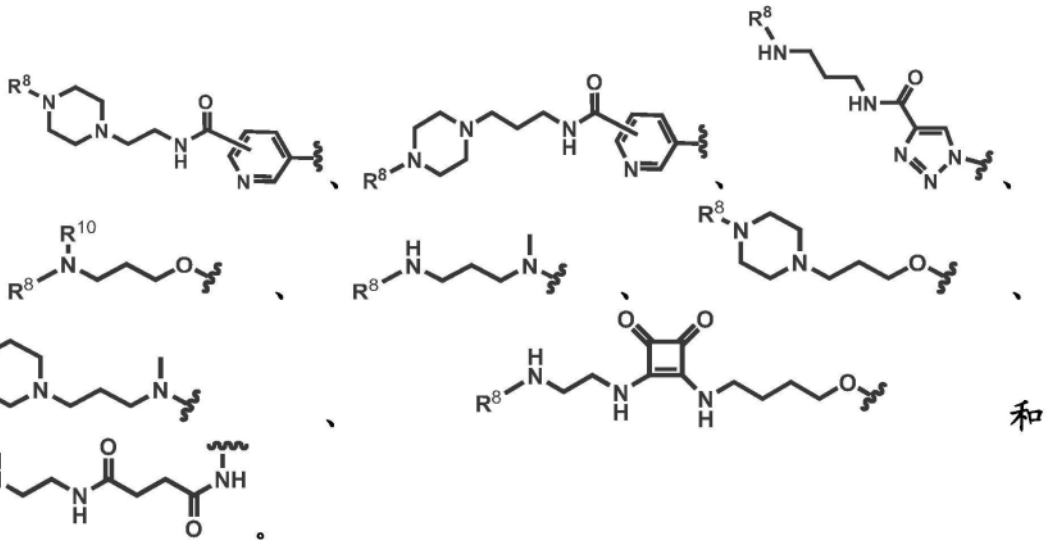
[0286] 实施方案99.实施方案93、94、95、96、97和98中的任一个的化合物,其中Lin2-Lin1选自、、和,其中

[0287] —指示与喹啉的连接且┊指示与Lin3的连接。

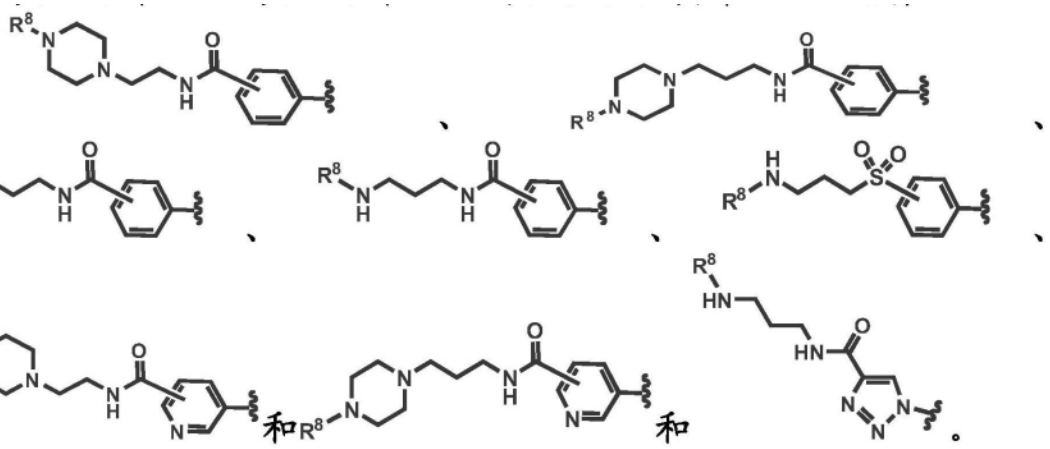
[0288] 实施方案100.实施方案93、94、95、96、97、98和99中的任一个的化合物,其中Lin3是-($C_2$-$C_3$)亚烷基。

[0289] 实施方案101.实施方案93的化合物,其中$R^8$-L-选自:

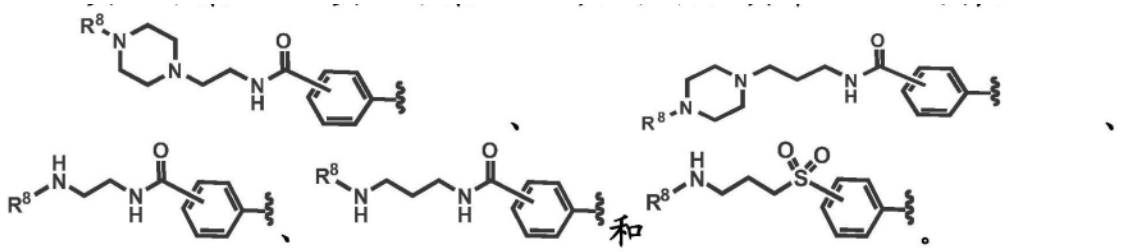
[0290] 

[0291] 

[0292] 实施方案102.实施方案101的化合物,其中$R^8$-L-选自:

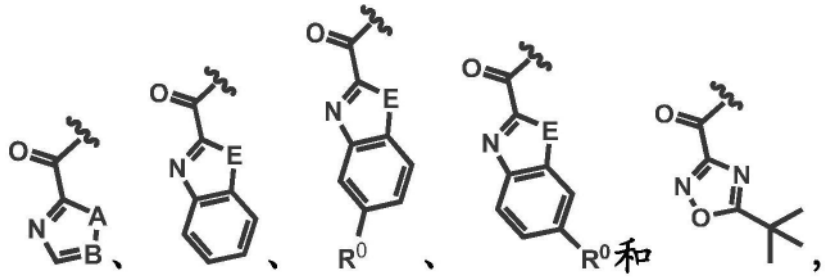
[0293] 

[0294] 实施方案103.实施方案101的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0295] 

[0296] 实施方案104.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102和103中的任一个的化合物,其中$R^3$选自C(O)-Het1、$B(OH)_2$和$-CO-CH_2-OH$。

[0297] 实施方案105.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102和103中的任一个的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

[0298] 

[0299] 其中:

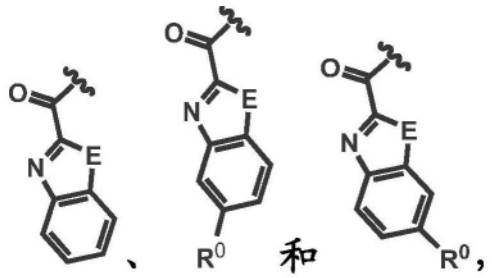
[0300] A选自O、S和NH;

[0301] B是CH,或如果A是NH,则B是CH或N;

[0302] E是O或S;且

[0303] $R^0$选自$-CH_3$、$-O-CH_3$、$-COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0304] 实施方案106.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102和103的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

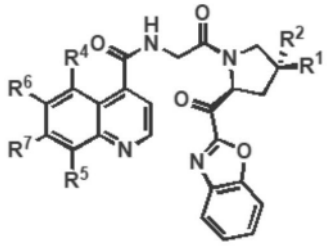
[0305] 

[0306] 其中:

[0307] E是O或S;且

[0308] $R^0$选自$-CH_3$、$-O-CH_3$、$-COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0309] 实施方案107.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102和103中的任一个的化合物,其中所述化合物具有式(II)的结构:

[0310] 

II。

[0311] 实施方案108.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106和107中的任一个的化合物,其中$R^4$是H或-$CH_3$。

[0312] 实施方案109.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107和108中的任一个的化合物,其中$R^4$是H。

[0313] 实施方案110.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107和108中的任一个的化合物,其中$R^4$是-$CH_3$。

[0314] 实施方案111.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109和110中的任一个的化合物,优选实施方案109和110中的任一个的化合物,其中$R^6$是$R^8$-L。

[0315] 实施方案112.实施方案111的化合物,其中$R^5$和$R^7$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0316] 实施方案113.实施方案112的化合物,其中$R^5$和$R^7$中的至少一个是H。

[0317] 实施方案114.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109和110中的任一个的化合物,优选实施方案109和110中的任一个的化合物,其中$R^7$是$R^8$-L。

[0318] 实施方案115.实施方案114的化合物,其中$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0319] 实施方案116.实施方案115的化合物,其中$R^5$和$R^6$中的至少一个是H。

[0320] 实施方案117.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115和116中的任一个的化合物,其中$R^8$是螯合剂。

[0321] 实施方案118.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0322] 实施方案119.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0323] 实施方案120.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂是DOTA。

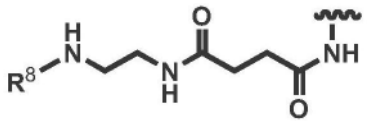
[0324] 实施方案121.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂是DOTAM。

[0325] 实施方案122.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂是Macropa。

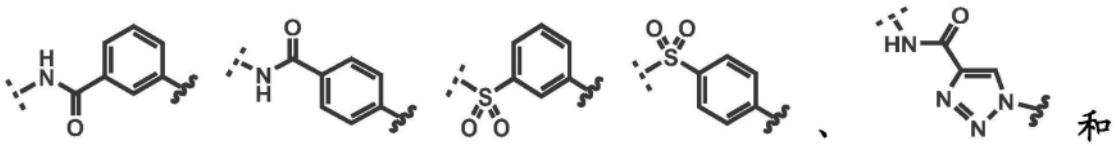
[0326] 实施方案123.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂是NOTA。

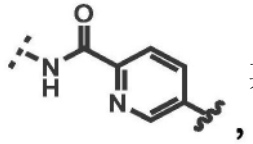
[0327] 实施方案124.实施方案117的化合物,其中所述螯合剂是NODAGA。

[0328] 实施方案125.实施方案119、120、121、122、123和124中的任一个的化合物,优选权利要求120的化合物,其中$R^5$是

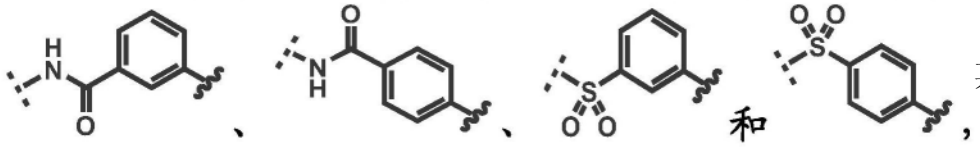
[0329] 。

[0330] 实施方案126.实施方案93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115和116中的任一个的化合物,其中$R^8$是细胞毒性剂。

[0331] 实施方案127.实施方案1的化合物,其中Lin2-Lin1选自和

[0332] 其中

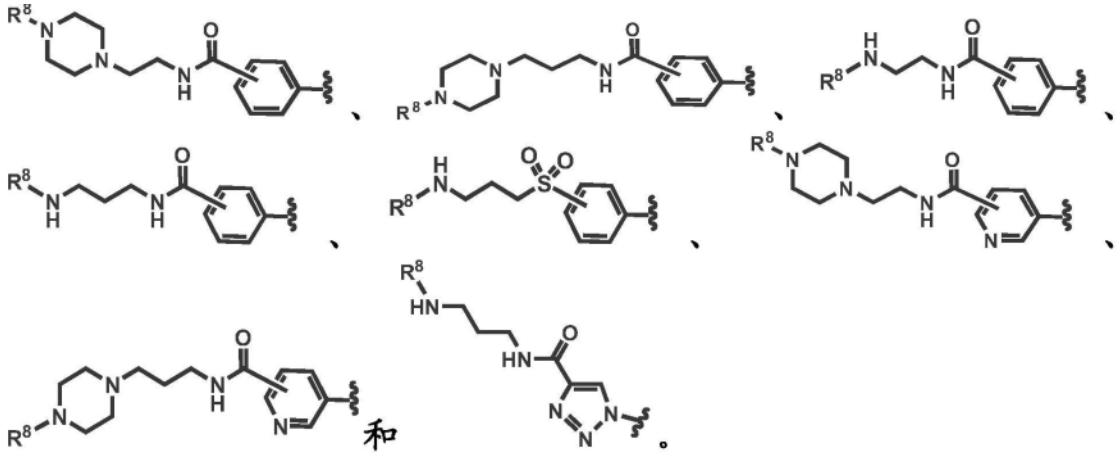
[0333] 指示与喹啉的连接且指示与Lin3的连接。

[0334] 实施方案128.实施方案127的化合物,其中Lin2-Lin1选自其中

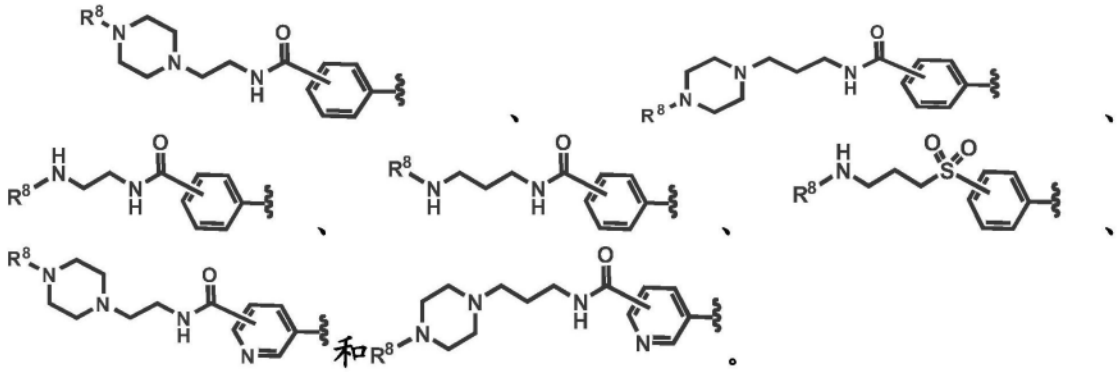
[0335] 指示与喹啉的连接且指示与Lin3的连接。

[0336] 实施方案129.实施方案127至128中的任一个的化合物,其中Lin3是-($C_2$-$C_3$)亚烷基。

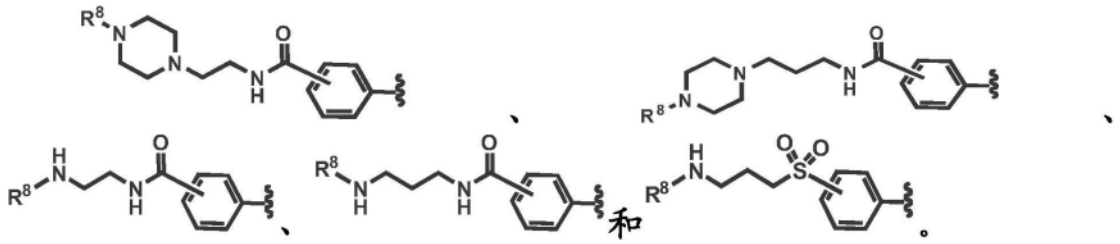
[0337] 实施方案130.实施方案127的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0338] 

[0339] 实施方案131.实施方案130的化合物,其中$R^8$-L-选自:

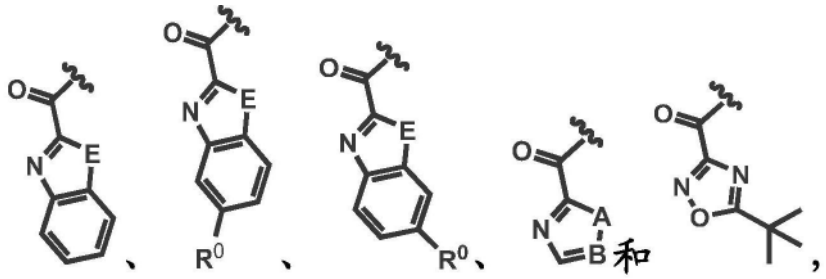
[0340] 

[0341] 实施方案132.实施方案130的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0342] 

[0343] 实施方案133.实施方案127、128、129、130、131、132中的任一个的化合物,其中$R^3$选自C(O)-Het1、$B(OH)_2$和-CO-$CH_2$-OH。

[0344] 实施方案134.实施方案127、128、129、130、131、132、133中的任一个的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

[0345] 

[0346] 其中:

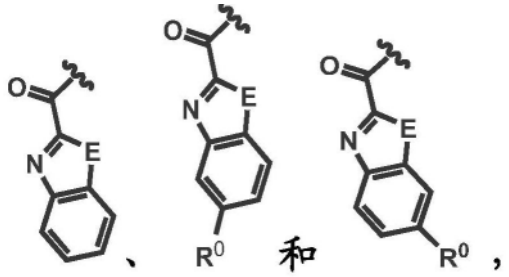
[0347] A选自O、S和NH;

[0348] B是CH,或如果A是NH,则B是CH或N;

[0349] E是O或S;且

[0350] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0351] 实施方案135.实施方案127、128、129、130、131、132和133的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

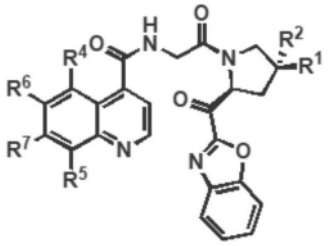
[0352] 

[0353] 其中:

[0354] E是O或S;且

[0355] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0356] 实施方案136.实施方案127、128、129、130、131、132和133中的任一个的化合物,其中所述化合物具有式(II)的结构:

[0357] 

II。

[0358] 实施方案137.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135和136中的任一个的化合物,其中$R^4$是H或-$CH_3$。

[0359] 实施方案138.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135、136和137中的任一个的化合物,其中$R^4$是H。

[0360] 实施方案139.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137中的任一个的化合物,其中$R^4$是-$CH_3$。

[0361] 实施方案140.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138和139中的任一个的化合物,其中$R^6$是$R^8$-L。

[0362] 实施方案141.实施方案140的化合物,其中$R^5$和$R^7$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0363] 实施方案142.实施方案141的化合物,其中$R^5$和$R^7$中的至少一个是H。

[0364] 实施方案143.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138和139中的任一个的化合物,优选实施方案137和138中的任一个的化合物,其中$R^7$是$R^8$-L。

[0365] 实施方案144.实施方案143的化合物,其中$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0366] 实施方案145.实施方案144的化合物,其中$R^5$和$R^6$中的至少一个是H。

[0367] 实施方案146.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144和145中的任一个的化合物,其中$R^8$是螯合剂。

[0368] 实施方案147.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0369] 实施方案148.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0370] 实施方案149.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂是DOTA。

[0371] 实施方案150.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂是DOTAM。

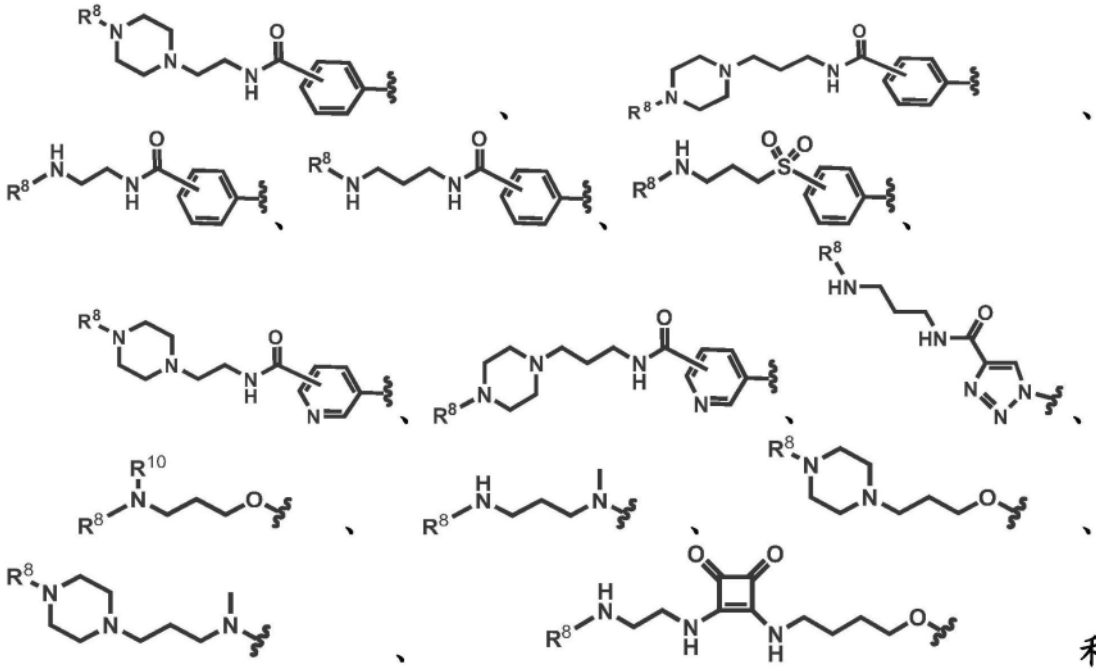
[0372] 实施方案151.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂是Macropa。

[0373] 实施方案152.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂是NOTA。

[0374] 实施方案153.实施方案146的化合物,其中所述螯合剂是NODAGA。

[0375] 实施方案154.实施方案127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144和145中的任一个的化合物,其中$R^8$是细胞毒性剂。

[0376] 实施方案155.实施方案1的化合物,其中$R^8$-L-选自:

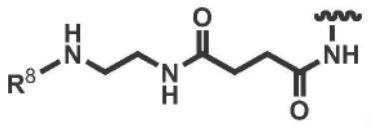


[0377]



和

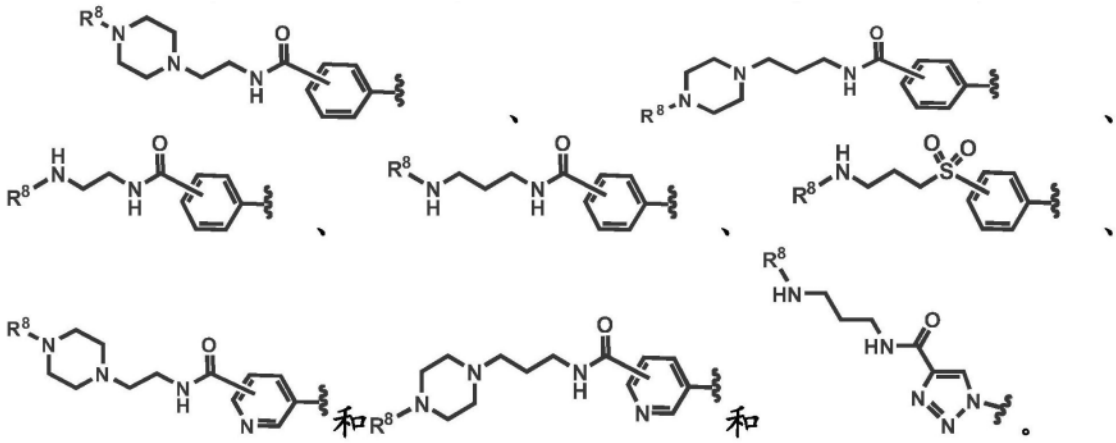
[0378]



。

[0379] 实施方案156.实施方案155的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0380]



和



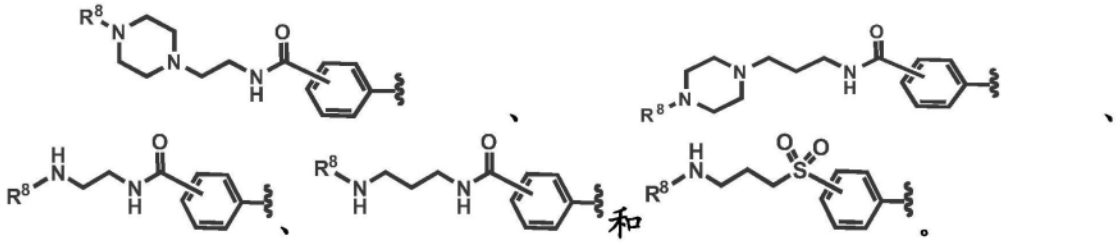
和



。

[0381] 实施方案157.实施方案155的化合物,其中$R^8$-L-选自:

[0382]



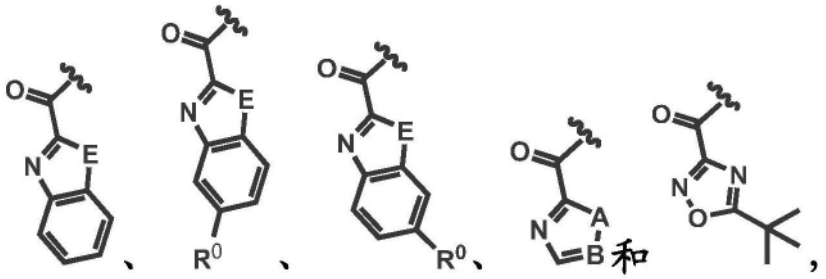
和



。

[0383] 实施方案158.实施方案155、156和156中的任一个的化合物,其中$R^3$选自C(O)-Het1、$B(OH)_2$和$-CO-CH_2-OH$。

[0384] 实施方案159.实施方案155、156、157和158中的任一个的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

[0385] 

[0386] 其中:

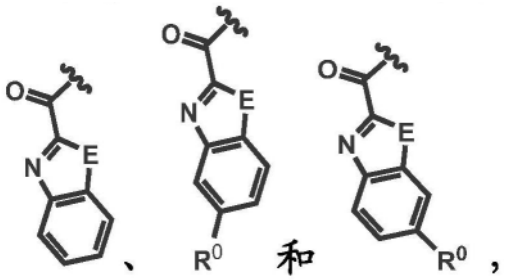
[0387] A选自O、S和NH;

[0388] B是CH,或如果A是NH,则B是CH或N;

[0389] E是O或S;且

[0390] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0391] 实施方案160.实施方案155、156、1567和158的化合物,其中$R^3$是-C(O)-Het1,且其中-C(O)-Het1选自:

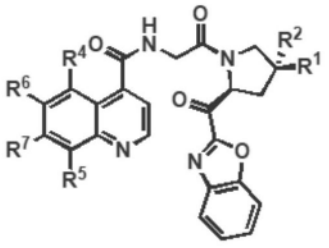
[0392] 

[0393] 其中:

[0394] E是O或S;且

[0395] $R^0$选自-$CH_3$、-O-$CH_3$、-$COOCH_3$、F、Cl和Br。

[0396] 实施方案161.实施方案155、156、157和158中的任一个的化合物,其中所述化合物具有式(II)的结构:

[0397] 

II。

[0398] 实施方案162.实施方案155、156、157、158、1589、160和161中的任一个的化合物,其中$R^4$是H或-$CH_3$。

[0399] 实施方案163.实施方案155、156、157、158、159、160、161和162中的任一个的化合物,其中$R^4$是H。

[0400] 实施方案164.实施方案155、156、157、158、159、160、161和162中的任一个的化合物,其中$R^4$是-$CH_3$。

[0401] 实施方案165.实施方案155、156、157、158、159、160、161、162、163和164中的任一

个的化合物,其中$R^6$是$R^8$-L。

[0402] 实施方案166.实施方案165的化合物,其中$R^5$和$R^7$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0403] 实施方案167.实施方案166的化合物,其中$R^5$和$R^7$中的至少一个是H。

[0404] 实施方案168.实施方案155、156、157、158、159、160、161、162、163和164中的任一个的化合物,优选实施方案162和163中的任一个的化合物,其中$R^7$是$R^8$-L。

[0405] 实施方案169.实施方案168的化合物,其中$R^5$和$R^6$各自独立地选自H和-$CH_3$。

[0406] 实施方案170.实施方案169的化合物,其中$R^5$和$R^6$中的至少一个是H。

[0407] 实施方案171.实施方案155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169和170中的任一个的化合物,其中$R^8$是螯合剂。

[0408] 实施方案172.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,且最优选DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0409] 实施方案173.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA。

[0410] 实施方案174.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂是DOTA。

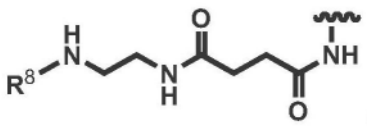
[0411] 实施方案175.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂是DOTAM。

[0412] 实施方案176.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂是Macropa。

[0413] 实施方案177.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂是NOTA。

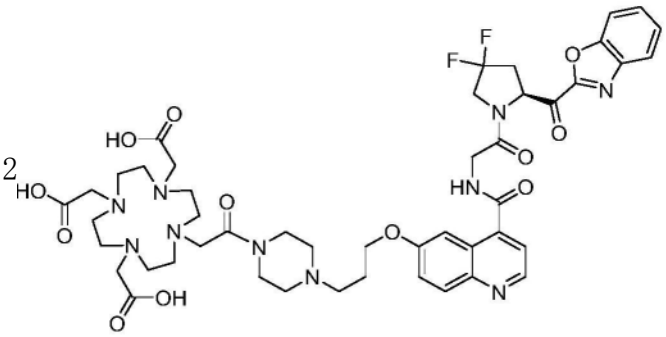
[0414] 实施方案178.实施方案171的化合物,其中所述螯合剂是NODAGA。

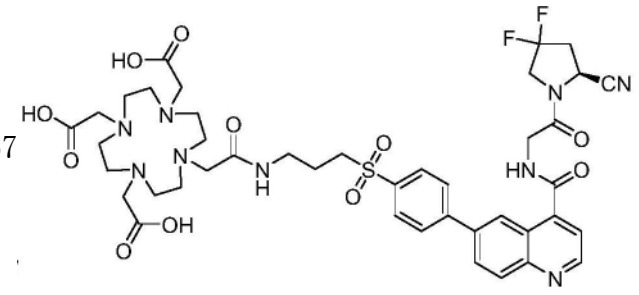
[0415] 实施方案179.实施方案173、174、175、176、177和178中的任一个的化合物,优选实施方案174的化合物,其中$R^5$是

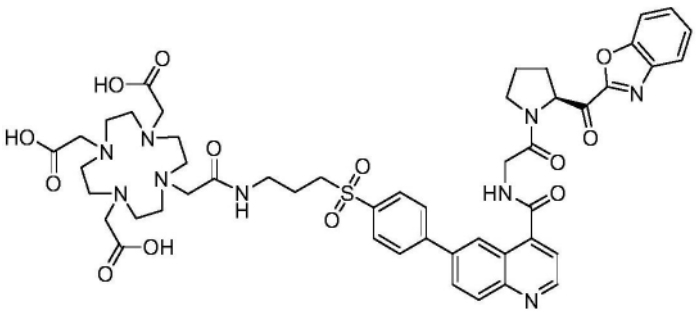
[0416] 。

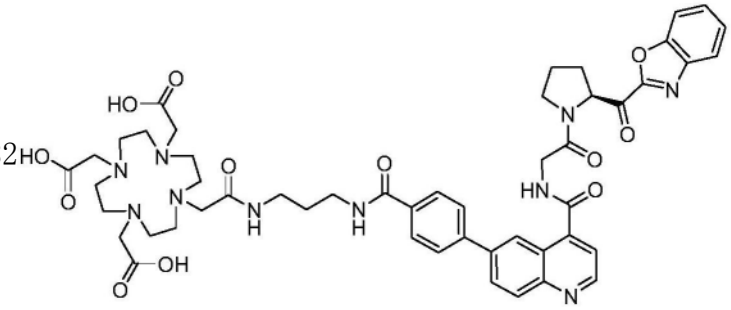
[0417] 实施方案180.实施方案155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169和170中的任一个的化合物,其中$R^8$是细胞毒性剂。

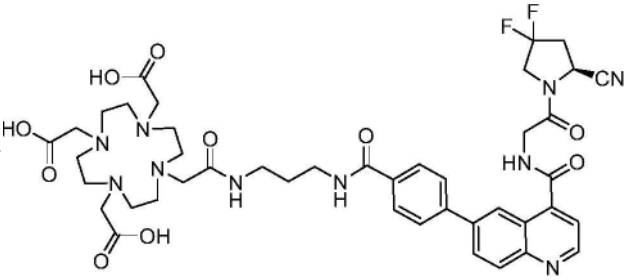
[0418] 实施方案181.实施方案1的化合物,其中所述化合物选自:

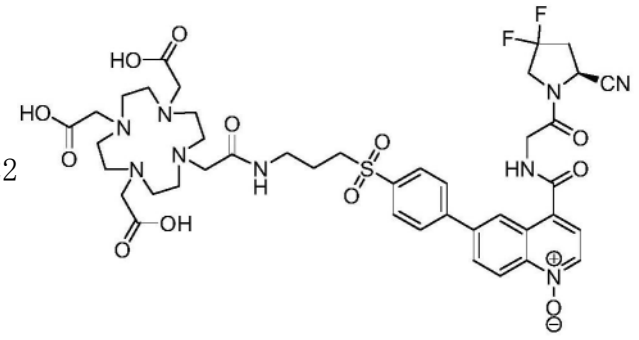
[0419] 3BP-3412 

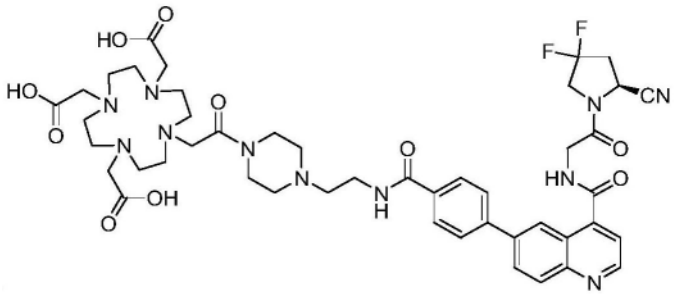
[0420] 3BP-3467 

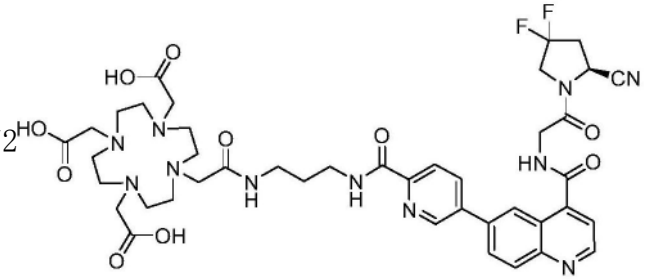
[0421] 3BP-3581 

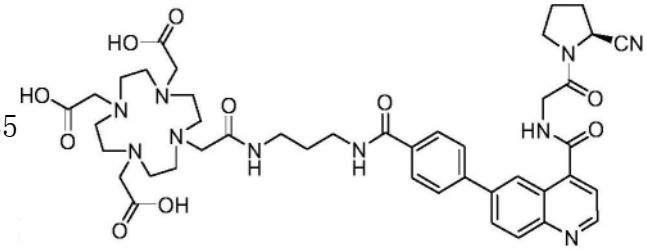
[0422] 3BP-3582 

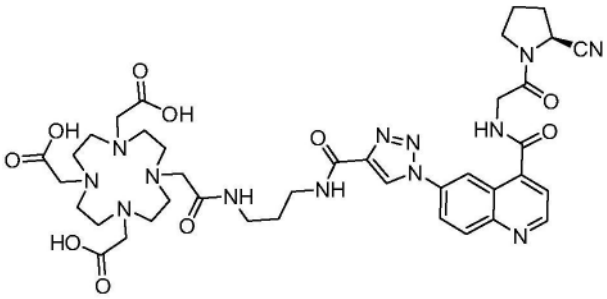
[0423] 3BP-3621 

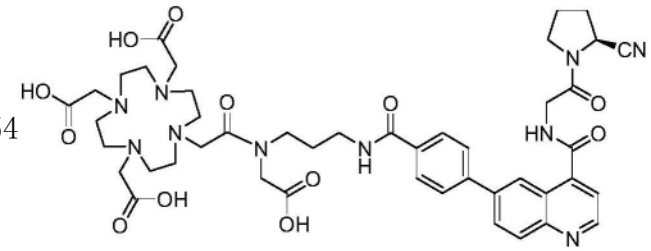
[0424] 3BP-3622 

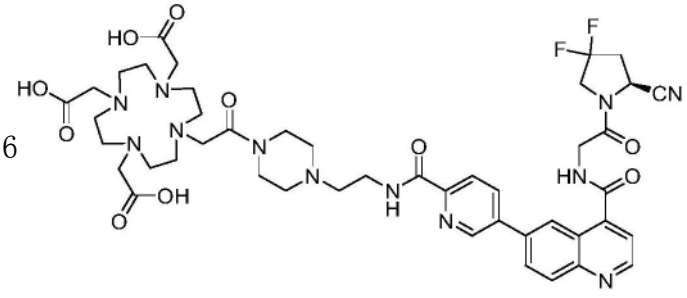
[0425] 3BP-3631 

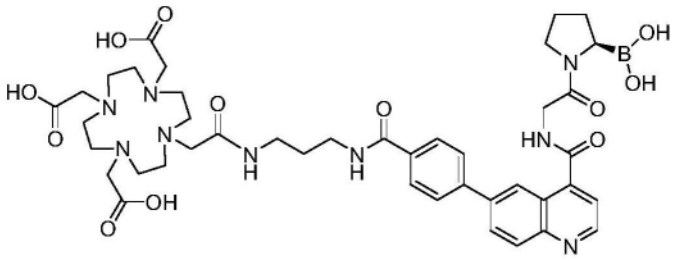
[0426] 3BP-3772 

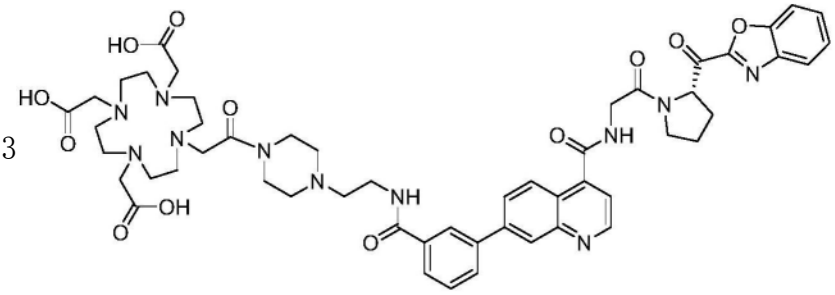
[0427] 3BP-3785 

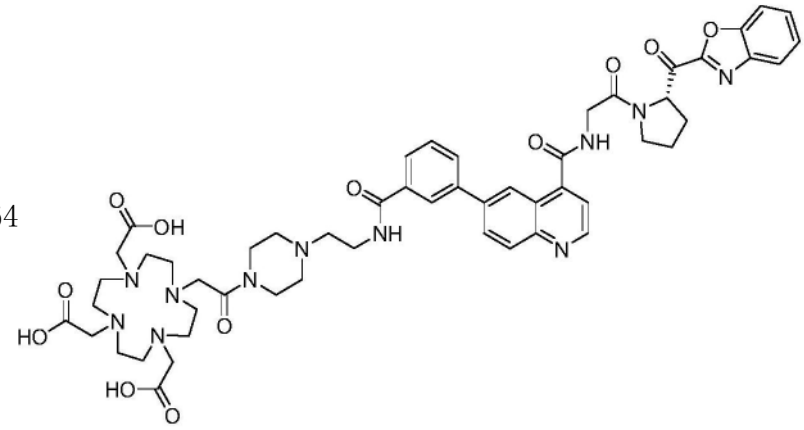
[0428] 3BP-3951 

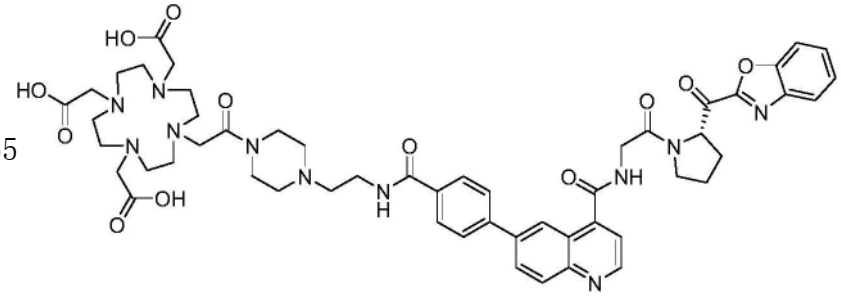
[0429] 3BP-3954 

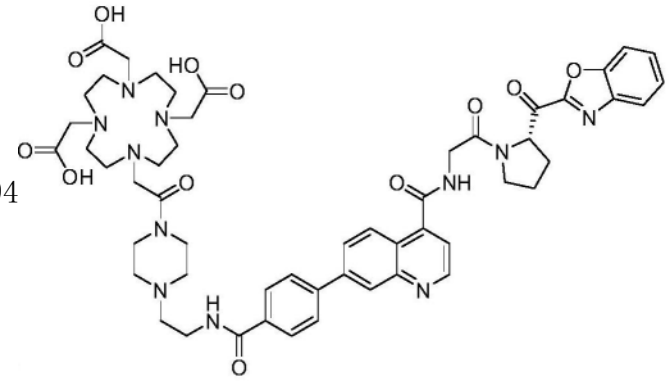
[0430] 3BP-4076 

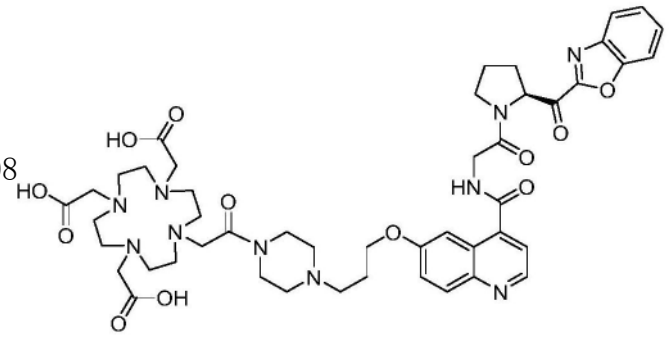
[0431] 3BP-4201 

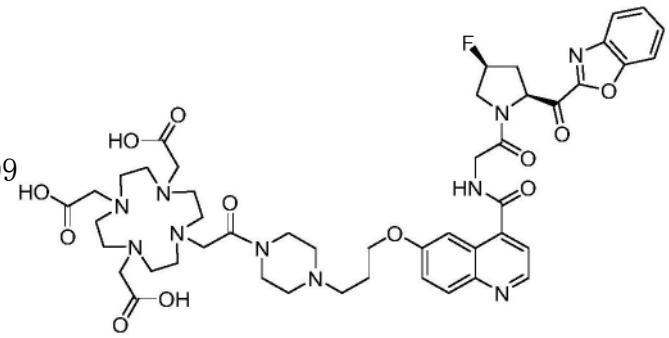
[0432] 3BP-4663 

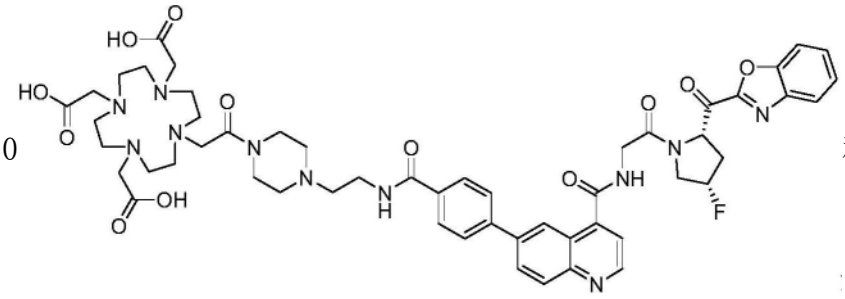
[0433] 3BP-4664 

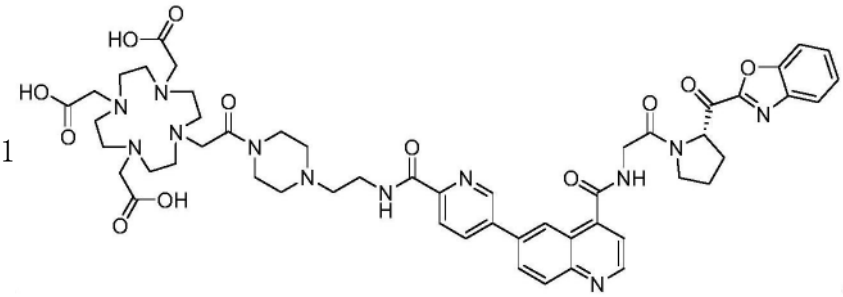
[0434] 3BP-4665 

[0435] 3BP-4694 

[0436] 3BP-4808 

[0437] 3BP-4809 

[0438] 3BP-4810  和

[0439] 3BP-4811 

[0440] 实施方案182.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180和181中的任一个的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素。

[0441] 实施方案183.实施方案182的化合物,其中所述诊断活性核素是诊断活性的放射

性核素。

[0442] 实施方案184.实施方案183的化合物,其中所述诊断活性的放射性核素选自$^{43}Sc$、$^{44}Sc$、$^{51}Mn$、$^{52}Mn$、$^{64}Cu$、$^{67}Ga$、$^{68}Ga$、$^{86}Y$、$^{89}Zr$、$^{94m}Tc$、$^{99m}Tc$、$^{111}In$、$^{152}Tb$、$^{155}Tb$、$^{177}Lu$、$^{201}Tl$、$^{203}Pb$、$^{18}F$、$^{76}Br$、$^{77}Br$、$^{123}I$、$^{124}I$和$^{125}I$。

[0443] 实施方案185.实施方案184的化合物,其中所述诊断活性的放射性核素选自$^{18}F$、$^{43}Sc$、$^{44}Sc$、$^{64}Cu$、$^{67}Ga$、$^{68}Ga$、$^{86}Y$、$^{89}Zr$、$^{99m}Tc$、$^{111}In$、$^{152}Tb$、$^{155}Tb$和$^{203}Pb$。

[0444] 实施方案186.实施方案185的化合物,其中所述诊断活性的放射性核素选自$^{18}F$、$^{64}Cu$、$^{68}Ga$和$^{111}In$。

[0445] 实施方案187.实施方案182的化合物,其中所述诊断活性核素是$^{18}F$。

[0446] 实施方案188.实施方案187的化合物,其中所述诊断活性核素共价地结合至铝。

[0447] 实施方案189.实施方案188的化合物,其中所述铝结合至所述螯合剂且共价地结合至$^{18}F$。

[0448] 实施方案190.实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178.179、180和181中的任一个的化合物,其中所述化合物包含治疗活性核素。

[0449] 实施方案191.实施方案190的化合物,其中所述治疗活性核素是治疗活性的放射性核素。

[0450] 实施方案192.实施方案191的化合物,其中所述治疗活性的放射性核素选自$^{47}Sc$、$^{67}Cu$、$^{89}Sr$、$^{90}Y$、$^{111}In$、$^{153}Sm$、$^{149}Tb$、$^{161}Tb$、$^{177}Lu$、$^{186}Re$、$^{188}Re$、$^{212}Pb$、$^{213}Bi$、$^{223}Ra$、$^{224}Ra$、$^{225}Ac$、$^{226}Th$、$^{227}Th$、$^{131}I$和$^{211}At$。

[0451] 实施方案193.实施方案192的化合物,其中所述治疗活性的放射性核素选自$^{47}Sc$、$^{67}Cu$、$^{90}Y$、$^{161}Tb$、$^{177}Lu$、$^{188}Re$、$^{212}Pb$、$^{213}Bi$、$^{225}Ac$和$^{227}Th$。

[0452] 实施方案194.实施方案193的化合物,其中所述治疗活性的放射性核素选自$^{90}Y$、$^{161}Tb$、$^{177}Lu$、$^{212}Pb$、$^{225}Ac$和$^{227}Th$。

[0453] 实施方案195.用于用在诊断疾病的方法中的实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、

165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188和189中的任一个的化合物。

[0454] 实施方案196.用于用在治疗疾病的方法中的实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、190、191、192、193和194中的任一个的化合物。

[0455] 实施方案197.用于用在鉴定受试者的方法中的实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188和189中的任一个的化合物,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答,其中所述用于鉴定受试者的方法包含使用实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188和189中的任一个的化合物实现诊断方法。

[0456] 实施方案198.实施方案197的用于所述用途的化合物,其中所述诊断方法是前述实施方案中的任一个所述的用于诊断疾病的方法。

[0457] 实施方案199.用于用在从一组受试者中选择受试者的方法中的实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、

105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188和189中的任一个的化合物,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答,其中所述从一组受试者中选择受试者的方法包含使用实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188和189中的任一个的化合物实现诊断方法。

[0458] 实施方案200.实施方案199的用于所述用途的化合物,其中所述诊断方法是前述实施方案中的任一个所述的用于诊断疾病的方法。

[0459] 实施方案201.用于用在将一组受试者分级为可能对疾病治疗有应答的受试者和可能对疾病治疗没有应答的受试者的方法中的化合物,其中所述将一组受试者分级的方法包含使用实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188和189中的任一个的化合物实现诊断方法。

[0460] 实施方案202.实施方案201的用于所述用途的化合物,其中所述诊断方法是前述实施方案中的任一个所述的用于诊断疾病的方法。

[0461] 实施方案203.组合物,优选药物组合物,其中所述组合物包含根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、

143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、190、191、192、193和194中的任一个的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0462] 实施方案204.试剂盒,其包含根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193和194中的任一个的化合物、一种或多种任选的赋形剂和任选的一种或多种装置,其中所述装置选自标记装置、纯化装置、处理装置、辐射防护装置、分析装置和施用装置。

[0463] 本领域技术人员将承认,本发明的化合物是本文中公开的任何化合物,包括、但不限于以上实施方案中的任一个和以下实施方案中的任一个所描述的任何化合物。

[0464] 本领域技术人员将承认,本发明的组合物是本文中公开的任何组合物,包括、但不限于以上实施方案中的任一个和以下实施方案中的任一个所描述的任何组合物。

[0465] 本领域技术人员将承认,本发明的试剂盒是本文中公开的任何试剂盒,包括、但不限于以上实施方案中的任一个和以下实施方案中的任一个所描述的任何试剂盒。

[0466] 本发明提供了可以用于诊断和/或治疗癌症和由成纤维细胞活化蛋白(FAP)介导的其它疾病和病症的化合物。

[0467] 本发明提供了可以用于检测、治疗和/或管理与表达FAP的肿瘤或细胞相关的各种疾病(包括癌症和非肿瘤疾病)的化合物。

[0468] 本发明的化合物提供了与FAP的高度特异性的且有效的结合,以及本文描述的其它所需性质。

[0469] 本发明的化合物具有一种或多种有利的性质,包括、但不限于快速肿瘤摄取、延长的肿瘤滞留、化合物从非肿瘤组织的快速清除、改善的效力和/或有利的生物分布性质、以及改善的毒性和副作用特性。

[0470] 本发明的FAP抑制剂表现出有效临床应用的性质,例如,在靶位点的快速摄取和持久定位,而在非靶组织中的滞留可忽略不计。

[0471] 本领域技术人员将承认,表述“本发明的方面”分别与术语“发明方面”和“本发明方面”同义使用,并且表述“本发明的实施方案”分别与术语“发明实施方案”和“本发明实施方案”同义使用。

[0472] 除非另有说明,否则在本发明中使用的表示数量、条件等的量的所有数字应当理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此,除非相反说明,否则在本发明中提出的数值参数是近似值,其可以根据本发明试图获得的期望性质而变化。至少,并且不被视为限制等效原则的应用的尝试,每个数值参数应当考虑有效位数和普通舍入惯例来解释。

[0473] 另外,在本发明内的数值范围的公开被认为是在该范围内的所有数值和范围的公开。例如,如果范围为1至10,则认为它包括例如1、2、2.2、3、4、5、6、7、7.4、7.6、8、8.7、9、9.5、10、或在该范围内的任何其它值或范围(整数或非整数)。此外,本文中使用的术语"至少"包括所述数目,例如,"至少50"包括50。

[0474] 本文优选使用的表述"烷基"各自且分别表示饱和的直链或支链烃基,并且通常伴有限定词,所述限定词指定它可以含有的碳原子的数目。例如,表述($C_1$-$C_6$)烷基各自且分别是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基-丁基、1-乙基-丙基、3-甲基-丁基、1,2-二甲基-丙基、2-甲基-丁基、1,1-二甲基-丙基、2,2-二甲基丙基、正己基、1,1-二甲基-丁基和含有六个饱和碳原子的烷基基团的任何其它异形体中的任一种。

[0475] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,($C_1$-$C_2$)烷基各自且分别是指甲基和乙基中的任一种。

[0476] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,($C_1$-$C_3$)烷基各自且分别是指甲基、乙基、正丙基和异丙基中的任一种。

[0477] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,($C_1$-$C_4$)烷基各自且分别是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基中的任一种。

[0478] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,($C_1$-$C_6$)烷基各自且分别是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、2-甲基-丁基、3-甲基-丁基、3-戊基、3-甲基-丁-2-基、2-甲基-丁-2-基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、3-己基、2-乙基-丁基、2-甲基-戊-2-基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-2-基、4-甲基-戊-2-基、2,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-3-基、2-甲基-戊-3-基、2,3-二甲基-丁-2-基和3,3-二甲基-丁-2-基中的任一种。

[0479] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"($C_1$-$C_8$)烷基"表示具有1至8个碳原子的饱和的或不饱和的、直链或支链烃基。代表性的($C_1$-$C_8$)烷基基团包括、但不限于以下中的任一种: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、2-戊基、2-甲基-丁基、3-甲基-丁基、3-戊基、3-甲基-丁-2-基、2-甲基-丁-2-基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、3-己基、2-乙基-丁基、2-甲基-戊-2-基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-2-基、4-甲基-戊-2-基、2,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-3-基、2-甲基-戊-3-基、2,3-二甲基-丁-2-基、3,3-二甲基-丁-2-基、正庚基、2-庚基、2-甲基-己基、3-甲基-己基、4-甲基-己基、5-甲基-己基、3-庚基、2-乙基-戊基、3-乙基-戊基、4-庚基、2-甲基-己-2-基、2,2-二甲基-戊基、3,3-二甲基-戊基、4,4-二甲基-戊基、3-甲基-己-2-基、4-甲基-己-2-基、5-甲基-己-2-基、2,3-二甲基-戊基、2,4-二甲基-戊基、3,4-二甲基-戊基、3-甲基-己-3-基、2-乙基-2-甲基-丁基、4-甲基-己-3-基、5-甲基-己-3-基、2-乙基-3-甲基-丁基、2,3-二甲基-戊-2-基、2,4-二甲基-戊-2-基、3,3-二甲基-戊-2-基、4,4-二甲基-戊-2-基、2,2,3-三甲基-丁基、2,3,3-三甲基-丁基、2,3,3-三甲基-丁-2-基、正辛基、2-辛基、2-甲基-庚基、3-甲基-庚基、4-甲基-庚基、5-甲基-庚基、6-甲基-庚基、3-辛基、2-乙基-己基、3-乙基-己基、4-乙基-己基、4-辛基、2-丙基-戊基、2-甲基-庚-2-基、2,2-二甲基-己基、3,3-二甲基-己基、4,4-二甲基-己基、5,5-二甲基-己基、3-甲基-庚-2-基、4-甲基-庚-2-基、5-甲基-庚-2-基、6-甲基-庚-2-基、2,3-二甲基-己-1-基、

2,4-二甲基-己-1-基、2,5-二甲基-己-1-基、3,4-二甲基-己-1-基、3,5-二甲基-己-1-基、3,5-二甲基-己-1-基、3-甲基-庚-3-基、2-乙基-2-甲基-1-基、3-乙基-3-甲基-1-基、4-甲基-庚-3-基、5-甲基-庚-3-基、6-甲基-庚-3-基、2-乙基-3-甲基-戊基、2-乙基-4-甲基-戊基、3-乙基-4-甲基-戊基、2,3-二甲基-己-2-基、2,4-二甲基-己-2-基、2,5-二甲基-己-2-基、3,3-二甲基-己-2-基、3,4-二甲基-己-2-基、3,5-二甲基-己-2-基、4,4-二甲基-己-2-基、4,5-二甲基-己-2-基、5,5-二甲基-己-2-基、2,2,3-三甲基-戊基、2,2,4-三甲基-戊基、2,3,3-三甲基-戊基、2,3,4-三甲基-戊基、2,4,4-三甲基-戊基、3,3,4-三甲基-戊基、3,4,4-三甲基-戊基、2,3,3-三甲基-戊-2-基、2,3,4-三甲基-戊-2-基、2,4,4-三甲基-戊-2-基、3,4,4-三甲基-戊-2-基、2,2,3,3-四甲基-丁基、3,4-二甲基-己-3-基、3,5-二甲基-己-3-基、4,4-二甲基-己-3-基、4,5-二甲基-己-3-基、5,5-二甲基-己-3-基、3-乙基-3-甲基-戊-2-基、3-乙基-4-甲基-戊-2-基、3-乙基-己-3-基、2,2-二乙基-丁基、3-乙基-3-甲基-戊基、4-乙基-己-3-基、5-甲基-庚-3-基、2-乙基-3-甲基-戊基、4-甲基-庚-4-基、3-甲基-庚-4-基、2-甲基-庚-4-基、3-乙基-己-2-基、2-乙基-2-甲基-戊基、2-异丙基-戊基、2,2-二甲基-己-3-基、2,2,4-三甲基-戊-3-基和2-乙基-3-甲基-戊基。$(C_1-C_8)$烷基基团可以是未被取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括、但不限于$(C_1-C_8)$烷基、-O-[$(C_1-C_8)$烷基]、-芳基、-CO-R’、-O-CO-R’、-CO-OR’、-CO-$NH_2$、-CO-NHR’、-CO-$NR'_2$、-NH-CO-R’、-$SO_2$-R’、-SO-R’、-OH、-卤素、-$N_3$、-$NH_2$、-NHR’、-$NR'_2$和-CN;其中每个R’独立地选自-$(C_1-C_8)$烷基和芳基。

[0480] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,-O-$(C_1-C_6)$烷基各自且分别表示如上面所定义的-$(C_1-C_6)$烷基部分所结合的醚氧原子,例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、2-甲基-丁氧基、3-甲基-丁氧基、3-戊氧基、3-甲基-丁-2-氧基、2-甲基-丁-2-氧基、2,2-二甲基丙氧基、正己氧基、2-甲基-戊氧基、3-甲基-戊氧基、4-甲基-戊氧基、3-己氧基、2-乙基-丁氧基、2-甲基-戊-2-氧基、2,2-二甲基-丁氧基、3,3-二甲基-丁氧基、3-甲基-戊-2-氧基、4-甲基-戊-2-氧基、2,3-二甲基-丁氧基、3-甲基-戊-3-氧基、2-甲基-戊-3-氧基、2,3-二甲基-丁-2-氧基、3,3-二甲基-丁-2-氧基。

[0481] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,-O-$(C_1-C_4)$烷基各自且分别表示如上面所定义的-$(C_1-C_4)$烷基部分所结合的醚氧原子,例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0482] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,-COO-$(C_1-C_4)$烷基各自且分别表示包含如上面所定义的-$(C_1-C_4)$烷基部分的酯基团,例如甲酯、乙酯、丙酯或丁酯。

[0483] 本文优选使用的表述“亚烷基”表示饱和直链或支链烃基,其中指定了两个取代点。简单的烷基链,其中两个取代点处于彼此之间的最大距离,如甲烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基,也被称作亚甲基(其也被称作甲烷-1,1-二基)、亚乙基(其也被称作乙烷-1,2-二基)、亚丙基(其也被称作丙烷-1,3-二基)、亚丁基(其也被称作丁烷-1,4-二基)和亚戊基(其也被称作戊烷-1,5-二基)。

[0484] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,$(C_1-C_{10})$亚烷基各自且分别是指以下中的任一种:亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基、戊烷-1,5-二基、戊烷-1,4-二基、戊烷-1,3-二基、戊烷-1,2-二基、戊烷-2,3-二基、戊烷-2,4-二基、具

有5个碳原子任何其它异构体、己烷-1,6-二基、具有6个碳原子任何其它异构体、庚烷-1,7-二基、具有7个碳原子任何其它异构体、辛烷-1,8-二基、具有8个碳原子任何其它异构体、壬烷-1,9-二基、具有9个碳原子任何其它异构体、癸烷-1,10-二基和具有10个碳原子任何其它异构体,优选地$(C_1-C_{10})$亚烷基各自且分别是指以下中的任一种:亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基、戊烷-1,5-二基、己烷-1,6-二基、庚烷-1,7-二基、辛烷-1,8-二基、壬烷-1,9-二基和癸烷-1,10-二基。在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,$(C_2-C_4)$亚烷基各自且分别是指以下中的任一种:亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基。$(C_1-C_{10})$亚烷基可以是未被取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括、但不限于$(C_1-C_8)$烷基、-O-[$(C_1-C_8)$烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-$NH_2$、-CO-NHR'、-CO-$NR'_2$、-NH-CO-R'、-$SO_2$-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-$N_3$、-$NH_2$、-NHR'、-$NR'_2$和-CN;其中每个R'独立地选自-$(C_1-C_8)$烷基和芳基。

[0485] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,-O-$(C_1-C_3)$亚烷基-$(C_6)$芳基表示例如-O-亚甲基-苯基、-O-亚乙基-苯基、-O-亚丙基-苯基。

[0486] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,-$(C_1-C_4)$亚烷基-C(O)NH-表示例如亚甲基-C(O)NH-、-亚乙基-C(O)NH-、-亚丙基-C(O)NH-和-亚丁基-C(O)NH-。

[0487] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"碳环"表示饱和的、不饱和的或芳族的单环或二环碳环。碳环可以是未被取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括、但不限于$(C_1-C_8)$烷基、-O-[$(C_1-C_8)$烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-$NH_2$、-CO-NHR'、-CO-$NR'_2$、-NH-CO-R'、-$SO_2$-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-$N_3$、-$NH_2$、-NHR'、-$NR'_2$和-CN;其中每个R'独立地选自-$(C_1-C_8)$烷基和芳基。

[0488] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"杂环"表示饱和的、不饱和的或芳族的单环或二环杂环。杂环基团可以是未被取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括、但不限于$(C_1-C_8)$烷基、-O-[$(C_1-C_8)$烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-$NH_2$、-CO-NHR'、-CO-$NR'_2$、-NH-CO-R'、-$SO_2$-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-$N_3$、-$NH_2$、-NHR'、-$NR'_2$和-CN;其中每个R'独立地选自-$(C_1-C_8)$烷基和芳基。

[0489] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"芳基"表示碳环芳族基团。芳基基团的例子包括、但不限于苯基、萘基和蒽基。

[0490] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,$(C_5-C_6)$芳基表示5或6碳碳环芳族基团。在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,$(C_6)$芳基表示6碳碳环芳族基团。碳环芳族基团可以是未被取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括、但不限于-$(C_1-C_8)$烷基、-O-[$(C_1-C_8)$烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-$NH_2$、-CO-NHR'、-CO-$NR'_2$、-NH-CO-R'、-$SO_2$-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-$N_3$、-$NH_2$、-NHR'、-$NR'_2$和-CN;其中每个R'独立地选自-$(C_1-C_8)$烷基和芳基。在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"杂芳基"表示杂环芳族基团。杂芳基基团的例子包括、但不限于呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、苯并噻吩、苯并呋喃和喹啉。

[0491] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"$(C_5-C_6)$杂芳基"表示由5或6个环原子组成的杂环芳族基团,其中至少一个原子不同于碳,包括,例如,氮、硫或氧。杂环芳族基团可以是未被取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括、但不限于-$(C_1-C_8)$烷基、-O-[$(C_1-C_8)$烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-$NH_2$、-CO-NHR'、-CO-$NR'_2$、-NH-CO-

R'、-$SO_2$-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-$N_3$、-$NH_2$、-NHR'、-$NR'_2$和-CN;其中每个R'独立地选自-($C_1$-$C_8$)烷基和芳基。

[0492] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,在本说明书的任何结构式或任何段落中具有未指定的原子质量数的原子是具有未指定的同位素组成的天然存在的同位素混合物或单独的同位素。这尤其适用于碳、氧、氮、硫、磷、卤素和金属原子,包括、但不限于C、O、N、S、F、P、Cl、Br、At、Sc、Cr、Mn、Co、Fe、Cu、Ga、Sr、Zr、Y、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Pt、Ag、In、Sb、Sn、Te、I、Pr、Pm、Dy、Sm、Gd、Tb、Ho、Dy、Er、Yb、Tm、Lu、Sn、Re、Rd、Os、Ir、Au、Pb、Bi、Po、Fr、Ra、Ac、Th和Fm。

[0493] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,术语"效应物结构域"表示螯合剂或效应物。

[0494] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"效应物"表示抑制或阻止细胞功能和/或造成细胞死亡或破坏的活性剂。效应物包括、但不限于下述活性剂:治疗诊断活性剂、诊断活性剂、治疗活性剂、治疗诊断活性核素、诊断活性核素、治疗活性核素、治疗诊断活性的放射性核素、诊断活性的放射性核素、治疗活性的放射性核素、放射性同位素和细胞毒性剂。

[0495] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"细胞毒性剂"是损伤和/或杀死细胞(包括癌细胞)的药剂。细胞毒性剂包括、但不限于:化学治疗剂或药物、生长抑制剂、酶及其片段诸如溶核酶、抗生素、毒素诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素(包括其片段和/或变体)和下面公开的各种抗肿瘤剂或抗癌剂。在一个实施方案中,放射性同位素可以是细胞毒性剂。在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,将细胞毒性剂的"胺反应性"衍生物用于制备本发明的各种化合物。胺反应性衍生物优选包含至少一种官能团,其包括、但不限于羧酸、活化的羧酸、异氰酸酯或异硫氰酸酯。

[0496] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"螯合剂"是能够形成螯合物的化合物,其中螯合物是化合物,包括例如环状化合物,其中金属或具有电子间隙或孤电子对的部分参与环的形成。在某些实施方案中,螯合剂是这类化合物:其中单个配体在中心原子处占据超过一个配位点。螯合剂表示未络合的螯合剂,或与任何金属络合物配偶体络合的螯合剂,即原则上可以被螯合剂络合的任何金属。该金属络合物配偶体是任何放射性的或非放射性的金属络合物配偶体。金属络合物配偶体的例子包括、但不限于治疗诊断活性核素、诊断活性核素、治疗活性核素、治疗诊断活性的放射性核素、诊断活性的放射性核素、治疗活性的放射性核素和放射性同位素。

[0497] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"诊断活性化合物"是适合于或可用于至少疾病诊断的化合物。

[0498] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"诊断剂"或"诊断活性剂"是适合于或可用于至少疾病诊断的化合物。

[0499] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"诊断活性的放射性核素"是适合于或可用于至少疾病诊断的放射性核素。但是,本领域技术人员还应当认识到,所述诊断活性的放射性核素的用途可以不限于诊断目的,而是可以涵盖它们在治疗和治疗诊断中的用途。

[0500] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,"治疗活性化合物"是适合于或可用

于至少治疗疾病的化合物。

[0501] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗剂”或“治疗活性剂”是适合于或可用于至少治疗疾病的化合物。

[0502] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗活性的放射性核素”是适合于或可用于至少治疗疾病的放射性核素。但是,本领域技术人员还应当认识到,所述治疗活性的放射性核素的用途可以不限于治疗目的,而是可以涵盖它们在诊断和治疗诊断中的用途。

[0503] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗诊断活性化合物”是适合于或可用于诊断和治疗疾病的化合物。

[0504] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗诊断剂”或“治疗诊断活性剂”是适合于或可用于诊断和治疗疾病的化合物。

[0505] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗诊断活性的放射性核素”是适合于或可用于诊断和治疗疾病的放射性核素。

[0506] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗诊断”是用于疾病的组合诊断和治疗的方法。在某些实施方案中,用于治疗诊断中的组合的诊断和治疗活性化合物被放射性地标记。

[0507] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“治疗疾病”是治疗和/或预防疾病。

[0508] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,术语“治疗”意在包括减轻或消除障碍、疾病或病症;或与障碍、疾病或病症相关的一种或多种症状;或减轻或根除障碍、疾病或病症本身的原因。

[0509] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“预防”描述了减少或消除疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0510] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。所述哺乳动物可以是例如任何哺乳动物,例如人、伴侣动物、宠物、家畜、狗、猫、马和牛。

[0511] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“涉及FAP蛋白的疾病”是涉及表现出上调的FAP表达的细胞的疾病,其是疾病的原因和/或疾病的症状,或者是疾病的病理基础的一部分。

[0512] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,涉及FAP的疾病是这样的疾病,其中细胞(包括、但不限于优选以上调的方式表达FAP的成纤维细胞,和表达FAP或含有或包含细胞诸如成纤维细胞(优选地分别以上调的方式表达FAP)的组织)是疾病的原因和/或疾病的症状,或者是疾病的病理基础的一部分。优选的表达FAP的细胞是癌症相关的成纤维细胞(CAF)。在所述疾病的一个实施方案中,优选地当与疾病的治疗、处理和/或疗法结合使用时,分别影响细胞、组织和病理导致疾病和/或疾病的症状的治愈、治疗或改善。在所述疾病的一个实施方案中,优选地当与疾病的诊断和/或诊断结合使用时,表达FAP的细胞和/或表达FAP的组织的标记允许区分或区别所述细胞和/或所述组织与健康的或不表达FAP的细胞和/或健康的或不表达FAP的组织。更优选地,这样的区分或区别分别形成所述诊断和诊断的基础。在其一个实施方案中,标记是指可检测标记直接地或间接地与表达FAP的细胞和/或与表达FAP的组织或含有这样的表达FAP的细胞的组织相互作用;更优选地,这样的相互作用涉及或基于所述标记或带有这样的标记的化合物与FAP的相互作用。

[0513] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“靶细胞”或“靶组织”是这样的细胞或组织:其表达FAP并且是疾病的原因和/或疾病的症状,或者是疾病的病理基础的一部分。

[0514] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“非靶细胞”或“非靶组织”是这样的细胞或组织:其不表达FAP和/或不是疾病的原因和/或疾病的症状,或者不是疾病的病理基础的一部分。

[0515] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“赘生物”是细胞的异常新生长。赘生物中的细胞比正常细胞更快地生长,并且如果不治疗的话将继续生长。肿瘤可以是良性的或恶性的。

[0516] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“肿瘤”是可以是良性或恶性的块状病变。

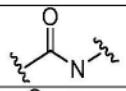
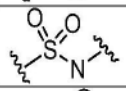
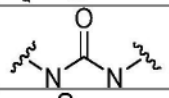
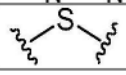
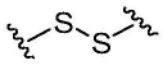
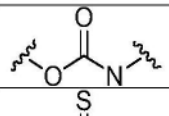
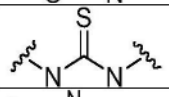
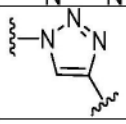
[0517] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“癌症”是恶性赘生物。

[0518] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“药学上可接受的赋形剂”表示除活性剂和/或化合物之外的适用于药物组合物中的成分,包括、但不限于药学上可接受的辅助剂、稀释剂、载体、缓冲剂、粘合剂、着色剂、润滑剂、填充剂、崩解剂、防腐剂、表面活性剂和稳定剂。

[0519] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,“连接”是两个独立部分的两个原子的连接。优选的连接是一个化学键或多个化学键。优选地化学键是一个共价键或多个化学键。优选地,所述连接是共价键或配位键。如本文中优选使用的,配位键的一个实施方案是当金属被螯合剂结合时所实现的键或键组。根据连接的原子的类型及其原子环境,创建不同类型的连接。这些类型的连接由所述连接创建的原子排列类型定义。例如,包含胺的部分与包含羧酸的部分的连接产生被称为酰胺(其也被称作酰胺连接、-CO-N-、-N-CO-)的连接。本领域技术人员将承认,创建连接的这个和以下实施例仅是典型实施例并且决不限制本申请的范围。本领域技术人员将承认,包含异硫氰酸酯的部分与包含胺的部分的连接产生硫脲(其也被称作硫脲连接,-N-CS-N-),并且包含C原子的部分与包含硫醇基团(-C-SH)的部分的连接产生硫醚(其也被称作硫醚连接,-C-S-C)。在表1呈现了与本发明的螯合剂和接头结合使用的连接的例子及其原子排列的特征类型的非限制性列表。

[0520] 表1:

[0521]

| 连接 | 特征性原子排列 |
| --- | --- |
| 酰胺 |  |
| 磺酰胺 |  |
| 脲 |  |
| 硫醚 |  |
| 二硫化物 |  |
| 氨基甲酸酯 |  |
| 硫脲 |  |
| 三唑 |  |

[0522] 在本发明的某些实施方案中,反应基团的例子用于形成螯合剂与分子的其余部分之间的连接。但是,本领域技术人员应当理解,用于形成本发明的化合物的连接和形成这样的连接的反应基团不限于表2中的那些。

[0523] 表2:

[0524]

| 第一反应基团 | 第二反应基团 | 连接(的类型) |
| --- | --- | --- |
| 氨基 | 羧酸 | 酰胺 |
| 氨基 | 活化的羧酸 | 酰胺 |
| 羧酸 | 氨基 | 酰胺 |
| 巯基 | 迈克尔受体(例如，马来酰亚胺) | 硫醚 |

[0525]

| | | |
| --- | --- | --- |
| 溴 | 巯基 | 硫醚 |
| 异硫氰酸酯 | 氨基 | 硫脲 |
| 叠氮化物 | 炔烃 | 三唑 |
| 异氰酸酯 | 氨基 | 氨基甲酸酯 |

[0526] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,术语“活化的羧酸”表示具有通式-CO-X的羧酸基团,其中X是离去基团。例如,羧酸基团的活化形式可以包括、但不限于酰氯、对称的或非对称的酸酐和酯。在某些实施方案中,所述活化的羧酸基团是具有五氟苯酚、硝

基苯酚、苯并三唑、氮杂苯并三唑、硫代苯酚或N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)作为离去基团的酯。

[0527] 在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,术语“介导连接”是指建立连接或一种类型的连接,优选在两个部分之间的连接。

[0528] 本领域技术人员将认识到在本文公开的化合物中是否存在立构中心。因此,本发明包括可能的立体异构体,并且不仅包括外消旋化合物,而且还包括各对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物为单一对映异构体或非对映异构体时,它可以通过立体特异性合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。通过本领域已知的任何合适方法,可以实现终产物、中间体或起始材料的拆分。参见,例如,E.L.Eliel,S.H.Wilen,和L.N.Mander的Stereochemistry of Organic Compounds(Wiley-lnterscience,1994)。

[0529] 在本发明中,为了方便在某些情况下化合物的结构式代表某种异构体,但本发明包括所有异构体,诸如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等。

[0530] 在一个实施方案中,本发明的化合物包含螯合剂。在某些实施方案中,所述螯合剂形成金属螯合物,例如,包含至少一种放射性金属。所述至少一种放射性金属例如可用于或适合于诊断和/或治疗和/或治疗诊断用途,并且例如可用于或适合于成像和/或放射疗法。

[0531] 原则上可用于和/或适合于实践本发明(包括诊断和/或治疗疾病)的螯合剂是本领域技术人员已知的。多种相应的螯合剂可供使用,并且已经例如由Banerjee等人(Banerjee,等人,Dalton Trans,2005,24:3886)和其中的参考文献(Price,等人,Chem Soc Rev,2014,43:260;Wadas,等人,Chem Rev,2010,110:2858)综述。这样的螯合剂包括、但不限于在US 5,367,080 A、US 5,364,613 A、US,5,021,556A、US 5,075,099A和US 5,886,142 A中公开的直链、环状、大环、四吡啶、N3S、N2S2和N4螯合剂。

[0532] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂能够结合放射性核素。所述结合可以是直接的,例如,所述金属螯合剂可以与放射性原子产生离子、共价、偶极或离子-偶极相互作用。所述结合也可以是间接的,例如所述金属螯合剂结合至包含放射性原子的分子。在某些实施方案中,所述金属螯合剂包含或者是大环。在某些实施方案中,所述金属螯合剂包含或者是DOTA或NOTA。在某些实施方案中,所述金属螯合剂包含大环,例如,包含O和/或N、DOTA、NOTA、一个或多个胺、一个或多个醚、一个或多个羧酸、EDTA、DTPA、TETA、DO3A、PCTA或去铁胺的大环。

[0533] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂包含多个胺。在某些实施方案中,所述金属螯合剂包括4个或更多个N、4个或更多个羧酸基团或其组合。在某些实施方案中,所述金属螯合剂不包含S。在某些实施方案中,所述金属螯合剂包含环。在某些实施方案中,所述环包含O和/或N。在某些实施方案中,所述金属螯合剂是包括3个或更多个N、3个或更多个羧酸基团或其组合的环。在某些实施方案中,所述金属螯合剂是多齿的。

[0534] 代表性的螯合剂和它们的衍生物包括、但不限于AAZTA、BAT、CDTA、DTA、CyEDTA、EDTMP、DTPMP、DTPA、CyDTPA、Cy2DTPA、DTPA-MA、DTPA-BA、BOPA、NTA、NOC、NOTP、CY-DTA、DTCBP、CTA、cyclam、CB-Cyclam、cyclen、TETA、sarcophagine、CPTA、TEAMA、Cyclen、DO3A、DO2A、TRITA、DATA、DFO、DATA(M)、DATA(P)、DATA(Ph)、DATA(PPh)、DEDPA、$H_4$octapa、$H_2$dedpa、$H_5$decapa、$H_2$azapa、H2CHX-DEDPA、DFO-Chx-MAL、DFO-p-SCN、DFO-1AC、DFO-BAC、p-SCN-Bn-DFO、DFO-pPhe-NCS、DFO-HOPO、DFC、二膦、DOTA、DOTAGA、DOTA-MFCO、DOTAM、DOTAM-单酸、

DOTA-MA、DOTA-pNB、DOTA-4AMP、硝基-DOTA、硝基-PA-DOTA、p-NCS-Bz-DOTA、PA-DOTA、DOTA-NCS、DOTA-NHS、CB-DO2A、PCTA、p-$NH_2$-Bn-PCTA、p-SCN-Bn-PCTA、p-SCN-Bn-DOTA、DOTMA、NB-DOTA、H4NB-DOTA、H4TCE-DOTA、HOPO、3,4,3-(Li-1,2-HOPO)、TREN(Me-3,2-HOPO)、TCE-DOTA、DOTP、DOTMP、DOTEP、DOTMPE、F-DOTPME、DOTPP、DOTBzP、DOTA-单酰胺、DOXP、p-NCS-DOTA、p-NCS-PADOTA、p-NCS-TRITA、TRITA、TETA、3p-C-DEPA、3p-C-DEPA-NCS、p-NH2-BN-氧代-DO3A、p-SCN-BN-TCMC、TCMC、4-氨基丁基-DOTA、叠氮基-单-酰胺-DOTA、BCN-DOTA、丁炔-DOTA、BCN-DOTA-GA、DOA3P、DO2a2p、DO2A(反式-H2do2a)、DO3A、DO3A-硫醇、DO3AtBu-N-(2-氨基乙基)乙酰胺、DO3TMP-单酰胺、DO2AP、CB-DO2A、C3B-DO2A、HP-DO3A、DOTA-NHS-酯、马来酰亚胺-DOTA-GA、马来酰亚胺基-单-酰胺(aminde)-DOTA、马来酰亚胺-DOTA、NH2-DOTA-GA、NH2-PEG4-DOTA-GA、GA、p-NH2-Bn-DOTA、p-NO2-Bn-DOTA、p-SCN-Bn-DOTA、p-SCN-Bz-DOTA、TA-DOTA、TA-DOTA-GA、OTTA、DOXP、TSC、DTC、DTCBP、PTSM、ATSM、H2ATSM、H2PTSM、Dp44mT、DpC、Bp44mT、QT、杂合缩氨基硫脲-苯并噻唑、缩氨基硫脲-苯乙烯基吡啶四齿配体$H_2$L2-4、HBED、HBED-CC、dmHBED、dmEHPG、HBED-nn、SHBED、Br-Me2HBED、BPCA、HEHA、BF-HEHA、去铁酮、THP、HYNIC(2-肼基烟酰胺)、NHS-HYNIC、HYNIC-Kp-DPPB、HYNIC-Ko-DPPB、(HYNIC)(三(羟甲基)甲基甘氨酸)2、(HYNIC)(EDDA)Cl、p-EDDHA、AIM、AIM A、IAM B、MAMA、MAMA-DGal、MAMA-MGal、MAMA-DA、MAMA-HAD、macropa、macropaquin、macroquin-SO3、$N_xS_{4-x}$、N2S2、N3S、N4、MAG3B、NOTA、NODAGA、SCN-Bz-NOTA-R、NOT-P(NOTMP)、NOTAM、p-NCS-NOTA、TACN、TACN-TM、NETA、NETA-单胺、p-SCN-PhPr-NE3TA、C-NE3TA-NCS、C-NETA-NCS、3p-C-NETA、NODASA、NOPO、NODA、NODA-MPAA、NO2A、N-苄基-NODA、C-NOTA、BCNOT-单胺、马来酰亚胺基-单-酰胺-NOTA、NO2A-叠氮化物、NO2A-丁炔、NO2AP、NO3AP、N-NOTA、氧代-DO3A、p-NH2-Bn-NOTA、p-NH2-Bn-氧代-DO3A、p-NO2-Bn-cyclen、p-SCN-Bn-NOTA、p-SCN-Bn-氧代-DO3A、TRAP、PEPA、BF-PEPA、pycup、pycup2A、pycup1A1Bn、pycup2Bn、SarAr-R、DiAmSar、AmBaSar-R、siamSar、Sar、Tachpyr、tachpyr-(6-Me)、TAM A、TAM B、TAME、TAME-Hex、THP-Ph-NCS、THP-NCS、THP-TATE、NTP、H3THP、THPN、CB-TE2A、PCB-TE1A1P、TETA-NHS、CPTA、CPTA-NHS、CB-TE1K1P、CB-TE2A、TE2A、H2CB-TE2A、TE2P、CB-TE2P、MM-TE2A、DM-TE2A、2C-TETA、6C-TETA、BAT、BAT-6、NHS-BAT酯、SSBAT、SCN-CHX-A-DTPA-P、SCN-TETA、TMT-胺、p-BZ-HTCPP、$H_4$pypa、$H_4$octox、p-NO2-Bn-neunpa、p-SCN-Bn-$H_4$neunpa、TTHA、tBu4pypa-C7-NHS、$H_4$neunpa、H2macropa、BT-DO3A、DO3A-Nprop、DO3AP、DOTPMB、DOTAMAE、DOTAMAP、DO3AMBu、DEPA、p-NO2-Bn-PCTA、symPC2APA、symPCA2PA、asymPC2APA、asymPCA2PA、$^{99m}$Tc(CO)$_3$-螯合剂和MeO-DOTA-NCS。

[0535] 在US 5,720,934中公开的基于HYNIC、DTPA、EDTA、DOTA、TETA、二氨基二硫醇(BAT)的螯合剂,在Doulias等人(Doulias,等人,Free Radic Biol Med,2003,35:719)中公开的去铁胺(DFO),在US 5,367,080A、US 5,364,613 A、US 5,021,556 A、US 5,075,099 A和US 5,886,142A中公开的四吡啶和$N_3S$、$N_2S_2$和$N_4$螯合剂,其中所有参考文献通过引用以它们的整体包括在本文中。6-氨基-6-甲基全氢-1,4-二氮杂环庚三烯-N,N′,N″,N‴-四乙酸(AAZTA)被公开在Pfister等人(Pfister,等人,EJNMMI Res,2015,5:74)中,去铁酮即1,2-二甲基-3,4-羟基吡啶酮和六齿的三(3,4-羟基吡啶酮)(THP)被公开在Cusnir等人(Cusnir,等人,Int J Mol Sci,2017,18)中,基于单胺-单酰胺二硫醇(MAMA)的螯合剂被公开在Demoin等人(Demoin,等人,Nucl Med Biol,2016,43:802)中,macropa和类似物被公开在Thiele等人(Thiele,等人,Angew Chem Int Ed Engl,2017,56:14712)中,1,4,7,10,13,

16-六氮杂环十六烷-N,N′,N″,N‴,N⁗,N⁗′-六乙酸(HEHA)和PEPA类似物被公开在Price和Orvig(Price,等人,Chem Soc Rev,2014,43:260)中,pycup和类似物被公开在Boros等人(Boros,等人,Mol Pharm,2014,11:617)中,N,N-双(2-羟基苄基)乙二胺-N,N-二乙酸(HBED)、1,4,7,10-四(氨甲酰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷(TCM)、2-[(羧甲基)]-[5-(4-硝基苯基-1-[4,7,10-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基)-氨基]乙酸(3p-C-DEPA)、CB-TE2A、TE2A、TE1A1P、DiAmSar、1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]-二十烷-1,8-二胺(SarAr)、NETA、三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷(TACN-TM)、{4-[2-(二-羧甲基-氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸(NETA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTP)、3-({4,7-二-[(2-羧基-乙基)-羟基-亚膦酰基甲基]-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基甲基}-羟基-亚膦酰基)-丙酸(TRAP)、NOPO、H4octapa、SHBED、BPCA、3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]-十五碳-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸(PCTA)和1,4,7,10,13-五氮杂环十五烷-N,N′,N″,N‴,N⁗-五乙酸(PEPA)被公开在Price和Orvig(Price,等人,Chem Soc Rev,2014,43:260)中,1-羟基-2-吡啶酮配体(HOPO)被公开在Allott等人(Allott,等人,Chem Commun(Camb),2017,53:8529)中,[4-羧甲基-6-(羧甲基-甲基-氨基)-6-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-乙酸(DATA)被公开在Tornesello等人(Tornesello,等人,Molecules,2017,22:1282)中,四(氨基甲基)甲烷(TAM)和类似物被公开在McAuley 1988(McAuley,等人,Canadian Journal of Chemistry,1989,67:1657)中,六齿的三(3,4-羟基吡啶酮)(THP)和类似物被公开在Ma等人(Ma,等人,Dalton Trans,2015,44:4884)中。

[0536] 在现有技术中描述了一些上述螯合剂的诊断和/或治疗用途。例如,2-肼基烟酰胺(HYNIC)已经广泛用于在共配体存在下掺入$^{99m}$Tc和$^{186,188}$Re(Schwartz,等人,Bioconjug Chem,1991,2:333;Babich,等人,J Nucl Med,1993,34:1964;Babich,等人,Nucl Med Biol,1995,22:25);DTPA被用在**Octreoscan®**中用于络合$^{111}$In,并且几种修饰描述于文献中(Li,等人,Nucl Med Biol,2001,28:145;Brechbiel,等人,Bioconjug Chem,1991,2:187);Tweedle等人(美国专利4,885,363)描述了用于放射治疗应用的DOTA-型螯合剂;Eisenwiener等人(Eisenwiener,等人,Bioconjug Chem,2002,13:530)描述了用于螯合三价同位素金属的其它多氮杂大环化合物;且$N_4$-螯合剂诸如$^{99m}$Tc-$N_4$-螯合剂已经被用于在小胃泌素的情况下进行肽标记以靶向CCK-2受体(Nock,等人,J Nucl Med,2005,46:1727)。

[0537] 在一个实施方案中,所述金属螯合剂选自特定集合,该集合包括、但不限于DOTA、DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、CHX-A”-DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOPO、PCTA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、NE3TA、H4octapa、pycup、HYNIC、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、$^{99m}$Tc(CO)$_3$-螯合剂和它们的类似物,其中

[0538] DOTA代表1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,

[0539] DOTAGA代表1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸,

[0540] DOTAM(也称为TCMC)代表1,4,7,10-四[氨甲酰基甲基]-1,4,7,10-四环癸烷,

[0541] DOTP代表1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(亚甲基膦酸),

[0542] NOTA代表1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸,

[0543] NODAGA代表1,4,7-三氮杂环壬烷-N-戊二酸-N’,N”-二乙酸,

[0544] NODA-MPAA代表1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯-甲基苯乙酸,

[0545] HBED代表双(2-羟基苄基)乙二胺二乙酸,

[0546] TETA代表1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸,

[0547] CB-TE2A代表4,11-二-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]-十六烷,

[0548] DTPA代表二亚乙基三胺五乙酸,

[0549] CHX-A”-DTPA代表[(2-{[2-(二-羧甲基-氨基)-环已基]-羧甲基-氨基}-乙基)-羧甲基-氨基]-乙酸,

[0550] DFO代表除铁灵或去铁胺型螯合剂集合,非限制性例子的化学名称是N-[5-({3-[5-(乙酰基-羟基-氨基)-戊基氨甲酰基]-丙酰基}-羟基-氨基)-戊基]-N’-(5-氨基-戊基)-N’-羟基-琥珀酰胺,

[0551] Macropa代表N,N’-二[(6-羧基-2-吡啶基)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠,

[0552] HOPO代表八齿的羟基吡啶酮型螯合剂集合,一个非限制性例子的结构显示在下面,

[0553] TRAP代表3-({4,7-二-[(2-羧基-乙基)-羟基-亚膦酰基甲基]-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基甲基}-羟基-亚膦酰基)-丙酸,

[0554] THP代表六齿的三(3,4-羟基吡啶酮),

[0555] DATA代表[4-羧甲基-6-(羧甲基-甲基-氨基)-6-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-乙酸

[0556] PCTA代表3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]-十五碳-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸,

[0557] NOPO代表1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二[亚甲基(羟甲基)次膦酸]-7-[亚甲基(2-羧基乙基)次膦酸],

[0558] NOTP代表1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N′N″-三(亚甲基磷酸),

[0559] Sarcophagine代表3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷,

[0560] FSC代表3,15,27-三氨基-7,19,31-三羟基-10,22,34-三甲基-1,13,25-三氧杂-7,19,31-三氮杂-环三十六烷-9,21,33-三烯-2,8,14,20,26,32-己酮,

[0561] NETA代表{4-[2-(二-羧甲基-氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸

[0562] NE3TA代表{4-羧甲基-7-[2-(羧甲基-氨基)-乙基]-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸,

[0563] H4octapa代表N,N′-(6-羧基-2-吡啶基甲基)-N,N′-二乙酸-1,2-二氨基乙烷

[0564] Pycup代表1,8-(2,6-吡啶二亚甲基)-1,4,8,11-四氮杂环-十四烷,

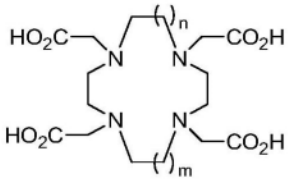
[0565] HYNIC代表6-肼基-烟酸,

[0566] $N_xS_{4-x}$(N4,N2S2,N3S)代表一组以N原子(碱性胺或非碱性酰胺)和硫醇作为供体的四齿螯合剂,其稳定Tc-络合物,特别是Tc(V)-氧代络合物。一个代表性非限制性例子N4的结构如下所示,并且

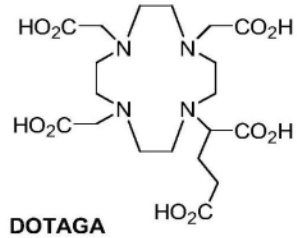
[0567] N4代表N,N’-二-(2-氨基-乙基)-丙烷-1,3-二胺,

[0568] $^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂代表能够与三羰基铼片段形成稳定络合物的二齿或三齿螯合剂,其化学结构如下:

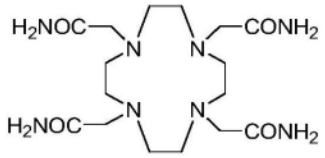
[0569]



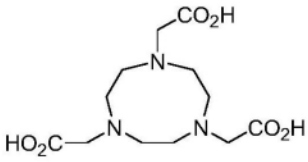
m=n=1 **DOTA**
m = n = 2 **TETA**
m=1, n= 2 **TRITA**



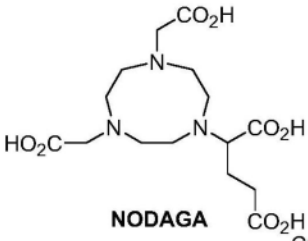
**DOTAGA**



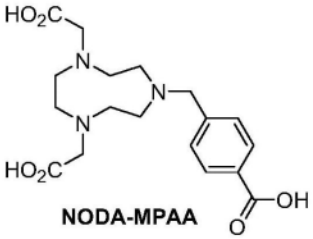
**DOTAM**



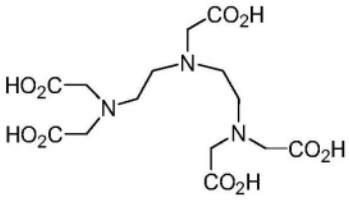
**NOTA**



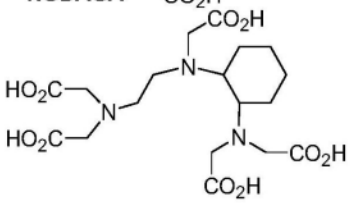
**NODAGA**



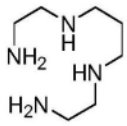
**NODA-MPAA**



**DTPA**

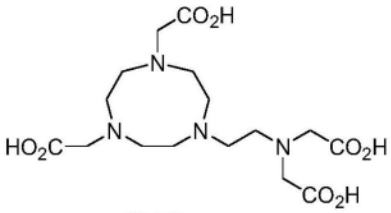


**CHX-A"-DTPA**

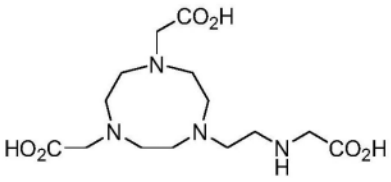


**N4**

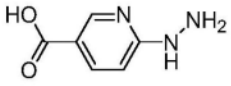
[0570]



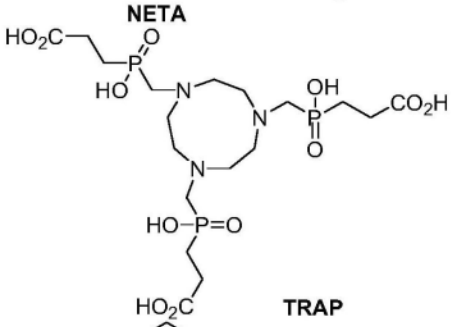
NETA



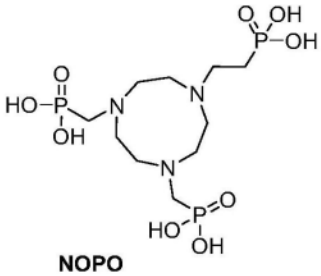
NE3TA



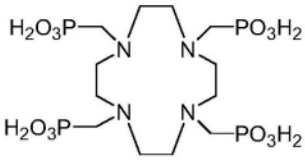
HYNIC



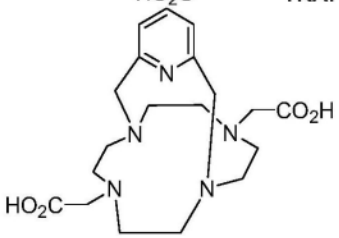
TRAP



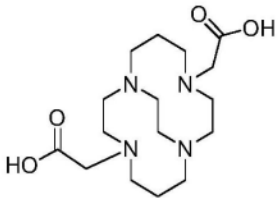
NOPO



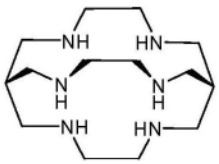
DOTP



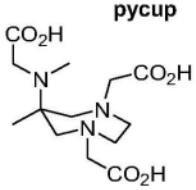
pycup



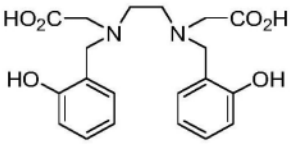
CB-TE2A



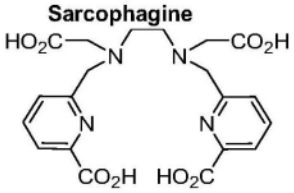
Sarcophagine



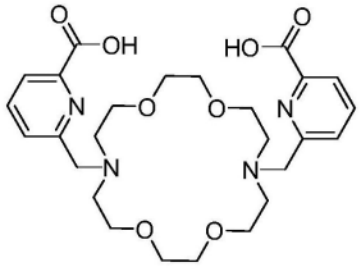
DATA



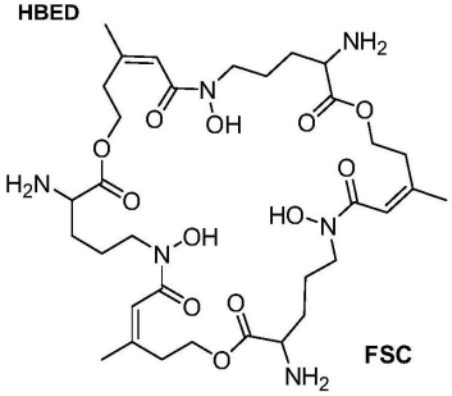
HBED



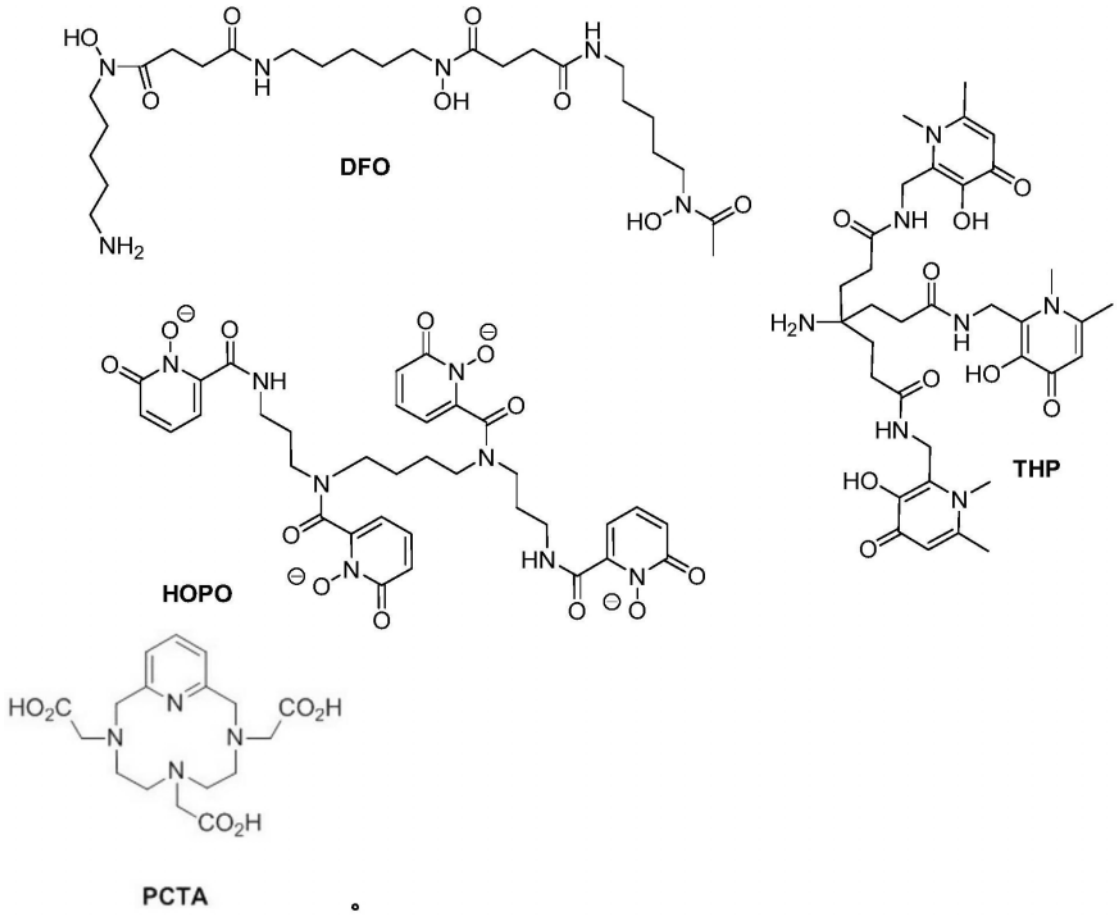
H4octapa



Macropa



FSC

[0571] 


[0572] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、DOTAM、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、$N_xS_{4-x}$(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂、及其类似物。

[0573] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4、及其类似物。

[0574] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOPO、PCTA、DOTAM、Macropa、NOTA和NODAGA、及其类似物。

[0575] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂选自DOTA、DOTAM、NOTA、NODAGA和Macropa、及其类似物。

[0576] 在某些实施方案中,所述金属螯合剂是DOTA及其类似物。

[0577] 本领域技术人员将承认,原则上,无论本发明的化合物是否用于或适合于诊断或治疗,都可以使用螯合剂。

[0578] 本领域技术人员将进一步认识到,如果没有另外说明,螯合剂在本发明的化合物中的存在包括以下可能性:所述螯合剂络合任何金属络合物配偶体,即,原则上可以被所述螯合剂络合的任何金属。明确提及的本发明的化合物的螯合剂或与本发明的化合物相关的通用术语螯合剂表示未络合的螯合剂本身或表示任何金属络合物配偶体所结合的螯合剂,其中所述金属络合物配偶体是任何放射性的或非放射性的金属络合物配偶体。在某些实施方案中,所述螯合剂金属络合物,即所述金属络合物配偶体所结合的螯合剂,是稳定的螯合

剂金属络合物。

[0579] 非放射性的螯合剂金属络合物具有多种应用,例如,用于评估稳定性或活性等否则难以确定的性质。一个方面是,金属络合物配偶体的放射性形式的冷变体(例如,非放射性的镓、镥或铟络合物)可以充当放射性化合物的替代物。此外,它们是用于鉴定体外或体内代谢物以及用于评估本发明的化合物的毒性性质的有价值的工具。此外,螯合剂金属络合物可以用于利用某些具有不同配体(例如,铕盐)的金属络合物的荧光性质进行结合测定。

[0580] 螯合剂可以合成或商购得到,具有多种(可能已经活化的)用于与肽或氨基酸缀合的基团。对于选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、DTPA、CHX-A”-DTPA、macropa、HBED、CB-TE2A、DFO、THP和N4(例如DOTA、DOTAGA、NODAGA和macropa)的螯合剂,螯合剂与本发明的相应化合物的氨基-氮的直接缀合是可能的。例如,在这方面的连接是酰胺连接。

[0581] 对于选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、DTPA、CHX-A”-DTPA、DFO和THP(例如,DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、DTPA和CHX-A”-DTPA)的螯合剂,异硫氰酸酯官能化的螯合剂与本发明的相应化合物的氨基-氮的直接缀合是可能的。例如,在这方面的连接是硫脲连接。

[0582] 作为螯合剂与氨基-氮的直接缀合的理想前体的螯合剂上的官能团是本领域技术人员已知的,并且包括、但不限于羧酸、活化的羧酸,例如,活性酯如例如NHS-酯、五氟苯酚-酯、HOBt-酯和HOAt-酯、异硫氰酸酯。

[0583] 本领域技术人员将承认,考虑分别待治疗的疾病和/或待诊断的疾病、和/或分别待治疗和待诊断的患者和患者组的特殊性来选择连接至或将连接至本发明的化合物的放射性核素。

[0584] 在本发明中,放射性的核素也被称作放射性核素。放射性衰变是不稳定原子的原子核通过发射电离粒子(电离辐射)而失去能量的过程。放射性衰变存在不同的类型。当具有一种类型的原子核的原子(称为母体放射性核素)转变为具有不同状态的原子核的原子或转变为含有不同数目的质子和中子的不同原子核时,就会发生衰变或能量损失。这些产物中的任一种都被称为子体核素。在某些衰变中,母体和子体是不同的化学元素,并且因此衰变过程会导致核嬗变(产生新元素的原子)。例如,放射性衰变可以是α衰变、β衰变和γ衰变。当原子核喷射出α粒子(氦核)时,就会发生α衰变。这是发射核子的最常见过程,但在较罕见的衰变类型中,原子核可以喷射质子或其它元素的特定原子核(在称为簇衰变的过程中)。当原子核发射电子($\beta^-$-衰变)或正电子($\beta^+$-衰变)和一类中微子时,就会发生β衰变,在这个过程中,质子会变成中子,反之亦然。相反,存在不会导致嬗变的放射性衰变过程。受激原子核的能量可以在γ衰变中以γ射线的形式发射,或者用于通过在称为内部转换的过程中与受激原子核相互作用来喷射轨道电子,或者用于从电子壳吸收内部原子电子,其中核质子到中子的变化造成在被称作电子俘获(EC)的过程中电子中微子的发射,或者可以在被称作同质异能跃迁(IT)的过程中在不改变其质子和中子数目的情况下发射。放射性衰变的另一种形式即自发裂变(SF)仅在非常重的化学元素中发现,从而导致自发分解成更小的原子核和几个孤立的核粒子。

[0585] 在一个实施方案中,本文描述了包含放射性核素的化合物。通常,在治疗性放射性药物中使用的放射性核素的类型可以根据特定的癌症类型和靶向部分的类型进行定制。经历α-衰变的放射性核素产生由两个中子和两个质子组成的粒子,经历β-衰变的放射性核素

从其原子核发射高能电子。某些放射性核素也可以发射俄歇电子。在某些实施方案中,所述缀合物包含发射α粒子的放射性核素。与可以通过间接DNA损伤造成单链断裂的γ和β辐射相比,α辐射可以造成直接的、不可修复的双链DNA断裂。在设计放射性药物缀合物时还可以考虑这些颗粒在组织中的范围和放射性核素的半衰期。

[0586] 作为α-发射体的放射性核素能够破坏肿瘤,同时由于α粒子的短穿透深度而对周围健康组织造成非常有限的损害。与其它放射性核素疗法相比,它们的高线能量转移(LET)使它们具有增加的相对生物学有效性(RBE)。此外,当发射α的放射性核素靶向体内的特定肿瘤细胞时,它们可以非常有效地破坏目前采用的技术难以治疗的转移灶(de Kruijff等人,2015Pharmaceuticals,8,321-336)。

[0587] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素可以用于标记本发明的化合物。

[0588] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素适合与螯合剂络合,从而产生放射性核素螯合络合物。

[0589] 在另一个实施方案中,本发明的化合物的一个或多个原子具有非天然的同位素组成,例如这些原子是放射性核素;例如碳、氧、氮、硫、磷和卤素的放射性核素。这些放射性原子通常是氨基酸(在某些情况下含有卤素的氨基酸)和/或结构单元(且在某些情况下本发明的每种化合物的卤代结构单元)的一部分。

[0590] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素具有允许用于诊断和/或治疗医学用途的半衰期。具体地,所述半衰期是在1分钟至100天之间。

[0591] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素具有允许用于诊断和/或治疗医学用途的衰变能。具体地,对于发射γ的同位素,用于诊断用途的衰变能是在0.004至10MeV之间,例如在0.05至4MeV之间。对于发射正电子的同位素,用于诊断用途的衰变能是在0.6至13.2MeV之间,例如,在1至6MeV之间。对于发射粒子的同位素,用于治疗用途的衰变能是在0.039至10MeV之间,例如,在0.4至6.5MeV之间。

[0592] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素在工业上生产用于医学用途。具体地,所述放射性核素可以GMP质量得到。

[0593] 在本发明的一个实施方案中,在所述放射性核素的放射性衰变之后的子体核素与诊断和/或治疗医学用途相容。此外,所述子体核素要么是稳定的,要么以不干扰甚至可能支持诊断和/或治疗医学用途的方式进一步衰变。可以与本发明结合使用的代表性放射性核素是本领域技术人员众所周知的,并且包括、但不限于以下:$^{11}C$、$^{13}N$、$^{18}F$、$^{24}Na$、$^{28}Mg$、$^{31}Si$、$^{32}P$、$^{33}P$、$^{38}S$、$^{34m}Cl$、$^{38}Cl$、$^{39}Cl$、$^{37}Ar$、$^{41}Ar$、$^{44}Ar$、$^{42}K$、$^{43}K$、$^{44}K$、$^{45}K$、$^{47}Ca$、$^{43}Sc$、$^{44}Sc$、$^{44m}Sc$、$^{47}Sc$、$^{48}Sc$、$^{49}Sc$、$^{45}Ti$、$^{47}V$、$^{48}V$、$^{48}Cr$、$^{49}Cr$、$^{51}Cr$、$^{51}Mn$、$^{52}Mn$、$^{52m}Mn$、$^{56}Mn$、$^{52}Fe$、$^{59}Fe$、$^{55}Co$、$^{61}Co$、$^{62m}Co$、$^{56}Ni$、$^{57}Ni$、$^{65}Ni$、$^{66}Ni$、$^{60}Cu$、$^{61}Cu$、$^{64}Cu$、$^{67}Cu$、$^{62}Zn$、$^{63}Zn$、$^{69}Zn$、$^{69m}Zn$、$^{71m}Zn$、$^{72}Zn$、$^{65}Ga$、$^{66}Ga$、$^{67}Ga$、$^{68}Ga$、$^{70}Ga$、$^{72}Ga$、$^{73}Ga$、$^{66}Ge$、$^{67}Ge$、$^{69}Ge$、$^{71}Ge$、$^{75}Ge$、$^{77}Ge$、$^{78}Ge$、$^{69}As$、$^{70}As$、$^{71}As$、$^{72}As$、$^{74}As$、$^{76}As$、$^{77}As$、$^{78}As$、$^{70}Se$、$^{72}Se$、$^{73}Se$、$^{73m}Se$、$^{81}Se$、$^{81m}Se$、$^{83}Se$、$^{74}Br$、$^{74m}Br$、$^{75}Br$、$^{76}Br$、$^{77}Br$、$^{80}Br$、$^{80m}Br$、$^{82}Br$、$^{83}Br$、$^{84}Br$、$^{74}Kr$、$^{76}Kr$、$^{77}Kr$、$^{79}Kr$、$^{85}Kr$、$^{87}Kr$、$^{88}Kr$、$^{78}Rb$、$^{79}Rb$、$^{81}Rb$、$^{82}Rb$、$^{84}Rb$、$^{84m}Rb$、$^{86}Rb$、$^{88}Rb$、$^{89}Rb$、$^{80}Sr$、$^{81}Sr$、$^{82}Sr$、$^{83}Sr$、$^{85m}Sr$、$^{87}Sr$、$^{91}Sr$、$^{92}Sr$、$^{84}Y$、$^{85}Y$、$^{85m}Y$、$^{86}Y$、$^{86m}Y$、$^{87}Y$、$^{87m}Y$、$^{90}Y$、$^{90m}Y$、$^{91m}Y$、$^{92}Y$、$^{93}Y$、$^{94}Y$、$^{95}Y$、$^{86}Zr$、$^{87}Zr$、$^{89}Zr$、$^{97}Zr$、$^{88}Nb$、$^{89}Nb$、$^{89m}Nb$、$^{90}Nb$、$^{92}Nb$、$^{95}Nb$、$^{95m}Nb$、$^{96}Nb$、$^{97}Nb$、$^{98m}Nb$、$^{101}Mo$、$^{102}Mo$、$^{90}Mo$、$^{91M}o$、$^{93m}Mo$、$^{99}Mo$、$^{101}Tc$、$^{104}Tc$、$^{93}Tc$、$^{93m}Tc$、$^{94}Tc$、$^{94m}Tc$、$^{95}Tc$、$^{96}Tc$、$^{99m}Tc$、$^{103}Ru$、$^{105}Ru$、$^{94}Ru$、$^{95}Ru$、$^{97}Ru$、$^{100}Rh$、$^{101m}Rh$、$^{105}Rh$、$^{106m}Rh$、$^{107}Rh$、$^{97}Rh$、$^{97m}Rh$、$^{99}Rh$、$^{99m}Rh$、$^{100}Pd$、$^{101}Pd$、

$^{103}$Pd、$^{109}$Pd、$^{111}$Pd、$^{111m}$Pd、$^{112}$Pd、$^{98}$Pd、$^{99}$Pd、$^{101}$Ag、$^{103}$Ag、$^{104}$Ag、$^{104m}$Ag、$^{105}$Ag、$^{106}$Ag、$^{106m}$Ag、$^{111}$Ag、$^{112}$Ag、$^{113}$Ag、$^{115}$Ag、$^{104}$Cd、$^{105}$Cd、$^{107}$Cd、$^{111}$Cd、$^{115}$Cd、$^{115m}$Cd、$^{117}$Cd、$^{117m}$Cd、$^{118}$Cd、$^{107}$In、$^{108m}$In、$^{109}$In、$^{110}$In、$^{110m}$In、$^{111}$In、$^{112}$In、$^{113}$In、$^{114m}$In、$^{115m}$In、$^{116m}$In、$^{117}$In、$^{117m}$In、$^{119m}$In、$^{108}$Sn、$^{109}$Sn、$^{110}$Sn、$^{111}$Sn、$^{117}$Sn、$^{121}$Sn、$^{123m}$Sn、$^{125}$Sn、$^{127}$Sn、$^{128}$Sn、$^{115}$Sb、$^{116}$Sb、$^{116m}$Sb、$^{117}$Sb、$^{118m}$Sb、$^{119}$Sb、$^{120}$Sb、$^{120m}$Sb、$^{122}$Sb、$^{126}$Sb、$^{126m}$Sb、$^{127}$Sb、$^{128}$Sb、$^{128m}$Sb、$^{129}$Sb、$^{129m}$Sb、$^{130}$Sb、$^{131}$Sb、$^{114}$Te、$^{116}$Te、$^{117}$Te、$^{118}$Te、$^{119}$Te、$^{119m}$Te、$^{121}$Te、$^{127}$Te、$^{129}$Te、$^{129m}$Te、$^{131}$Te、$^{131m}$Te、$^{132}$Te、$^{133}$Te、$^{133m}$Te、$^{134}$Te、$^{118}$I、$^{119}$I、$^{120}$I、$^{120m}$I、$^{121}$I、$^{123}$I、$^{124}$I、$^{126}$I、$^{128}$I、$^{130}$I、$^{131}$I、$^{132}$I、$^{132m}$I、$^{133}$I、$^{134}$I、$^{135}$I、$^{120}$Xe、$^{121}$Xe、$^{122}$Xe、$^{123}$Xe、$^{125}$Xe、$^{127}$Xe、$^{133}$Xe、$^{133m}$Xe、$^{135}$Xe、$^{135m}$Xe、$^{138}$Xe、$^{125}$Cs、$^{127}$Cs、$^{129}$Cs、$^{130}$Cs、$^{131}$Cs、$^{132}$Cs、$^{134}$Cs、$^{135}$Cs、$^{136}$Cs、$^{138}$Cs、$^{124}$Ba、$^{126}$Ba、$^{127}$Ba、$^{128}$Ba、$^{129}$Ba、$^{129m}$Ba、$^{131}$Ba、$^{131m}$Ba、$^{133}$Ba、$^{135}$Ba、$^{139}$Ba、$^{140}$Ba、$^{141}$Ba、$^{142}$Ba、$^{129}$La、$^{131}$La、$^{132}$La、$^{133}$La、$^{135}$La、$^{140}$La、$^{141}$La、$^{142}$La、$^{143}$La、$^{130}$Ce、$^{132}$Ce、$^{133}$Ce、$^{133m}$Ce、$^{134}$Ce、$^{135}$Ce、$^{137}$Ce、$^{137m}$Ce、$^{141}$Ce、$^{143}$Ce、$^{146}$Ce、$^{134}$Pr、$^{134m}$Pr、$^{136}$Pr、$^{137}$Pr、$^{138m}$Pr、$^{139}$Pr、$^{142}$Pr、$^{143}$Pr、$^{144}$Pr、$^{145}$Pr、$^{146}$Pr、$^{147}$Pr、$^{135}$Nd、$^{136}$Nd、$^{137}$Nd、$^{138}$Nd、$^{139}$Nd、$^{139m}$Nd、$^{140}$Nd、$^{141}$Nd、$^{147}$Nd、$^{149}$Nd、$^{151}$Nd、$^{152}$Nd、$^{141}$Pm、$^{148}$Pm、$^{148m}$Pm、$^{149}$Pm、$^{150}$Pm、$^{151}$Pm、$^{140}$Sm、$^{141}$Sm、$^{141m}$Sm、$^{142}$Sm、$^{153}$Sm、$^{155}$Sm、$^{156}$Sm、$^{145}$Eu、$^{146}$Eu、$^{147}$Eu、$^{150}$Eu、$^{152m}$Eu、$^{154}$Eu、$^{156}$Eu、$^{157}$Eu、$^{158}$Eu、$^{159}$Eu、$^{145}$Gd、$^{146}$Gd、$^{147}$Gd、$^{149}$Gd、$^{159}$Gd、$^{147}$Tb、$^{148}$Tb、$^{149}$Tb、$^{150}$Tb、$^{151}$Tb、$^{152}$Tb、$^{153}$Tb、$^{154}$Tb、$^{154m}$Tb、$^{155}$Tb、$^{156}$Tb、$^{156m}$Tb、$^{161}$Tb、$^{163}$Tb、$^{151}$Dy、$^{152}$Dy、$^{153}$Dy、$^{155}$Dy、$^{157}$Dy、$^{165}$Dy、$^{166}$Dy、$^{154}$Ho、$^{155}$Ho、$^{156}$Ho、$^{157}$Ho、$^{158m}$Ho、$^{159}$Ho、$^{161}$Ho、$^{162}$Ho、$^{162m}$Ho、$^{164}$Ho、$^{164m}$Ho、$^{166}$Ho、$^{167}$Ho、$^{156}$Er、$^{157}$Er、$^{158}$Er、$^{159}$Er、$^{160}$Er、$^{161}$Er、$^{163}$Er、$^{165}$Er、$^{169}$Er、$^{171}$Er、$^{172}$Er、$^{161}$Tm、$^{162}$Tm、$^{163}$Tm、$^{165}$Tm、$^{166}$Tm、$^{167}$Tm、$^{172}$Tm、$^{173}$Tm、$^{175}$Tm、$^{162}$Yb、$^{163}$Yb、$^{164}$Yb、$^{166}$Yb、$^{167}$Yb、$^{169}$Yb、$^{175}$Yb、$^{177}$Yb、$^{178}$Yb、$^{167}$Lu、$^{169}$Lu、$^{170}$Lu、$^{171}$Lu、$^{172}$Lu、$^{176m}$Lu、$^{177}$Lu、$^{178}$Lu、$^{178m}$Lu、$^{179}$Lu、$^{168}$Hf、$^{170}$Hf、$^{173}$Hf、$^{177m}$Hf、$^{179m}$Hf、$^{180m}$Hf、$^{181}$Hf、$^{182m}$Hf、$^{183}$Hf、$^{184}$Hf、$^{172}$Ta、$^{173}$Ta、$^{174}$Ta、$^{175}$Ta、$^{176}$Ta、$^{177}$Ta、$^{178}$Ta、$^{180}$Ta、$^{182m}$Ta、$^{183}$Ta、$^{184}$Ta、$^{185}$Ta、$^{186}$Ta、$^{174}$W、$^{175}$W、$^{177}$W、$^{178}$W、$^{179}$W、$^{187}$W、$^{190}$W、$^{177}$Re、$^{178}$Re、$^{179}$Re、$^{181}$Re、$^{182}$Re、$^{182m}$Re、$^{184}$Re、$^{186}$Re、$^{188}$Re、$^{188m}$Re、$^{189}$Re、$^{190m}$Re、$^{180}$Os、$^{181}$Os、$^{182}$Os、$^{183}$Os、$^{183m}$Os、$^{191}$Os、$^{193}$Os、$^{196}$Os、$^{182}$Ir、$^{183}$Ir、$^{184}$Ir、$^{185}$Ir、$^{186}$Ir、$^{186m}$Ir、$^{187}$Ir、$^{188}$Ir、$^{189}$Ir、$^{190}$Ir、$^{194}$Ir、$^{195}$Ir、$^{195m}$Ir、$^{196m}$Ir、$^{184}$Pt、$^{186}$Pt、$^{187}$Pt、$^{188}$Pt、$^{189}$Pt、$^{191}$Pt、$^{195}$Pt、$^{197}$Pt、$^{197m}$Pt、$^{199}$Pt、$^{200}$Pt、$^{202}$Pt、$^{186}$Au、$^{190}$Au、$^{191}$Au、$^{192}$Au、$^{193}$Au、$^{194}$Au、$^{196}$Au、$^{196m}$Au、$^{198}$Au、$^{198m}$Au、$^{199}$Au、$^{200}$Au、$^{200m}$Au、$^{190}$Hg、$^{191}$Hg、$^{192}$Hg、$^{193}$Hg、$^{195}$Hg、$^{195m}$Hg、$^{197}$Hg、$^{197m}$Hg、$^{199}$Hg、$^{203}$Hg、$^{194}$Tl、$^{194m}$Tl、$^{195}$Tl、$^{196}$Tl、$^{196m}$Tl、$^{197}$Tl、$^{198}$Tl、$^{198m}$Tl、$^{199}$Tl、$^{200}$Tl、$^{201}$Tl、$^{202}$Tl、$^{194}$Pb、$^{195}$Pb、$^{196}$Pb、$^{197m}$Pb、$^{198}$Pb、$^{199}$Pb、$^{199m}$Pb、$^{200}$Pb、$^{201}$Pb、$^{202m}$Pb、$^{203}$Pb、$^{204}$Pb、$^{209}$Pb、$^{211}$Pb、$^{212}$Pb、$^{214}$Pb、$^{200}$Bi、$^{200m}$Bi、$^{201}$Bi、$^{202}$Bi、$^{203}$Bi、$^{204}$Bi、$^{205}$Bi、$^{206}$Bi、$^{210}$Bi、$^{212}$Bi、$^{212m}$Bi、$^{213}$Bi、$^{214}$Bi、$^{200}$Po、$^{201}$Po、$^{202}$Po、$^{203}$Po、$^{204}$Po、$^{205}$Po、$^{206}$Po、$^{207}$Po、$^{205}$At、$^{206}$At、$^{207}$At、$^{208}$At、$^{209}$At、$^{210}$At、$^{211}$At、$^{208}$Rn、$^{209}$Rn、$^{210}$Rn、$^{211}$Rn、$^{212}$Rn、$^{221}$Rn、$^{222}$Rn、$^{223}$Rn、$^{212}$Fr、$^{222}$Fr、$^{223}$Fr、$^{223}$Ra、$^{224}$Ra、$^{225}$Ra、$^{227}$Ra、$^{230}$Ra、$^{224}$Ac、$^{225}$Ac、$^{226}$Ac、$^{228}$Ac、$^{229}$Ac、$^{226}$Th、$^{227}$Th、$^{231}$Th、$^{233}$Th、$^{234}$Th、$^{236}$Th、$^{227}$Pa、$^{228}$Pa、$^{229}$Pa、$^{230}$Pa、$^{232}$Pa、$^{233}$Pa、$^{234}$Pa、$^{235}$Pa、$^{229}$U、$^{230}$U、$^{231}$U、$^{237}$U、$^{239}$U、$^{240}$U、$^{242}$U、$^{231}$Np、$^{232}$Np、$^{233}$Np、$^{234}$Np、$^{236m}$Np、$^{238}$Np、$^{239}$Np、$^{240}$Np、$^{241}$Np、$^{232}$Pu、$^{235}$Pu、$^{237}$Pu、$^{243}$Pu、$^{245}$Pu、$^{246}$Pu、$^{235}$Am、$^{237}$Am、$^{238}$Am、$^{239}$Am、$^{240}$Am、$^{242}$Am、$^{244}$Am、$^{244m}$Am、$^{245}$Am、$^{246}$Am、$^{246m}$Am、$^{247}$Am、$^{239}$Cm、$^{240}$Cm、$^{241}$Cm、$^{251}$Cm、$^{245}$Bk、$^{246}$Bk、$^{248}$Bk、$^{250}$Bk、$^{251}$Bk、$^{244}$Cf、$^{245}$Cf、$^{246}$Cf、$^{247}$Cf、$^{253}$Cf、$^{255}$Cf、$^{249}$Es、$^{250}$Es、$^{250m}$Es、$^{251}$Es、$^{253}$Es、$^{254m}$Es、$^{255}$Es、$^{256m}$Es、$^{250}$Fm、$^{251}$Fm、$^{252}$Fm、$^{254}$Fm、$^{255}$Fm、$^{255}$Md、$^{256}$Md、$^{257}$Md、$^{259}$No。它们的性质更详细地描述于例如Nuclear Data Sheets(Elsevier,阿姆斯特丹,NL)中。

[0594] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素被用于诊断。在某些实施方案中,所

述放射性同位素选自特定集合,其包括、但不限于$^{43}Sc$、$^{44}Sc$、$^{51}Mn$、$^{52}Mn$、$^{64}Cu$、$^{67}Ga$、$^{68}Ga$、$^{86}Y$、$^{89}Zr$、$^{94m}Tc$、$^{99m}Tc$、$^{111}In$、$^{152}Tb$、$^{155}Tb$、$^{177}Lu$、$^{201}Tl$、$^{203}Pb$、$^{18}F$、$^{76}Br$、$^{77}Br$、$^{123}I$、$^{124}I$和$^{125}I$。在某些实施方案中,所述放射性核素选自$^{18}F$、$^{43}Sc$、$^{44}Sc$、$^{64}Cu$、$^{67}Ga$、$^{68}Ga$、$^{86}Y$、$^{89}Zr$、$^{99m}Tc$、$^{111}In$、$^{152}Tb$、$^{155}Tb$和$^{203}Pb$。在某些实施方案中,所述放射性核素选自$^{18}F$、$^{64}Cu$、$^{68}Ga$和$^{111}In$。在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素是$^{18}F$,其中$^{18}F$与铝形成共价键并且铝与螯合剂形成络合物。用于蛋白、肽和其它分子的$^{18}F$标记的方法和组合物例如公开于WO 2012/082618中。但是,本领域技术人员还应当认识到,所述放射性核素的用途不限于诊断目的,但涵盖当与本发明的化合物缀合时它们在治疗和治疗诊断中的用途。

[0595] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素被用于治疗。在某些实施方案中,所述放射性同位素选自$^{47}Sc$、$^{67}Cu$、$^{89}Sr$、$^{90}Y$、$^{111}In$、$^{153}Sm$、$^{149}Tb$、$^{161}Tb$、$^{177}Lu$、$^{186}Re$、$^{188}Re$、$^{212}Pb$、$^{213}Bi$、$^{223}Ra$、$^{224}Ra$$^{225}Ac$、$^{226}Th$、$^{227}Th$、$^{131}I$和$^{211}At$。在某些实施方案中,所述放射性同位素选自$^{47}Sc$、$^{67}Cu$、$^{90}Y$、$^{161}Tb$、$^{177}Lu$、$^{188}Re$、$^{212}Pb$、$^{213}Bi$、$^{225}Ac$和$^{227}Th$。在某些实施方案中,所述放射性核素选自$^{90}Y$、$^{161}Tb$、$^{177}Lu$、$^{212}Pb$、$^{225}Ac$和$^{227}Th$。但是,本领域技术人员还应当认识到,所述放射性核素的用途不限于治疗目的,但涵盖当与本发明的化合物缀合时它们在诊断和治疗诊断中的用途。

[0596] 在一个实施方案中,本发明的化合物作为药学上可接受的盐存在。

[0597] 在某些实施方案中,本发明的化合物的"药学上可接受的盐"是本领域通常认为适合用于与人类或动物的组织接触而没有过度的毒性或致癌性并且例如没有刺激、变应性应答或其它问题或并发症的酸盐或碱盐。这样的盐包括碱性残基(诸如胺)的无机酸盐和有机酸盐,以及酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐。本发明的化合物能够形成内盐,其也是药学上可接受的盐。

[0598] 合适的药学上可接受的盐包括、但不限于酸的盐,诸如盐酸、磷酸、氢溴酸、苹果酸、羟乙酸、富马酸、硫酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、乙烷二磺酸、2-羟基乙基磺酸、硝酸、苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、硬脂酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、扑酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙酸、羟基马来酸、氢碘酸、苯乙酸、烷酸诸如乙酸、HOOC-$(CH_2)_n$-COOH,其中n是0至4的任何整数,即,0、1、2、3或4,等等。类似地,药学上可接受的阳离子包括、但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域普通技术人员会认识到本文提供的化合物的其它药学上可接受的盐。一般而言,通过任何常规化学方法,可以从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成药学上可接受的酸或碱盐。简而言之,这样的盐可以如下制备:在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的量的适当碱或酸反应。通常,优选使用非水性介质,诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0599] 在某些实施方案中,本发明的化合物的"药学上可接受的溶剂化物"是通过一个或多个溶剂分子与本发明的化合物的一个或多个分子的结合而形成的本发明的化合物的溶剂化物。在某些实施方案中,所述溶剂是本领域通常认为适合用于与人类或动物的组织接触而没有过度的毒性或致癌性并且例如没有刺激、变应性应答或其它问题或并发症的溶剂。这样的溶剂包括有机溶剂,诸如醇、醚、酯和胺。

[0600] 在某些实施方案中,本发明的化合物的"水合物"通过一个或多个水分子与本发明的化合物的一个或多个分子的结合而形成。这样的水合物包括、但不限于半水合物、单水合

物、二水合物、三水合物和四水合物。与水合物组成无关,所有水合物通常被认为是药学上可接受的。

[0601] 本发明的化合物对FAP具有高结合亲和力,并且对FAP具有高抑制活性。由于这种高结合亲和力,本发明的化合物可有效用作、可用作和/或适合用作靶向试剂,并且如果缀合至另一个部分,则用作靶向部分,其中靶标是FAP和/或细胞和/或表达FAP的组织。就本发明的化合物因而所靶向的细胞和组织而言,分别表达FAP的任何细胞和组织被或可以被靶向。

[0602] 在一个实施方案中,所述化合物与成纤维细胞活化蛋白(FAP)相互作用,优选与具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列或其同系物的人FAP相互作用,其中所述同系物的氨基酸序列与SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有至少85%的FAP同一性。在优选的实施方案中,所述同一性是90%,优选95%、96%、97%、98%或99%。

[0603] 可以如本领域技术人员已知的那样确定两个核酸分子之间的同一性。更具体地,序列对比算法可以用于基于指定的程序参数计算测试序列相对于参考序列的序列同源性百分比。所述测试序列优选是据称与不同蛋白或多肽相同的或待试验是否相同的蛋白或多肽的序列,并且如果是这样,则试验相同到什么程度,其中这样的不同的蛋白或多肽也被称作参考序列,并且优选地是野生型的蛋白或多肽,更优选SEQ ID NO:1的人FAP。

[0604] 用于对比的序列的最佳比对可以例如通过下述方法实现:通过Smith和Waterman(Smith,等人,Advances in Applied Mathematics,1981,2:482)的局部同源性算法,通过Needleman和Wunsch(Needleman,等人,J Mol Biol,1970,48:443)的同源性比对算法,通过Pearson和Lipman(Pearson,等人,Proc Natl Acad Sci U S A,1988,85:2444)的检索相似性方法,通过这些算法的计算机化实现(在威斯康辛州遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA,Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,Wis.),或通过目检。

[0605] 适合用于确定序列同一性百分比的算法的一个例子是在基本局部比对搜索工具(在下文中称作“BLAST”)中使用的算法,参见,例如Altschul等人,1990(Altschul,等人,J Mol Biol,1990,215:403)和Altschul等人,1997(Altschul,等人,Nucleic Acids Res,1997,25:3389)。用于执行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心(在下文中称作“NCBI”)公开获取。使用可从NCBI获得的软件例如BLASTN(对于核苷酸序列)和BLASTP(对于氨基酸序列)确定序列同一性所使用的默认参数描述于McGinnis等人(McGinnis,等人,Nucleic Acids Res,2004,32:W20)。

[0606] 将本发明的化合物施用或用在治疗本文公开的疾病的方法中,也是在本发明的范围内。在某些实施方案中,用于治疗本文公开的疾病的这样的方法包含向有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物的步骤。这样的方法包括、但不限于治愈性或辅助性癌症治疗。它被用作姑息治疗,其中治愈是不可能的,并且目的是局部疾病控制或症状缓解,或者用作治疗性治疗,其中所述疗法具有生存益处且它可以是治愈的。

[0607] 用于治疗本文公开的疾病的方法包括治疗本文公开的疾病,包括肿瘤和癌症,并且可以用作主要疗法或用作第二、第三、第四或最后一线疗法。将本发明的化合物与其它治疗方案组合,也是在本发明的范围内。本领域技术人员众所周知,包括治愈性、辅助性、新辅助性、治疗性或姑息性治疗意图的精确治疗意图将取决于肿瘤类型、位置和阶段以及患者

的一般健康。

[0608] 几乎所有癌和肉瘤都显示在CAF中的FAP表达(Pure,等人,Oncogene,2018,37:4343;Busek,等人,Front Biosci(Landmark Ed),2018,23:1933)。在本发明的一个实施方案中,所述疾病选自未另作说明的赘生物、良性赘生物、不确定是良性还是恶性的赘生物、恶性赘生物、转移性赘生物、不确定是原发性还是转移性的恶性赘生物、良性肿瘤细胞、不确定是良性还是恶性的肿瘤细胞、恶性肿瘤细胞、小细胞型恶性肿瘤、巨细胞型恶性肿瘤、梭形细胞型恶性肿瘤、未另作说明的上皮赘生物、良性上皮肿瘤、未另作说明的原位癌、未另作说明的癌、未另作说明的转移性癌、癌扩散、良性上皮瘤、恶性上皮瘤、未另作说明的大细胞癌、未另作说明的未分化型癌、未另作说明的间变型癌、多形癌、巨细胞和梭形细胞癌、巨细胞癌、梭形细胞癌、假肉瘤样癌、多角形细胞癌、球状细胞癌、小瘤、未另作说明的小细胞癌、燕麦细胞癌、小细胞癌、梭形细胞类型、乳头状和鳞状细胞赘生物、未另作说明的乳头状瘤、乳头状原位癌、未另作说明的乳头状癌、疣状乳头状瘤、未另作说明的疣状癌、鳞状细胞乳头状瘤、乳头状鳞状细胞癌、内翻型乳头状瘤、未另作说明的乳头状瘤病、未另作说明的原位鳞状细胞癌、未另作说明的鳞状细胞癌、未另作说明的转移性鳞状细胞癌、鳞状细胞癌、未另作说明的角质化类型、非角质化型大细胞鳞状细胞癌、非角质化型小细胞鳞状细胞癌、梭形细胞型鳞状细胞癌、腺样体鳞状细胞癌、不确定基质侵袭的原位鳞状细胞癌、微浸润型鳞状细胞癌、queyrat氏增殖性红斑、博文氏病、淋巴上皮癌、基底细胞赘生物、基底细胞瘤、未另作说明的基底细胞癌、多中心基底细胞癌、硬斑病型基底细胞癌、纤维上皮型基底细胞癌、基底鳞状癌、异型性癌、jadassohn的表皮内上皮瘤、毛上皮瘤、毛囊瘤、毛外根鞘瘤、毛基质瘤、移行细胞乳头状瘤和癌、未另作说明的移行细胞乳头状瘤、泌尿道上皮乳头状瘤、原位移行细胞癌、未另作说明的移行细胞癌、施奈德乳头状瘤、倒置型移行细胞乳头状瘤、施奈德癌、梭形细胞型移行细胞癌、基底细胞样癌、泄殖腔源性癌、乳头状移行细胞癌、腺瘤和腺癌、未另作说明的腺瘤、未另作说明的支气管腺瘤、原位腺癌、未另作说明的腺癌、未另作说明的腺转移性癌、硬腺癌、硬变性胃炎、浅表扩散性腺癌、肠型腺癌、扩散型癌、单形性腺瘤、基底细胞腺瘤、胰岛细胞腺瘤、胰岛细胞癌、未另作说明的胰岛素瘤、恶性胰岛素瘤、未另作说明的胰高血糖素瘤、恶性胰高血糖素瘤、未另作说明的胃泌素瘤、恶性胃泌素瘤、混合型胰岛细胞和外分泌腺癌、胆管腺瘤、胆管癌、胆管囊腺瘤、胆管囊腺癌、肝细胞腺瘤、未另作说明的肝细胞癌、良性肝胆管瘤、混合型肝细胞癌和胆管癌、小梁性腺瘤、小梁性腺癌、胚胎型腺瘤、外分泌性皮肤圆柱瘤、腺样囊性癌、筛状癌、未另作说明的腺瘤性息肉、腺瘤性息肉中的腺癌、未另作说明的管状腺瘤、管状腺癌、腺瘤性结肠息肉病、腺瘤性结肠息肉病中的腺癌、多发性腺瘤性息肉、未另作说明的实体癌、单纯癌、未另作说明的类癌瘤、恶性类癌瘤、未另作说明的嗜银类癌瘤、恶性嗜银类癌瘤、未另作说明的非嗜银类癌瘤、恶性非嗜银类癌瘤、恶性粘液性类癌瘤、复合类癌、肺腺瘤病、细支气管-肺泡腺癌、肺泡腺瘤、肺泡腺癌、未另作说明的乳头状腺瘤、未另作说明的乳头状腺癌、未另作说明的绒毛状腺瘤、绒毛状腺瘤中的腺癌、绒毛状腺癌、管状绒毛状腺瘤、嫌色细胞腺瘤、嫌色细胞癌、嗜酸细胞腺瘤、嗜酸细胞癌、混合型嗜酸细胞-嗜碱性粒细胞腺瘤、混合型嗜酸细胞-嗜碱性粒细胞癌、嗜酸性腺瘤、嗜酸性腺癌、嗜碱性粒细胞腺瘤、嗜碱性粒细胞癌、透明细胞腺瘤、未另作说明的透明细胞腺癌、肾上腺样肿瘤、肾细胞癌、透明细胞腺纤维瘤、颗粒细胞癌、主细胞腺瘤、水-透明细胞腺瘤、水-透明细胞腺癌、混合型细胞腺瘤、混合型细胞腺癌、脂肪腺

瘤、滤泡腺瘤、未另作说明的滤泡性腺癌、高分化型滤泡性腺癌、小梁型滤泡性腺癌、微滤泡性腺瘤、巨滤泡性腺瘤、乳头状和滤泡性腺癌、无包膜形成的硬化性癌、多发性内分泌腺瘤、近球细胞性肿瘤、未另作说明的肾上腺皮质腺瘤、肾上腺皮质癌、紧凑细胞型肾上腺皮质腺瘤、重度色素变异型肾上腺皮质腺瘤、透明细胞型肾上腺皮质腺瘤、球状带细胞型肾上腺皮质腺瘤、混合细胞型肾上腺皮质腺瘤、未另作说明的子宫内膜样腺瘤、交界性恶性子宫内膜样腺瘤、子宫内膜样癌、未另作说明的子宫内膜样腺纤维瘤、交界性恶性子宫内膜样腺纤维瘤、恶性子宫内膜样腺纤维瘤、附件和皮肤附属器赘生物、皮肤附属器腺瘤、皮肤附属器癌、汗腺腺瘤、未另作说明的汗腺肿瘤、汗腺腺癌、顶泌腺腺瘤、顶泌腺腺癌、外分泌性肢端汗腺瘤、外分泌性螺旋腺瘤、汗腺囊瘤、乳头状汗腺腺瘤、乳头状汗管腺瘤、未另作说明的汗管瘤、皮脂腺瘤、皮脂腺癌、耵聍腺瘤、盯聍腺癌、粘液表皮样赘生物、粘液表皮样肿瘤、囊性粘液表皮样癌、粘液性和浆液性赘生物、未另作说明的囊腺瘤、未另作说明的囊腺癌、未另作说明的浆液囊腺瘤、交界性恶性浆液囊腺瘤、未另作说明的浆液囊腺癌、未另作说明的乳头状囊腺瘤、交界性恶性乳头状囊腺瘤、未另作说明的乳头状囊腺癌、未另作说明的乳头状浆液囊腺瘤、交界性恶性乳头状浆液囊腺瘤、乳头状浆液囊腺癌、未另作说明的浆液性表面乳头状瘤、交界性恶性浆液性表面乳头状瘤、浆液性表面乳头状癌、未另作说明的粘液性囊腺瘤、交界性恶性粘液性囊腺瘤、未另作说明的粘液囊腺癌、未另作说明的乳头状粘液性囊腺瘤、交界性恶性乳头状粘液性囊腺瘤、乳头状粘液囊腺癌、粘液腺瘤、粘液腺癌、腹膜假粘液瘤、产生粘蛋白的腺癌、印戒细胞癌、转移性印戒细胞癌、导管、小叶和髓质赘生物、未另作说明的非浸润性导管内癌、浸润性导管癌、粉刺癌、未另作说明的非浸润性粉刺癌、青少年乳腺癌、导管内乳头状瘤、非浸润性导管内乳头状腺癌、囊内乳头状腺瘤、非浸润性囊内癌、未另作说明的导管内乳头状瘤病、乳晕下导管乳头状瘤病、未另作说明的髓样癌、髓样癌伴淀粉样间质、髓样癌伴淋巴样间质、原位小叶癌、未另作说明的小叶癌、浸润性导管癌、炎性癌、乳腺佩吉特病、佩吉特病和乳腺浸润性导管癌、乳腺外佩吉特病、腺泡细胞赘生物、腺泡细胞腺瘤、腺泡细胞瘤、腺泡细胞癌、复杂上皮赘生物、腺鳞癌、腺淋巴瘤、腺癌伴鳞状化生、腺癌伴软骨和骨化生、腺癌伴梭形细胞化生、腺癌伴顶泌腺化生、良性胸腺瘤、恶性胸腺瘤、特化性腺赘生物、性索-间质瘤、未另作说明的泡膜细胞瘤、膜细胞癌、未另作说明的黄体瘤、未另作说明的粒层细胞瘤、恶性粒层细胞瘤、粒层细胞-泡膜细胞瘤、良性男性母细胞瘤、未另作说明的男性母细胞瘤、恶性男性母细胞瘤、塞尔托利-莱迪希细胞瘤、两性胚细胞瘤、未另作说明的管状男性母细胞瘤、塞尔托利细胞癌、具有脂质储存的管状男性母细胞瘤、良性莱迪希细胞瘤、未另作说明的莱迪希细胞瘤、恶性莱迪希细胞瘤、门细胞瘤、卵巢脂质细胞瘤、肾上腺剩余组织瘤、副神经节瘤和血管球肿瘤、未另作说明的副神经节瘤、恶性副神经节瘤、交感神经副神经节瘤、副交感神经副神经节瘤、颈静脉球瘤、主动脉体瘤、颈动脉体瘤、未另作说明的肾上腺外副神经节瘤、恶性肾上腺外副神经节瘤、未另作说明的嗜铬细胞瘤、恶性嗜铬细胞瘤、血管球肉瘤、血管球肿瘤、血管球性血管瘤、痣和黑素瘤、未另作说明的色素痣、未另作说明的恶性黑素瘤、结节性黑色素瘤、气球细胞痣、气球细胞黑素瘤、晕样痣、鼻部纤维性丘疹、神经痣、巨细胞痣、无色素痣、无黑色素性黑素瘤、交界痣、交界痣中的恶性黑素瘤、未另作说明的癌变前黑色素沉着病、癌变前黑色素沉着病中的恶性黑素瘤、hutchinson氏黑色素雀斑、hutchinson氏黑色素雀斑中的恶性黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、皮内痣、复合痣、巨大色素痣、巨大色素痣内恶性黑素瘤、上皮样和梭形细胞痣、上皮样

细胞黑素瘤、未另作说明的梭形细胞黑素瘤、a型梭形细胞黑素瘤、b型梭形细胞黑素瘤、混合型上皮样和梭形细胞黑素瘤、未另作说明的蓝痣、恶性蓝痣、细胞蓝痣、未另作说明的软组织肿瘤和肉瘤、良性软组织肿瘤、未另作说明的肉瘤、未另作说明的肉瘤病、梭形细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、小细胞肉瘤、上皮样细胞肉瘤、纤维瘤性赘生物、未另作说明的纤维瘤、未另作说明的纤维肉瘤、纤维粘液瘤、纤维粘液肉瘤、骨膜纤维瘤、骨膜纤维肉瘤、筋膜纤维瘤、筋膜纤维肉瘤、婴儿纤维肉瘤、弹性纤维瘤、侵袭性纤维瘤病、腹部纤维瘤病、成纤维细胞性纤维瘤、未另作说明的纤维组织细胞瘤、非典型纤维组织细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、未另作说明的纤维黄瘤、非典型纤维黄瘤、恶性纤维黄瘤、未另作说明的皮肤纤维瘤、隆突性皮肤纤维瘤、未另作说明的皮肤纤维肉瘤、粘液瘤性赘生物、未另作说明的粘液瘤、粘液肉瘤、脂肪瘤样赘生物、未另作说明的脂肪瘤、未另作说明的脂肉瘤、纤维脂肪瘤、高分化型脂肉瘤、纤维粘液脂肪瘤、粘液样脂肉瘤、圆细胞脂肉瘤、多形脂肉瘤、混合型脂肉瘤、肌肉内脂肪瘤、梭形细胞脂肪瘤、血管肌脂瘤、血管肌脂肪肉瘤、未另作说明的血管脂肪瘤、浸润性血管脂肪瘤、髓脂肪瘤、蛰伏脂瘤、成脂细胞瘤病、肌瘤性赘生物、未另作说明的平滑肌瘤、血管内平滑肌瘤病、未另作说明的平滑肌肉瘤、上皮样平滑肌瘤、上皮样平滑肌肉瘤、细胞平滑肌瘤、奇异型平滑肌瘤、血管肌瘤、血管肌肉瘤、肌瘤、肌肉瘤、未另作说明的横纹肌瘤、未另作说明的横纹肌肉瘤、多形型横纹肌肉瘤、混合型横纹肌肉瘤、胎儿横纹肌瘤、成人横纹肌瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、小泡型横纹肌肉瘤、复杂的混合和间质赘生物、子宫内膜间质肉瘤、淋巴管内间质肌病、腺肌瘤、多形性腺瘤、未另作说明的恶性混合瘤、mullerian混合瘤、中胚层混合瘤、中胚叶肾瘤、未另作说明的肾母细胞瘤、上皮肾母细胞瘤、间质肾母细胞瘤、肝胚细胞瘤、未另作说明的癌肉瘤、胚胎型癌肉瘤、肌上皮瘤、良性间叶瘤、未另作说明的间叶瘤两相型间叶瘤、胚胎性肉瘤、纤维上皮赘生物、未另作说明的布伦纳瘤、交界性恶性布伦纳瘤、恶性布伦纳瘤、未另作说明的纤维腺瘤、未另作说明的小管内纤维腺瘤、小管周纤维腺瘤、未另作说明的腺纤维瘤、浆液性腺纤维瘤、粘液性腺纤维瘤、细胞小管内纤维腺瘤、未另作说明的叶状囊性肉瘤、恶性叶状囊性肉瘤、幼年性纤维腺瘤、滑液赘生物、良性滑膜瘤、未另作说明的滑膜肉瘤、梭形细胞型滑膜肉瘤、上皮样细胞型滑膜肉瘤、双相型滑膜肉瘤、肌腱和腱膜的透明细胞肉瘤、间皮赘生物、良性间皮瘤、恶性间皮瘤、良性纤维性间皮瘤、恶性纤维性间皮瘤、良性上皮样间皮瘤、恶性上皮样间皮瘤、良性两相型间皮瘤、恶性两相型间皮瘤、未另作说明的腺瘤样肿瘤、生殖细胞赘生物、无性细胞瘤、未另作说明的精原细胞瘤、未分化型精原细胞瘤、精母细胞性精原细胞瘤、生殖细胞瘤、未另作说明的胚胎性癌、内胚层窦瘤、多胚瘤、性腺胚细胞瘤、良性畸胎瘤、未另作说明的畸胎瘤、未另作说明的恶性畸胎瘤、畸胎癌、未分化型恶性畸胎瘤、中间型恶性畸胎瘤、皮样囊肿、皮样囊肿伴恶性转化、未另作说明的卵巢甲状腺肿、恶性卵巢甲状腺肿、甲状腺肿类癌、滋养层肿瘤、未另作说明的葡萄胎、侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌、绒毛膜癌合并畸胎瘤、恶性滋养层畸胎瘤、中肾瘤、良性中肾瘤、中肾肿瘤、恶性中肾瘤、输卵管内膜瘤、血管肿瘤、未另作说明的血管瘤、血管肉瘤、海绵状血管瘤、静脉血管瘤、蔓状血管瘤、库普弗细胞肉瘤、良性血管内皮瘤、未另作说明的血管内皮瘤、恶性血管内皮瘤、毛细血管瘤、肌肉内血管瘤、卡波西氏肉瘤、血管角化瘤、疣状角化性血管瘤、良性血管外皮细胞瘤、未另作说明的血管外皮细胞瘤、恶性血管外皮细胞瘤、未另作说明的血管纤维瘤、血管母细胞瘤、淋巴管肿瘤、未另作说明的淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、毛细淋巴管瘤、海绵状淋巴管瘤、囊性淋巴管瘤、淋巴管肌瘤、淋巴管肌

瘤病、血管淋巴管瘤、骨瘤和骨肉瘤、未另作说明的骨瘤、未另作说明的骨肉瘤、成软骨细胞性骨肉瘤、成纤维细胞性骨肉瘤、毛细血管扩张性骨肉瘤、佩吉特骨病中的骨肉瘤、近皮质骨肉瘤、未另作说明的骨样骨瘤、成骨细胞瘤、软骨赘生物、骨软骨瘤、未另作说明的骨软骨瘤病、未另作说明的软骨瘤、未另作说明的软骨瘤病、未另作说明的软骨肉瘤、近皮质软骨瘤、近皮质软骨肉瘤、未另作说明的软骨母细胞瘤、恶性软骨母细胞瘤、间质软骨肉瘤、软骨粘液样纤维瘤、巨细胞瘤、未另作说明的骨巨细胞肿瘤、恶性骨巨细胞瘤、未另作说明的软组织巨细胞瘤、恶性软组织巨细胞瘤、混杂骨肿瘤、尤因肉瘤、长骨成釉细胞瘤、骨化性纤维瘤、牙源性肿瘤、良性牙源性肿瘤、未另作说明的牙源性肿瘤、恶性牙源性肿瘤、牙本质瘤、未另作说明的牙骨质瘤、良性成牙骨质细胞瘤、牙骨质化纤维瘤、巨大牙骨质瘤、未另作说明的牙瘤、组合性牙瘤、混合性牙瘤、成釉细胞纤维牙瘤、成釉细胞牙肉瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、钙化性牙源性囊肿、未另作说明的成釉细胞瘤、恶性成釉细胞瘤、牙成釉细胞瘤、牙源性鳞状瘤、牙源性粘液瘤、未另作说明的牙源性纤维瘤、成釉细胞纤维瘤、成釉细胞纤维肉瘤、钙化性上皮牙源性肿瘤、混杂肿瘤、颅咽管瘤、松果体瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、黑素沉着性神经外胚层瘤、脊索瘤、神经胶质瘤、恶性神经胶质瘤、大脑神经胶质瘤病、混合性神经胶质瘤、室管膜下神经胶质瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、未另作说明的脉络丛乳头状瘤、恶性脉络丛乳头状瘤、未另作说明的室管膜瘤、未分化型室管膜瘤、乳头状室管膜瘤、粘液乳头状室管膜瘤、未另作说明的星形细胞瘤、未分化型星形细胞瘤、原浆性星形细胞瘤、肥胖细胞型星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、未另作说明的成胶质细胞瘤、极性成胶质细胞瘤、星形母细胞瘤、未另作说明的胶质母细胞瘤、巨细胞胶质母细胞瘤、胶质母细胞瘤伴肉瘤成分、原始极性成胶质细胞瘤、未另作说明的少突神经胶质瘤、未分化型少突神经胶质瘤、成少突神经胶质细胞瘤、未另作说明的髓母细胞瘤、促结缔组织增生性髓母细胞瘤、髓肌母细胞瘤、未另作说明的小脑肉瘤、畸形细胞性肉瘤、神经上皮瘤样赘生物、神经节瘤、成神经节细胞瘤、神经节瘤病、未另作说明的神经母细胞瘤、未另作说明的髓上皮瘤、畸胎样髓上皮瘤、未另作说明的神经上皮瘤、海绵状成神经细胞瘤、神经节神经胶质瘤、神经细胞瘤、帕西尼小体瘤、未另作说明的视网膜母细胞瘤、分化型视网膜母细胞瘤、未分化型视网膜母细胞瘤、嗅觉神经源性肿瘤、感觉神经细胞瘤、成感觉神经细胞瘤、感觉神经上皮瘤、脑膜瘤、未另作说明的脑膜瘤、未另作说明的脑膜瘤病、恶性脑膜瘤、脑膜瘤性脑膜瘤、纤维性脑膜瘤、沙粒体性脑膜瘤、血管瘤性脑膜瘤、成血管细胞性脑膜瘤、血管外皮细胞性脑膜瘤、移行细胞性脑膜瘤、乳头状脑膜瘤、脑膜肉瘤病、神经鞘肿瘤、未另作说明的神经纤维瘤、未另作说明的神经纤维瘤病、神经纤维肉瘤、黑素沉着性神经纤维瘤、丛状神经纤维瘤、未另作说明的神经鞘瘤、神经鞘瘤病、恶性神经鞘瘤、未另作说明的神经瘤、颗粒细胞瘤和软组织腺泡状肉瘤、未另作说明的颗粒细胞瘤、恶性颗粒细胞瘤、软组织腺泡状肉瘤、未另作说明的或弥散性淋巴瘤、良性淋巴瘤性肿瘤、未另作说明的恶性淋巴瘤、非霍奇金型恶性淋巴瘤、未另作说明的未分化细胞型恶性淋巴瘤、干细胞型恶性淋巴瘤、未另作说明的曲折核细胞型恶性淋巴瘤、未另作说明的淋巴肉瘤、淋巴浆细胞型恶性淋巴瘤、免疫母细胞型恶性淋巴瘤、未另作说明的混合型淋巴细胞-组织细胞恶性淋巴瘤、中心母细胞-中心细胞弥漫型恶性淋巴瘤、未另作说明的恶性淋巴瘤滤泡中心细胞、未另作说明的淋巴细胞高分化型恶性淋巴瘤、未另作说明的淋巴细胞中等分化型恶性淋巴瘤、中心细胞型恶性淋巴瘤、未另作说明的分裂型滤泡中心细胞型恶性淋巴瘤、未另作说明的淋巴

细胞低分化型恶性淋巴瘤、前淋巴细胞淋巴肉瘤、未另作说明的中心母细胞型恶性淋巴瘤、未另作说明的非裂型滤泡中心细胞恶性淋巴瘤、网状细胞肉瘤、未另作说明的网状细胞肉瘤、多形细胞型网状细胞肉瘤、结节性网状细胞肉瘤、霍奇金病、未另作说明的霍奇金病、淋巴细胞优势型霍奇金病、混合细胞型霍奇金病、未另作说明的淋巴细胞耗竭型霍奇金病、淋巴细胞耗竭弥漫性纤维化型霍奇金病、淋巴细胞耗竭网状型霍奇金病、未另作说明的结节性硬化型霍奇金病、细胞期结节性硬化型霍奇金病、类肉芽肿霍奇金病、肉芽肿霍奇金病、肉瘤霍奇金病、结节型或滤泡型淋巴瘤、未另作说明的结节型恶性淋巴瘤、混合淋巴细胞-组织细胞结节型恶性淋巴瘤、中心母细胞型-中心细胞滤泡型恶性淋巴瘤、淋巴细胞高分化结节型恶性淋巴瘤、淋巴细胞中等分化结节型恶性淋巴瘤、滤泡中心细胞分裂滤泡型恶性淋巴瘤、淋巴细胞低分化结节型恶性淋巴瘤、中心母细胞型滤泡型恶性淋巴瘤、滤泡中心细胞非分裂滤泡型恶性淋巴瘤、蕈样真菌病、蕈样真菌病、塞扎里氏病、混杂的网状内皮赘生物、小胶质细胞瘤、恶性组织细胞增多症、组织细胞性髓性网状细胞增多症、letterer-siwe氏病、浆细胞瘤、浆细胞性骨髓瘤、良性浆细胞瘤、未另作说明的浆细胞瘤、恶性浆细胞瘤、肥大细胞瘤、未另作说明的肥大细胞瘤、肥大细胞肉瘤、恶性肥大细胞增多、伯基特氏肿瘤、伯基特氏肿瘤、白血病、未另作说明的白血病、未另作说明的白血病、未另作说明的急性白血病、未另作说明的亚急性白血病、未另作说明的慢性白血病、未另作说明的白细胞不增多性白血病、复合白血病类、复合白血病、淋巴样白血病、未另作说明的淋巴样白血病、急性淋巴样白血病、亚急性淋巴样白血病、慢性淋巴样白血病、非白血性淋巴样白血病、幼淋巴细胞性白血病、浆细胞性白血病、浆细胞白血病、红白血病类、红白血病、急性红细胞增多症、慢性红细胞增多症、淋巴肉瘤细胞白血病类、淋巴肉瘤细胞白血病、髓样白血病类、未另作说明的髓样白血病、急性髓样白血病、亚急性髓样白血病、慢性髓性白血病、非白血性髓样白血病、嗜中性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、嗜碱性粒细胞性白血病类、嗜碱性粒细胞性白血病、嗜酸性粒细胞性白血病类、嗜酸性粒细胞性白血病、单核细胞性白血病类、未另作说明的单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、亚急性单核细胞性白血病、慢性单核细胞性白血病、非白血性单核细胞性白血病、混杂的白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、巨核细胞骨髓病、髓样肉瘤、毛细胞白血病、混杂的骨髓增生性和淋巴增生性障碍、真性红细胞增多症、急性全骨髓增生、慢性骨髓增生性疾病、骨髓硬化伴髓样化生、特发性血小板增多症、慢性淋巴组织增生病。

[0609] 在本发明的一个实施方案中,所述疾病选自胰腺肿瘤、胰腺腺癌、胰腺头肿瘤、胰腺体肿瘤、胰腺尾肿瘤、胰腺管肿瘤、胰岛肿瘤、胰腺颈肿瘤、前列腺肿瘤、前列腺腺癌、前列腺腺体、神经内分泌肿瘤、乳腺癌、乳房中央部分肿瘤、乳房内上象限肿瘤、乳房内下象限肿瘤、乳房外上象限肿瘤、乳房外下象限肿瘤、乳房腋尾肿瘤、乳房的重叠病变肿瘤、青少年乳腺癌、甲状旁腺肿瘤、骨髓瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、主支气管肿瘤、肺上叶肿瘤、肺中叶肿瘤、肺下叶肿瘤、结肠直肠癌、升结肠肿瘤、结肠肝曲肿瘤、横结肠肿瘤、结肠脾曲肿瘤、降结肠肿瘤、乙状结肠肿瘤、结肠的重叠病变肿瘤、小肠肿瘤、肝脏肿瘤、肝细胞腺瘤、肝细胞癌、肝胆管瘤、组合的肝细胞癌和胆管癌、肝胚细胞瘤、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、纤维肉瘤、胃肠道间质瘤、胃肠道癌、胃癌、甲状腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺癌、肾细胞癌、肾盂癌、膀胱肿瘤、膀胱癌、膀胱三角区肿瘤、膀胱顶肿瘤、膀胱侧壁肿瘤、膀胱后壁肿瘤、输尿管口肿瘤、脐尿管肿瘤、膀胱的重叠病变肿瘤、基底细胞癌、基底细胞赘生物、基底细胞瘤、

基底细胞癌、多中心基底细胞癌、基底细胞样癌、基底细胞腺瘤、鳞状细胞癌、口腔鳞状细胞癌、喉鳞状细胞癌、宫颈癌、外子宫颈肿瘤、子宫颈的重叠病变肿瘤、子宫颈肿瘤、子宫峡肿瘤、子宫肿瘤、卵巢肿瘤、颈部食管肿瘤、胸部食管肿瘤、腹部食管肿瘤、食管上三分之一肿瘤、食管中三分之一肿瘤、食管下三分之一肿瘤、食管的重叠病变肿瘤、子宫内膜癌、头颈癌、淋巴瘤、恶性间皮瘤、间皮赘生物、间皮瘤、纤维性间皮瘤、纤维性间皮瘤、上皮样间皮瘤、上皮样间皮瘤、十二指肠癌、神经内分泌肿瘤、肺的神经内分泌肿瘤、胰腺的神经内分泌肿瘤、前肠的神经内分泌肿瘤、中肠的神经内分泌肿瘤、后肠的神经内分泌肿瘤、胃肠胰神经内分泌肿瘤、神经内分泌癌、乳房的神经内分泌肿瘤、卵巢的神经内分泌肿瘤、睾丸癌、胸腺癌、胃肿瘤、胃底肿瘤、胃体肿瘤、胃窦肿瘤、幽门肿瘤、胃小弯肿瘤、胃大弯肿瘤、胃的重叠病变肿瘤、副神经节瘤、神经节瘤、黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑色瘤、无黑色素性黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、上皮样细胞黑素瘤、梭形细胞黑素瘤、混合的上皮样和梭形细胞黑素瘤。

[0610] 在再另一个实施方案中,前述适应症可以发生在选自以下的器官和组织中:外上唇、外下唇、未另作说明的外唇、上唇粘膜、下唇粘膜、未另作说明的唇粘膜、唇连合处、唇的重叠病变、未另作说明的舌底、未另作说明的舌背侧面、舌边缘、未另作说明的舌腹侧面、未另作说明的舌前2/3、舌扁桃体、舌的重叠病变、未另作说明的舌、上牙龈、下牙龈、未另作说明的牙龈、口前底、口侧底、口底的重叠病变、未另作说明的口底、硬腭、未另作说明的软腭、腭垂、腭的重叠病变、未另作说明的腭、颊粘膜、口腔前庭、磨牙后区、口腔的其它和未指定部分的重叠病变、未另作说明的口腔、腮腺、颌下腺、舌下腺、大唾液腺的重叠病变、未另作说明的大唾液腺、扁桃体窝、扁桃体柱、扁桃体的重叠病变、未另作说明的扁桃体、会厌谷、会厌前面、口咽侧壁、口咽后壁、鳃裂、口咽的重叠病变、未另作说明的口咽、鼻咽上壁、鼻咽后壁、鼻咽侧壁、鼻咽前壁、鼻咽的重叠病变、未另作说明的鼻咽、梨状隐窝、环状软骨后区域、杓状会厌皱襞的咽下面、下咽后壁、下咽的重叠病变、未另作说明的下咽、未另作说明的咽、喉咽、咽淋巴环、唇口腔和咽的重叠病变、颈部食管、胸部食管、腹部食管、食管的上三分之一、食管的中三分之一、食管的下三分之一、食管的重叠病变、未另作说明的食管、未另作说明的贲门、胃底、胃体、胃窦、幽门、未另作说明的胃小弯、未另作说明的胃大弯、胃的重叠病变、未另作说明的胃、十二指肠、空肠、回肠、麦克尔憩室、小肠的重叠病变、未另作说明的小肠、盲肠、阑尾、升结肠、结肠肝曲、横结肠、结肠脾曲、降结肠、乙状结肠、结肠的重叠病变、未另作说明的结肠、直肠乙状结肠连接部、未另作说明的直肠、未另作说明的肛门、肛管、泄殖腔源性区域、直肠肛门和肛管的重叠病变、肝脏、肝内胆管、胆囊、肝外胆管、法特氏壶腹、胆道的重叠病变、未另作说明的胆道、胰腺头、胰腺体、胰腺尾、胰腺管、胰岛、胰腺颈、胰腺的重叠病变、未另作说明的胰腺、未另作说明的肠道、消化系统的重叠病变、未另作说明的胃肠道、鼻腔、中耳、上颌窦、筛窦、额窦、蝶窦、副鼻窦的重叠病变、未另作说明的副鼻窦、声门、声门上、声门下、喉软骨、喉的重叠病变、未另作说明的喉、气管、主支气管、肺上叶、肺中叶、肺下叶、肺的重叠病变、未另作说明的肺、胸腺、心脏、前纵隔、后纵隔、未另作说明的纵隔、未另作说明的胸膜、心脏纵隔和胸膜的重叠病变、未另作说明的上呼吸道、呼吸系统和胸腔内器官的重叠病变、未另作说明的呼吸道、上肢长骨关节、上肢短骨关节、下肢长骨关节、下肢短骨关节、四肢骨关节和关节软骨的重叠病变、未另作说明的四肢骨、颅面骨、下颌骨、脊柱、肋骨胸骨锁骨、骨盆骨、骨关节和关节软骨的重叠病变、未另作说明的骨、

血液、骨髓、脾脏、未另作说明的网状内皮系统、未另作说明的造血系统、未另作说明的唇部皮肤、未另作说明的眼睑、外耳、面部皮肤、头皮颈部皮肤、躯干皮肤、上肢皮肤、下肢皮肤、头颈部周围神经、肩臂部周围神经、腿部周围神经、胸部周围神经、腹部周围神经、骨盆周围神经、周围神经干、周围神经和自主神经系统的重叠病变、未另作说明的自主神经系统、腹膜后腔、腹膜、未另作说明的腹膜、腹膜后腔和腹膜的重叠病变、头部结缔组织、臂部结缔组织、腿部结缔组织、胸部结缔组织、腹部结缔组织、骨盆盆部结缔组织、未另作说明的躯干结缔组织、皮下结缔组织和其它软组织的重叠病变、未另作说明的结缔组织、乳头、乳房中央部分、乳房内上象限、乳房内下象限、乳房外上象限、乳房外下象限、乳房腋尾、乳房的重叠病变、未另作说明的乳房、大阴唇、小阴唇、阴蒂、外阴的重叠病变、未另作说明的外阴、未另作说明的阴道、子宫颈内膜、子宫颈外膜、子宫颈的重叠病变、子宫颈、子宫峡、子宫内膜、子宫肌层、子宫底、子宫体的重叠病变、子宫体、未另作说明的子宫、卵巢、输卵管、阔韧带、圆韧带、子宫旁组织、子宫附件、午非氏体、女性生殖器官的重叠病变、未另作说明的女性生殖道、包皮、阴茎头、阴茎体、阴茎的重叠病变、未另作说明的阴茎、前列腺、隐睾、下降睾丸、未另作说明的睾丸、附睾、精索、未另作说明的阴囊、鞘膜、男性生殖器官的重叠病变、未另作说明的男性生殖器官、未另作说明的肾、肾盂、输尿管、膀胱三角区、膀胱顶、膀胱侧壁、膀胱后壁、输尿管口、脐尿管、膀胱的重叠病变、未另作说明的膀胱、尿道、尿道旁腺、泌尿器官的重叠病变、未另作说明的泌尿系统、结膜、未另作说明的角膜、视网膜、脉络膜、睫状体、泪腺、未另作说明的眼眶、眼和附件的重叠病变、未另作说明的眼、脑膜、脊膜、未另作说明的脑膜、大脑、额叶、颞叶、顶叶、枕叶、未另作说明的脑室、未另作说明的小脑、脑干、脑的重叠病变、未另作说明的脑、脊髓、马尾神经、嗅神经、视神经、听神经、未另作说明的颅神经、脑和中枢神经系统的重叠病变、未另作说明的神经系统、甲状腺、肾上腺皮质、肾上腺髓质、未另作说明的肾上腺、甲状旁腺、垂体、颅咽管、松果腺、颈动脉体、主动脉体、内分泌腺及相关结构的重叠病变、未另作说明的内分泌腺、未另作说明的头面部或颈部、未另作说明的胸部、未另作说明的腹部、未另作说明的骨盆、未另作说明的上肢、未另作说明的下肢、其它不明确的部位、不明确部位的重叠病变、头面颈部淋巴结、胸腔内淋巴结、腹腔内淋巴结、臂腋窝淋巴结、腿部腹股沟区域淋巴结、骨盆淋巴结、多区域淋巴结、未另作说明的淋巴结、不明原发灶。

[0611] 在某些实施方案中,所述疾病是赘生物,优选癌症或肿瘤。在某些实施方案中,所述赘生物、癌症和肿瘤选自实体瘤、上皮肿瘤、膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、唾液腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌和甲状腺癌及其组合。

[0612] 在某些实施方案中,所述赘生物、癌症和肿瘤分别选自乳腺癌、结肠直肠癌、胆管癌、头颈癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和鳞状细胞癌及其组合。

[0613] 在某些实施方案中,所述疾病是非肿瘤学疾病。在某些实施方案中,所述疾病选自:炎性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和纤维化疾病。在某些实施方案中,所述疾病选自动脉粥样硬化、关节炎、类风湿性关节炎、涉及动脉粥样硬化斑块的心血管疾病、由斑块破裂造成的动脉粥样硬化性病理学、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、血栓形成或血管阻

塞、特发性肺纤维化、克罗恩氏病和肝纤维化。

[0614] 在某些实施方案中,用本发明公开的化合物治疗的受试者可以与其它非外科手术抗增殖(例如,抗癌)药物疗法联合治疗。在某些实施方案中,所述化合物可以与抗癌化合物(诸如细胞生长抑制性的化合物)联合施用。细胞生长抑制性的化合物是抑制细胞生长和/或增殖的化合物(例如,小分子、核酸或蛋白)。在某些实施方案中,所述细胞生长抑制性的化合物针对恶性肿瘤细胞。在某些实施方案中,所述细胞生长抑制性的化合物是抑制血管平滑肌细胞或成纤维细胞的生长和/或增殖的化合物。

[0615] 在某些实施方案中,本文描述的化合物被使用或用于与化学治疗剂(例如,DNA损伤性化学治疗剂)联合使用。DNA损伤性化学治疗剂的非限制性例子包括拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂;烷化剂;DNA嵌入剂;DNA嵌入剂和自由基产生剂诸如博来霉素;和核苷模拟物。

[0616] 在某些实施方案中,本文描述的化合物可以单独施用或与一种或多种另外的治疗剂联合施用。例如,所述联合疗法可以包括包含本文所述缀合物的组合物,所述缀合物与一种或多种另外的治疗剂(例如,一种或多种抗癌剂,例如细胞毒性剂或细胞生长抑制剂)、免疫检验点抑制剂、激素治疗、疫苗和/或免疫疗法共同配制和/或共同施用。在某些实施方案中,所述缀合物与其它治疗性治疗方式(包括外科手术、冷冻外科手术和/或化学疗法)联合施用。这样的联合疗法可以有利地利用较低剂量的所施用的治疗剂,从而避免与各种单一疗法相关的可能的毒性或并发症。

[0617] 要与本发明公开的化合物联合使用的合适的抗增殖药物或细胞生长抑制性化合物包括抗癌药物。可以使用的众多抗癌药物是众所周知的,并且包括、但不限于:阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美蒽醌;氨鲁米特;安吖啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎立滨;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比泽来新;博来霉素;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;苔藓抑素-1;白消安;放线菌素C;卡普睾酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡泽来新;西地芬戈;西乐葆;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;更生霉素;柔红霉素;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吖醌;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;多柔比星葡萄糖醛酸苷;氰基-吗啉代多柔比星;2-吡咯啉多柔比星(2-Pyrrolinodoxorubicin,2P-DOX),屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;表柔比星葡萄糖醛酸苷;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;依托泊苷葡萄糖醛酸苷;氯苯乙嘧胺;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷(FUdR);3′,5′-O-二油酰基-FudR(FUdR-dO);氟达拉滨;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;氟他胺;氟甲睾酮;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;羟孕酮己酸酯;伊达比星;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;干扰素α-2a;干扰素α-2b;干扰素α-n1;干扰素α-n3;干扰素β-I a;干扰素γ-I b;异丙铂;盐酸伊立替康;L-天冬酰胺酶;醋酸兰瑞肽;来曲唑;亚叶酸;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美坦辛;二氯甲基二乙胺;盐酸氮芥;醋酸甲羟孕酮;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;6-巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤

钠;氯苯氨啶;美妥替哌;光辉霉素;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;米托蒽醌;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;尼拉帕尼;诺考达唑;诺拉霉素;奥拉帕尼;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;五盐酸氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;丁酸苯酯,哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;卟吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;泼尼松;丙卡巴肼;盐酸丙卡巴肼;PSI-341,嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋林;利波腺苷;罗谷亚胺;芦卡帕尼;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;司莫司汀链佐星;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链佐星;磺氯苯脲;他拉唑帕尼;他利霉素;泰素;泰索帝;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑羧胺核苷;替拉扎明;托泊替康;盐酸托泊替康;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;三甲曲沙葡糖醛酸酯;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;乌瑞替派;伐普肽;维利帕尼;万珂;维替泊芬;长春碱;硫酸长春碱;长春新碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;长春瑞滨;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;和盐酸佐柔比星。

[0618] 其它抗癌药物包括、但不限于:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;酰基富烯;腺环戊醇(adecypenol);阿多来新;ALL-TK拮抗剂;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基酮戊酸;氨柔比星;阿那格雷;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;反背侧化形态发生蛋白-1(反背侧化morphogenetic protein-1);抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤酸;阿糖胞苷DP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin1;axinastatin2;axinastatin3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟酚;苯甲酰基星形孢菌素;β内酰胺衍生物;β-alethine;betaclamycin B;白桦脂酸;bFGF抑制剂;二氮杂环丙基精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德;bistratene A;硼替佐米;breflate;布度钛;丁硫氨酸亚砜亚胺(buthioninesulfoximine);卡利奇霉素;卡泊三醇;钙磷酸蛋白C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;羧酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);澳粟精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;二氢卟酚;氯代喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺式-卟啉;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;curacin A;cyclopentanthraquinones;cycloplatam;cypemycin;cytarabine ocfosfate;细胞裂解因子;cytostatin;达昔单抗;道诺霉素葡萄糖醛酸苷;柔红霉素;脱氢代代宁B;已烯雌酚;地洛瑞林;地塞米松;右旋异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;代代宁B;didox;二乙基去甲精胺;氮胞苷;二氢-5-氮胞苷;9-二氢泰素;dioxamycin;二苯基螺莫司汀;二十二醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈大麻酚;多卡米星SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依屈洛单抗;艾佛鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;炔雌醇;磷酸依托泊苷;依西美坦;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;氟甾酮;氟达拉滨;fluorodaunorunicin hydrochloride;福酚美克;福美坦;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白;六亚甲基二乙酰

胺;金丝桃素;伊班膦酸;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吖啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-I受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘阿霉素;4-甘薯苦醇;伊立替康;伊罗普拉;伊索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;片螺素-N三醋酸酯;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;白血病抑制因子;白细胞α干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;镥替沙林;lysofylline;裂解肽;美坦新;制甘糖酶素A;马立马司他;马索罗酚;maspin;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美巴龙;美替瑞林;蛋氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍腙;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;mitotoxin成纤维细胞生长因子-皂草素;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酰脂质A+分支杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多药物抗性基因抑制剂;基于多肿瘤阻抑物1的疗法;氮芥抗癌化合物;mycaperoxide B;分支杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N取代的苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;氧化亚氮抗氧化剂;nitrullyn;O6-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导物;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;棕榈酰基根霉素;帕米磷酸;人参炔三醇;帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚糖多硫酸酯钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏子醇;phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卟吩姆钠;泊非霉素;丙基二-吖啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,microalgal;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑并吖啶;吡醇羟乙酯化的血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂s;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化的瑞替普汀;依替膦酸铼Re 186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;saintopin;SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;衰老衍生的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);SN-38;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽;海绵抑素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶素抑制剂;sulfinosine;强效血管活性肠肽拮抗剂;suradista;舒拉明;苦马豆素;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;紫杉烷;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒末端转移酶抑制剂;替莫唑胺;丙酸睾酮,四氯十氧化物;tetrazomine;thaliblastine;沙利度胺;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡;二氯环戊二烯钛;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维A酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;

泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;variolin B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦明;verdins;长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;扎诺特隆;亚苄维C;净司他丁斯酯;相思豆毒蛋白;蓖麻蛋白;核糖核酸酶;豹蛙酶;rapLR1;DNA酶I;葡萄球菌肠毒素-A;美洲商陆抗病毒蛋白;白树毒素;白喉毒素;假单胞菌外毒素;和假单胞菌内毒素;或这些的组合。

[0619] 在某些实施方案中,要与所公开的化合物联合使用的药物选自多卡米星及其类似物、多拉司他汀、考布他汀、卡利奇霉素、N-乙酰基-γ-刺孢霉素(CMC)、刺孢霉素衍生物、美坦辛及其类似物、DM-I、耳他汀E、耳他汀EB(AEB)、耳他汀EFP(AEFP)、单甲基耳他汀E(MMAE)、单甲基耳他汀F(MMAF)、tubulysin、disorazole、埃博霉素、紫杉醇、多西他赛、托泊替康、棘霉素、雌莫司汀、西马多丁、软珊瑚醇、甲氨蝶呤、放线菌素、柔红霉素、柔红霉素缀合物、丝裂霉素C、丝裂霉素A、长春新碱、视黄酸、喜树碱、喜树碱衍生物、SN38、美坦辛、拟美坦辛类的衍生物、DM1、DM4、TK1、鹅膏蕈碱、吡咯并苯并二氮杂环庚三烯、吡咯并苯并二氮杂环庚三烯二聚体、甲氨蝶呤、ilomedine、阿司匹林、IMID、来那度胺、泊马度胺。

[0620] 本发明公开的化合物还可以与以下治疗中的任一种联合使用:

[0621] 与靶向雄激素受体的化合物联合治疗,包括雄激素耗竭方案和抗雄激素。这样的抑制剂包括、但不限于恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺等。

[0622] 与聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂联合治疗,所述抑制剂是一类旨在靶向具有DNA损伤修复缺陷的癌症的化学治疗剂(Yuan,等人,Expert Opin Ther Pat,2017,27:363)。这样的PARP抑制剂包括、但不限于奥拉帕尼、芦卡帕尼、维利帕尼、尼拉帕尼、他拉唑帕尼、帕米帕利、依尼帕利布、E7449和A-966492。

[0623] 与导致DNA单链和双链断裂修复的信号传递途径和机制的抑制剂联合治疗,所述信号传递如例如核因子-κB信号传递(Pilie,等人,Nat Rev Clin Oncol,2019,16:81;Zhang,等人,Chin J Cancer,2012,31:359)。这样的抑制剂包括、但不限于ATM和ATR激酶、检验点激酶1和2、DNA依赖性蛋白激酶和WEE1激酶的抑制剂(Pilie,等人,Nat Rev Clin Oncol,2019,16:81)。

[0624] 与免疫调节剂(Khalil,等人,Nat Rev Clin Oncol,2016,13:394)、癌症疫苗(Hollingsworth,等人,NPJ Vaccines,2019,4:7)、免疫检验点抑制剂(例如,PD-1、PD-L1、CTLA-4-抑制剂)(Wei,等人,Cancer Discov,2018,8:1069)、细胞周期蛋白-D-激酶4/6抑制剂(Goel,等人,Trends Cell Biol,2018,28:911)、能够结合肿瘤细胞和/或转移灶和能够诱导抗体依赖性的细胞的细胞毒性(ADCC)的抗体(Kellner,等人,Transfus Med Hemother,2017,44:327)、T细胞-或NK细胞衔接物(例如,双特异性抗体)(Yu,等人,J Cancer Res Clin Oncol,2019,145:941)、使用繁殖的自体或同种异体免疫细胞(例如,嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞)的细胞疗法(Khalil,等人,Nat Rev Clin Oncol,2016,13:394)联合治疗。免疫检验点抑制剂包括、但不限于纳武单抗、伊匹木单抗、派姆单抗、阿特朱单抗、阿维鲁单抗、度伐单抗和西米普利单抗。

[0625] 根据本发明,所述化合物可以在其它抗癌化合物之前、同时或之后施用。施用计划可以涉及以交替方式施用不同的药剂。在其它实施方案中,可以在用其它疗法治疗之前和期间、或期间和之后、或之前和之后、或之前和期间和之后递送所述化合物。在某些实施方案中,在施用其它抗增殖治疗之前施用所述化合物超过24小时。在某些实施方案中,可以向

受试者施用超过一种抗增殖疗法。例如,所述受试者可以接受与外科手术和至少一种其它抗增殖化合物组合的本发明的化合物。在某些实施方案中,所述化合物可以与超过一种抗癌药物联合施用。

[0626] 在某些实施方案中,本发明的化合物用于检测过表达FAP的细胞和组织,其中通过将可检测标记(例如可检测的放射性核素)缀合至本发明的化合物来实现这样的检测。在某些实施方案中,检测的细胞和组织是患病细胞和组织和/或是疾病和/或疾病的症状的原因,或者是疾病的病理基础的一部分。在某些实施方案中,所述患病细胞和组织造成肿瘤学指征(例如,赘生物、肿瘤和癌症)或非肿瘤学指征(例如炎性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和纤维化疾病)和/或是其一部分。

[0627] 在某些实施方案中,本发明的化合物用于治疗过表达FAP的细胞和组织。在某些实施方案中,所治疗的细胞和组织是患病细胞和组织和/或是疾病和/或疾病的症状的原因,或者是疾病的病理基础的一部分。在某些实施方案中,所述患病细胞和组织造成肿瘤学指征(例如,赘生物、肿瘤和癌症)和/或是其一部分,并且通过将治疗活性效应物(例如,治疗活性的放射性核素)缀合至本发明的化合物来实现治疗活性。在某些实施方案中,所述患病细胞和组织造成非肿瘤学指征(例如炎性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和纤维化疾病)和/或是其一部分,并且通过抑制FAP的酶活性来实现治疗活性。

[0628] 在另一个实施方案中,特别所述疾病是非肿瘤学疾病或非肿瘤学指征(例如炎性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和纤维化疾病),则以治疗有效量施用本发明的化合物;优选地,本发明的化合物不包含治疗活性核素。有效量是足以在向其施用所述化合物的受试者中提供治疗上或医学上期望的结果或效果的化合物的剂量。所述有效量将随正在治疗的特定病症、正在治疗的受试者的年龄和身体状况、病症的严重程度、治疗的持续时间、并行或联合疗法(如果有的话)的性质、具体的施用途径、以及在健康从业人员的知识和专业知识范围内的类似因素而变化。例如,就旨在治疗患有以异常细胞增殖为特征的病症的受试者的方法而言,抑制增殖的有效量将是足以减少或完全停止异常细胞增殖、从而减缓或停止细胞团(诸如、例如,肿瘤)的发育或进展的量。如在实施方案中所使用的,“抑制”涵盖所有前述内容。

[0629] 在某些实施方案中,治疗有效量将是在外科手术或药物治疗之后延长微转移灶的休眠或稳定任何残余原发性肿瘤细胞所需的量。

[0630] 通常,当使用不含治疗活性的放射性核素的未缀合化合物时,治疗有效量可以根据多种因素而变化,诸如受试者的年龄、状况和性别,以及受试者中的疾病的性质和程度,它们都可以由本领域普通技术人员确定。所述剂量可以由个别医师或兽医调整,特别是在任何并发症的情况下。在某些实施方案中,治疗有效量包括、但不限于在0.1μg/kg至约2000mg/kg、或1.0μg/kg至约1000mg/kg、或约0.1mg/kg至约500mg/kg、或约1.0mg/kg至约100mg/kg范围内的量,每日施用一个或多个剂量,持续一天或多天。如果需要的话,活性化合物的有效每日剂量可以作为2、3、4、5、6个或更多个亚剂量施用,例如在一天中以适当的间隔分开施用,任选地在单位剂型中。在某些实施方案中,施用所述化合物超过7天、超过10天、超过14天或超过20天。在某些实施方案中,在数周或数月或数年的阶段内施用所述化合物。在某些实施方案中,隔日递送所述化合物。例如,每两天、或每三天、或每四天、或每五天、或每六天、或每周、或每月递送所述药剂。

[0631] 在某些实施方案中,本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病,其中这样的治疗是放射性核素疗法。

[0632] 例如,放射性核素疗法利用或基于由放射性核素发射的不同形式的辐射。这样的辐射可以例如是光子辐射、电子辐射(包括、但不限于$\beta^-$-粒子和俄歇电子)、质子辐射、中子辐射、正电子辐射、α粒子辐射或离子束辐射中的任一种。根据所述放射性核素发射的粒子或辐射的种类,放射性核素疗法可以例如区分为光子放射性核素疗法、电子放射性核素疗法、质子放射性核素疗法、中子放射性核素疗法、正电子放射性核素疗法、α-粒子放射性核素疗法或离子束放射性核素疗法。本发明涵盖所有这些形式的放射性核素疗法,并且所有这些形式的放射性核素疗法都可以通过本发明的化合物来实现,其中为这类辐射提供连接至本发明的化合物的放射性核素,例如作为效应物。

[0633] 放射性核素疗法优选通过破坏细胞的DNA来起作用。所述损伤是由光子、电子、质子、中子、正电子、α粒子或离子束直接或间接电离构成DNA链的原子造成。间接电离作为水电离的结果发生,所述水电离形成自由基,特别是羟基自由基,其然后破坏DNA。

[0634] 在放射性核素疗法的最常见形式中,大部分辐射效应是通过自由基。由于细胞具有修复DNA损伤的机制,因此断裂双链上的DNA被证明是改变细胞特征的最重要技术。由于癌细胞通常是未分化的并且类似于干细胞,因此与大多数健康的分化细胞相比,它们繁殖更多,并且具有减弱的修复亚致死损伤的能力。DNA损伤通过细胞分裂而遗传,从而累积对癌细胞的损伤,导致它们死亡或更缓慢地繁殖。

[0635] 氧是一种有效的放射敏化剂,通过形成损伤DNA的自由基来提高给定剂量的辐射的有效性。因此,可以使用高压氧罐、携带增加的氧的血液代用品、缺氧细胞放射敏化剂(诸如米索硝唑和甲硝唑)以及缺氧细胞毒素(诸如替拉扎明)。

[0636] 在选择放射性剂量时要考虑的其它因素包括患者是否正在接受化学疗法、是否在外科手术之前或之后施用辐射疗法以及外科手术的成功程度。

[0637] 总放射性剂量可以被分份,即,由于几个重要原因中的一个或多个,随着时间的推移分散在一次或多次治疗中。例如,分份允许正常细胞有时间恢复,而肿瘤细胞在分份之间的修复通常效率较低。例如,分份还允许在一次治疗期间处于细胞周期的相对放射抗性阶段的肿瘤细胞在施用下一个分份之前循环进入周期的敏感阶段。类似地,长期或急性缺氧并因此具有更强放射抗性的肿瘤细胞可能会在各份之间重新氧合,从而改善肿瘤细胞杀伤。

[0638] 众所周知,不同的癌症对辐射疗法有不同应答。癌症对辐射的应答通过其辐射敏感性来描述。对辐射高敏感的癌细胞会被适度剂量的辐射迅速杀死。这些包括白血病、大多数淋巴瘤和生殖细胞瘤。

[0639] 重要的是,区分特定肿瘤的辐射敏感性(其在某种程度上是实验室测量结果)与实际临床实践中通过内部递送的放射性剂量对癌症的“治愈性”。例如,白血病通常无法通过放射疗法治愈,因为它们会在身体中扩散。如果淋巴瘤局限于身体的一个区域,那么它可能是可根治的。类似地,许多常见的、中等放射应答性肿瘤如果处于早期阶段则可以用可治愈剂量的放射性治疗。这适用于例如非黑素瘤皮肤癌、头颈癌、非小细胞肺癌、子宫颈癌、肛门癌和前列腺癌。

[0640] 肿瘤对放射疗法的应答也与其大小有关。由于复杂的原因,非常大的肿瘤对辐射

的应答不如较小的肿瘤或微观疾病。人们使用各种策略来克服这种效应。最常见的技术是在放射疗法之前的外科手术切除。这最常见于采用广泛局部切除或乳房切除术随后进行辅助放射疗法的乳腺癌治疗中。另一种方法是在根治性放射性核素疗法之前通过新辅助化学疗法缩小肿瘤。第三种技术是通过在放射疗法过程中施用某些药物来增强癌症的辐射敏感性。放射增敏药物的例子包括、但不限于顺铂、尼莫唑和西妥昔单抗。

[0641] 手术中放射疗法是在外科手术切除癌症后立即递送的一种特殊类型的放射疗法。该方法已经应用于乳腺癌(靶向手术中放射疗法)、脑肿瘤和直肠癌。

[0642] 放射性核素疗法本身是无痛的。许多低剂量姑息治疗造成微小副作用或没有副作用。使用较高剂量的治疗可能在治疗期间(急性副作用)、在治疗之后数月或数年内(长期副作用)或在重新治疗之后(累积副作用)造成不同的副作用。副作用的性质、严重程度和持续时间取决于接受辐射的器官、治疗本身(放射性核素的类型、剂量、分份、并行化学疗法)和患者。

[0643] 在本发明的范围内,本发明的用于治疗疾病的方法可以实现上述策略中的每一个和任一个,所述策略本身是本领域已知的并且构成本发明的进一步实施方案。

[0644] 本发明的化合物用在用于诊断本文公开的疾病的方法中,也在本发明的范围内。在某些实施方案中,这样的方法包含向有此需要的受试者施用诊断有效量的本发明的化合物的步骤。

[0645] 根据本发明,成像方法选自闪烁描记术、单光子发射计算机体层摄影术(SPECT)、正电子发射断层摄影术(PET)、计算机断层摄影术(CT)及其组合。

[0646] 闪烁描记术是在核医学中使用的诊断试验或方法的一种形式,其中放射性药物被细胞、组织和/或器官内化,例如,在体内内化,并且由所述内化的放射性药物发出的辐射被外部检测器(γ照相机)捕获以形成和显示二维图像。与此相反,SPECT和PET形成和显示三维图像。因此,SPECT和PET尽管也使用γ照相机来检测内部辐射,但它们被归类为与闪烁描记术不同的技术。闪烁描记术不同于其中外部辐射穿过身体以形成图像的诊断性X-射线。

[0647] 单光子发射断层摄影术(SPECT)扫描是一类使用γ射线的核成像技术。它们与使用γ照相机的常规核医学平面成像非常相似。在SPECT扫描之前,患者被注射放射性地标记的发射γ射线的化学物质,所述γ射线可以被扫描仪检测到。计算机从γ照相机收集信息并将其转换为二维横截面。这些横截面可以重新加在一起以形成器官或组织的三维图像。SPECT涉及检测由放射性地标记的化学物质提供的放射性核素单独和连续发射的γ射线。为了获取SPECT图像,γ照相机围绕患者旋转。在旋转过程中在定义的点处获取投影,通常每3-6度一次。在大多数情况下,使用完整的360度旋转来获得最佳重构。获得每个投影所需的时间也可变化,但通常为15-20秒。这产生15-20分钟的总扫描时间。多头γ照相机速度更快。由于SPECT采集与平面γ照相机成像非常相似,因此可以使用相同的放射性药物。

[0648] 正电子发射断层摄影术(PET)是一种非侵入性的诊断成像技术,用于测量在人体内的细胞的生化状态或代谢活动。PET是独特的,因为它产生身体的基本生物化学或功能的图像。传统的诊断技术(诸如X-射线、CT扫描或MRI)产生身体的解剖学或结构的图像。这些技术的前提是,可以看到与疾病相关的结构或解剖学的任何变化。生化过程也会被疾病改变,并且可能发生在解剖学的任何重大变化之前。PET是一种成像技术,其可以可视化这些早期生化变化中的一些。PET扫描仪依靠从患者发出的辐射来创建图像。每位患者都会服用

微量的放射性药物,所述药物要么与身体使用的天然物质非常相似,要么特异性地结合受体或分子结构。随着放射性同位素经历正电子发射衰变(也被称作正β衰变),它会发射正电子,即电子的反粒子对应物。在旅行至多几毫米之后,正电子遇到电子并湮灭,从而产生一对沿相反方向移动的湮灭(γ)光子。这些在它们到达扫描装置中的闪烁材料时会被检测到,从而产生光的爆发,其被光电倍增管或硅雪崩光电二极管检测到。该技术取决于对光子对的同时或同时检测。不成对到达(即在几纳秒内到达)的光子被忽略。所有重合都被转发到图像处理单元,在此处使用图像重构程序生成最终图像数据。

[0649] SPECT/CT和PET/CT是SPECT和PET与计算机断层摄影术(CT)的组合。组合这些方式的关键益处是提高读者的信心和准确性。对于传统的PET和SPECT,从异常区域发射的光子的有限数目产生非常低水平的背景,其使得难以在解剖学上定位该区域。添加CT有助于从解剖学角度确定异常区域的位置,并对这代表疾病的可能性进行分类。

[0650] 在本发明的范围内,本发明的用于诊断疾病的方法可以实现上述策略中的每一个和任一个,所述策略本身是本领域已知的并且构成本发明的进一步实施方案。

[0651] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以有利地用在鉴定受试者的方法或从一组受试者中选择受试者的方法或将一组受试者分级的方法中,其中所述受试者可能对疾病的治疗有应答或可能没有应答,其中所述方法包含使用根据本发明的化合物实现诊断方法。在某些实施方案中,这样的方法可以有利地优化药物治疗,包括最小化风险和最大化效力,例如通过帮助卫生保健专业人士鉴定可能从给定治疗中最大受益的受试者并避免不必要的治疗。

[0652] 在某些实施方案中,本发明的化合物可用于对患者进行分级,即,在患者群体内创建子集,其提供关于患者将如何响应给定药物的更详细信息。分级可能是通过鉴定最可能对新疗法产生应答的群体子集将临床试验从阴性或中性结果转变为阳性结果的关键组成部分。

[0653] 分级包括鉴定一组具有共同的“生物学”特征的患者以为所述患者选择最佳管理,并在风险评估、风险预防和实现最佳治疗结果方面实现最佳的可能结果。

[0654] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以用于尽可能早地评估或检测特定疾病(这是诊断用途)、发生疾病的风险(这是易感性/风险用途)、疾病的演变(包括无痛性相对于侵袭性)(这是预后用途),并且它可以用于预测对给定治疗的应答和毒性(这是预测用途)。

[0655] 本发明的化合物可以用在治疗诊断方法中,也在本发明的范围内。治疗诊断学的概念是将治疗剂与相应的诊断试验组合,所述诊断试验可以增加治疗药物的临床应用。治疗诊断学的概念变得越来越有吸引力,并被广泛认为是通过帮助医师鉴定可能从给定治疗中受益的患者来提高药物治疗效率的关键,并从而避免不必要的治疗。

[0656] 治疗诊断学的概念是将治疗剂与诊断试验组合,所述诊断试验允许医师鉴定将从给定治疗中受益最多的那些患者。在一个实施方案中,本发明的化合物用于患者的诊断,即原发性肿瘤块以及潜在的局部和远处转移灶的鉴定和定位。此外,可以确定肿瘤体积,特别是利用三维诊断方式诸如SPECT或PET。仅为特定治疗选择具有FAP阳性肿瘤块并因此可能从给定治疗中获益的那些患者,并从而避免不必要的治疗。例如,这样的疗法是使用本发明的化合物的FAP靶向疗法。在某些实施方案中,应用化学上相同的肿瘤靶向诊断,包括例如

用于闪烁描记术、PET或SPECT的成像诊断剂以及放疗剂。这样的化合物的唯一差别在于放射性核素,且因此通常具有非常相似的(即使不相同的)药代动力学特性。这可以使用螯合剂和诊断性或治疗性放射性金属来实现。可替换地,这可以使用用于放射性标记的前体和用诊断性或治疗性放射性核素进行放射性标记来实现。在一个实施方案中,通过本领域技术人员已知的诊断性放射性核素的辐射的量化和随后的放射量测定以及与易遭受副作用的器官相比肿瘤中药物浓度的预测来使用诊断成像。因此,实现了对患者真正个体化的药物定量施用疗法。

[0657] 在某些实施方案中,所述治疗诊断方法用仅一种治疗诊断活性化合物来实现,诸如用发射诊断上可检测的辐射(例如,正电子或γ射线)以及治疗上有效的辐射(例如,电子或α粒子)的放射性核素标记的本发明的化合物。

[0658] 本发明还考虑了一种在外科手术中鉴定/公开受试者中表达FAP的患病组织的方法。这样的方法使用本发明的化合物,其中在某些实施方案中,本发明的这样的化合物包含诊断活性剂(诸如诊断活性的放射性核素)作为效应物。

[0659] 根据本发明的另一个实施方案,本发明的化合物,特别是如果与放射性核素形成复合物,可以用作任何其它肿瘤治疗的辅助剂或佐剂,所述其它肿瘤治疗包括作为治疗大多数孤立的实体癌的主要方法的外科手术、涉及使用电离辐射试图治愈或改善癌症症状的辐射疗法(其中使用近距离放射疗法形式的密封内部源或外部源)、化学疗法诸如烷化剂、抗代谢药、蒽环类抗生素、植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂和其它抗肿瘤剂、调节肿瘤细胞行为而不直接攻击那些细胞的激素治疗、直接靶向某些类型的癌症的分子异常的靶向药剂(包括单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫疗法、癌症疫苗接种)、姑息疗法(包括减少身体、情绪、精神和精神社会苦恼以改善患者的生活质量的行动)和替代治疗(包括不属于传统医学的组成部分的多样化的卫生保健系统、实践和产品)。

[0660] 在本发明的方法的一个实施方案中,所述受试者是患者。在一个实施方案中,患者是已经被诊断为患有或疑似患有疾病或处于患有或发展疾病的风险中的受试者,其中所述疾病是本文描述的疾病,涉及FAP的疾病。

[0661] 分别在实施治疗和诊断方法(其中使用放射性核素并且更具体地连接至本发明的化合物或其一部分)中采用的剂量将根据例如要治疗的特定病症例如肿瘤类型的已知辐射敏感性、肿瘤体积和所需疗法而变化。一般而言,基于向每个器官的放射性分布和观察到的靶标摄取来计算剂量。可以一次或多次施用发射γ的复合物以进行诊断成像。在动物中,指定的剂量范围可以是例如0.1ng/kg至5mg/kg的本发明的化合物,其例如与1kBq至200MBq的发射γ的放射性核素(包括、但不限于$^{111}$In或$^{68}$Ga)形成复合物。本发明的化合物的发射α或β的复合物可以在几个时间点施用,例如在1至3周或更长的时间内。在动物中,指定的剂量范围可以是例如0.1ng/kg至5mg/kg的本发明的化合物,其例如与1kBq至200MBq的发射α或β的放射性核素形成复合物,包括、但不限于$^{225}$Ac或$^{177}$Lu。在较大的哺乳动物(包括,例如,人类)中,指定的剂量范围可以是例如0.1ng/kg至5mg/kg或例如0.1ng/kg至100μg/kg的本发明的化合物,其例如与10至1000MBq的发射γ的放射性核素形成复合物,包括、但不限于$^{111}$In或$^{68}$Ga。在较大的哺乳动物(包括,例如,人类)中,指定的剂量范围可以是例如0.1ng/kg至5mg/kg或例如0.1ng/kg至100μg/kg的本发明的化合物,其例如与1至100000MBq的发射α或β的放射性核素形成复合物,包括、但不限于$^{225}$Ac或$^{177}$Lu。

[0662] 在某些实施方案中,可以以吸收的剂量(mGy/MBq)、SUVmax、SUV平均值的方式来测量摄取。在动物中,以注射剂量/克(ID/g)报告通过组织的摄取。对辐射的敏感性是肿瘤和非肿瘤组织依赖性的。本发明的化合物向肿瘤组织相对于非肿瘤组织的有利摄取允许以一定剂量递送放射性核素,所述剂量减少肿瘤生长,或部分地或完全地破坏肿瘤。在这样的剂量,预期不会对非肿瘤组织造成永久性或关键性损伤。

[0663] 在另一个方面,本发明涉及包含本发明的化合物的组合物,特别是药物组合物。

[0664] 本发明的药物组合物包含至少一种本发明的化合物和任选的一种或多种载体物质、赋形剂和/或辅助剂。所述药物组合物可以另外包含例如以下中的一种或多种:水,缓冲液诸如中性缓冲盐水或磷酸盐缓冲盐水,乙醇,矿物油,植物油,二甲基亚砜,碳水化合物例如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖,甘露醇,蛋白,辅助剂,多肽或氨基酸诸如甘氨酸,抗氧化剂,螯合剂诸如EDTA或谷胱甘肽和/或防腐剂。此外,一种或多种其它活性成分可以但不必被包含在本发明的药物组合物中。

[0665] 本发明的药物组合物可以配制用于任何适当的施用途径,包括例如局部施用,例如透皮或经眼、口服、含服、鼻、阴道、直肠或胃肠外施用。在一个实施方案中,且如本文中优选使用的,术语胃肠外包括皮下、真皮内、血管内诸如静脉内、肌肉内、鞘内和腹膜内注射、以及任何类似的注射或输注技术。在某些实施方案中,所述施用途径是静脉内施用。

[0666] 在本发明的一个实施方案中,通过任何常规途径施用包含放射性核素的本发明的化合物,特别是静脉内施用,例如,以可注射的溶液或混悬液的形式。还可以有利地通过输注施用本发明的化合物,例如通过30至60分钟的输注。

[0667] 在某些实施方案中,根据肿瘤的部位,可以尽可能地靠近肿瘤部位施用本发明的化合物,例如,借助于导管。这样的施用可以直接进行到肿瘤组织或周围组织或传入血管中。还可以以多个剂量重复施用本发明的化合物,包括在某些实施方案中以分份剂量。

[0668] 根据本发明的一个实施方案,本发明的药物组合物包含稳定剂,例如自由基清除剂,其抑制本发明的化合物的自辐解。合适的稳定剂包括例如血清白蛋白、抗坏血酸、视黄醇、龙胆酸或其衍生物,或氨基酸输注溶液,例如用于胃肠外蛋白饲喂,例如不含电解质和葡萄糖,例如商购可得的氨基酸输注液诸如**Proteinsteril®**KE Nephro。在某些实施方案中,使用抗坏血酸和龙胆酸。

[0669] 本发明的药物组合物可以包含另外的添加剂,例如,将pH调节至7.2至7.4之间的试剂,例如,乙酸钠或乙酸铵或$Na_2HPO_4$。在某些实施方案中,将稳定剂加入本发明的非放射性化合物中,并且在有稳定剂存在下,在室温或例如在40至120℃的温度进行放射性核素的引入,例如与放射性核素络合。可以方便地在无空气条件下进行所述络合,例如,在$N_2$或Ar下。在某些实施方案中,在络合后可以将另外的稳定剂加入所述组合物中。

[0670] 本发明的化合物的排泄,特别是如果所述效应物是放射性核素,基本上通过肾脏进行。在某些实施方案中,进一步保护肾脏免于放射性蓄积可以如下实现:施用赖氨酸或精氨酸或具有高含量的赖氨酸和/或精氨酸的氨基酸溶液,例如,商购可得的氨基酸溶液诸如**Synthamin®**-14或-10,然后注射本发明的化合物或与本发明的化合物一起注射,特别是如果所述效应物是放射性核素。在某些实施方案中,代替氨基酸输注或除了氨基酸输注之外,还可以通过施用血浆扩容剂(诸如,例如,血安定)来实现对肾脏的保护。在某些实施方

案中,还可以通过施用利尿剂来实现对肾脏的保护,所述利尿剂提供提高排尿率的强制利尿的手段。这样的利尿剂包括高上限袢利尿剂、噻嗪类、碳酸酐酶抑制剂、保钾利尿剂、保钙利尿剂、渗透性利尿剂和低上限利尿剂。在某些实施方案中,除了本发明的化合物之外,本发明的药物组合物还可以含有旨在或适合于肾脏保护(包括,例如,向其施用本发明的化合物的受试者的肾脏保护)的这些其它化合物中的至少一种。

[0671] 本领域技术人员将理解,本文公开了用于各种方法中的本发明的化合物。本领域技术人员将进一步理解,本发明的组合物和本发明的药物组合物可以同等地用在所述各种方法中。本领域技术人员还将理解,本文公开了用在各种方法中的本发明的组合物和药物组合物。本领域技术人员同样将理解,本发明的化合物可以同等地用在所述各种方法中。

[0672] 本领域技术人员将承认,本文公开的组合物和/或药物组合物除了本发明的化合物之外还可以含有一种或多种其它化合物。就本文公开的这样的一种或多种其它化合物作为本发明的组合物和/或本发明的药物组合物的一部分而言,应当理解,这样的一种或多种其它化合物可以与本发明的化合物分开施用给暴露于本发明方法的受试者或本发明方法的受试者。所述一种或多种其它化合物的这样的施用可以在本发明的化合物施用之前、同时或之后进行。本领域技术人员还应当认识到,在本发明的方法中,除了本发明的化合物之外,还可以向受试者施用一种或多种其它化合物。所述一种或多种其它化合物的这样的施用可以在本发明的化合物施用之前、同时或之后进行。就本文公开的这样的一种或多种其它化合物作为本发明方法的一部分施用而言,应当理解,这样的一种或多种其它化合物是本发明的组合物和/或本发明的药物组合物的一部分。在本发明的范围内,本发明的化合物和一种或多种其它化合物可以被包含在相同或不同的制剂中。也在本发明的范围内,本发明的化合物和一种或多种其它化合物不被包含在同一制剂中,而是被包含在同一包装中,所述包装含有包含本发明的化合物的第一制剂和包含一种或多种其它化合物的第二制剂,其中制剂的类型可以相同或可以不同。

[0673] 在本发明的范围内,本发明的组合物和/或本发明的药物组合物可以含有超过一种类型的本发明的化合物。也在本发明的范围内,在本发明的方法中可以使用、优选施用超过一种类型的本发明的化合物。

[0674] 应当承认,可以以常规方式制备本发明的组合物和本发明的药物组合物。

[0675] 由于放射性衰变,放射性药物的放射性含量随着时间的推移而减少。对于放射性药物诊断来说,放射性核素的物理半衰期经常是短的。在这些情况下,最终的制备必须在给患者施用之前不久完成。用于断层摄影术的发射正电子的放射性药物(PET放射性药物)尤其如此。它经常导致使用半成品,诸如放射性核素发生器、放射性前体和试剂盒。

[0676] 在某些实施方案中,本发明的试剂盒除了包含一种或超过一种本发明的化合物之外,通常还包含以下至少一种:使用说明书、最终的制备和/或质量控制、一种或多种任选的赋形剂、一种或多种用于标记程序的任选试剂、任选的一种或多种具有或不具有屏蔽容器的放射性核素、以及任选的一种或多种装置,其中所述装置选自标记装置、纯化装置、分析装置、处理装置、辐射防护装置或施用装置。

[0677] 用于放射性药物容器的一般处理和运输的被称为“pig”的屏蔽容器具有各种构型用于容纳放射性药物容器诸如瓶子、管形瓶、注射器等。一种形式包括可拆卸的盖子,其允许接近所容纳的放射性药物容器。当pig盖就位时,辐射暴露是可接受的。

[0678] 在某些实施方案中,标记装置选自开放式反应器、封闭式反应器、微流体系统、纳米反应器、筒、压力容器、管形瓶、温度可控反应器、混合或摇动反应器及其组合。

[0679] 在某些实施方案中,纯化装置选自离子交换色谱柱或装置、尺寸排阻色谱柱或装置、亲和色谱柱或装置、气相或液相色谱柱或装置、固相萃取柱或装置、过滤装置、离心管形瓶柱或装置及其组合。

[0680] 在某些实施方案中,分析装置选自试验或试验装置,以确定放射性标记的化合物的身份、放射化学纯度、放射性核素纯度、放射性含量和比放射性及其组合。

[0681] 在某些实施方案中,处理装置选自用于混合、稀释、分配、标记放射性药物、向受试者注射和施用放射性药物及其组合的装置。

[0682] 在某些实施方案中,使用辐射防护装置以便在使用治疗性或诊断性放射性核素时保护医师和其它人员免受辐射。在某些实施方案中,所述辐射防护装置选自具有辐射吸收材料(选自铝、塑料、木材、铅、铁、铅玻璃、水、橡胶、塑料、布料)的防护屏障的装置、确保与辐射源足够距离的装置、减少向放射性核素的暴露时间的装置、限制放射性物质吸入、摄取或以其它方式进入体内的装置以及提供这些措施的组合的装置。

[0683] 在某些实施方案中,施用装置选自注射器、屏蔽注射器、针头、泵和输注装置及其组合。注射器屏蔽物通常是容纳注射器的圆柱形本体的中空圆柱形结构,并且由铅或钨构成,其带有允许操作者查看注射器柱塞和注射器内的液体体积的铅玻璃窗。

[0684] 本领域技术人员将承认,在本说明书中,术语“公开内容”和“发明”互换使用。

[0685] 本领域技术人员将进一步认识到,在本说明书中,术语“药学试剂”和“治疗剂”互换使用。

## 实施例

[0686] 已经包括以下实施例以给本领域普通技术人员实践本文公开的主题的代表性实施方案提供指导。考虑到本发明和本领域技术人员的一般水平,本领域技术人员将理解,下述实施例意图仅是示例性的,并且在不脱离本文公开的主题的范围的情况下可以采用多种变化、修改和改变。下面的合成描述和具体实施例意图仅用于说明目的,并且不应被解释为以任何方式限制通过其它方法制备本发明的化合物。

[0687] 在本申请和特别是下述实施例中使用的缩写如下:

[0688]

| |
|---|
| 4PL 是指四参数逻辑曲线拟合 |
| α 是指稀释因子 |
| ACN 是指乙腈 |
| AcOH 是指乙酸 |
| AIBN 是指偶氮二异丁腈 |
| Alloc 是指烯丙氧基羰基 |
| AMC 是指 7-氨基-4-甲基香豆素 |
| APA 是指在含有血浆的缓冲液中的药物浓度(未结合的和结合至可溶性蛋白相；该浓度不包括结合至固定化的血浆蛋白的药物浓度) |
| Boc 是指叔丁基氧基羰基 |
| $Boc_2O$ 是指二碳酸二叔丁酯 |
| BSA 是指牛血清白蛋白 |
| BuLi 是指正丁基锂 |
| CHO 是指中国仓鼠卵巢 |
| conc. 是指浓缩的 |
| CT 是指计算机断层摄影术 |
| Cy5 是指花青-5 |
| $C_0$ 是指初始化合物浓度 |

| |
|---|
| DAD 是指二极管阵列检测器 |
| DCM 是指二氯甲烷 |
| DIPEA 是指二异丙基乙胺 |
| DICOM 是指医学数字成像和通信 |
| DME 是指二甲氧基乙烷 |
| DMF 是指 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 |
| DMP 是指戴斯-马丁氧化剂 |
| DMSO 是指二甲亚砜 |
| DOTA 是指 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 |
| DOTA-NHS 酯是 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸单-N-羟基琥珀酰亚胺 |
| DOTA(tBu)$_3$-OH 是指 1,4,7,10-四氮杂环-十二烷-1,4,7,10-四乙酸三叔丁酯 |
| DTPA 是指二亚乙基三胺五乙酸 |
| [0689] EA 是指乙酸乙酯 |
| EDT 是指 1,2-乙二硫醇 |
| EOS 是指合成结束 |
| eq. 是指当量 |
| ESI 是指电喷射电离 |
| $Et_2O$ 是指乙醚 |
| FACS 是指荧光激活细胞分选术 |
| FAP 是指成纤维细胞活化蛋白 |
| FBS 是指胎牛血清 |
| $f_u$ 是指未结合分数 |
| h 是指小时 |
| HATU 是指 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 |
| HEK 是指人胚胎肾 |
| HL 是指半衰期 |

[0690]

| |
|---|
| HPLC 是指高效液相色谱法 |
| [HSA]$^{结合}$是指固定化的白蛋白的浓度 |
| IC50 是指半数最大抑制浓度 |
| $K_D$ 是指解离常数 |
| $K_i$ 是指抑制常数 |
| $k_{on}$ 是指结合速率 |
| $k_{off}$ 是指解离速率 |
| KO$^t$Bu 是 2-甲基丙烷-2-醇化钾 |
| LC 是指液相色谱法 |
| LC-MS 是指液相色谱法-质谱法联用 |
| M 是指摩尔，即 mol/L |
| MBq 是指兆贝可勒尔 |
| *m*CPBA 是指 3-氯苯-1-过氧甲酸 |
| MeOH 是指甲醇 |
| min 是指分钟 |
| MS 是指质谱法 |
| MTBE 是指甲基-叔丁基醚 |
| MW 是指分子量 |
| NBS 是指 *N*-溴琥珀酰亚胺 |
| m/z 是指质量除以电荷 |
| *n*-BuOH 是指正丁醇 |
| n.d. 是指未测定 |
| P 是指血浆中血浆蛋白的浓度 |
| PBS 是指磷酸盐缓冲盐水 |
| PET 是指正电子发射断层摄影术 |
| pIC50 是指当转化成摩尔时 IC50 值的负对数 |
| Q-TOF 是指由四极质量过滤器组成的质谱仪，所述过滤器偶联至飞行时间质量分析仪 |
| RCP 是指放射化学纯度 |

[0691]

| |
|---|
| RCY 是指放射化学物质掺入收率 |
| rh 是指重组人 |
| rm 是指重组小鼠 |
| RP 是指反相 |
| RT 是指室温 |
| $R_t$ 是指保留时间 |
| RU 是指应答单位 |
| SCID 是指重症联合免疫缺陷, |
| SCK 是指单周期动力学 |
| SPECT 是指单光子发射计算机体层摄影术 |
| SPR 是指表面等离子体共振 |
| SUVmax 是指最大标准化摄取值 |
| TBAI 是指四丁基碘化铵 |
| TBSCl 是指叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 |
| tBu 是指叔丁基 |
| $t_{1/2}$ 是指半衰期 |
| TFA 是指三氟乙酸或三氟乙酸盐 |
| TIPS 是指三异丙基硅烷 |
| TOF 是指飞行时间检测 |
| Tris 是指三(羟甲基)氨基甲烷 |
| UHPLC 是指超高效液相色谱法 |
| w/o 是指不含 |

[0692] 实施例1:材料和方法

[0693] 通过以下实施例进一步说明材料和方法以及一般方法。

[0694] 溶剂:

[0695] 溶剂按指定质量使用,不经进一步纯化。乙腈(Super Gradient,HPLC,VWR-用于分析目的;PrepSolv,Merck-用于制备目的);环己烷;二氯甲烷(合成级,Roth);N,N-二甲基甲酰胺(肽合成级,Biosolve);甲醇(合成级,Roth);甲基-叔丁基醚(合成级,Roth);四氢呋喃(特纯级,Sigma-Aldrich)。

[0696] 水:Milli-Q Plus,Millipore,脱矿物质。

[0697] 化学品:

[0698] 化学品根据或类似于文献程序合成或购自Sigma-Aldrich-Merck(Deisenhofen,德国)、Bachem(Bubendorf,瑞士)、VWR(Darmstadt,德国)、Novabiochem(Merck Group,Darmstadt,德国)、Iris Biotech(Marktredwitz,德国)、Roth(Karlsruhe,Deutschland)或其它公司,并按指定质量使用,不经进一步纯化。

[0699] HPLC/MS分析

[0700] 作为一个典型的非限制性例子,HPLC/MS分析如下进行:注射5μl样品溶液,对于所有色谱图使用2步梯度(在12分钟内5-65% B,随后在0.5分钟内65-90%,A:0.1% TFA在水中的溶液和B:0.1%TFA在ACN中的溶液)。典型的设置和仪器配置如下:RP柱来自Agilent(Poroshell 120型,2.7μm,EC-C18,50x 3.00mm,流量0.8ml,室温HPLC);质谱仪:Agilent 6230LC/TOF-MS,ESI电离。使用MassHunter定性分析B.07.00SP2作为软件。在λ=230nm进行紫外检测。以十进制表示保留时间($R_t$)(例如,1.9分钟=1分钟54秒),并且表示在UV光谱仪中的检测。为了评价观察到的化合物质量,使用了“按分子式查找化合物”特征。具体地,使用单独的“化合物的中性质量(以道尔顿为单位)”值和相应的同位素分布模式来确认化合物身份。

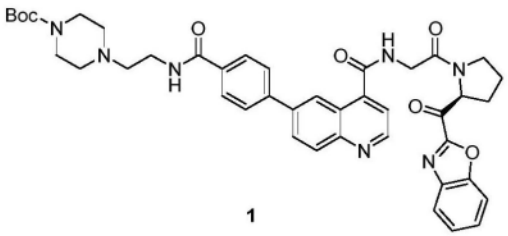
[0701] 化合物的制备:

[0702] 在以下实施例中提供了制备本发明的化合物的具体实施方案。除非另外指出,否则所有起始材料和试剂都是标准商品级,并且不经进一步纯化地使用,或者通过常规方法从这样的材料容易地制备。有机合成领域的技术人员根据本发明将认识到,起始材料和反应条件可以变化,包括用于生产本发明所涵盖的化合物的另外步骤。

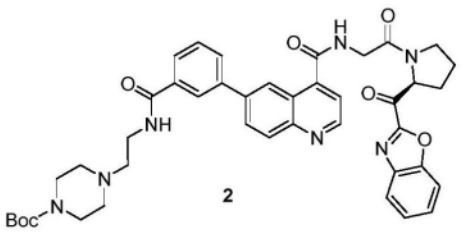
[0703] 实施例2:合成

[0704] 本发明的化合物的合适合成策略是在后期引入螯合剂,其通常包括在相应氮上配备保护基团的化合物作为前体。实施例2a说明了N-Boc保护的前体(1-8)的一些合成途径,通过应用一般的两步方法最终将其转化为本发明的化合物(实施例2b)。

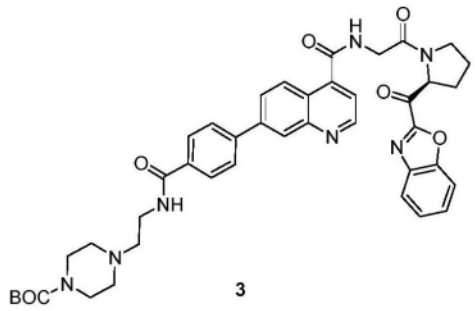
[0705] 实施例2a:N-Boc保护的前体的合成,在下面显示为中间体(1-8)



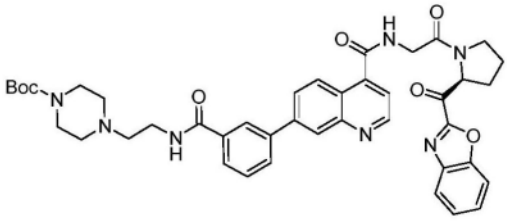
1



2

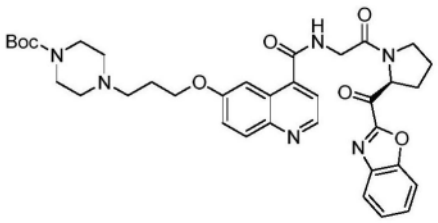


3

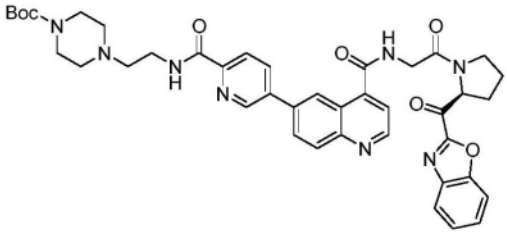


4

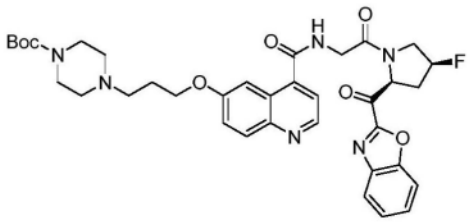
[0706]



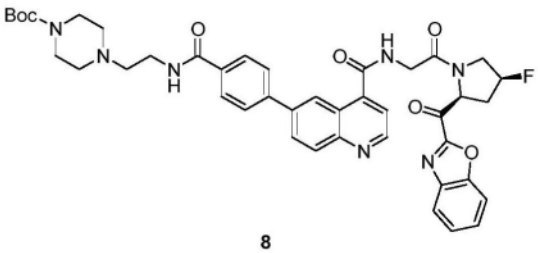
5



6



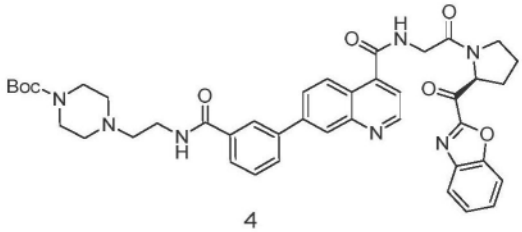
7



8

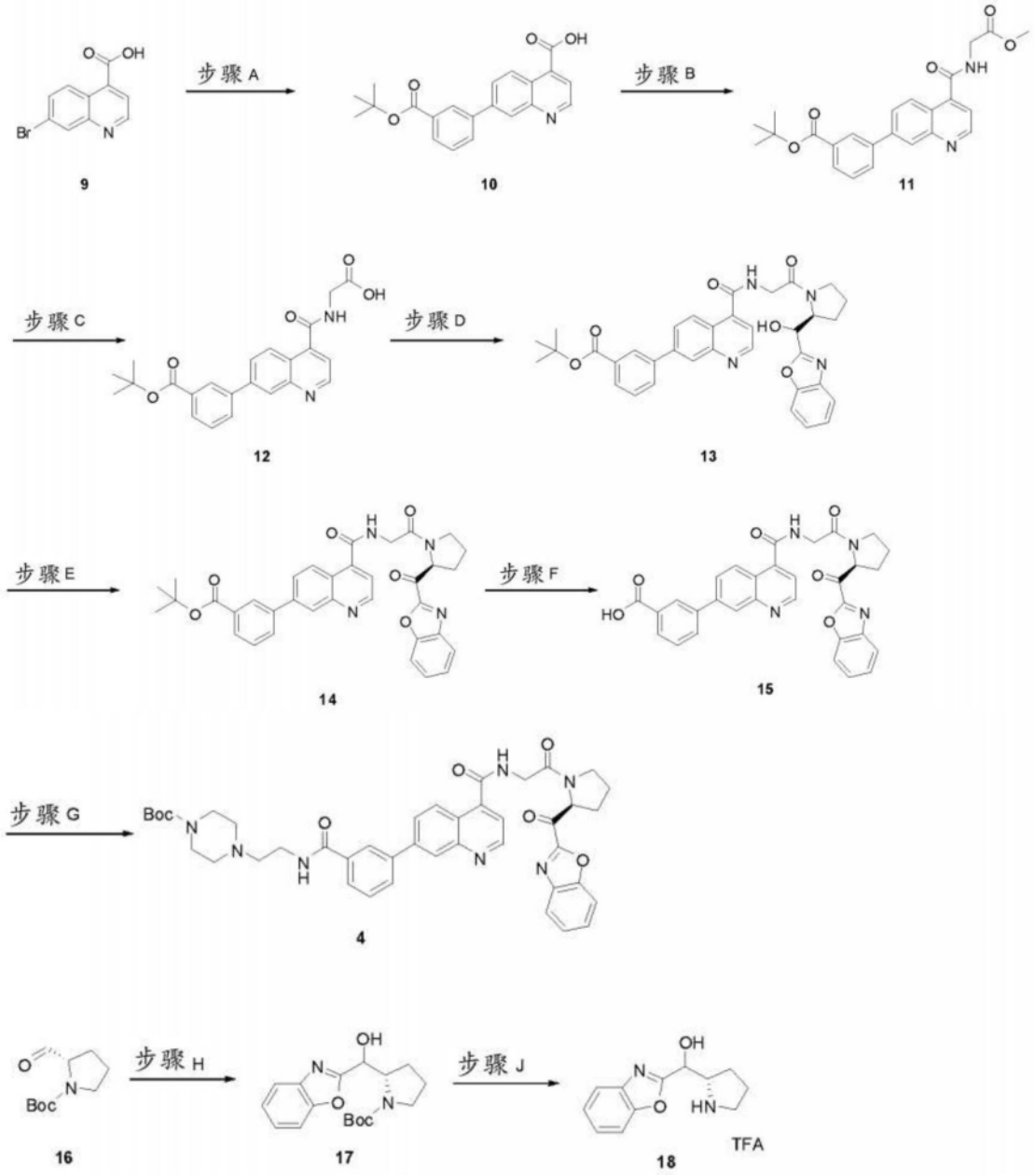
[0707] Boc保护的前体-中间体(4)的制备,用于合成DOTA-化合物3BP-4663

[0708]



4

[0709] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0710] 


[0711] 步骤A:7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(10)的合成。将7-溴喹啉-4-甲酸(9,100mg,0.397mmol)和3-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸(105.7mg,0.476mmol)溶解在DME(4mL)和2M $NaHCO_3$水溶液(1.190mL,2.380mmol)的混合物中。将烧瓶蒸发并用氮气通气并重复该程序。加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(75.4mg,0.198mmol)以后,将混合物在80℃搅拌。完全转化以后,将混合物冷却至室温,过滤并蒸发至干燥以产生标题化合物。将粗制物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):350.3[$M+H^+$]

[0712] 步骤B:3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(11)的合成。将7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(10,138.6mg,0.397mmol)和甘氨酸甲酯盐酸盐(69.7mg,0.555mmol)的溶液溶解在干燥的DMF(10mL)中。将溶液冷却至0℃并在该温度加入HATU(226.3mg,0.595mmol)和DIPEA(269.9μL,1.587mmol)。将反应混合物搅拌并允许温热至室温。完全转化(LCMS)以后,将混合物蒸发并通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):421.0[$M+H^+$]

[0713] 步骤C:2-(7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(12)的合成。将氢氧化锂一水合物(46.6mg,1.111mmol)加入3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(11,233.5mg,0.555mmol)在THF(5.0mL)和$H_2O$(0.5mL)的混合物中的溶液中。将混合物搅拌3h。完全转化以后,将混合物使用1M的HCl水溶液中和,并随后蒸发至干燥以产生标题化合物。将产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):407.1[$M+H^+$]

[0714] 步骤D:3-(4-(2-((S)-2-((R)-苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(13)的合成。将2-(7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(12,129.0mg,0.317mmol)和(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷鎓2,2,2-三氟乙酸盐(18,90.1mg,0.413mg)在干燥的DMF(3.2mL)中的溶液冷却至0℃。随后,加入HATU(181.0mg,0.476mmol)和DIPEA(108μL,0.635mmol)。将混合物搅拌并允许达到室温。搅拌15分钟以后,在真空中除去挥发物,并将粗产物通过硅胶上的色谱法纯化(用DCM/MeOH洗脱)以产生标题产物。MS(m/z):607.5[$M+H^+$]

[0715] 步骤E:(S)-3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(14)的合成。将DMP(107.7mg,0.254mmol)加入3-(4-(2-((S)-2-((R)-苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(13,77.0mg,0.127mmol)在DCM(1.3mL)中的溶液中。在室温搅拌3h以后,将混合物浓缩至干燥,并对粗产物进行硅胶上的快速柱色谱法(用DCM/MeOH洗脱)。MS(m/z):605.2[$M+H^+$]

[0716] 步骤F:(S)-3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸(15)的合成。将(S)-3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(14,60.0mg,0.10mmol)溶解在TFA(152.9μL,1.99mmol)和DCM(408μL)的混合物中,并在室温搅拌3h。完全转化以后,将混合物浓缩至干燥并不经进一步纯化地使用。MS(m/z):549.1[$M+H^+$]

[0717] 步骤G:(S)-4-(2-(3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4)的合成。将(S)-3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸(15,57.9mg,0.106mmol)和4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(33.9mg,0.148mmol)在干燥的DMF中的溶液冷却至0℃。随后,在该温度加入HATU(60.2mg,0.158mmol)和DIPEA(35.9μL,0.211mmol)。在室温搅拌30分钟以后,将混合物浓缩至干燥并进行反相HPLC以产生标题化合物。MS(m/z):760.6[$M+H^+$]

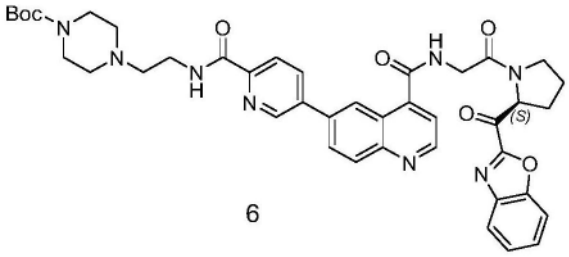
[0718] 步骤H:(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17)的合成。将苯并[d]噁唑(1.793g,15.056mmol)在氩气气氛下溶解在干燥的THF(2mL/mmol)中并冷却至-20℃。在该温度,逐滴加入异丙基氯化镁(2M在乙醚中的溶液,9.034mL,18.068mmol)。在-20℃继续搅拌1h,然后加入(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(16,2.359mL,12.547mmol)在干燥的THF(12.5mL)中的溶液。将混合物搅拌2h并允许达到室温。2h以后,将反应物通过加入饱和$NH_4Cl$水溶液(12mL)进行淬灭并搅拌该混合物1h。将反应混合物用EA(3x10mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,干燥($Na_2SO_4$),并蒸发至干燥。将粗制混合物通过硅胶上的快速柱色谱法纯化(用庚烷/EA洗脱)以提供标题化合物。MS(m/z):319.3[$M+H^+$]

[0719] 步骤J:(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷鎓2,2,2-三氟乙酸盐(18)的合成。将(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17,1.550g,4.869mmol)溶解在干燥的DCM(36mL)中并逐滴加入TFA(7.501mL,97.371mmol)。将混合物在室温搅拌1h。完全转化(1h)以后,在真空中除去挥发物以产生标题化合物。将产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):218.9[M+H$^+$]

[0720] 按照与关于中间体4描述的程序类似的程序制备对应的N-Boc保护的前体-中间体1、2和3(分别用于合成化合物3BP-4665、3BP-4664和3BP-4694)。本领域技术人员将认识到,步骤A的起始材料的取代型式的简单变化会产生期望的位置异构靶分子。

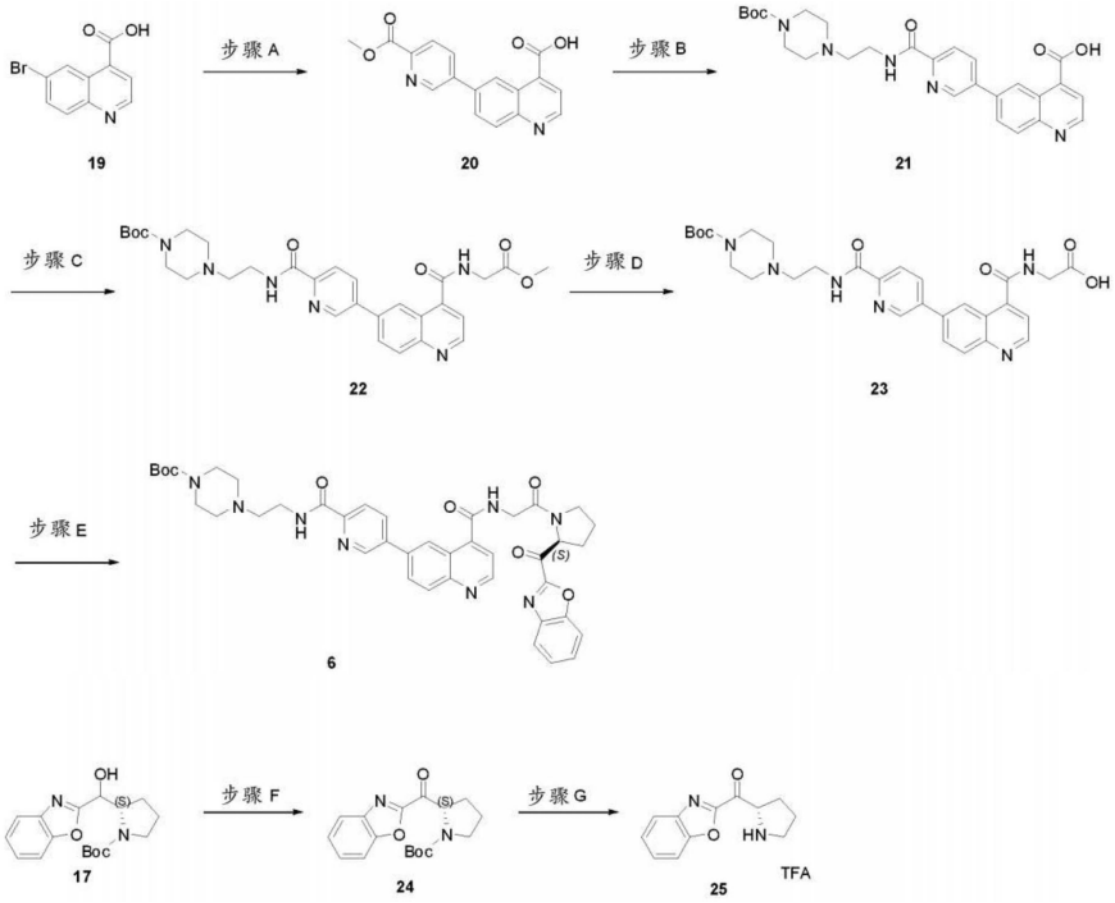
[0721] 此外,通过改变在步骤C中引入的结构单元,可以简单地将多种其它Boc保护的二胺引入到结构中。例如,类似于上述前体4进行用于3BP-3582的中间体的合成,但在步骤G中,偶联单-Boc保护的二氨基-丙烷而不是Boc-哌嗪结构单元。随后进行去保护和DOTA偶联,以产生3BP-3582。

[0722] Boc保护的前体-中间体(6)的制备,用于合成3BP-4809

[0723] 

6

[0724] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0725] 

[0726] 步骤A:6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(20)的合成。使6-溴喹啉-4-甲酸(19,100.0mg,0.397mmol)、2-(甲基羧基)吡啶-5-硼酸频哪醇酯(125.3mg,0.476mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(75.4mg,0.198mmol)和2M $NaHCO_3$水溶液(1.190mL,2.380mmol)根据7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(10)的合成进行反应以产生标题化合物,将其不经进一步纯化用在下一步中。MS(m/z):219.8[$M+H^+$]

[0727] 步骤B:6-(6-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(21)的合成。将6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(20,122.3mg,0.397mmol)和4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(207.4mg,1.190mmol)的混合物在40℃搅拌过夜。完全转化以后,将粗产物通过硅胶上的快速柱色谱法纯化(用DCM/MeOH洗脱)以产生标题化合物。MS(m/z):504.1[$M-H^+$]

[0728] 步骤C:4-(2-(5-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(22)的合成。使6-(6-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(21,136.0mg,0.269mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐(47.3mg,0.377mmol)、HATU(153.4mg,0.404mmol)和DIPEA(183.0μL,1.076mmol)根据3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(11)的合成进行反应以在快速柱色谱法(用DCM/MeOH洗脱)以后产生标题化合物。MS(m/z):577.7[$M+H^+$]

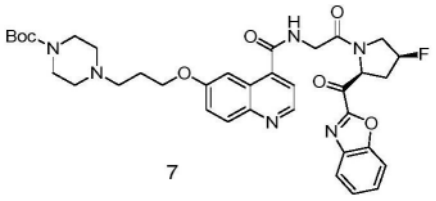
[0729] 步骤D:2-(6-(6-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(23)的合成。根据2-(7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(12)的合成,使4-(2-(5-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(22,96.0mg,0.166mmol)与氢氧化锂一水合物(24.5mg,0.583mmol)反应以产生标题化合物。将产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):563.5[$M+H^+$]

[0730] 步骤E:(S)-4-(2-(5-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)的合成。根据3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(11)的合成,使2-(6-(6-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(23,30.9mg,0.055mmol)、(S)-苯并[d]噁唑-2-基(吡咯烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐(25,22.2mg,0.071mmol)、HATU(31.4mg,0.082mmol)和DIPEA(18.7μL,0.110mmol)在干燥的DMF(550μL)中反应,以在反相HPLC以后提供标题化合物。MS(m/z):761.5[$M+H^+$]

[0731] 步骤F:(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(24)的合成。根据(S)-3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(14)的合成,使(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17,185.0mg,0.581mmol)与DMP(492.9mg,1.162mmol)在DCM(5.8mL)中反应,以在快速柱色谱法(用EA/庚烷洗脱)以后产生标题化合物。MS(m/z):316.8[$M+H^+$]

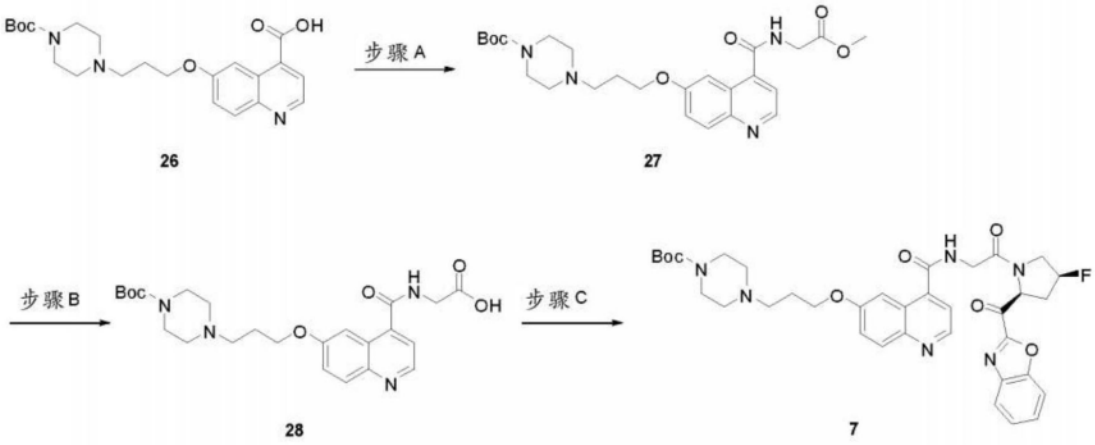
[0732] 步骤G:(S)-苯并[d]噁唑-2-基(吡咯烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐(25)的合成。根据(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷鎓2,2,2-三氟乙酸盐的合成,使(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(24,108.0mg,0.341mmol)与TFA(526.0μL,6.828mmol)在干燥的DCM(1.7mL)中反应以产生标题化合物。MS(m/z):216.6[$M+H^+$]

[0733] Boc保护的前体-中间体(7)的制备,用于合成DOTA-化合物3BP-4810

[0734] 

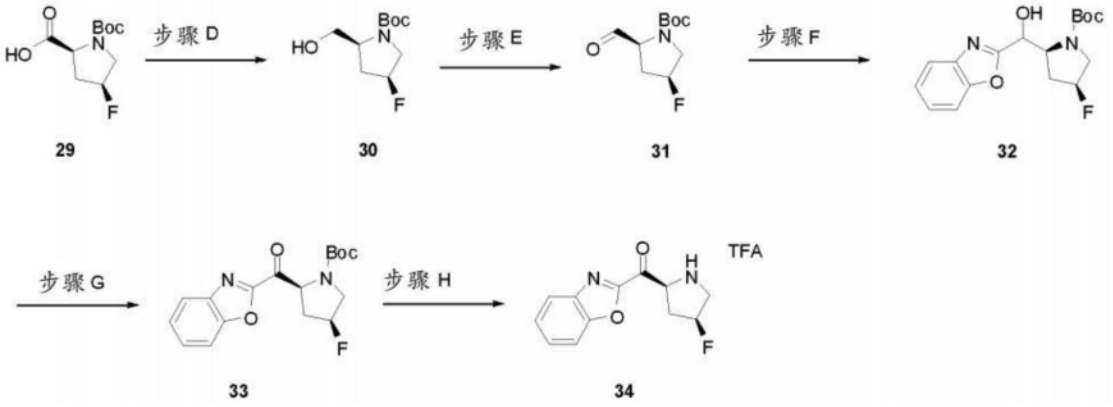
7

[0735] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。




26 27 28 7

[0736]




29 30 31 32 33 34

[0737] 步骤A:4-(3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(27)的合成。使6-(3-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-甲酸(26,160mg,0.385mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐(67.7mg,0.539mmol)、HATU(219.6mg,0.578mmol)和DIPEA(196.5μL,1.155mmol)根据3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(11)的合成进行反应,以在快速柱色谱法(用DCM/MeOH洗脱)以后产生标题化合物。MS(m/z):487.3[M+H$^+$]

[0738] 步骤B:2-(6-(3-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(28)的合成。根据2-(7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(12)的合成,使4-(3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(27,202.0mg,0.415mmol)与氢氧化锂一水合物(34.9mg,0.830mmol)反应以产生标题化合物。将产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):473.3[M+H$^+$]

[0739] 步骤C:4-(3-(4-(2-((2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)的合成。使2-(6-(3-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(28,100mg,0.212mmol)、苯并

[d]噁唑-2-基((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐(34,69.4mg,0.296mmol)、HATU(112.7mg,0.296mmol)和DIPEA(72.0μL,0.423mmol)根据(S)-4-(2-(5-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)的合成进行反应,并在反相HPLC以后产生标题化合物。MS(m/z):689.2[M+H$^+$]

[0740] 步骤D:(2S,4S)-4-氟-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30)的合成。在0℃将氢化铝锂(195.2mg,5.140mmol)加入(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸(1000.0mg,4.290mmol)在干燥的THF(4.3mL)中的溶液中,并允许混合物达到室温。30分钟以后,加入硫酸钠十水合物以淬灭反应并继续搅拌30分钟。将混合物过滤并将滤液小心地在真空中蒸发(p>120毫巴)。MS(m/z):219.8[M+H$^+$]

[0741] 步骤E:(2S,4S)-4-氟-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(31)的合成。将DMP(1021.0mg,2.408mmol)加入(2S,4S)-4-氟-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30,480.0mg,2.189mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌3h。完全转化以后,在真空中除去挥发物,并对粗产物进行硅胶上的快速柱色谱法(用DCM→EA洗脱)。MS(m/z):216.0[M-H$^+$]

[0742] 步骤F:(2S,4S)-2-((R)-苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(32)的合成。使(2S,4S)-4-氟-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(31,480.0mg,2.210mmol)、苯并[d]噁唑(315.8mg,2.651mmol)和异丙基氯化镁(2M在乙醚中的溶液,1590.9μL,3.182mmol)根据(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17)的合成进行反应,以在硅胶上的快速柱色谱法(用庚烷/EA洗脱)以后产生标题化合物。MS(m/z):337.0[M+H$^+$]

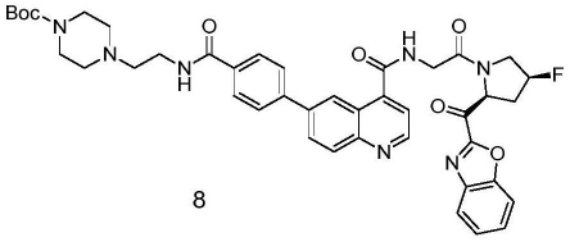
[0743] 步骤G:(2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(33)的合成。根据(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(24)的合成,使(2S,4S)-2-((R)-苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(32,180mg,0.535mmol)与DMP(249.7mg,0.589mmol)反应,以在快速柱色谱法(用庚烷/EA洗脱)以后提供标题化合物。MS(m/z):334.8[M+H$^+$]

[0744] 步骤H:苯并[d]噁唑-2-基((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐(34)的合成。根据(2S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷鎓2,2,2-三氟乙酸盐(18)的合成,使(2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(33,140mg,0.419mmol)与TFA(645.2μL,8.375mmol)反应。MS(m/z):234.9[M+H$^+$]

[0745] 按照关于中间体(7)描述的程序制备Boc保护的前体-中间体(5),其用于制备3BP-4808,其中在步骤C中使用结构单元(25)替代(34)。

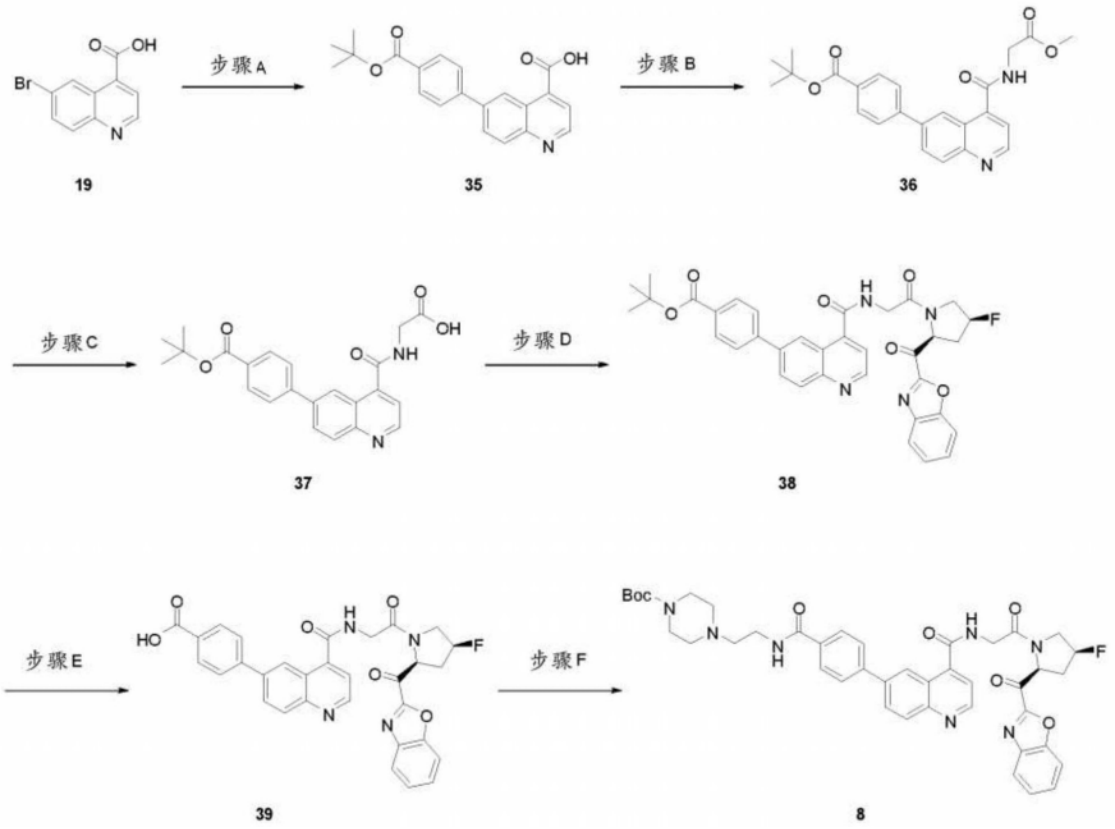
[0746] 通过使用在吡咯烷的4位具有两个氟取代基的对应结构单元与这些合成类似地制备化合物3BP-3412。

[0747] Boc保护的前体-中间体(8)的制备,用于合成3BP-4811

[0748] 

8

[0749] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0750] 


[0751] 步骤A:6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(35)的合成。使6-溴喹啉-4-甲酸(19,800.0mg,3.174mmol)、4-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸(1057.1mg,4.761mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(603.4mg,1.587mmol)和2M $NaHCO_3$水溶液(9.5mL,19.043mmol)根据7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(10)的合成进行反应以提供标题化合物。将它不经进一步纯化用在下一步中。MS(m/z):350.3[$M+H^+$]

[0752] 步骤B:4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(36)的合成。使6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(35,554.4mg,1.587mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐(278.9mg,2.222mmol)、HATU(905.0mg,2.380mmol)和DIPEA(1079.4μL,6.347mmol)根据3-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸叔丁酯(11)的合成进行反应,以在快速柱色谱法(用DCM/MeOH洗脱)以后产生标题化合物。MS(m/z):421.5[$M+H^+$]

[0753] 步骤C:2-(6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(37)的合成。根据2-(7-(3-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(12)的合成,使4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(36,1334.5mg,3.174mmol)与氢氧化锂一水合物(266.4mg,6.348mmol)反应,以产生标题化合物。将产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):407.0[$M+H^+$]

[0754] 步骤D:4-(4-(2-((2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(38)的合成。使2-(6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(37,128.9mg,0.317mmol)、苯并[d]噁唑-2-基((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐(34,89.1mg,0.381mmol)、HATU(180.9mg,0.476mmol)和DIPEA(107.9μL,0.634mmol)根据(S)-4-(2-(5-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)的合成进行反应,并在硅胶上的快速色谱法(用DCM/MeOH洗脱)以后产生标题化合物。MS(m/z):623.1[M+H$^+$]

[0755] 步骤E:4-(4-(2-((2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸(39)的合成。根据(S)-3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酸(15)的合成,使4-(4-(2-((2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(38,184.0mg,0.296mmol)与TFA(455.3μL,5.910mmol)反应,以提供标题化合物。将它不经进一步纯化用在下一步中。MS(m/z):567.2[M+H$^+$]

[0756] 步骤F:4-(2-(4-(4-(2-((2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8)的合成。根据(S)-4-(2-(3-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-7-基)苯甲酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4)的合成,使4-(4-(2-((2S,4S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸(39,167.4mg,0.295mmol)、4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(115.2mg,0.502mmol)、HATU(168.5mg,0.443mmol)和DIPEA(100.5μL,0.591mmol)在DMF(2.95mL)中反应,以在反相HPLC以后提供标题化合物。MS(m/z):778.5[M+H$^+$]

[0757] 实施例2b:八种Boc保护的前体(中间体1-8)向本发明的化合物的最终转化

[0758] 用于将Boc保护的化合物(1-8)转化为DOTA官能化的化合物的一般程序:1)Boc-去保护和2)DOTA-偶联:

[0759] 1)将各化合物(1-8)溶解在20% TFA和80% DCM的混合物中并搅拌20分钟。完全转化以后,将混合物浓缩至干燥并不经进一步纯化地使用。

[0760] 2)将来自1)的粗制物质溶解在干燥的DMSO(通常作为0.05-0.1M溶液)中并用DIPEA调至pH 5-7。将DOTA-NHS酯(1.5当量)作为固体加入,并通过加入小量的DIPEA将它逐步中和至pH 7。将溶液在室温搅拌2h。完全转化以后,对DMSO溶液进行HPLC纯化以提供各种标题化合物。

[0761] 从中间体1-8开始并按照上述程序制备的化合物显示在表3中:

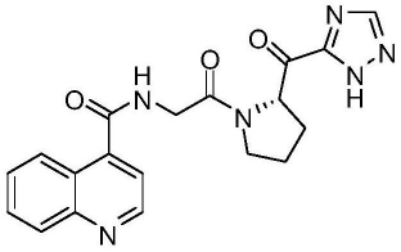
[0762] 表3:从前体中间体1-8制备的化合物

[0763]

| 中间体 | 制备的化合物 | 量 [mg] | MS (m/z): [M+H+] |
|---|---|---|---|
| 1 | 3BP-4665 | 19.7 | 1046.5 |
| 2 | 3BP-4664 | 12.0 | 1046.5 |
| 3 | 3BP-4694 | 11.0 | 1046.5 |
| 4 | 3BP-4663 | 12.5 | 1046.5 |
| 5 | 3BP-4808 | 5.0 | 957.5 |
| 6 | 3BP-4809 | 10.5 | 975.4 |
| 7 | 3BP-4810 | 14.1 | 1064.5 |
| 8 | 3BP-4811 | 5.9 | 1047.5 |

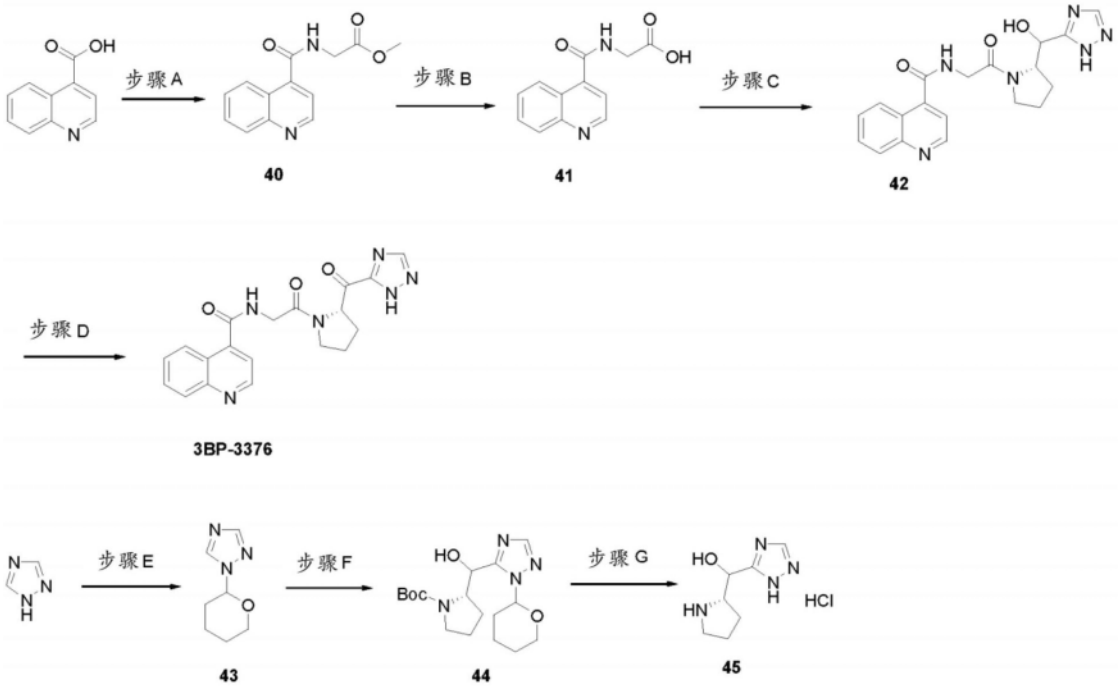
[0764] 来自包括本发明的化合物在内的标题化合物的质谱测定分析(计算值相对于实测值)的更详细结果给出在表6中,其出现在实施例8之后。

[0765] 实施例2c:化合物3BP-3376的制备

[0766] 

[0767] (S)-N-(2-(2-(1H-1,2,4-三唑-5-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺

[0768] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0769] 


[0770] 步骤A:2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(40)的合成

[0771] 将喹啉-4-甲酸(3.29g,18.99mmol)和2-氨基乙酸甲酯盐酸盐(2.50g,19.98mmol)在干燥的DMF(25mL)中的溶液冷却至0℃。在该温度,加入HATU(8.36g,21.98mmol)和DIPEA(13.59mL,79.94mmol),并将得到的溶液在室温搅拌过夜。起始材料完全转化以后,将混合物蒸发至干燥。将剩余的残余物重新溶解在DCM中,并用水洗涤。将有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(用DCM/MeOH洗脱)纯化以产生标题化合物。MS(m/z):245.2[M+$H^+$]

[0772] 步骤B:2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(41)的合成

[0773] 将2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(40,4.63g,18.96mmol)溶解在甲醇(9.8mL)和水(9.8mL)中。加入1M的NaOH水溶液(28.44mL,28.44mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。起始材料完全消耗以后,将混合物在真空中浓缩。将剩余的残余物溶解在最小量的水中。将水溶液用DCM洗涤2次。随后,将有机相使用浓HCl酸化。将产物通过过滤进行收集并在真空中干燥。MS(m/z):230.8[M+$H^+$]

[0774] 步骤C:N-(2-((2S)-2-(羟基(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(42)的合成

[0775] 将2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(41,82.1mg,0.36mmol)和(S)-吡咯烷-2-基(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇(45,50.0mg,0.30mmol)在干燥的DMF(3mL)中的溶液冷却至0℃。在该温度加入HATU(146.9mg,0.39mmol)和DIPEA(202.2μL,1.19mmol),并将溶液在室温搅拌过夜。起始材料完全消耗以后,将混合物蒸发至干燥,并将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(用DCM/MeOH洗脱)纯化以产生标题化合物。MS(m/z)381.1[M+$H^+$]

[0776] 步骤D:(S)-N-(2-(2-(1H-1,2,4-三唑-5-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(3BP-3376)的合成

[0777] 将戴斯-马丁氧化剂(196.7mg,0.46mmol)加入N-(2-((2S)-2-(羟基(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(42,88.2mg,0.23mmol)在DCM

(820μL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。起始材料完全消耗以后,加入$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$的溶液(10%/10%;850μL)并分离各相。将有机相用$Na_2S_2O_3$水溶液(25%,850μL)和盐水(850μL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$),过滤并蒸发至干燥。对粗制物进行HPLC纯化。MS(m/z)429.3[$M+H^+$]

[0778] 步骤E:1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑(43)的合成

[0779] 在氮气气氛下将3,4-二氢-2H-吡喃(4.57mL,50mmol)和4-甲基苯-1-磺酸(480mg,2.5mmol)加入1H-1,2,4-三唑(1.73g,25mmol)在干燥的THF(12mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃搅拌4h。起始材料完全消耗以后,将混合物用EA(6mL)稀释,并用$NaHCO_3$水溶液(1M,10mL)洗涤。将有机相干燥($Na_2SO_4$),过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(用庚烷/EA洗脱)纯化以产生标题化合物。MS(m/z)153.9[$M+H^+$]

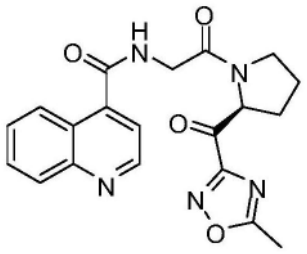
[0780] 步骤F:(2S)-2-(羟基(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(44)的合成

[0781] 将Schlenck烧瓶抽真空并用氩气通气。加入1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑(43,490.4mg,3.2mmol)和干燥的THF(7.5mL)并冷却至-78℃。在该温度,加入BuLi(2.5M在已烷类中,1280μL,3.2mmol)并在-78℃继续搅拌1h。然后,加入(2S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.7mmol)在干燥的THF(2.5mL)中的溶液并在-78℃继续搅拌3h。将反应物通过加入饱和$NH_4Cl$水溶液(2mL)进行淬灭并搅拌1h。将混合物用EA(3x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($Na_2SO_4$),并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(用庚烷/EA洗脱)纯化以产生标题化合物。MS(m/z):353.6[$M+H^+$]

[0782] 步骤G:(S)-吡咯烷-2-基(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇盐酸盐(45)的合成

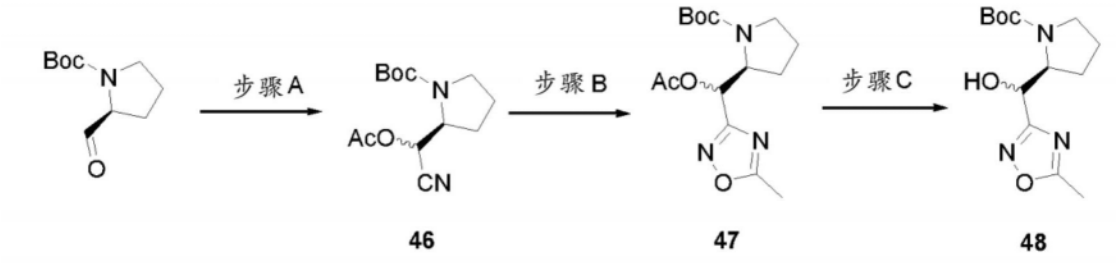
[0783] 将(2S)-2-(羟基(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(44,799.3mg,2.27mmol)在3M HCl的甲醇溶液(3mL)和甲醇(3mL)的混合物中的溶液在室温搅拌。起始材料完全消耗(4h,TLC)以后,将混合物蒸发并不经进一步纯化地使用。MS(m/z)168.7[$M+H^+$]

[0784] 实施例2d:化合物3BP-3707的制备

[0785] 

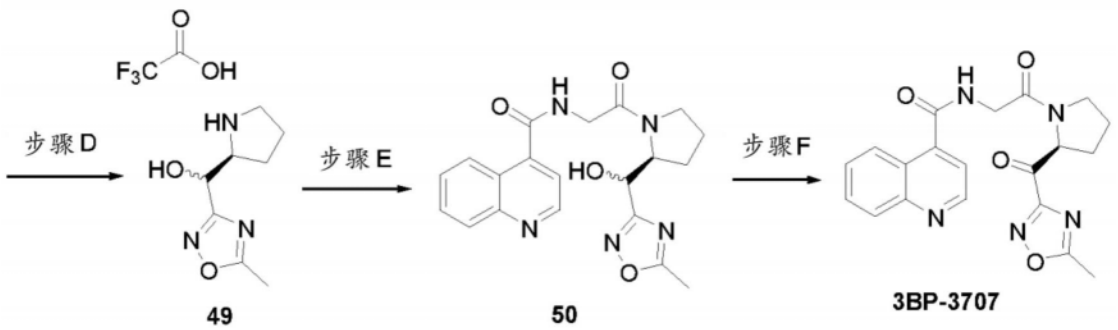
[0786] (S)-N-(2-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺

[0787] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。




46 47 48

[0788]




49 50 3BP-3707

[0789] 步骤A:(S)-2-(乙酰氧基(氰基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(46)的合成

[0790] 将乙酸酐(379.5μL,4.02mmol)和氰化钠(59.0mg,1.21mmol)加入(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200.0mg,1.00mmol)在DME(5mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。起始材料完全消耗以后,将它用EA(2x25mL)萃取。将合并的有机相用水(2x10mL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并蒸发至干燥。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):286.1[$M+NH_4^+$]

[0791] 步骤B:(S)-2-(乙酰氧基(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(47)的合成

[0792] 将(S)-2-(乙酰氧基(氰基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(46,269.3mg,1.00mmol)溶解在EtOH/$H_20$=5:1(2.1mL)中。加入盐酸羟胺(97.6mg,1.41mmol)和乙酸钠(205.8mg,2.51mmol)并将混合物在40℃搅拌4.5h。随后,将混合物蒸发至干燥。将剩余的残余物重新溶解在EA(2.5mL)中,并用盐水(2x5mL)洗涤。将有机相干燥($Na_2SO_4$)并蒸发至干燥。将得到的中间体不经进一步纯化地使用。

[0793] 将中间体溶解在甲苯(0.7mL)中并加入乙酸酐(286.5μL,3.01mmol)。将混合物在110℃搅拌过夜。完全转化以后,将混合物蒸发至干燥,并对粗产物进行硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)以产生标题化合物。MS(m/z):225.9[$M-Boc+H^+$]

[0794] 步骤C:(S)-2-(羟基(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48)的合成

[0795] 将(S)-2-(乙酰氧基(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(47,218.3mg,0.67mmol)在氨的甲醇溶液/MeOH=1:1的混合物(2mL)中的溶液在室温搅拌过夜。完全转化以后,在真空中浓缩溶液。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):283.9[$M+H^+$]

[0796] 步骤D:(S)-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)(吡咯烷-2-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸盐(49)的合成

[0797] 将2,2,2-三氟乙酸(1.03mL,13.42mmol)加入(S)-2-(羟基(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48,190.1mg,0.67mmol)在DCM(1.34mL)中的溶液中,

并在室温搅拌过夜。完全转化以后,在真空中浓缩溶液以产生标题化合物。MS(m/z):184.0[M+H$^+$]

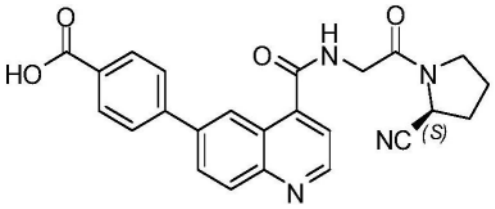
[0798] 步骤E:(S)-N-(2-(2-(羟基(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(50)的合成

[0799] 根据N-(2-((2S)-2-(羟基(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(42)的合成,使(S)-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)(吡咯烷-2-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸盐(49,100mg.0.42mmol)与2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(41,121.63mg,0.35mmol)反应以产生标题化合物,将其不经进一步纯化地使用。MS(m/z):396.2[M+H$^+$]

[0800] 步骤F:(S)-N-(2-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(3BP-3707)的合成

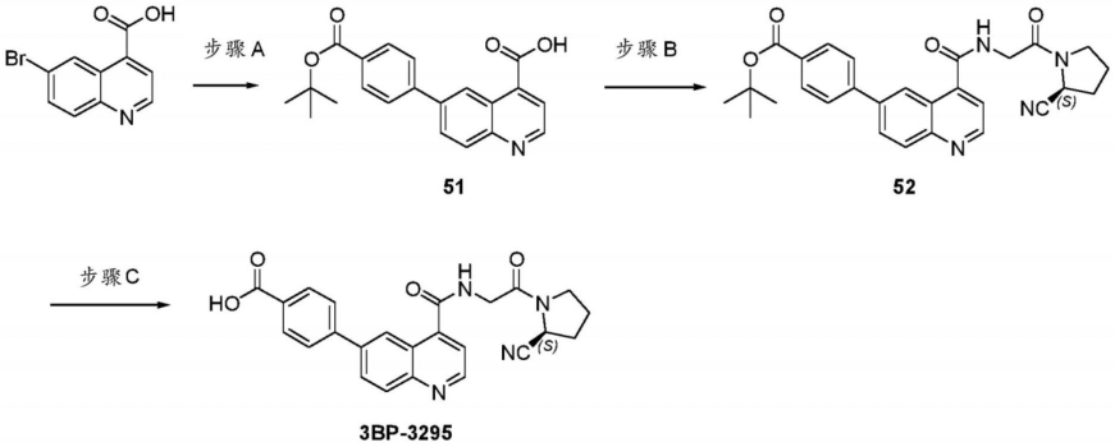
[0801] 根据(S)-N-(2-(2-(1H-1,2,4-三唑-5-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(3BP-3376)的合成,使(S)-N-(2-(2-(羟基(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(50,137.6mg,0.35mmol)与戴斯-马丁氧化剂(295.2mg,0.70mmol)反应。将粗产物通过HPLC纯化。MS(m/z):394.3[M+H$^+$]

[0802] 实施例2e:化合物3BP-3295的制备

[0803] 

[0804] ((S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸

[0805] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0806] 


[0807] 步骤A:6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51)的合成

[0808] 将6-溴喹啉-4-甲酸(50.0mg,0.20mmol)、4-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸(66.1mg,0.30mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(3.8mg,0.01mmol)放入烧瓶中并抽真空。随后,将烧瓶用氮气通气。将固体溶解在DME(2mL)中并加入2M $NaHCO_3$水溶液(595.1μL,1.19mmol),并将得到的混合物在80℃搅拌过夜。起始材料完全消耗以后,将混合物冷却至室温并蒸发至干燥。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):350.3[M+H$^+$]。

[0809] 步骤B:(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)的合成

[0810] 将6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51,69.3mg,0.20mmol)、(S)-2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙铵4-甲基苯磺酸盐[J.Med.Chem.2017,60,8385](118.4mg,0.24mmol)、HATU(117.6mg,0.31mmol)和DIPEA(202.4μL,1.19mmol)在干燥的DMF(1.25mL)中的溶液在室温搅拌过夜。起始材料完全转化以后,将混合物在真空中浓缩。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):485.4[M+H$^+$]。

[0811] 步骤C:((S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸(3BP-3295)的合成

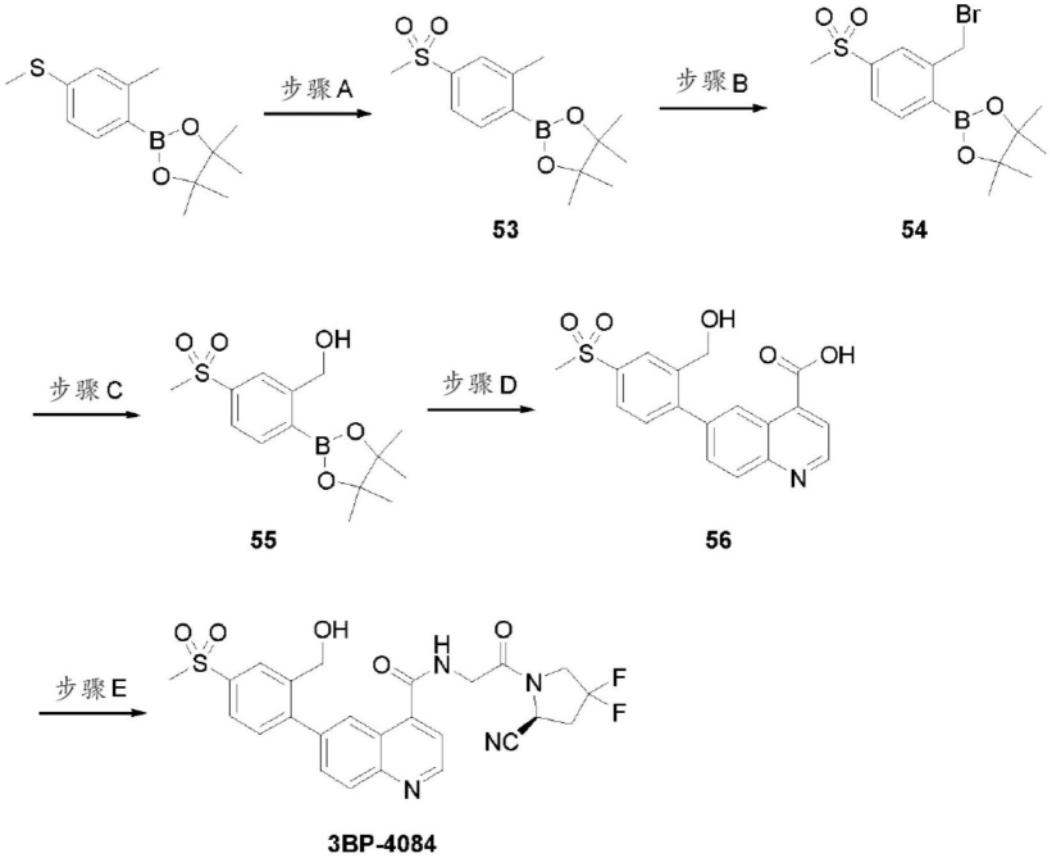
[0812] 将水(475μL)加入(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)在$Et_2O$(1450μL)中的溶液中。将混合物冷却至0℃并在10分钟的阶段中加入浓HCl(475μL),并在0℃继续搅拌1h。随后,将混合物蒸发至干燥(浴温度25℃)。将残余物悬浮于$Et_2O$中,声处理并蒸发。通过反相HPLC纯化粗产物,提供标题化合物。MS(m/z):429.1[M+H$^+$]。

[0813] 实施例2f:化合物3BP-4084的制备

[0814] 

[0815] (S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰胺

[0816] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0817] 

[0818] 步骤A:4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(53)的合成

[0819] 向4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-4-(甲硫基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(200.0mg,0.76mmol)在甲醇(22.5mL)中的溶液中加入$NaIO_4$(300.0mg,1.40mmol)在水(9mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜。完全转化以后,将混合物过滤。将$KMnO_4$加入滤液中并将它搅拌10分钟。随后,将混合物再次过滤。在真空中除去甲醇,并将水溶液用EA萃取。将合并的有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:庚烷/EA)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):296.7[$M+H^+$]

[0820] 步骤B:2-(2-(溴甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(54)的合成

[0821] 将4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(53,58.0mg,0.20mmol)53、NBS(36.6mg,0.21mmol)和AIBN(0.5mg,3μmol)溶解在$CCl_4$中并回流过夜。冷却至室温以后,将混合物过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:庚烷/EA)纯化。MS(m/z):418.7[$M+HCOO^-$]

[0822] 步骤C:(5-(甲基磺酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(55)的合成

[0823] 将2-(2-(溴甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(54,62.0mg,0.17mmol)悬浮于1M的NaOH水溶液(248μL)中并加入THF(248μL)直到产生澄清溶液。将溶液在室温搅拌过夜。起始材料完全转化以后,通过加入1M的HCl水溶液将pH调至6,并将它在真空中浓缩以提供标题化合物。MS(m/z):310.9[$M-H^+$]

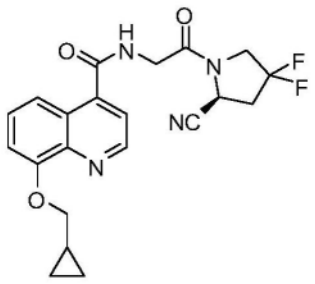
[0824] 步骤D:6-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(56)的合成

[0825] 根据6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51)的合成,使(5-(甲基磺酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(55,51.6mg,0.17mmol)与6-溴-4-甲酸(45.8mg,0.18mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(31.4mg,0.08mmol)反应。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH/AcOH)纯化。MS(m/z):357.9[$M+H^+$]

[0826] 步骤E:(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰胺(3BP-4084)的合成

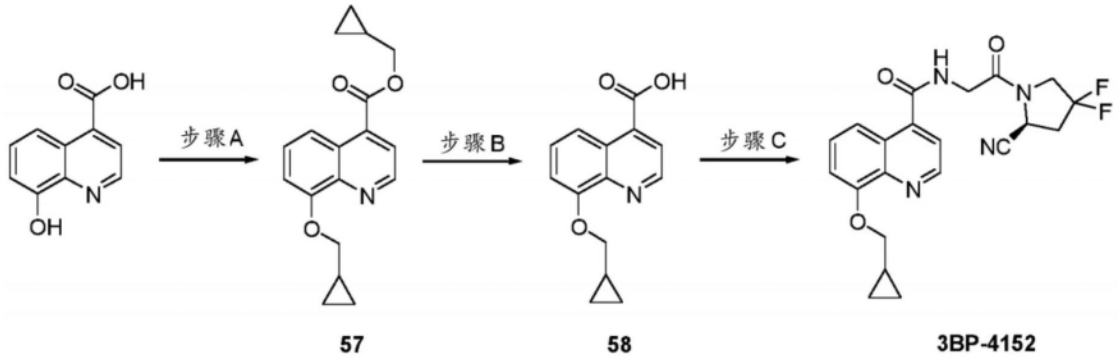
[0827] 根据(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)的合成,使6-(2-(羟甲基)-4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(28.8mg,0.08mmol)56与(S)-1-(2-氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(31.8mg,0.11mmol)反应。将粗产物通过HPLC纯化以提供标题化合物。MS(m/z):529.1[$M+H^+$]

[0828] 实施例2g:化合物3BP-4152的制备

[0829] 

[0830] (S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-8-(环丙基甲氧基)喹啉-4-甲酰胺

[0831] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0832] 


[0833] 步骤A:8-(环丙基甲氧基)喹啉-4-甲酸环丙基甲酯(57)的合成

[0834] 将碳酸铯(387.5mg,1.19mmol)和TBAI(7.3mg,0.02mmol)加入8-羟基-喹啉-4-甲酸(75.0mg,0.40mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中。随后加入溴甲基环丙烷(267.6μL,1.98mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。起始材料完全转化以后,将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩以提供标题化合物。MS(m/z):297.8[M+H$^+$]

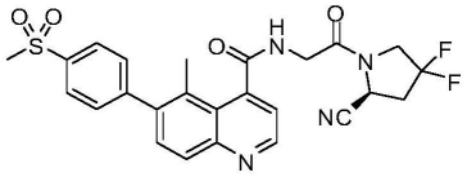
[0835] 步骤B:8-(环丙基甲氧基)喹啉-4-甲酸(58)的合成

[0836] 向8-(环丙基甲氧基)喹啉-4-甲酸环丙基甲酯(57,117.9mg,0.40mmol)在THF(4.0mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(17.5mg,0.42mmol)在水(0.2mL)中的溶液,并将溶液在室温搅拌2h。起始材料完全转化以后,在真空中浓缩溶液以提供标题化合物。MS(m/z):243.8[M+H$^+$]

[0837] 步骤C:(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-8-(环丙基甲氧基)-喹啉-4-甲酰胺(3BP-4152)的合成

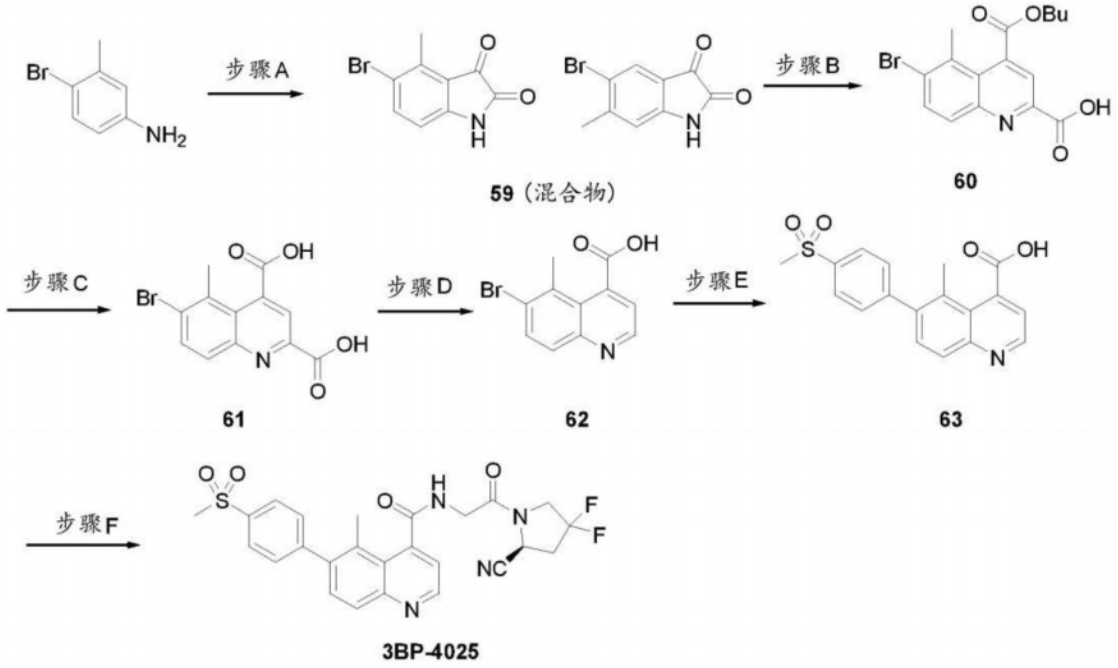
[0838] 根据(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)的合成,使8-(环丙基甲氧基)喹啉-4-甲酸(58,25.0mg,0.10mmol)与(S)-1-(2-氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(34.3mg,0.11mmol)反应。将粗产物通过HPLC纯化以提供标题化合物。MS(m/z):415.0[M+H$^+$]

[0839] 实施例2h:化合物3BP-4025的制备

[0840] 

[0841] (S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰胺

[0842] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0843] 


[0844] 步骤A:5-溴-4-甲基吲哚啉-2,3-二酮和5-溴-6-甲基吲哚啉-2,3-二酮和5-溴-6-甲基吲哚啉-2,3-二酮(59)的合成

[0845] 将4-溴-3-甲基苯胺(10.00g,53.75mmol)、2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(9.42g,46.97mmol)、盐酸羟胺(5.83g,83.85mmol)、浓HCl(6.90mL,83.31mmol)和$Na_2SO_4$(61.60g,433.68mmol)在水(206mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。4-溴-3-甲基苯胺完全消耗并冷却至室温以后,将沉淀的粗产物滤出。将粗产物小心地溶解在浓$H_2SO_4$(27.4mL)和水(9.6mL)的混合物中,并将温度维持在50-60℃。完全加入以后,将溶液在80℃搅拌1h。起始材料完全消耗以后,将混合物过滤并重新溶解在2M NaOH(137mL)中并在室温搅拌1.5h。将未溶解的固体滤出。将滤液用浓HCl酸化至pH 1,并用EA萃取以产生标题化合物。MS(m/z):239.9[M+H$^+$]

[0846] 步骤B:6-溴-4-(丁氧基羰基)-5-甲基喹啉-2-甲酸(60)的合成

[0847] 将5-溴-4-甲基吲哚啉-2,3-二酮和5-溴-6-甲基吲哚啉-2,3-二酮(59,56.0mg,2.33mmol)和丙酮酸(194.4μL,2.80mmol)在20％的NaOH水溶液(5mL)中的溶液回流过夜。起始材料完全消耗并冷却至室温以后,将混合物过滤。将滤饼用n-BuOH洗涤。随后,将滤液用2M HCl酸化至pH 2。将水溶液用n-BuOH萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并将粗产物通过HPLC纯化以提供6-溴-4-(丁氧基羰基)-7-甲基喹啉-2-甲酸和标题化合物。MS(m/z):365.7[M+H$^+$]

[0848] 步骤C:6-溴-5-甲基喹啉-2,4-二甲酸(61)的合成

[0849] 在0℃向6-溴-4-(丁氧基羰基)-5-甲基喹啉-2-甲酸(60,26.2mg,72μmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(6.0mg,143μmol)。将溶液在室温搅拌过夜。随后,将溶液使用Amberlyst IR120(H$^+$-形式)小心地中和。将树脂滤出并小心地用MeOH洗涤。将滤液蒸发以产生标题化合物。MS(m/z):309.7M+H$^+$]

[0850] 步骤D:6-溴-5-甲基喹啉-4-甲酸(62)的合成

[0851] 将6-溴-5-甲基喹啉-2,4-二甲酸(61,22.9mg,74μmol)在水(2mL)中的溶液使用微波加热至200℃保持5分钟。起始材料完全转化以后,将溶液低压冻干以提供标题化合物。MS(m/z):265.6[M+H$^+$]

[0852] 步骤E:5-甲基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(63)的合成

[0853] 根据6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51)的合成,使6-溴-5-甲基喹啉-4-甲酸(62,30.0mg,.011mmol)与4-(甲基磺酰基)苯基硼酸(45.8mg,0.18mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(31.4mg,0.08mmol)反应。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH/AcOH)纯化。MS(m/z):357.9[M+H$^+$]

[0854] 步骤F:(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰胺(3BP-4025)的合成

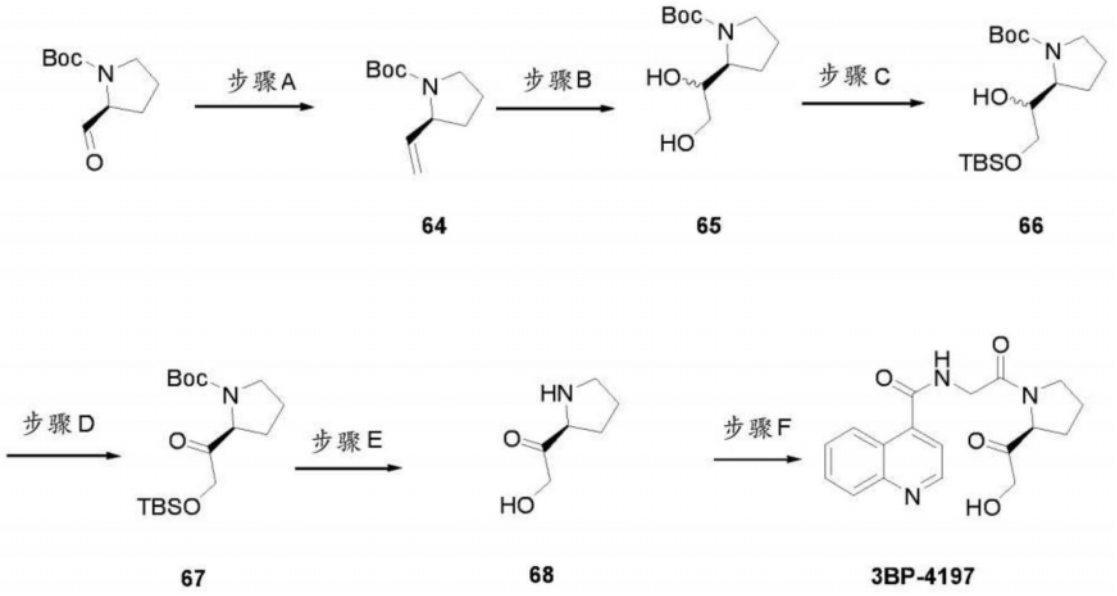
[0855] 根据(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)的合成,使5-甲基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(63,16.8mg,49μmol)与(S)-1-(2-氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(16.4mg,54μmol)反应。将粗产物通过HPLC纯化以提供标题化合物。MS(m/z):513.0[M+H$^+$]

[0856] 实施例2i:化合物3BP-4197的制备

[0857] 

[0858] (S)-N-(2-(2-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺

[0859] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0860] 


[0861] 步骤A:(S)-2-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64)的合成

[0862] 在氮气气氛下将KO$^t$Bu(2.0g,18.82mmol)加入甲基三苯基碘化鏻(7.6g,18.82mmol)在干燥的THF(33.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌15分钟。随后,加入(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.5g,12.5mmol)在干燥的THF(22.2mL)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。起始材料完全转化以后,加入水(33.5mL)并将混合物用乙醚萃取。将合并的有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:庚烷/EA)纯化以提供标题化合物。

[0863] 步骤B:(S)-2-(1,2-二羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65)的合成

[0864] 将锇酸钾二水合物和4-甲基吗啉N-氧化物加入(S)-2-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64)在丙酮/水混合物(10mL/mmol)中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。然后,加入10%$Na_2S_2O_3$水溶液并继续在室温搅拌1h。将有机层分离,并将水溶液用EA萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过快速色谱法(洗脱液:庚烷/EA)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):231.9[$M+H^+$]

[0865] 步骤C:(S)-2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-羟基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66)的合成

[0866] 将(S)-2-(1,2-二羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65,2.6g,11.18mmol)和咪唑(1.1g,16.77mmol)在干燥的DCM中的溶液(3.5mL/mmol(S)-2-(1,2-二羟乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65))冷却至0℃。在该温度,缓慢地加入TBSCl(1.9mg,12.29mmol)在干燥的DCM中的溶液(1.5mL/mmol TBSCl)。将混合物搅拌过夜并允许达到室温。完全转化以后,将混合物用饱和$NH_4Cl$水溶液和水洗涤。将有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:庚烷/EA)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):346.0[$M+H^+$]

[0867] 步骤D:(S)-2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(67)的合成

[0868] 将草酰氯(35.3μL,0.42mmol)在干燥的DCM(972μL)中的溶液冷却至-78℃。在该温度加入DMSO(59.2μL,0.83mmol)。在-78℃搅拌30分钟以后,缓慢地加入(S)-2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-羟基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66,120.0mg,0.35mmol)在干燥的DCM(324μL)中的溶液。搅拌50分钟以后,加入$NEt_3$(293.3μL,2.08mmol)并继续搅拌过夜。在该时间中,允许混合物达到室温。完全转化以后,将反应物用水淬灭,并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:庚烷/EA)纯化,以提供标题化合物。MS(m/z):344.0[$M+H^+$]

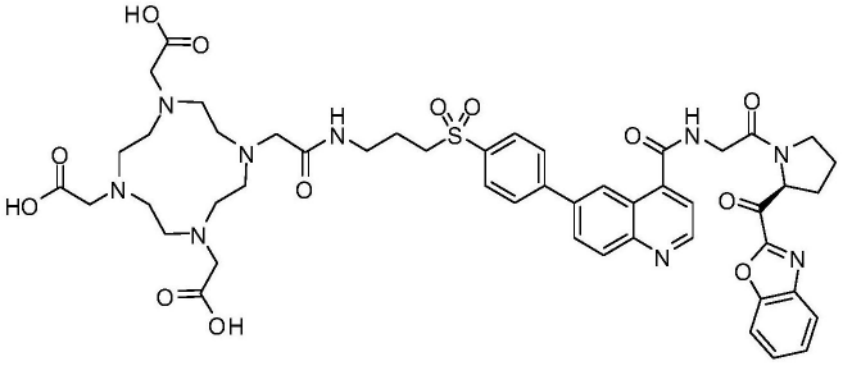
[0869] 步骤E:(S)-2-羟基-1-(吡咯烷-2-基)乙酮(68)的合成

[0870] 将(S)-2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(67,35.4mg,0.10mmol)溶解在1M的HCl在甲醇中的溶液(300.0μL)中,并在室温搅拌1h。完全转化以后,将混合物蒸发至干燥。将粗产物不经进一步纯化地使用。

[0871] 步骤F:(S)-N-(2-(2-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(3BP-4197)的合成

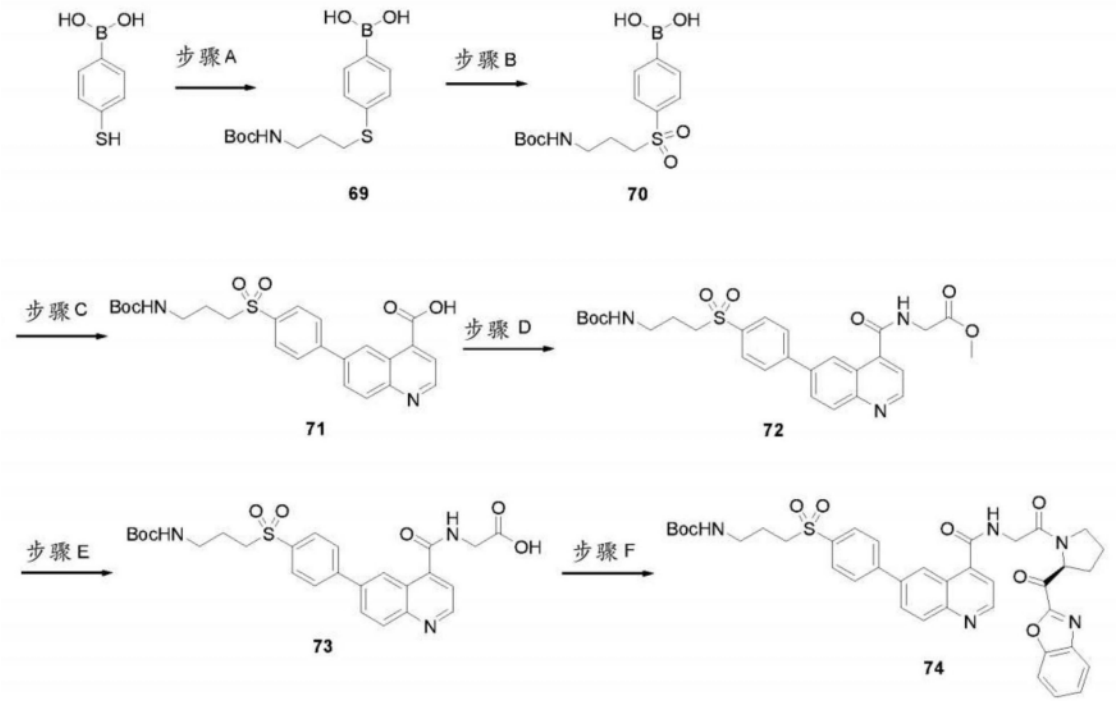
[0872] 将(S)-2-羟基-1-(吡咯烷-2-基)乙酮(68,13.3mg,0.10mmol)和2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(41,25.6mg,0.10mmol)溶解在DMF(1mL)中并冷却至0℃。在该温度,加入HATU(58.8mg,0.16mmol)并使用DIPEA将pH调至pH 6。将混合物搅拌2h并允许达到室温。完全转化以后,将混合物蒸发至干燥并通过HPLC纯化以提供标题化合物。MS(m/z):342.1[$M+H^+$]

[0873] 实施例2j:化合物3BP-3581的制备

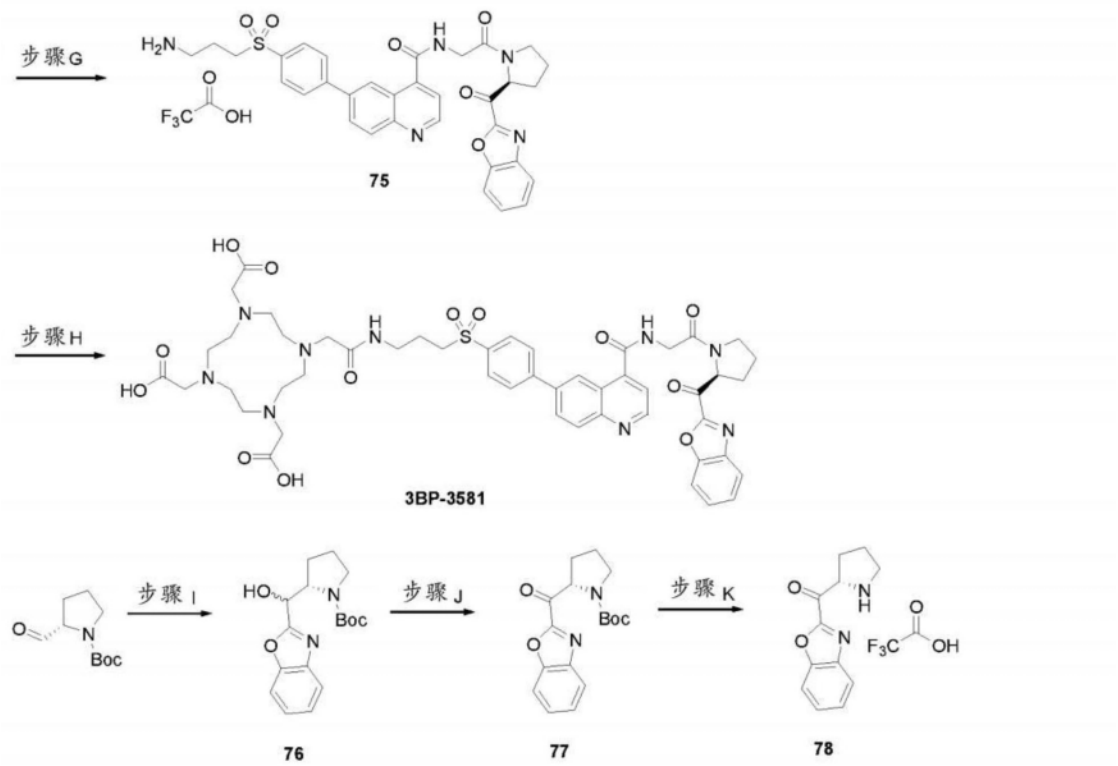
[0874] 

[0875] (S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸

[0876] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。




[0877]







[0878] 步骤A:4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基硫基)苯基硼酸(69)的合成

[0879] 向4-巯基苯基硼酸(500.0mg,3.25mmol)、碳酸铯(2.12g,6.49mmol)和碘化钠(486.7mg,3.25mmol)在乙腈(12mL)中的混合物中缓慢地加入3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯(773.2mg.3.25mmol)在乙腈(1.2mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜。完全转化以后,将混合物过滤并将滤液蒸发以产生标题化合物。MS(m/z):310.0[M-H$^+$]

[0880] 步骤B:4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基硼酸(70)的合成

[0881] 将4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基硫基)苯基硼酸(69,1.01g,3.25mmol)在甲醇(43.7mL)中的溶液加入高碘酸钠(2.08g,9.74mmol)在水(17mL)中的溶液中。将溶液在室温搅拌过夜。完全转化以后,将混合物过滤。加入高锰酸钠(0.31g,1.95mmol)并在室温继续搅拌2h。完全转化以后,蒸发甲醇并将剩余的水相用EA萃取。将合并的有机相干燥($Na_2SO_4$)并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以产生标题化合物。MS(m/z):243.3[M-Boc+$H^+$]

[0882] 步骤C:6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(71)的合成

[0883] 根据6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51)的合成,使用双(三苯基膦)二氯化钯(II)(28.7mg,0.08mmol)使4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基硼酸(70,310.4mg,0.91mmol)与6-溴喹啉-4-甲酸(190.0mg,0.75mmol)反应。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):470.9[M+$H^+$]

[0884] 步骤D:2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(72)的合成

[0885] 根据2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸酯(40)的合成,使6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(71,282.1mg,0.60mmol)与2-氨基乙酸甲酯盐酸盐(150.0mg,1.20mmol)反应以产生标题化合物。MS(m/z):542.4[M+$H^+$]

[0886] 步骤E:2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(73)的合成

[0887] 将2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(72,146.3mg,0.27mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8.4mL)中的溶液冷却至0℃并加入氢氧化锂一水合物(22.7mg,0.54mmol)的溶液。将混合物在室温搅拌4h。随后,蒸发1,4-二氧杂环己烷并将剩余的水溶液在0℃用2M HCl小心地酸化(pH 1-2)并直接用DCM(3x 5mL)萃取。将合并的有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩以提供标题化合物。MS(m/z):428.1[M-Boc+$H^+$]

[0888] 步骤F:(S)-3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基甲酸叔丁酯(74)的合成

[0889] 将(S)-苯并[d]噁唑-2-基(吡咯烷-2-基)甲酮(78,55.4mg,0.26mmol)和2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(73,123.0mg,0.23mmol)在干燥的DMF(1.2mL)中的溶液冷却至0℃。在该温度,加入HATU(115.2mg.0.30mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(90.1μL,0.70mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。完全转化以后,将混合物蒸发至干燥,重新溶解在DCM中,并用水洗涤。将有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过HPLC纯化以提供标题产物。MS(m/z):726.5[M+$H^+$]

[0890] 步骤G:(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-N-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(75)的合成

[0891] 将TFA(50.3μL,0.44mmol)加入(S)-3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基甲酸叔丁酯(74,16.0mg,0.02mmol)在DCM(260μL)中的溶液中,并将溶液在室温搅拌1h。随后,在真空中除去挥发物以提供标题化合物。MS(m/z):626.1[M+$H^+$]

[0892] 步骤H:(S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮

杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3581)的合成

[0893] 将(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-N-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(75,13.8mg,18.7μmol)、DOTA-NHS酯(25.7mg,31.8μmol)在DMSO(0.7mL)中的溶液用DIPEA中和至pH 7。将溶液在室温搅拌2h。完全转化以后,对DMSO溶液进行HPLC纯化以提供标题化合物。MS(m/z):1012.3[M+H$^+$]

[0894] 步骤I:(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(76)的合成

[0895] 将Schlenck烧瓶抽真空并用氩气通气。加入苯并噁唑(762.5mg,6.40mmol)和干燥的THF(13.3mL)并冷却至-20℃。在该温度,加入异丙基氯化镁(2.0M在乙醚中的溶液,3.84mL,7.68mmol)并在-20℃继续搅拌1h。然后,在-20℃加入(2S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1000.0mg,5.34mmol)在干燥的THF(5.0mL)中的溶液。将混合物搅拌过夜并允许达到室温。完全转化以后,将反应物通过加入饱和$NH_4Cl$水溶液(9mL)进行淬灭并搅拌1h。将混合物用EA(3x9mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($Na_2SO_4$),并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(用庚烷/EA洗脱)纯化以产生标题化合物。MS(m/z):353.6[M+H$^+$]

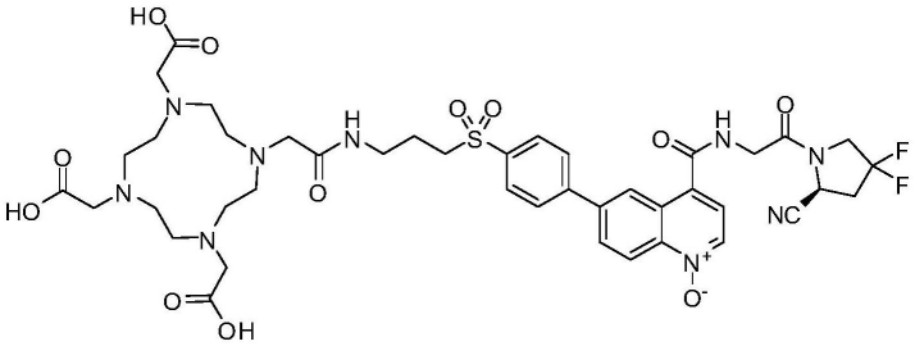
[0896] 步骤J:(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77)的合成

[0897] 将戴斯-马丁氧化剂(199.8mg,0.47mmol)加入(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-基(羟基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(76,100.0mg,0.31mmol)在$CHCl_3$(300μL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌4h。起始材料完全消耗以后,加入$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$溶液(10%/10%;3mL)并分离各相。将有机相用$Na_2S_2O_3$水溶液(25%,3mL)和盐水(3mL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$),过滤并蒸发至干燥以提供标题化合物。MS(m/z):317.1[M+H$^+$]

[0898] 步骤K:(S)-苯并[d]噁唑-2-基(吡咯烷-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐(78)的合成

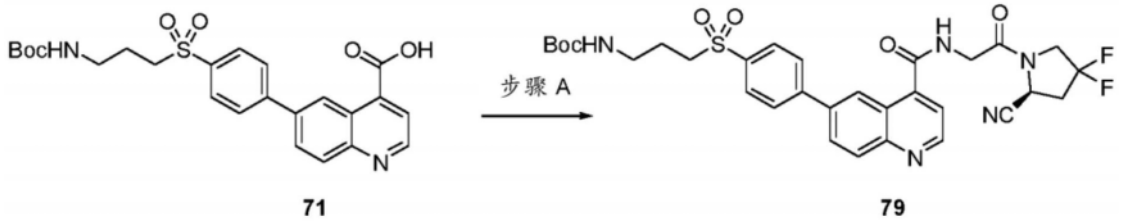
[0899] 将TFA(486.5μL,6.32mmol)逐滴加入(S)-2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77,100.0mg,0.32mmol)在DCM(630μL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1h。完全转化以后,在真空中浓缩溶液以产生标题化合物。MS(m/z):216.9[M+H$^+$]

[0900] 实施例2k:化合物3BP-3622的制备

[0901] 

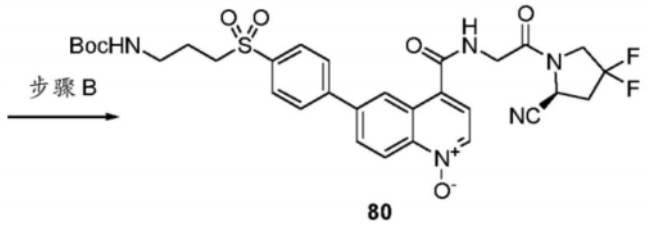
[0902] (S)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)-6-(4-(3-(2-(4,7,10-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酰氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉1-氧化物

[0903] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

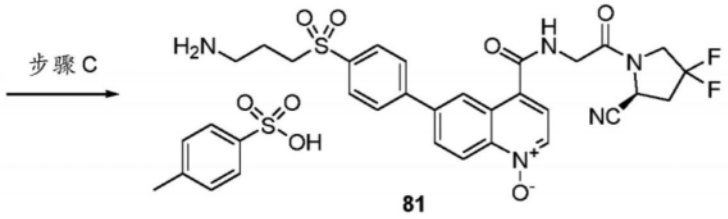



71 79

[0904]

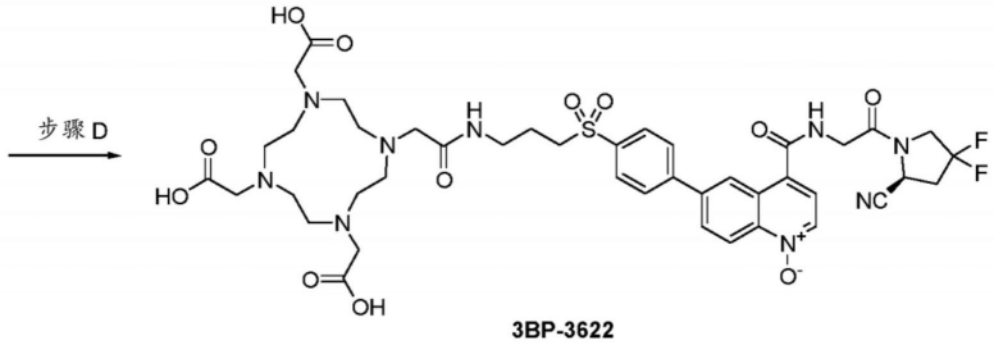



80




81

[0905]




3BP-3622

[0906] 步骤A:(S)-3-(4-(4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基甲酸叔丁酯(79)的合成

[0907] 根据(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)的合成,使6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酸(71,391.4mg,0.44mmol)与(S)-1-(2-氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(110.0mg,0.36mmol)反应。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):640.0[M-H$^+$]

[0908] 步骤B:(S)-6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物(80)的合成

[0909] 将mCPBA(20.7mg,0.12mmol)分成几份加入(S)-3-(4-(4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基甲酸叔丁酯(79,70.0mg,0.11mmol)在DCM(1.1mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物过滤并将残余物用DCM(1mL)洗涤。将滤液干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以产生标题化合物。MS(m/z):658.2[M+H$^+$]

[0910] 步骤C:(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-

基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物4-甲基苯磺酸盐(81)的合成

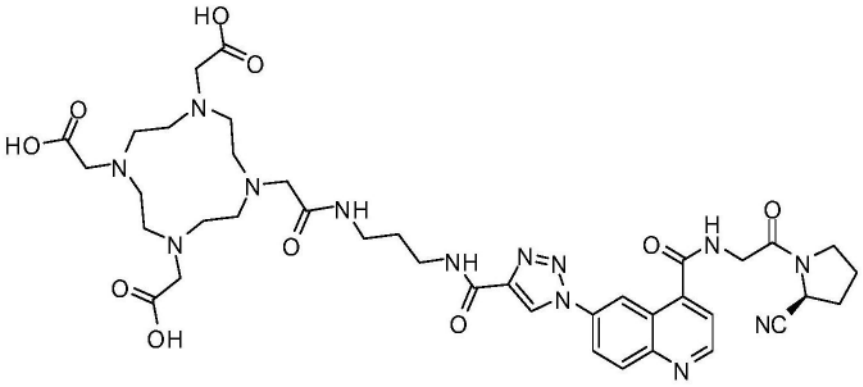
[0911] 将(S)-6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物(80,80.5mg,0.12mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(32.6mg,0.17mmol)在乙腈中的溶液在室温搅拌过夜。完全转化以后,蒸发挥发物以产生标题化合物。MS(m/z):558.0[M+H$^+$]

[0912] 步骤D:(S)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)-6-(4-(3-(2-(4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酰氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉1-氧化物(3BP-3622)的合成

[0913] 根据(S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3581)的合成,使(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物4-甲基苯磺酸盐(81,33.8mg,0.05mmol)与DOTA-NHS酯(83.1mg,0.09mmol)反应以提供标题化合物。MS(m/z):982.6[M+K$^+$]

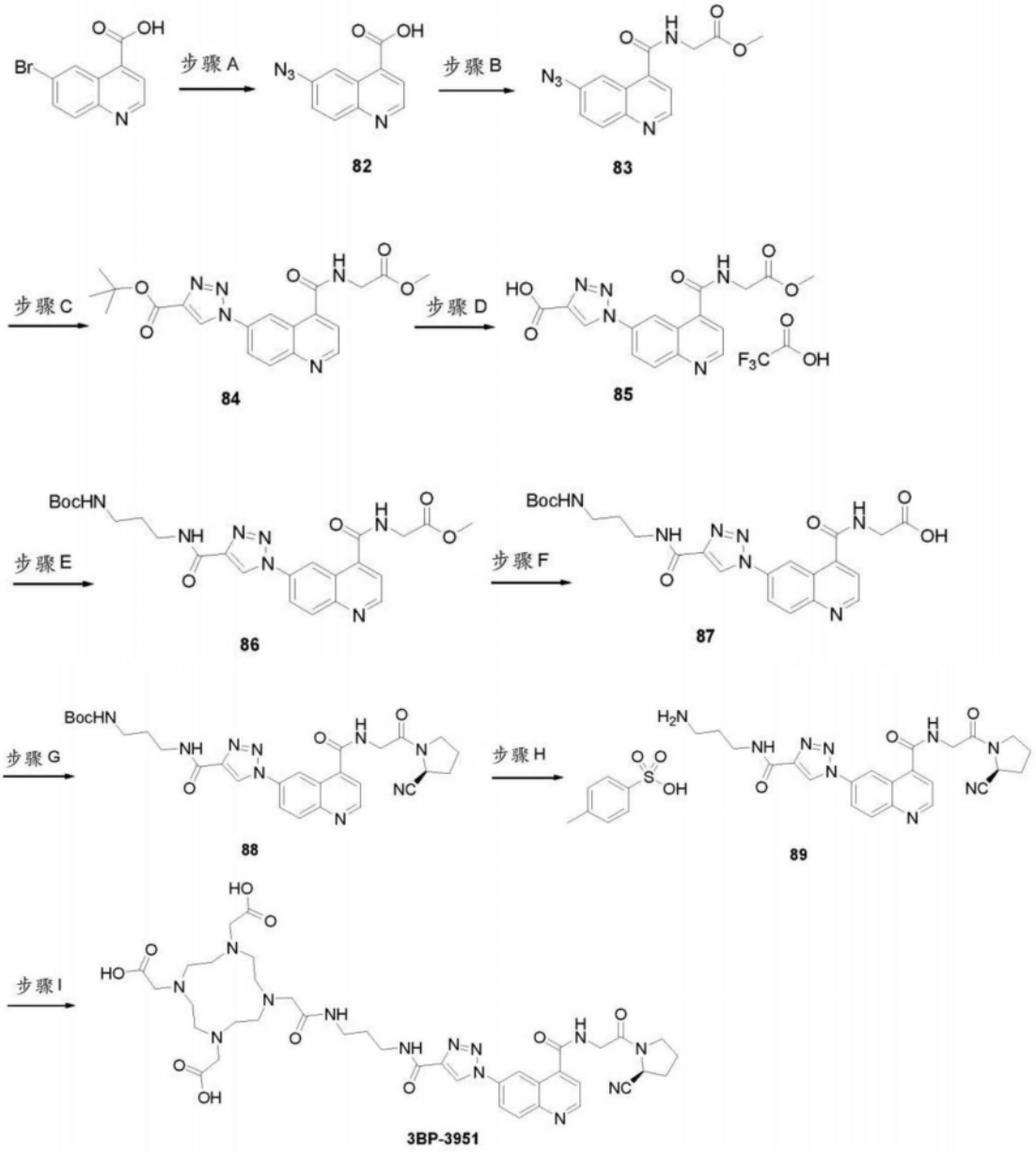
[0914] 按照与关于3BP-3622所述类似的方法,不执行氧化步骤B,制备3BP-3467。

[0915] 实施例21:化合物3BP-3951的制备

[0916] 

[0917] (S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(1-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸

[0918] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0919] 


[0920] 步骤A:6-叠氮基喹啉-4-甲酸(82)的合成

[0921] 将叠氮化钠(515.8mg,7.94mmol)和反式-N,N'-二甲基环已烷-1,2-二胺(1.25mL,7.94mmol)加入6-溴喹啉-4-甲酸(1000.0mg,3.97mmol)在乙醇/水＝7:1的混合物(52.8mL)中的溶液中。随后,加入抗坏血酸钠(1M在乙醇中的溶液,396.7μL,0.4mmol)和CuI(1M在乙醇中的溶液,396.7μL,0.4mmol),并继续在80℃搅拌15分钟。起始材料完全消耗以后,将混合物用水稀释,并用EA萃取。将合并的有机相干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩以产生标题化合物。MS(m/z):214.8[$M+H^+$]

[0922] 步骤B:2-(6-叠氮基喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(83)的合成

[0923] 根据2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸酯(40)的合成,使6-叠氮基喹啉-4-甲酸(82,832.5mg,3.89mmol)与2-氨基乙酸甲酯盐酸盐(610.0mg,4.86mmol)反应以产生标题化合物。MS(m/z):285.9[$M+H^+$]

[0924] 步骤C:1-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸叔丁酯(84)的合成

[0925] 将硫酸铜(II)五水合物(48.6mg,0.19mmol)和抗坏血酸钠(77.0mg,0.39mmol)加入丙炔酸叔丁酯(640.6μL,4.67mmol)和2-(6-叠氮基喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(83,1109.4mg,3.89mmol)在水和$^{t}$BuOH=1:1混合物(20mL)中的溶液中。将混合物在氮气气氛下搅拌。起始材料完全消耗以后,将混合物蒸发至干燥并通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):412.0[M+H$^{+}$]

[0926] 步骤D:1-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸2,2,2-三氟乙酸盐(85)的合成

[0927] 将1-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸叔丁酯(84,490.0mg,1.19mmol)溶解在干燥的DCM(5mL)中并逐滴加入TFA(1.84mL,23.82mmol)。将混合物在室温搅拌4h。起始材料完全转化以后,将混合物在真空中浓缩以产生标题化合物。MS(m/z):355.9[M+H$^{+}$]

[0928] 步骤E:2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基氨甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸甲酯(86)的合成

[0929] 将1-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸2,2,2-三氟乙酸盐(85,560.0mg,1.19mmol)和(3-氨基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(312.4μL,1.79mmol)溶解在DMF(7.95mL)中并冷却至0℃。随后,在该温度加入HATU(680.5mg,1.79mmol)和DIPEA(811.6μL,4.77mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。完全消耗以后,将混合物用DCM稀释,并用水洗涤。将有机相干燥($Na_2SO_4$)并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):512.1[M+H$^{+}$]

[0930] 步骤F:2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基氨甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(87)的合成

[0931] 根据2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(73)的合成,使1-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酯(86,457.5mg,0.89mmol)与氢氧化锂一水合物(75.1mg,1.79mmol)反应以提供标题化合物。MS(m/z):498.2[M+H$^{+}$]

[0932] 步骤G:(S)-1-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酯(88)的合成

[0933] 根据N-(2-((2S)-2-(羟基(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(42)的合成,使2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基氨甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(87,50.0mg,0.10mmol)与(2S)-吡咯烷-2-甲腈盐酸盐(20.0mg,0.15mmol)反应以提供标题化合物。MS(m/z):576.2[M+H$^{+}$]

[0934] 步骤H:(S)-1-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸3-氨基丙酯4-甲基苯磺酸盐(89)的合成

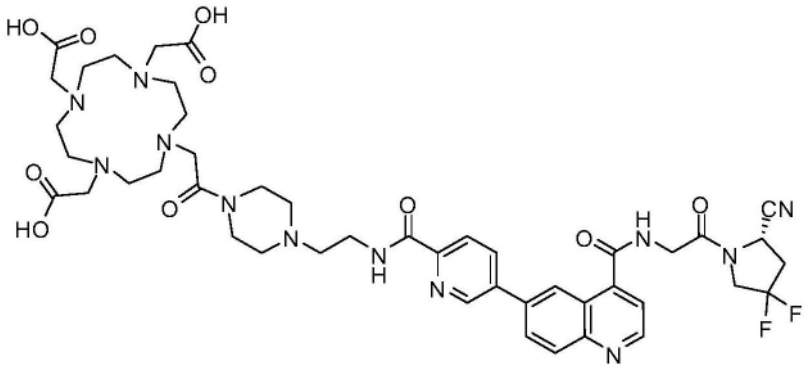
[0935] 根据(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物4-甲基苯磺酸盐(81)的合成,使(S)-1-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酯(88,48.6mg,0.08mmol)与4-甲基苯磺酸一水合物(22.5mg,0.12mmol)反应以产生标题化合物。MS(m/z):476.1[M+H$^{+}$]

[0936] 步骤K:(S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(1-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨

甲酰基)-喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3951)的合成

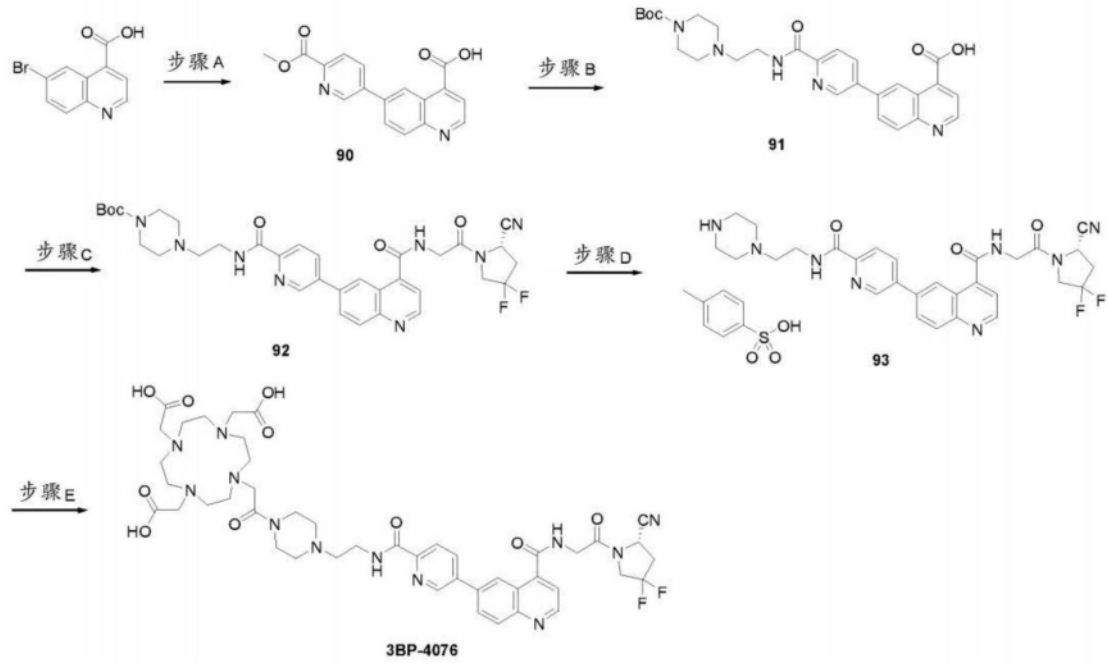
[0937] 根据(S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3581)的合成,使(S)-1-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸3-氨基丙酯4-甲基苯磺酸盐(89,55.1mg,0.09mmol)与DOTA-NHS酯(116.0mg,0.14mmol)反应以提供标题化合物。MS(m/z):1012.2[M+H$^+$]

[0938] 实施例2m:化合物3BP-4076的制备

[0939] 

[0940] (S)-2,2',2"-(10-(2-(4-(2-(5-(4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸3BP-4076

[0941] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。

[0942] 


[0943] 步骤A:6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(90)的合成

[0944] 根据6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51)的合成,使用双(三苯基膦)二氯化钯(II)(150.8mg,0.40mmol)使6-溴喹啉-4-甲酸(100mg,0.40mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶甲酸甲酯(313.1mg,1.19mmol)反应。将粗产物

不经进一步纯化地使用。MS(m/z):309.0[M+H$^+$]

[0945] 步骤B:6-(6-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(91)的合成

[0946] 将6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(20.0mg,0.065mmol)(90)、4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(113.0mg,0.65mmol)和1,2-二甲氧基乙烷(150μL)在40℃搅拌过夜。完全转化以后,将混合物蒸发至干燥并通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH-->DCM/MeOH/乙酸)纯化。MS(m/z):506.5M+H$^+$]

[0947] 步骤C:(S)-4-(2-(5-(4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(92)的合成

[0948] 根据(S)-4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(52)的合成,使6-(6-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酸(91,38.8mg,0.073mmol)与(S)-2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙铵4-甲基苯磺酸盐[J.Med.Chem.2017,60,8385.](26.5mg,0.087mmol)、HATU(36.0mg,0.095mmol)和DIPEA(49.5μL,0.291mmol)反应。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):677.7[M+H$^+$]。

[0949] 步骤D:(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(6-(2-(哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐(93)的合成

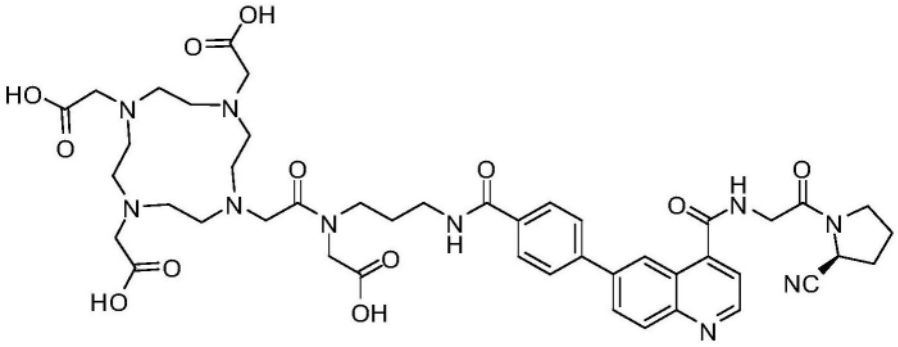
[0950] 根据(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物4-甲基苯磺酸盐(81)的合成,使(S)-4-(2-(5-(4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(23.2mg,0.034mmol)92与对甲苯磺酸一水合物(13.0mg,0.069mmol)反应。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):577.2[M+H$^+$]

[0951] 步骤E:(S)-2,2',2"-(10-(2-(4-(2-(5-(4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)吡啶酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-4076)的合成

[0952] 根据(S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3581)的合成,使(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(6-(2-(哌嗪-1-基)乙基氨甲酰基)吡啶-3-基)喹啉-4-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐(93,19.8mg,0.034mmol)与DOTA-NHS酯(47.1mg,0.058mmol)反应。将粗产物通过HPLC纯化。MS(m/z):1001.6[M+K$^+$]

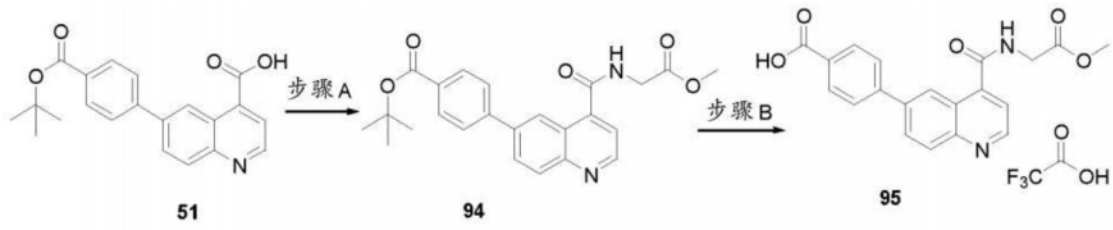
[0953] 3BP-3772的合成遵循与关于3BP-4076所述类似的程序,在步骤B中使用另一种单-Boc保护的二胺化合物,即(3-氨基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯。

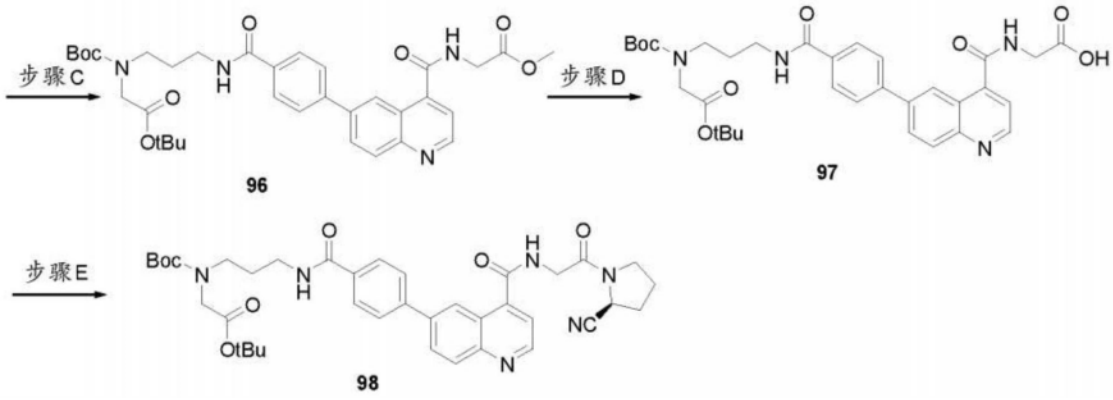
[0954] 实施例2n:化合物3BP-3954的制备

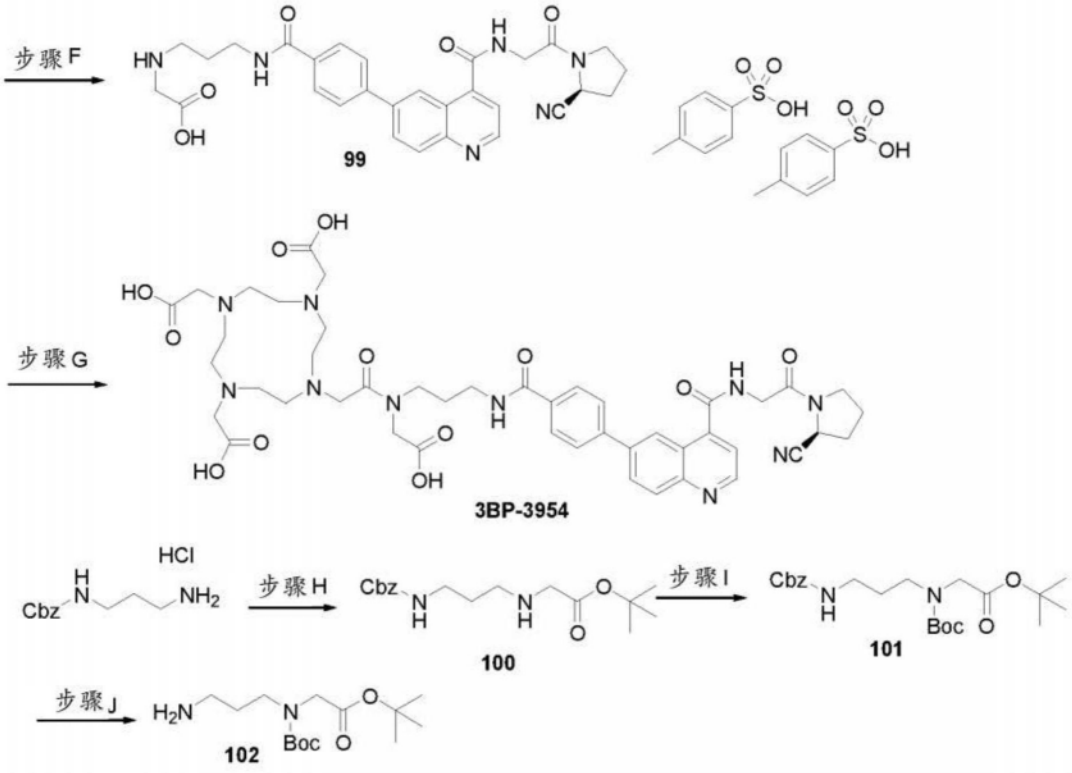
[0955] 

[0956] (S)-2,2',2"-(10-(2-((羧甲基)(3-(4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸

[0957] 在下述反应方案中描绘了标题化合物的合成。




[0958] 

[0959] 


[0960] 步骤A:4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(94)的合成

[0961] 根据2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸酯(40)的合成,使6-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)喹啉-4-甲酸(51,1987.3mg,6.07mmol)与2-氨基乙酸甲酯盐酸盐(635.0mg,5.06mmol)反应以产生标题化合物。MS(m/z):421.3[M+H$^+$]

[0962] 步骤B:4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸三氟乙酸盐(95)的合成

[0963] 将TFA(7.80mL,101.2mmol)缓慢地加入4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸叔丁酯(94,2.55g,6.07mmol)在干燥的DCM(26.4mL)中的溶液中,并将溶液在室温搅拌3h。完全转化以后,在真空中除去挥发物以提供标题化合物。MS(m/z):355.2[M+H$^+$]

[0964] 步骤C:2-(叔丁氧基羰基(3-(4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基)氨基)乙酸叔丁酯(96)的合成

[0965] 根据2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸酯(40)的合成,使4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酸三氟乙酸盐(95,340.3mg,0.93mmol)与2-((3-氨基丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)乙酸叔丁酯(102,215.5mg,0.75mmol)反应以产生标题化合物。MS(m/z):289.3[M+H$^+$]

[0966] 步骤D:2-(6-(4-(3-((2-叔丁氧基-2-氧代乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙基氨甲酰基)-苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(97)的合成

[0967] 根据2-(6-(4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基磺酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(73)的合成,使2-(叔丁氧基羰基(3-(4-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基)氨基)乙酸叔丁酯(96,421.8mg,0.67mmol)与氢氧化锂一水合物

(55.8mg,1.33mmol)反应以提供标题化合物。MS(m/z):621.3[M+H$^+$]

[0968] 步骤E:(S)-2-(叔丁氧基羰基(3-(4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基)氨基)乙酸叔丁酯(98)的合成

[0969] 根据2-(喹啉-4-甲酰氨基)乙酸酯(40)的合成,使2-(6-(4-(3-((2-叔丁氧基-2-氧代乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙基氨甲酰基)苯基)喹啉-4-甲酰氨基)乙酸(97,412.5mg,0.67mmol)与(S)-吡咯烷-2-甲腈盐酸盐(132.2mg,1.00mmol)反应以产生标题化合物。MS(m/z):699.6[M+H$^+$]

[0970] 步骤F:(S)-2-(3-(4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基氨基)乙酸双(4-甲基苯磺酸盐)(99)的合成

[0971] 根据(S)-6-(4-(3-氨基丙基磺酰基)苯基)-4-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉1-氧化物4-甲基苯磺酸盐(81)的合成,使(S)-2-(叔丁氧基羰基(3-(4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基)氨基)乙酸叔丁酯(98,36.6mg,0.052mmol)与对甲苯磺酸一水合物(13.9mg,0.073mmol)反应。将粗产物不经进一步纯化地使用。MS(m/z):543.2[M+H$^+$]

[0972] 步骤G:(S)-2,2',2"-(10-(2-((羧甲基)(3-(4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3954)的合成

[0973] 根据(S)-2,2',2"-(10-(2-(3-(4-(4-(2-(2-(苯并[d]噁唑-2-羰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯磺酰基)丙基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3BP-3581)的合成,使(S)-2-(3-(4-(4-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨甲酰基)喹啉-6-基)苯甲酰氨基)丙基氨基)乙酸双(4-甲基苯磺酸盐)(99,51.4mg,0.058mmol)与DOTA-NHS酯(47.1mg,0.058mmol)反应。将粗产物通过HPLC纯化。MS(m/z):929.4[M+H$^+$]

[0974] 步骤H:2-(3-(苄氧基羰基氨基)丙基氨基)乙酸叔丁酯(100)的合成

[0975] 将溴乙酸叔丁酯(603.4μL,4.09mmol)缓慢地加入三乙胺(556.4mL,4.09mmol)、碘化钠(678.3mg,4.09mmol)和(3-氨基-丙基)-氨基甲酸苄酯(1000.0mg,4.09mmol)在干燥的DCM(5mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。起始材料完全转化以后,加入水(5mL)。将水相用DCM(5mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶上的快速色谱法(洗脱液:DCM/MeOH)纯化以提供标题化合物。MS(m/z):323.3[M+H$^+$]

[0976] 步骤I:2-((3-(苄氧基羰基氨基)丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)乙酸叔丁酯(101)的合成

[0977] 将碳酸钠(223.4mg,106.0mmol)加入2-(3-(苄氧基羰基氨基)丙基氨基)乙酸叔丁酯(100,453.1mg,1.41mmol)在二氧杂环己烷和水的混合物(1:1,14.3mL)中的溶液中。将混合物冷却至0℃并加入$Boc_2O$(306.7mg,1.41mmol)。将混合物搅拌过夜并允许达到室温。起始材料完全转化以后,加入水直到产生澄清溶液,并将它用EA萃取。将合并的有机层干燥($Na_2SO_4$)并在真空中浓缩以提供标题化合物。MS(m/z):423.1[M+H$^+$]

[0978] 步骤J:2-((3-氨基丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)乙酸叔丁酯(102)的合成

[0979] 将活性炭载钯(10重量%负载,40mg)加入2-((3-(苄氧基羰基氨基)丙基)(叔丁氧

基羰基)氨基)乙酸叔丁酯(101,315.5mg,0.75mmol)在甲醇(3.2mL)中的溶液中。将混合物抽真空3次并用氮气通气。抽真空并用氢气在混合物中通气以后,将它在氢气气氛下搅拌过夜。完全转化以后,将混合物在Celite®垫上过滤。将滤饼小心地用甲醇冲洗。随后,将滤液在真空中浓缩以提供标题化合物。MS(m/z):289.3[M+H$^+$]

[0980] 3BP-3785的合成遵循与关于3BP-3954所述类似的程序,但是差别在于在步骤C中引入的对应的单-Boc保护的二胺为(3-氨基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0981] 3BP-3621的合成遵循与关于3BP-3785所述类似的程序,但是在步骤E中使用双氟代的氰基取代的吡咯烷。

[0982] 3BP-3631的合成遵循与关于3BP-3621所述类似的程序,其中在步骤C中使用哌嗪衍生的Boc保护的二胺。

[0983] 3BP-4201的合成遵循与关于3BP-3785所述类似的程序,差别在于在步骤E中引入的吡咯烷片段是硼酸酯而不是氰基取代的,并且Boc切割步骤用HCl进行并伴随硼酸脱保护。

[0984] 实施例3:本发明的化合物的DOTA-过渡金属络合物的制备

[0985] 从包含未络合的DOTA的相应化合物制备包含DOTA-过渡金属-络合物的化合物的一般程序

[0986] 将包含未络合的DOTA的化合物在

[0987] •0.4M乙酸钠pH=5(缓冲液A)(在Cu(II)、Zn(II)、In(III)、Lu(III)或Ga(III)络合物的情况下)或

[0988] •0.1M乙酸铵pH=8(缓冲液B)(在Eu(III)络合物的情况下)

[0989] 中的0.1mM溶液用对应的金属盐在水中的0.1mM溶液稀释,其中将化合物与金属的摩尔比调至1:3。将溶液

[0990] •在50℃搅拌20分钟(在本文中也被称作条件A)(在In(III)、Lu(III)、Ga(III)、Zn(II)或Cu(II)络合物的情况下)或

[0991] •在室温搅拌过夜(在本文中也被称作条件B)(在Eu(III)络合物的情况下)。

[0992] 然后将溶液应用于

[0993] •HPLC纯化(在本文中也被称作纯化A)或

[0994] •固相萃取(在本文中也被称作纯化B)。

[0995] 在固相萃取的情况下,将250mg Varian Bondesil-ENV置于15ml聚苯乙烯注射器中,用甲醇(1x5ml)和水(2x5ml)预洗涤。然后将反应溶液应用到柱上。此后用水(2x5ml除去多余的盐)、5ml的50%ACN水溶液作为第一级分进行洗脱,并且接下来的每个级分用5ml的50%ACN水溶液(含有0.1%TFA)进行洗脱。

[0996] 在任一种情况下(HPLC纯化或固相萃取),将含有纯产物的级分合并并冷冻干燥。

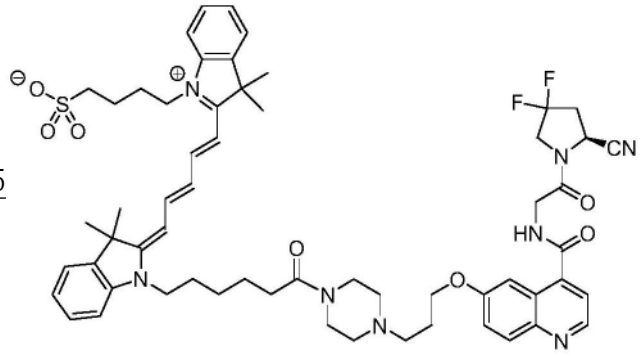
[0997] 实施例4:FACS结合测定

[0998] 为了确定根据本发明的化合物与表达FAP的细胞的结合,建立了竞争性的FACS结合测定。

[0999] 将表达FAP的人WI-38成纤维细胞(ECACC 90020107)在包含15%胎牛血清(FBS)、2mM L-谷氨酰胺和1%非必需氨基酸的EMEM(Eagle氏最低基础培养基)中培养。将细胞用Accutase(Biolegend,#BLD-423201)脱离并在FACS缓冲液(包括1%FBS的PBS,Sigma-

Aldrich,目录号D8537)中洗涤。将细胞在FACS缓冲液中稀释至100.000个细胞/ml的终浓度,并将200μl细胞悬浮液转移至u-形非结合96-孔平板(Greiner)。将细胞在冰冷的FACS缓冲液中洗涤,并在有递增浓度的试验化合物存在下与3nM的已知FAP抑制剂(3BP-2935,结构见下文)的Cy5标记衍生物一起在4℃温育1小时。

[1000] 3BP-2935



[1001] 将细胞用FACS缓冲液(见上文)洗涤两次并重新悬浮于200μlFACS缓冲液中。在Attune NxT流式细胞计(Thermo Fisher Scientific)中分析细胞。通过Attune NxT软件计算中值荧光强度(Cy5通道)并相对于试验化合物浓度绘图。使用ActivityBase软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。所选化合物的该测定的结果如表6所示。

[1002] 实施例5:FAP蛋白酶活性测定(人)

[1003] 为了确定抑制活性,建立了基于FRET的FAP蛋白酶活性测定。

[1004] 将重组人FAP(R&D Systems,#3715-SE)在测定缓冲液(50mM Tris,1M NaCl,1mg/mL BSA,pH 7.5)中稀释至3.6nM的浓度。将25μl的FAP溶液与25μl的试验化合物的3倍系列稀释液混合并在白色96-孔ProxiPlate(Perkin Elmer)中温育5分钟。使用FRET-肽HiLyteFluor™488-VS(D-)P SQG K(QXL®520)-NH2作为特异性FAP底物(Bainbridge,等人,Sci Rep,2017,7:12524)。添加25μL的在测定缓冲液中稀释的30μM底物溶液。将所有溶液在使用前在37℃平衡。在SPECTRAmax M5平板读数器(Molecular Devices)中以动力学模式在37℃测量底物切割和荧光增加(在485nm激发和在538nm发射)5分钟。通过SoftMax Pro软件计算RFU/秒并相对于试验化合物浓度绘图。使用ActivityBase软件(IDBS)进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。所选化合物的该测定的结果如表6所示。

[1005] 实施例6:表面等离子体共振测定

[1006] 使用Biacore™ T200 SPR系统(Cytiva,前身为GE Healthcare)进行表面等离子体共振研究。简而言之,将偏振光射向金标记的传感器表面,并检测最小强度反射光。反射光的角度随着分子结合和解离而变化。金标记的传感器表面载有带有FAP靶蛋白的FAP抗体,因此抗体结合不会发生在FAP的底物结合位点。使试验化合物与负载的表面接触,并在传感图中记录与FAP配体的实时相互作用曲线。实时测量结合相互作用的缔合和解离,从而能够计算缔合和解离速率常数以及相应的亲和常数。重要的是,由于运行缓冲液和样品缓冲液的折射率差异、以及试验化合物与流动池表面的非特异性结合,会产生背景应答。在没有固定化的FAP存在下,通过在涂有相同密度捕获抗体的对照流动池上运行样品来测量并减去该背景。此外,还对结合数据进行基线漂移校正,所述漂移由捕获的FAP从固定化的抗体的缓慢解离引起。通过将运行缓冲液注入流动池(其中抗体和FAP固定化至传感器表面)来测量这种漂移。

[1007] 使用Biacore™ CM5传感器芯片。将人抗-FAP抗体(MAB3715,R&D Systems)在10mM乙酸盐缓冲液pH 4.5中稀释至50μg/mL的终浓度。将150μL等分试样转移进塑料管形瓶中,并放入Biacore™ T200仪器的样品架中。将胺偶联试剂盒试剂溶液转移进塑料管形瓶中并放入样品架中:90μL的0.4M 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)和90μL的0.1M N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)。将1M乙醇胺-HCl(pH 8.5)的130μL等分试样转移进塑料管形瓶中并放入样品架中。Biacore™液体系统设置如下:将含有蒸馏水(1L)、运行缓冲液(500mL)的单独瓶子以及用于废物的空瓶子放置在缓冲液托盘上。使用预装的固定化程序,固定化水平为7000RU。在25℃进行固定化。如表4中所述进行抗-FAP抗体的固定化程序。

[1008] 表4:在CM5传感器芯片上使用的抗-FAP抗体的固定化方案.

[1009]

| 步骤 | 注射的溶液 | 接触时间 | 流速 |
|---|---|---|---|
| 表面调理 | 50 mM NaOH | 300 s | 10 μL/min |
| 表面活化 | EDC/NHS | 420 s | 10 μL/min |
| 洗涤 | 乙醇胺 | 90 s | 10 μL/min |
| 配体结合 | 在乙酸盐缓冲液中稀释的人/小鼠抗体 | 420 s | 10 μL/min |
| 洗涤 | 运行缓冲液 | 40 s | 10 μL/min |
| 反应性的、非配体结合的表面的灭活 | 1 M 乙醇胺 | 420 s | 10 μL/min |
| 洗涤 | 运行缓冲液 | 30 s | 10 μL/min |

[1010] 将人重组FAP在运行缓冲液中稀释至20μg/mL的终浓度。将人FAP-工作溶液的100μL等分试样转移进塑料管形瓶中并放入样品架中。通过将每种化合物溶解在DMSO中,制备0.5mM化合物储备溶液。对于每种试验化合物,将化合物储备溶液在运行缓冲液(HBST)中稀释至500nM,并用HBST-DMSO缓冲液(0.1% DMSO)进一步稀释。在25℃以SCK模式进行二元络合物的SPR结合分析。表5描述了捕获和评估结合动力学的方案。在3次SCK测量之后,通过在流动池注入运行缓冲液来评估基线漂移,其中抗体和FAP固定化至传感器表面。

[1011] 表5:用于评估结合动力学的方案.

[1012]

| 步骤 | 注射的溶液 | 接触时间 | 流速 |
|---|---|---|---|
| 启动周期作为三次运行:<br>洗涤和表面再生 | HBST-DMSO 缓冲液<br>10 mM 甘氨酸, pH 2 | 60 s<br>5 s | 30 μL/min |
| 结合靶蛋白 FAP (捕获) | 20 μg/mL rhFAP 或<br>4 μg/mL rmFAP | 600 s | 5 μL/min |
| 洗涤(未结合的 FAP 的除去) | HBST-DMSO-缓冲液 | 2700 s | 30 μL/min |
| 1. 试验化合物的结合动力学 | 稀释编号 5 (0.19 nM) | 120 s | 30 μL/min |
| 2. 试验化合物的结合动力学 | 稀释编号 4 (0.78 nM) | 120 s | 30 μL/min |
| 3. 试验化合物的结合动力学 | 稀释编号 3 (3.125 nM) | 120 s | 30 μL/min |
| 4. 试验化合物的结合动力学 | 稀释编号 2 (12.5 nM) | 120 s | 30 μL/min |
| 5. 试验化合物的结合动力学 | 稀释编号 1 (50 nM) | 120 s | 30 μL/min |
| 解离周期 | HBST-DMSO 缓冲液 | 1800 s | 30 μL/min |
| 再生 | 10 mM 甘氨酸, pH 2 | 7 s | 30 μL/min |

[1013] 对于每种试验化合物,使用Biacore™ T200控制软件将共振单位(RU)形式的SPR原始数据绘制为传感图。从试验化合物传感图的信号减去空白传感图的信号(空白校正)。通过减去不含试验化合物(仅运行缓冲液)的SCK运行的传感图,对空白校正的传感图进行基线漂移校正。使用来自Biacore™ T200评价软件的1:1Langmuir结合模型,从空白归一化的SPR数据计算结合速率($k_{on}$)、解离速率($k_{off}$)、解离常数($K_D$)和$t_{1/2}$。将原始数据和拟合结果作为文本文件输入到IDBS中。在IDBS excel模板中计算$pK_D$值(解离常数的负十进制对数)。

[1014] 所选化合物的该测定的结果如表6所示。

[1015] 实施例7:FAP蛋白酶活性测定(小鼠)

[1016] 为了确定抑制活性,建立了基于FRET的FAP蛋白酶活性测定。

[1017] 将重组小鼠FAP(R&D Systems,#8647-SE)在测定缓冲液(50mM Tris,1M NaCl,1mg/mL BSA,pH 7.5)中稀释至3.6nM的浓度。将25μl的FAP溶液与25μl的试验化合物的3倍系列稀释液混合,并在白色96-孔ProxiPlate(Perkin Elmer)中温育5分钟。使用FRET-肽HiLyteFluor™488-VS(D-)P SQG K(QXL® 520)-NH2作为特异性FAP底物(Bainbridge,等人,Sci Rep,2017,7:12524)。添加25μL的在测定缓冲液中稀释的30μM底物溶液。将所有溶液在使用前在37℃平衡。在SPECTRAmax M5平板读数器中以动力学模式在37℃测量底物切割和荧光增加(在485nm激发和在538nm发射)5分钟。通过SoftMax Pro软件计算RFU/秒并相对于试验化合物浓度绘图。使用ActivityBase软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。所选化合物的该测定的结果如表6所示。

[1018] 实施例8:PREP和DPP4蛋白酶活性测定

[1019] 为了试验FAP结合化合物对PREP和DPP4的选择性,类似于上述FAP活性测定(实施例5)进行蛋白酶活性测定,但有以下例外。

[1020] 使用重组人PREP(R&D Systems,#4308-SE)测量PREP活性。使用FACS缓冲液(包括1%FBS的PBS,Sigma-Aldrich,目录号D8537)进行PREP活性测定。使用50μM Z-GP-AMC(Bachem,#4002518)作为底物。在DPP测定缓冲液(25mM Tris,pH 8.0)中进行DPP4活性测定。重组人DPP4购自R&D Systems(#9168-SE)。使用20μM的GP-AMC(Santa Cruz Biotechnology,#115035-46-6)作为底物。

[1021] 在SPECTRAmax M5平板读数器中以动力学模式在37℃测量切割之后AMC的荧光(在380nm激发和在460nm发射)5分钟。通过SoftMax Pro软件计算RFU/秒并相对于试验化合物浓度绘图。使用ActivityBase软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。所选化合物的该测定的结果如下表6所示。

[1022]

表 6. 化合物 ID、结构、精确质量(计算的[M+H])、精确质量(实测的[M+H])、pIC50 (FACS)、pIC50 (活性)、pKD (Biacore)、HL (Biacore) pIC50 (mFAP)、pIC50 (DPP4)和 pIC50(PREP)

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-2762  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 309.135 | 309.135 | 7.8 | 8.1 | 8.5 | 1.6 | 8.2 | <6 | 6.2 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-2929  | | | | | | | | |

[1023]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 873.400 | 873.410 | 8.9 | 9 | >10.5 | 85 | 8.8 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3126  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 499.118 | 499.126 | 8.8 | 9.2 | 10.1 | 29 | 9 | 6.1 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3127 | | | | | | | | |

[1024]

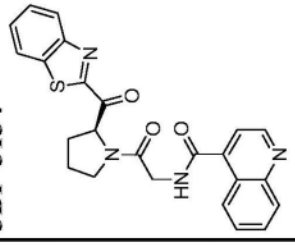
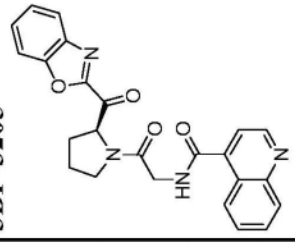


| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 499.118 | 499.128 | 8.7 | 9.1 | 10.1 | 29.5 | 8.9 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3128 | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 463.13 | 463.146 | 8.2 | 8.8 | 9.2 | 4 | n.d. | <6 | 6.1 |

[1025]

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-3132  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 463.137 | 463.146 | 8.4 | 9 | 9.4 | 2.5 | n.d. | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3133  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 463.137 | 463.145 | 8.2 | 8.7 | 9.3 | 5.7 | n.d. | <6 | <6 |

[1026]

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-3134  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 445.127 | 445.132 | 7.2 | 7.4 | 8.4 | 0.3 | n.d. | <6 | 7.8 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3205  | | | | | | | | |

[1027]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 429.149 | 429.159 | 8.2 | 8.8 | 9.3 | 3.7 | 8.7 | <6 | 9 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3206  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 395.111 | 395.119 | 7 | 7.3 | 7.9 | 0.3 | n.d. | <6 | 7.6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3207  | | | | | | | | |

[1028]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 393.161 | 393.169 | <6 | 6.5 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3208  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 379.134 | 379.141 | 7.9 | 8.2 | 8.6 | 0.6 | n.d. | <6 | 9.2 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3232  | | | | | | | | |

[1029]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 345.109 | 345.117 | 8.4 | 8.8 | 9.5 | 10.4 | 8.6 | <6 | 6.4 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3233  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 499.118 | 499.128 | 9 | 9.2 | >10.5 | 130 | 9.1 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3234  | | | | | | | | |

[1030]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 499.128 | 429.158 | 8.5 | 8.8 | n.d. | n.d. | n.d. | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3235 |  | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 463.137 | 463.144 | 8.4 | 9.2 | 9.8 | 12 | n.d. | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3236 | | | | | | | | |

[1031]



| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 499.118 | 499.129 | 8.5 | 9.1 | 10 | 37 | n.d. | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3293  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 429.149 | 429.157 | 8.6 | 8.8 | n.d. | n.d. | n.d. | <6 | <6 |

[1032]

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-3294  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 429.149 | 429.157 | 8.4 | 8.7 | n.d. | n.d. | n.d. | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3295  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |

[1033]

| 429.149 | 429.157 | 8.6 | 8.8 | 9.7 | 11 | n.d. | <6 | <6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3376  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 379.145 | 379.152 | 6.7 | 7.2 | n.d. | n.d. | 7.1 | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3412  | | | | | | | | |
| 精确质量 | 精确质量 | pIC50 | pIC50 | pKD | HL [min] | pIC50 (小鼠 | pIC50 | pIC50 |

[1034]

| (计算) | (实测) | (FACS) | (活性) | (Biacore) | (Biacore) | FAP) | (DPP4) | (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 993.421 | 993.429 | 7.9 | 8.6 | 8.6 | 57 | 8.3 | <6 | 6.7 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3467  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 928.341 | 928.351 | 9.2 | 9.1 | >10.5 | >150 | 9 | 6.7 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3468  | | | | | | | | |

[1035]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 492.137 [M]/2 | 492.148 [M]/2 | 8.7 | 9.2 | 10.5 | 69 | 9 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3469 |  | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 1045.318 | 1045.323 | 8.7 | 9.3 | 10.2 | 35.5 | 9.1 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |

[1036]

| 3BP-3515  | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 325.123 | 325.131 | 7.1 | 7.6 | n.d. | n.d. | 7.5 | <6 | 6.3 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3577  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 603.267 | 603.277 | 8.6 | 9 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |

[1037]

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-3578 | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 619.262 | 619.269 | 8 | 8.6 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3579 | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |

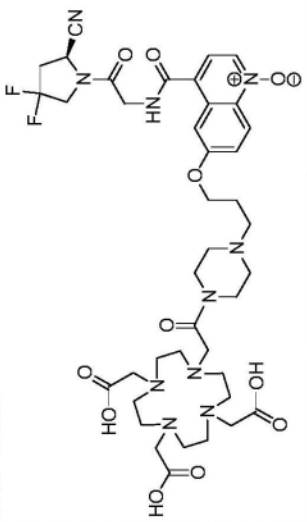
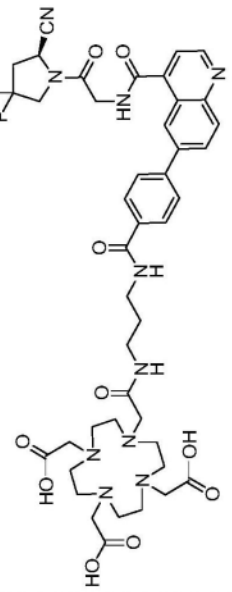
[1038]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 603.267 | 603.284 | 8 | 8.6 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3580 |  | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 587.273 | 587.280 | 8.4 | 8.8 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3581 |  | | | | | | | |

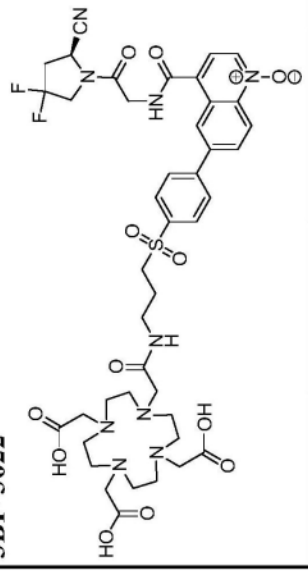
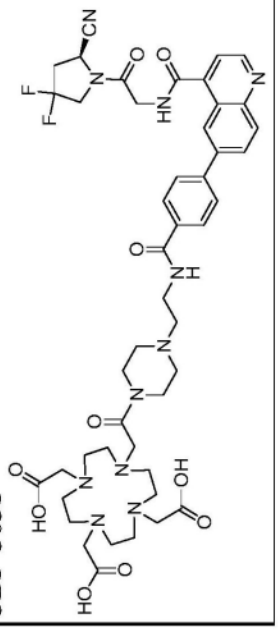
[1039]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1012.381 | 1012.388 | 8.8 | 8.9 | >10.5 | 120 | 8.6 | 6.4 | 8.2 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3582 |  | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 991.425 | 991.432 | 8.6 | 8.8 | 10.3 | 73.5 | 8.7 | <6 | 8.2 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |

[1040]

| 3BP-3611  | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 889.395 | 889.403 | 8.5 | 9 | 9.8 | 19 | 8.8 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3621  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |

[1041]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 907.385 | 907.398 | 8.9 | 9.2 | >10.5 | >150 | 9.2 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3622 |  | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 944.336 | 944.343 | 8.8 | 9.2 | >10.5 | >150 | 9.1 | 7 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3631 |  | | | | | | | |

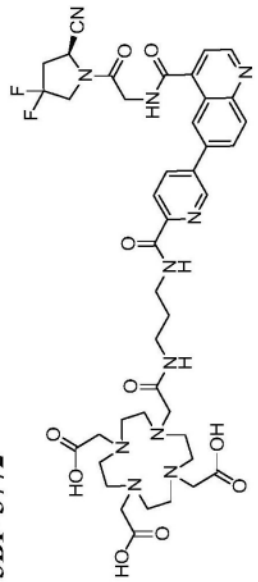
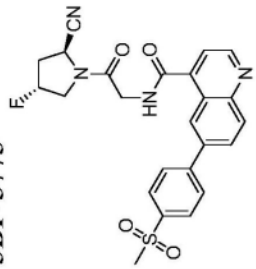
[1042]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 962.427 | 962.434 | 8.7 | 9.1 | >10.5 | >150 | 8.9 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3632  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 436.192 | 436.199 | 7.8 | 8.4 | 8.6 | 0.4 | 8.4 | <6 | 8.9 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |

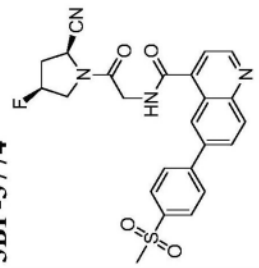
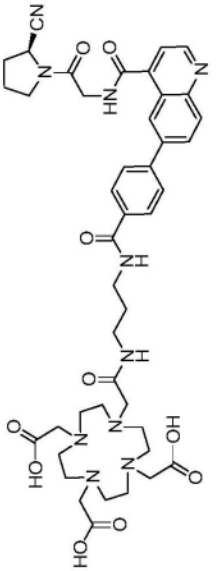
[1043]

| 3BP-3663 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 1023.298 | 1023.301 | 8.6 | 9.3 | n.d. | n.d. | 9.1 | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3707 | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |

[1044]

| 394.145 | 394.153 | 6.6 | 7.1 | n.d. | n.d. | 6.9 | n.d. | 8.9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3772 |  | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 908.380 | 908.387 | 8.8 | 9.1 | >10.5 | >150 | 8.8 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3773 |  | | | | | | | |
| 精确质量 | 精确质量 | pIC50 | pIC50 | pKD | HL [min] | pIC50 (小鼠 | pIC50 | pIC50 |

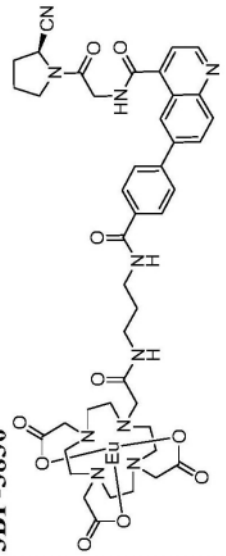
[1045]

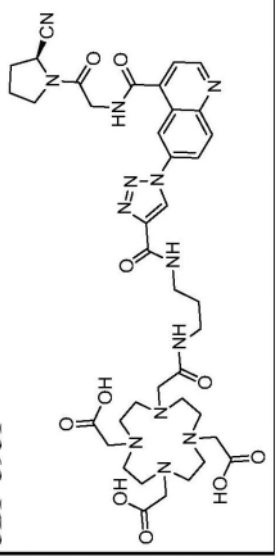
| (计算) | (实测) | (FACS) | (活性) | (Biacore) | FAP) | (DPP4) | (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 481.128 | 481.136 | 7.3 | 8.5 | n.d. | 8 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | |
| 3BP-3774  | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 481.128 | 481.136 | 8.8 | 9.2 | n.d. | n.d. | 9.2 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3785  | | | | | | | | |

[1046]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 871.403 | 871.409 | 8.7 | 9 | 10.2 | >150 | 9 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3828  | | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 499.118 | 499.125 | 8.5 | 9.3 | n.d. | n.d. | 9 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3829  | | | | | | | | |

[1047]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1057.282 | 1057.293 | 8.9 | 9.4 | >10.5 | >150 | 8.9 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3830  | | | | | | | | |

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1021.301 | 1021.312 | 8.5 | 9.3 | 10 | 64 | 8.7 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3951  | | | | | | | | |

[1048]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 862.389 | 862.402 | 8.4 | 9.1 | 10 | 95 | 9.1 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3952  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 513.134 | 513.146 | 8.7 | 9.3 | n.d. | n.d. | 8.8 | 6.1 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3953  | | | | | | | | |

[1049]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 477.153 | 477.165 | 7.9 | 9.2 | n.d. | n.d. | 8.9 | <6 | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-3954  | | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | |
| 929.409 | 929.417 | 8.4 | 8.9 | >10.5 | >150 | 8.9 | <6 | <6 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4025  | | | | | | | | |

[1050]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 513.134 | 513.148 | 8.7 | 9.3 | n.d. | n.d. | 8.7 | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4026 |  | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 513.134 | 513.148 | 8.9 | 9.3 | n.d. | n.d. | 8.8 | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |

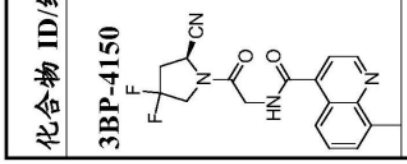
[1051]

| 3BP-4076  | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 963.422 | 963.428 | 8.9 | 9.2 | >10.5 | >150 | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4081  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 328.140 | 328.152 | 8.5 | 8.9 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |

[1052]

| 3BP-4084  | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 529.129 | 529.142 | 8.7 | 9.3 | >10.5 | >150 | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4085  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 375.120 | 375.132 | 7.7 | 8.2 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |

[1053]

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-4150  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 359.125 | 359.133 | 7.6 | 7.9 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4151  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |

[1054]

| 389.136 | 389.144 | 7.7 | 8.5 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | | |
| 3BP-4152  | | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) | |
| 415.151 | 415.160 | 7.8 | 8.5 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | | |
| 3BP-4197  | | | | | | | | | |
| 精确质量 | 精确质量 | pIC50 | pIC50 | pKD | HL [min] | pIC50 (小鼠 | pIC50 | pIC50 | |

[1055]

| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 342.139 | 342.150 | 8 | 8.5 | 9 | 3.1 | 8.2 | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4199  | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 493.198 | 493.209 | 7.7 | 8.2 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4200 | | | | | | | | |

[1056]



| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 886.432 | 886.454 | 9 | 8.9 | >10.5 | >150 | 8.6 | n.d. | n.d. |

| 化合物 ID/结构 | 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-4201  | 872.404 [M+H-$H_2O$] | 872.427 [M+H-$H_2O$] | 8.8 | 8.8 | >10.5 | >150 | 8.5 | <6 | 8.2 |

[1057]

| 化合物 ID/结构 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3BP-4663 | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 1046.467 | 1046.490 | 8.4 | 8.8 | >10.5 | >150 | 8.9 | <6 | 8.4 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4664 | | | | | | | | |

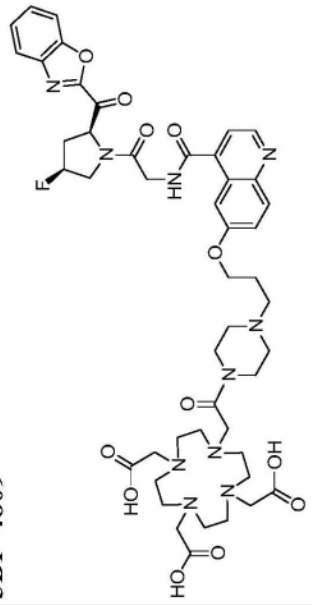
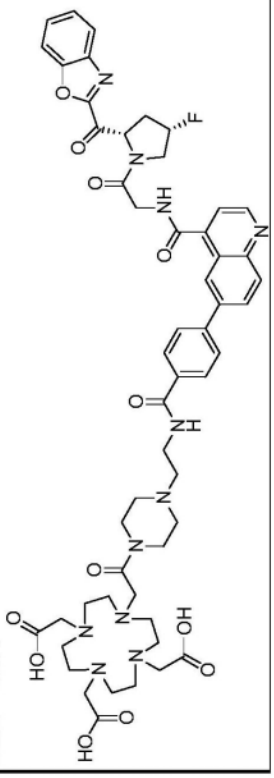
[1058]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1046.467 | 1046.503 | 8.3 | 8.7 | 9.7 | 79 | 8.6 | <6 | 7.8 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4665 |  | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 1046.467 | 1046.495 | 7.8 | 8.4 | 9.0 | 8.7 | 8.1 | <6 | 8.2 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4694 | | | | | | | | |

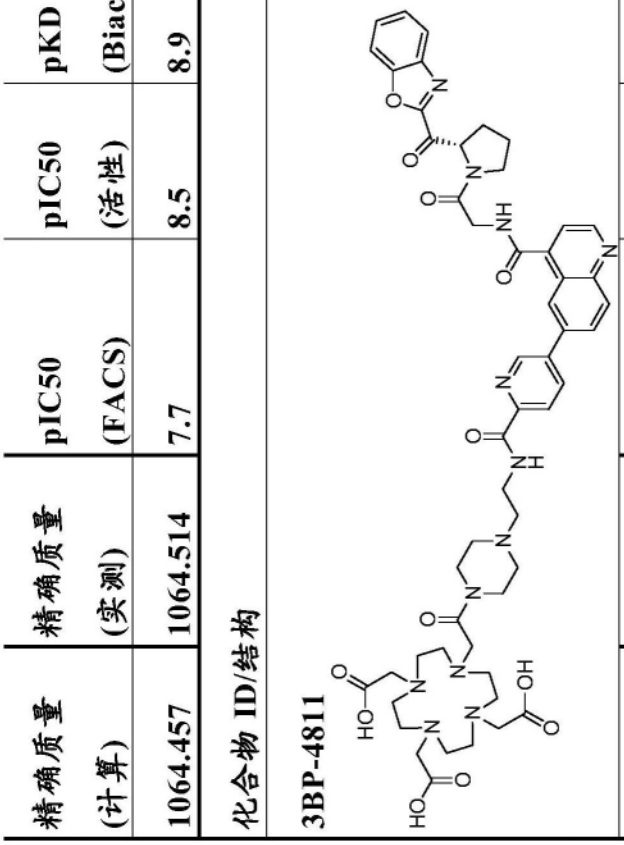
[1059]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 1046.467 | 1046.488 | 8.4 | 8.7 | >10.5 | >150 | 8.8 | <6 | 8.7 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4808 | | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |

[1060]

| 957.440 | 957.496 | 8.6 | 8.9 | >10.5 | >150 | 8.5 | <6 | 8.6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4809 |  | | | | | | | |
| 精确质量 (计算) | 精确质量 (实测) | pIC50 (FACS) | pIC50 (活性) | pKD (Biacore) | HL [min] (Biacore) | pIC50 (小鼠 FAP) | pIC50 (DPP4) | pIC50 (PREP) |
| 975.431 | 975.433 | 8.6 | 9 | >10.5 | >150 | 8.5 | <6 | 7.8 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4810 |  | | | | | | | |

[1061]

| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50(FACS) | pIC50(活性) | pKD(Biacore) | HL [min](Biacore) | pIC50(小鼠FAP) | pIC50(DPP4) | pIC50(PREP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1064.457 | 1064.514 | 7.7 | 8.5 | 8.9 | 5 | 7.9 | <6 | 7.3 |
| 化合物 ID/结构 | | | | | | | | |
| 3BP-4811  | | | | | | | | |
| 精确质量(计算) | 精确质量(实测) | pIC50(FACS) | pIC50(活性) | pKD(Biacore) | HL [min](Biacore) | pIC50(小鼠FAP) | pIC50(DPP4) | pIC50(PREP) |
| 1047.462 | 1047.521 | 7.5 | 8.4 | 8.7 | 4.1 | 7.8 | <6 | 7.9 |

[1062] 实施例9:血浆稳定性测定

[1063] 为了确定本发明的选定化合物在人和小鼠血浆中的稳定性,进行了血浆稳定性测

定。这样的血浆稳定性测定测量血浆中本发明的化合物的降解。这是化合物的一个重要特征,因为除了在血浆中快速降解的前药之外的化合物通常表现出差的体内效力。结果表明,那些化合物在人和小鼠血浆中高度稳定。所述稳定性对于根据本发明的这些化合物的诊断、治疗和治疗诊断用途而言是足够的。

[1064] 通过将1μL的0.5mM化合物在DMSO中储备溶液掺入50μl血浆等分试样(都含有柠檬酸钠3.8%)来制备血浆稳定性样品。在涡旋以后,将样品在Thermomixer中在37℃温育4或6小时。温育以后,将样品储存在冰上直至进一步处理。一式两份制备所有样品。

[1065] 将合适的内部标准品加入每个样品(1μL的0.5mM在DMSO中的储备溶液)中。根据表7中所示的化合物条件,使用两种不同的方法进行蛋白沉淀。

[1066] A)加入250μL的含有1%三氟乙酸的乙腈。在室温温育30分钟以后,通过离心分离沉淀物,并将150μL上清液用150μL的1%甲酸水溶液稀释。

[1067] B)添加150μL的含有78%0.1M硫酸锌和22%乙腈的硫酸锌沉淀剂。在室温温育30分钟以后,通过离心分离沉淀物。如果化合物含有游离DOTA部分,则向100μL上清液中添加10μL的1%甲酸,并随后在60℃进一步温育10分钟以完成锌螯合物的形成。

[1068] 在与Agilent 6530Q-TOF质谱仪联用的Agilent 1290UHPLC系统上对洁净样品溶液中的分析物进行测定。在Phenomenex BioZen XB-C18 HPLC柱(50x 2mm,1.7μm颗粒尺寸)上进行色谱分离,使用0.1%甲酸水溶液作为洗脱液A和乙腈作为洗脱液B的混合物进行梯度洗脱(在7分钟内2% B至41%,800μL/min,40℃)。通过以2次/秒的采样速率扫描m/z 50至3000的质量范围,以阳离子ESI模式进行质谱检测。

[1069] 从质谱原始数据中,提取化合物和内部标准品的双电荷或三电荷单同位素信号的离子电流。

[1070] 使用积分分析物信号通过外部基质校准和内部标准品进行定量。

[1071] 此外,通过在用特定量的化合物处理以后掺入仅含有内部标准品的纯血浆样品来确定回收率。

[1072] 通过分析在最高校准样品以后的空白样品(20%乙腈)来评价残留。

[1073] 对根据本发明的选定化合物进行的该测定的结果给出在下表7中。将结果表示为“在4小时或6小时以后剩余的完整化合物百分比”,并表示从实验开始时的材料量,在实验结束时通过LC-MS定量将所述百分比检测为未改变的材料。由于所有化合物在至少4小时以后都保持超过50%完整性,因此它们被认为对于诊断和治疗用途来说足够稳定。

[1074] 表7:血浆稳定性测定的结果

[1075]

| 化合物 | 蛋白沉淀方法 | 在温育以后剩余的完整化合物百分比 | |
|---|---|---|---|
| | | 人血浆 | 小鼠血浆 |
| 3BP-3126 | A | n.d. | 78% (4 h) |
| 3BP-3127 | A | n.d. | > 95% (4 h) |
| 3BP-3128 | A | n.d. | > 95% (4 h) |
| 3BP-3205 | A | n.d. | > 95% (4 h) |
| 3BP-3208 | B | n.d. | 92% (4 h) |
| 3BP-4663 | A | 89% (6 h) | 92% (6 h) |
| 3BP-4664 | B | > 95% (6 h) | 92% (6 h) |
| 3BP-4694 | B | 95% (6 h) | 90% (6 h) |

[1076] 实施例10:在有肿瘤细胞存在下的稳定性

[1077] 结肠直肠癌细胞系HT-29(ECACC目录号91072201)购自ECACC。将细胞在包含10%胎牛血清(FBS)、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml青霉素和100μg/mL链霉素的McCoys氏5A改良培养基(Biochrom,#F1015)(生长培养基)中培养。将细胞用Accutase(Biolegend,#BLD-423201)脱离并以500.000个细胞/mL的浓度重新悬浮在生长培养基中。将1mL细胞悬浮液接种到24-孔平板中,并在37℃和5%$CO_2$下温育过夜。第二天,将细胞洗涤两次,并将生长培养基更换为包括2mM L-谷氨酰胺的不含酚红的DMEM(Biochrom,#F0475)。将试验化合物在包括2mM L-谷氨酰胺的不含酚红的DMEM(Biochrom,#F0475)中稀释。将400μL的10μM试验化合物溶液在细胞存在下以及相同24-孔平板的对照孔(无细胞)中在37℃和5%$CO_2$下温育24小时。

[1078] 对于IC50测定,将包含试验化合物的上清液在测定缓冲液(50mM Tris,1M NaCl,1mg/mL BSA,pH 7.5)中以1:3.3稀释,并进一步以1:5连续稀释。将25μl含有试验化合物的每份稀释液与在测定缓冲液中稀释的25μl的3.6nM重组人FAP溶液(R&D Systems,#3715-SE)混合,并在白色96-孔ProxiPlate(Perkin Elmer)中温育5分钟。使用FRET-肽HiLyteFluor™488-VS(D-)P SQG K(QXL®520)-NH2作为特定FAP底物(Bainbridge,等人,Sci Rep,2017,7:12524)。添加25μL的在测定缓冲液中稀释的30μM底物溶液。将所有溶液在使用前在37℃平衡。在SPECTRAmax M5平板读数器中以动力学模式在37℃测量底物切割和荧光增加(在485nm激发和在538nm发射)5分钟。通过SoftMax Pro软件计算RFU/秒并相对于试验化合物浓度绘图。使用GraphPad Prism 9.1软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和IC50/pIC50计算。如下计算残余活性:

[1079] 残余活性(%)=($10^{-pIC50(不含细胞)}/10^{-pIC50(含有HT29细胞)}$)*100%

[1080] 在表8中给出了所选化合物的该测定的结果。

[1081] 表8A:

[1082]

| ID | pIC50 (在不含 HT-29 的细胞培养基中温育) | pIC50 (在有 HT-29 细胞存在下温育) | 与 HT-29 细胞一起温育 24 小时以后的残余活性 (%) |
|---|---|---|---|
| 3BP-2762 | 8.4 | 8.2 | 63 |
| 3BP-2929 | 8.7 | 7.9 | 16 |
| 3BP-3205 | 8.7 | <6 | <1 |
| 3BP-3232 | 8.9 | 8.0 | 13 |
| 3BP-3412 | 8.6 | 8.6 | >95 |
| 3BP-3467 | 9.3 | 8.4 | 13 |
| 3BP-3469 | 9.2 | 8.3 | 13 |
| 3BP-3515 | 7.8 | 7.7 | 79 |
| 3BP-3581 | 8.7 | 8.7 | >95 |
| 3BP-4200 | 8.7 | 7.9 | 16 |
| 3BP-4663 | 8.6 | 8.6 | >95 |
| 3BP-4664 | 8.6 | 8.6 | >95 |
| 3BP-4665 | 8.4 | 8.4 | >95 |
| 3BP-4694 | 8.5 | 8.5 | >95 |
| 3BP-4808 | 8.6 | 8.6 | >95 |
| 3BP-4809 | 8.6 | 8.6 | >95 |
| 3BP-4810 | 8.2 | 8.2 | >95 |
| 3BP-4811 | 8.1 | 8.1 | >95 |

[1083]

[1084] 在来自不同组织来源的多种人细胞系的存在下进一步评估示例性化合物的稳定性。选择在HT-29细胞存在下稳定的两种化合物(3BP-4809和3BP-4664)和在HT-29细胞存在下不稳定的两种化合物(3BP-2929和3BP-4200)。将786-0(CLS,#300107)、A549(ECACC,#86012804)、AsPC-1(ATCC,#CRL-1682)、C4-2(ATCC,#CRL-3314)、HEC-265(JCRB,#JCRB1142)、HT-1376(DSMZ;#ACC397)、HT-29(ECACC#91072201)、K-562(CLS,#300224)、MDA-

MB-436(CLS,#300278)、SCOV-3(ATCC,#HTB-77)、U2-OS(CLS,#300364)、U87MG(CLS,#300367)、WI-38(ECACC,#90020107)或WM-266-4(#WM266-4-01-0001)在生长培养基中接种于24-孔平板内并如上所述进行处理。将化合物在包括2mM L-谷氨酰胺的不含酚红的DMEM(Biochrom,#F0475)中稀释。将400μL的10μM试验化合物溶液在细胞存在下以及相同24-孔平板的对照孔(无细胞)中在37℃和5% $CO_2$下温育24小时。如上所述进行上清液的$IC_{50}$/$pIC_{50}$测定。如下计算残余活性:

[1085] 残余活性(%)=($10^{-pIC50(不含细胞)}/10^{-pIC50(含有细胞)}$)*100%

[1086] 在表8B中给出了根据本发明的每种化合物的该测定的结果。

[1087] 表8B

[1088]

| 细胞系 | 组织来源/细胞类型 | 残余稳定性(%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 3BP-2929 | 3BP-4200 | 3BP-4809 | 3BP-4664 |
| 786-O | 肾 | 85 | 81 | >95 | >95 |
| A549 | 肺 | 20 | 22 | >95 | >95 |
| AsPC-1 | 胰腺 | 35 | 44 | >95 | >95 |
| C4-2 | 前列腺 | 19 | 20 | >95 | >95 |
| HEC-265 | 子宫内膜 | 65 | 42 | >95 | >95 |
| HT-1376 | 膀胱 | 10 | 8 | >95 | >95 |
| HT-29 | 肠 | 14 | 14 | >95 | >95 |
| K-562 | 血液 | 70 | 84 | >95 | >95 |
| MDA-MB-436 | 乳房 | 17 | 18 | >95 | >95 |
| SCOV-3 | 卵巢 | 4 | 3 | >95 | >95 |
| U2-OS | 肉瘤(骨) | 30 | 24 | >95 | >95 |
| U87MG | 脑 | 45 | 55 | >95 | >95 |
| WI-38 | 成纤维细胞(肺) | 26 | 27 | >95 | >95 |
| WM-266-4 | 皮肤 | 70 | 83 | >95 | >95 |

[1089] 实施例11:所选化合物的$^{111}In$-标记

[1090] 为了充当诊断上、治疗性上或治疗诊断上的活性剂,化合物需要用放射性同位素标记。标记程序需要适当以确保本发明的放射性地标记的化合物的高放射化学产率和纯度。本实施例表明,本发明的化合物适合于放射性标记并且可以以高放射化学产率和纯度进行标记。

[1091] 化合物:3BP-3467、3BP-3581、3BP-3621、3BP-3631和3BP-4076

[1092] 将20-40MBq的$^{111}InCl_3$(在0.02M HCl中;Curium,德国)与1nmol的各种化合物(250

μM在超纯水中的储备溶液)/30MBq和缓冲液(1M乙酸钠pH 5)混合,最终缓冲液浓度为0.2M。将混合物加热至95℃保持20分钟。冷却以后,加入DTPA(Heyl,德国)和TWEEN-20,终浓度分别为0.1mg/mL和0.1%。

[1093] 在合成结束时,放射化学物质掺入收率是在91-96%之间,并且放射化学纯度是在60-86%之间(参见表9)。

[1094] 表9:在合成结束(EOS)时化合物$^{111}$In-3BP-3467、-3581、-3621、-3631和-4076的放射化学物质掺入收率(RCY)和放射化学纯度(RCP)。

[1095]

| 化合物 | RCY [%] | RCP [%] | $R_t$ [min] | HPLC 方法 |
|---|---|---|---|---|
| $^{111}$In-3BP-3467 | > 91 | > 86 | 8.0 | A |
| $^{111}$In-3BP-3581 | > 96 | > 80 | 13.7 | A |
| $^{111}$In-3BP-3621 | > 94 | > 60 | 7.5 | A |
| $^{111}$In-3BP-3631 | > 93 | > 71 | 7.8 | A |
| $^{111}$In-3BP-4076 | > 93 | > 77 | 6.4 | A |

[1096] 化合物:3BP-3622

[1097] 将大约100MBq的$^{111}InCl_3$(在0.02M HCl中;Curium,德国)与1nmol的各种化合物(250μM在超纯水中的储备溶液)/30MBq和缓冲液(1M乙酸钠pH 5)混合,最终缓冲液浓度为0.2M。将混合物加热至80℃保持20分钟。冷却以后,加入DTPA(Heyl,德国)和TWEEN-20,终浓度分别为0.08mg/mL和0.1%。

[1098] 在合成结束时,放射化学物质掺入收率>96%,并且放射化学纯度>86%($R_t$=4.9分钟,HPLC方法B)。

[1099] 化合物3BP-3772、3BP-3785

[1100] 将90-100MBq的$^{111}InCl_3$(在0.02M HCl中;Curium,德国)与1nmol的各种化合物(250μM在超纯水中的储备溶液)/30MBq和缓冲液(1M乙酸钠pH 5)混合,最终缓冲液浓度为0.1M。将混合物加热至80℃保持25分钟。冷却以后,加入DTPA(Heyl,德国)和TWEEN-20,终浓度分别为0.1mg/mL和0.1%。

[1101] 在合成结束时,放射化学物质掺入收率是在87-94%之间,并且放射化学纯度是在48-71%之间(参见,表10)。

[1102] 表10:在合成结束(EOS)时化合物$^{111}$In-3BP-3772和-3785的放射化学物质掺入收率(RCY)和放射化学纯度(RCP)。

[1103]

| 化合物 | RCY [%] | RCP [%] | $R_t$ [min] | HPLC 方法 |
|---|---|---|---|---|
| $^{111}$In-3BP-3772 | > 87 | > 48 | 4.3 | B |
| $^{111}$In-3BP-3785 | > 94 | > 71 | 6.3 | A |

[1104] 化合物:3BP-4808、3BP-4809、3BP-4810和3BP-4811

[1105] 将大约100MBq的$^{111}InCl_3$(在0.02M HCl中;Curium,德国)与1nmol的各种化合物(250μM在超纯水中的储备溶液)/30MBq和缓冲液(1M乙酸钠pH 5)混合,最终缓冲液浓度为0.1M。将混合物加热至80℃保持25分钟。冷却以后,加入抗坏血酸(Woerwag Pharma,德国)、DTPA(Heyl,德国)和TWEEN-20,终浓度分别为25mg/mL、0.1mg/mL和0.1%。

[1106] 在合成结束时,放射化学物质掺入收率是在89-95%之间,并且放射化学纯度是在87-93%之间(参见表11)。

[1107] 表11:在合成结束(EOS)时化合物$^{111}$In-3BP-4808-4811的放射化学物质掺入收率(RCY)和放射化学纯度(RCP)。

[1108]

| 化合物 | RCY [%] | RCP [%] | $R_t$ [min] | HPLC 方法 |
|---|---|---|---|---|
| $^{111}$In-3BP-4808 | > 95 | > 92 | 5.0 | B |
| $^{111}$In-3BP-4809 | > 94 | > 93 | 4.8 | B |
| $^{111}$In-3BP-4810 | > 93 | > 91 | 5.7 | B |
| $^{111}$In-3BP-4811 | > 89 | > 87 | 5.7 | B |

[1109] 化合物:3BP-4663、3BP-4664、3BP-4665和3BP-4694

[1110] 将30-35 MBq的$^{111}InCl_3$(在0.02 M HCl中;Curium,德国)与1 nmol的各种化合物(250μM在超纯水中的储备溶液)/30 MBq和缓冲液(1 M乙酸钠pH 5)混合,最终缓冲液浓度为0.1 M。将混合物加热至80℃保持25分钟。冷却以后,加入抗坏血酸(Woerwag Pharma,德国)、DTPA(Heyl,德国)和TWEEN-20,终浓度分别为25mg/mL、0.1 mg/mL和0.1%。然后,将混合物用磷酸氢二钠缓冲液(0.1 M,pH 8.5)(1:1)稀释。在某些情况下,通过固相萃取进行反应混合物的纯化。将反应混合物应用于预调理的Oasis HLB 1 cc Vac筒,10 mg吸收剂,30μm(Waters,美国),并用300μL水洗涤。$^{111}$In-标记的化合物然后在30μL乙醇级分中洗脱,所述乙醇级分用10 mg/mL的在PBS中的抗坏血酸稀释至约10%的乙醇含量。

[1111] 在合成结束时,放射化学物质掺入收率是在80-90%之间,并且放射化学纯度是在80-89%之间(参见表12)。

[1112] 表12:在合成结束(EOS)时化合物$^{111}$In-3BP-4663-4665和4694的放射化学物质掺入收率(RCY)和放射化学纯度(RCP)。

[1113]

| 化合物 | RCY [%] | RCP [%] | $R_t$ [min] | HPLC 方法 |
|---|---|---|---|---|
| $^{111}$In-3BP-4663 | > 89 | > 89 | 6.4 | B |
| $^{111}$In-3BP-4664 | > 80 | > 80 | 6.2 | B |

[1114]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **$^{111}$In-3BP-4665** | **> 90** | **> 88** | **5.7** | **B** |
| **$^{111}$In-3BP-4694** | **> 88** | **> 83** | **6.6** | **B** |

[1115] 质量控制:

[1116] 通过HPLC分析放射化学纯度。使用Poroshell SB-C18 2.7μm,2.1x50mm(Agilent)分析5μl稀释的标记溶液。洗脱液A:$H_2O$,0.1%TFA,洗脱液B:MeCN,并且梯度为在15分钟内从10%B至18%B(方法A)或在15分钟内从5%B至70%B(方法B),流速0.5mL/min;检测器:NaI(Raytest),DAD 230nm。用死体积洗脱的峰代表游离放射性核素,用化合物特异性的保留时间(用未标记的样品测定)洗脱的峰代表放射性地标记的化合物。

[1117] 实施例12:**LigandTracer®**测定

[1118] 使用**LigandTracer®**(Ridgeview Instruments AB,瑞典)对$^{111}$In-标记的化合物进行亲和力研究。HEK293细胞(人胚胎肾细胞)被工程改造成表达人FAP。将HEK-FAP细胞在包括10%胎牛血清(FCS)、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml青霉素、100μg/mL链霉素、200μg/ml Zeocin和100μg/ml潮霉素B的DMEM(Sigma-Aldrich,#D6545)中培养。将细胞使用Accutase(Biolegend,#BLD-423201)脱离,并使用粒子计数器(CASY Model TT;**Schärfe** Systems)进行计数。将细胞浓度调至3x$10^5$$mL^{-1}$,并将3.000μL悬浮液分配到聚赖氨酸包被的透明细胞培养皿(10cm)中。

[1119] 在重新接种以后约24小时,用含有1%FCS的测定培养基(含有20mM HEPES的Ham氏培养基)替换培养基。将培养皿放置在**LigandTracer®**装置中,并使用**LigandTracer®**控制软件(版本2.4)获得基线测量值。为了确定结合速率($k_a$),将HEK-FAP细胞与两种或三种不同浓度的$^{111}$In-标记的化合物一起连续温育。为了确定解离速率($k_d$),将细胞洗涤并随后与新鲜测定培养基一起温育几小时。将获得的结合和解离速率用于通过**LigandTracer®**TracerDrawer软件(版本1.92;拟合:配体耗尽)计算解离常数($K_D$)。

[1120] 表13**LigandTracer®**测定的结果

[1121]

| 化合物 | ka(1/M*s) | HL(min) | $pK_D$ | n |
|---|---|---|---|---|
| 3BP-2929 | 2.5±1.5E+05 | 276±142 | 9.6±0.3 | 4 |
| 3BP-3581 | 2.0±1.8E+05 | 345±218 | 10.1±0.1 | 2 |
| 3BP-4200 | 1.6±0.1E+05 | 1798±24 | 10.4±0.0 | 2 |
| 3BP-4663 | 1.5±0.7E+05 | 1477±2013 | 9.8±0.7 | 4 |
| 3BP-4664 | 1.6±0.6E+05 | 1030±1439 | 9.3±0.7 | 3 |
| 3BP-4665 | 2.2±1.0E+05 | 22±16 | 8.8±0.2 | 3 |
| 3BP-4694 | 5.7±0.7E+04 | 3946±1189 | 10.3±0.1 | 2 |
| 3BP-4808 | 9.4±1.9E+04 | 20±5 | 8.2±0.0 | 2 |
| 3BP-4809 | 1.0±0.2E+05 | 18±1 | 8.2±0.1 | 3 |
| 3BP-4810 | 8.8±2.1E+04 | 38±4 | 8.5±0.1 | 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3BP-4811 | 4.8±3.7E+05 | 27±12 | 8.3±0.2 | 2 |

[1122] 实施例13:成像和生物分布研究

[1123] 可以通过成像方法诸如SPECT和PET来检测放射性地标记的化合物。此外,通过这样的技术获得的数据可以通过直接测量从注射了放射性地标记的本发明化合物的动物制备的各个器官中所含有的放射性来确认。因此,可以确定和分析放射性地标记的化合物的生物分布(在各个器官中的放射性的测量)。本实施例表明,本发明的化合物显示出适合于肿瘤的诊断成像和治疗性处理的生物分布。

[1124] 按照德国动物保护法进行所有动物实验。给雌性Swiss裸鼠(6-8周龄,Charles River Laboratories,法国)在右肩接种5x10$^6$个HEK-FAP细胞。对于选定的化合物,使用了另外的模型,其中给雌性SCID米色小鼠(8-周龄,Charles River,德国)在右肩接种5x10$^6$个HEK-FAP细胞,并在左肩接种5x10$^6$个CHO-FAP细胞。当肿瘤达到适当大小时,小鼠接受经由尾静脉静脉内施用的约30MBq $^{111}$In-标记的本发明化合物(用PBS稀释至100μL)。示例性地使用以下采集和重构参数,在NanoSPECT/CT系统(Mediso Medical Imaging Systems,Budapest,匈牙利)上获得图像(表14)。

[1125] 表14:NanoSPECT/CT成像的采集和重构参数

[1126]

| 采集参数 SPECT | |
|---|---|
| 系统 | NanoSPECT/CT ™ |
| 扫描范围 | 全身, 3-床支架(小鼠客栈(mouse hotel)) |
| 每次投影的时间 | 60s |
| 孔模型，针孔直径 | 2 号孔, 1,5 mm |
| 重构参数 | |
| 方法 | HiSPECT (Scivis)，迭代重构 |
| 光滑处理 | 35% |
| 迭代 | 9 |
| 体素大小 | 0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm |
| 采集参数 CT | |
| 系统 | NanoSPECT/CT ™ |
| 扫描范围 | 全身, 3-床支架(小鼠客栈) |
| 扫描持续时间 | 7 分钟 |
| 管电压 | 45 kVp |
| 暴露时间 | 500 ms |
| 投影数目 | 240 |

[1127] 将成像数据保存为DICOM文件并使用VivoQuant™软件(Invicro,Boston,美国)进行分析。每个时间点使用两到三只动物。将结果表示为每克组织的注射剂量百分比(%ID/g)。

[1128] 图1(a)-1(p)显示了在肾脏、肝脏、血池和HEK-FAP肿瘤中的每克摄取组织的注射剂量百分比(平均%ID/g,误差棒指示标准差),这通过在雌性Swiss裸鼠中注射后在指定的时间点$^{111}$In-标记的化合物的SPECT/CT成像来确定。

[1129] 图2(a)-2(f)显示了在肾脏、肝脏、血池、HEK-FAP和/或CHO-FAP肿瘤中每克摄取组织的注射剂量百分比(平均%ID/g,误差棒指示标准差),这通过在SCID米色鼠中注射后选定的$^{111}$In-标记的化合物的SPECT-成像来确定。

[1130] 图3(a)-3(d)显示了向具有HEK-FAP肿瘤的Swiss裸鼠注射后选定的$^{111}$In-标记的化合物的SPECT/CT-图像。

[1131] 图4(a)-4(f)显示了向具有HEK-FAP(右肩)和CHO-FAP(左肩)肿瘤的SCID米色小鼠注射后选定的$^{111}$In-标记的化合物的SPECT/CT-图像。

[1132] 实施例14:血浆蛋白结合的测定

[1133] 使用3B Pharmaceuticals EScalate平衡转移测定(3BPharmaceuticals EScalate Equilibrium Shift Assay)来测定化合物的血浆蛋白结合。简而言之,分析了添加不同稀释度的血浆以后化合物与HSA包被的珠子的结合平衡的转移(Ungewiss 2018,WO 2016/059164)。从这种浓度依赖性转移,可以计算与珠子上的HSA结合以及与血浆蛋白或溶液中的分离蛋白结合的表观解离常数。从表观解离常数,可以计算未与血浆蛋白结合的分数(未结合分数,$f_u$)。

[1134] 在测定样品中的化合物浓度保持恒定在1μM。

[1135] 将样品在25℃温育1小时以后,通过离心分离HSA包被的珠子,并取样50μL上清液。将合适的内部标准品加入每个样品中。通过加入250μL的含有1%三氟乙酸的乙腈,使上清液中的血浆蛋白沉淀。在25℃温育30分钟以后,离心样品,并将100μL上清液用100μL的0.1%甲酸水溶液稀释。

[1136] 使用与Agilent 6470三重四极质谱仪联用的Agilent 1290HPLC系统,通过记录化合物特异性转变对制备的样品进行分析。

[1137] 在适当的工作范围内通过外部基质校准进行定量。

[1138] 使用下述方程式,通过二维拟合程序从获得的定量数据计算未结合分数,而APA是在样品上清液中的化合物浓度,$C_0$是在测定样品中的初始化合物浓度(1μM),$K_D^{血浆}$和$K_D^{HSA}$是化合物与血浆蛋白或白蛋白包被的珠子结合的表观解离常数,$[HSA]^{结合}$是样品中固定化白蛋白的浓度,P是血浆中蛋白的浓度(600μM),且α是血浆稀释因子。

[1139] $$APA = \frac{C_0 K_D^{HSA}\left(K_D^{血浆} + \propto P\right)}{[HSA]^{结合} K_D^{血浆} + K_D^{HSA}\left(K_D^{血浆} + \propto P\right)}$$

[1140]

| 化合物 | 在人血浆中的 $f_u$ | 在小鼠血浆中的 $f_u$ | 在猪血浆中的 $f_u$ |
|---|---|---|---|
| 3BP-4663 | 12.2% | 3.0% | > 20% |
| 3BP-4664 | 10.7% | > 20% | > 20% |
| 3BP-4694 | 14.4% | 3.0% | > 20% |

[1141] 参考文献

[1142] 本文引用的每个文件和任何文件的公开内容通过引用并入。

[1143] Ungewiss J,Gericke S和Boriss H.Determination of the Plasma Protein Binding of Liraglutide Using the EScalate*Equilibrium Shift Assay.Journal of Pharmaceutical Sciences.2018 108(3):1309-1314.

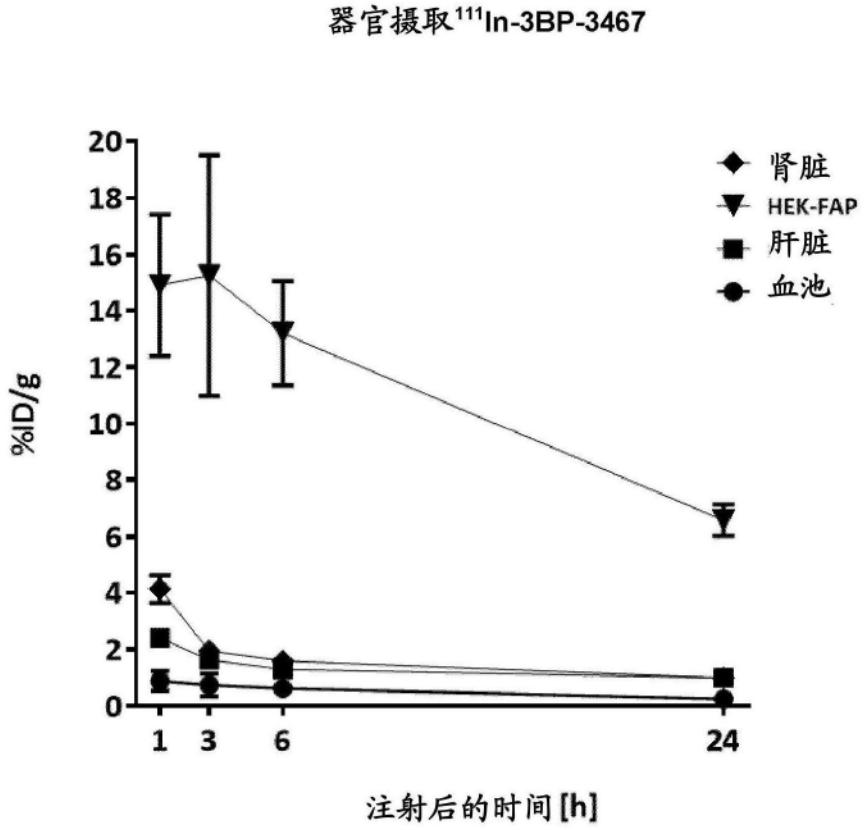

器官摄取111In-3BP-3467
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(a)

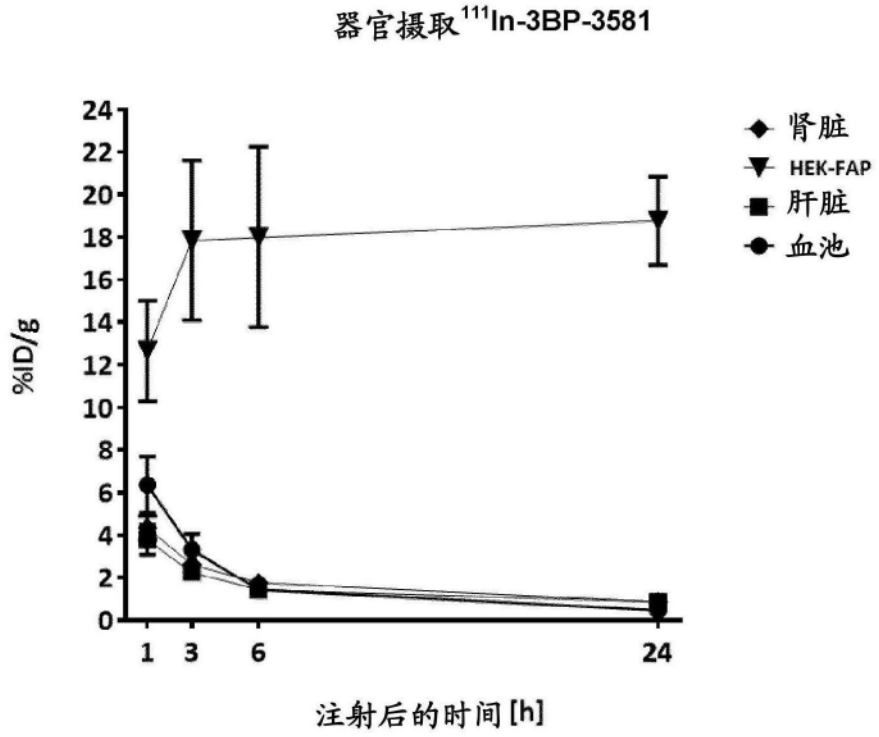

器官摄取111In-3BP-3581
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(b)

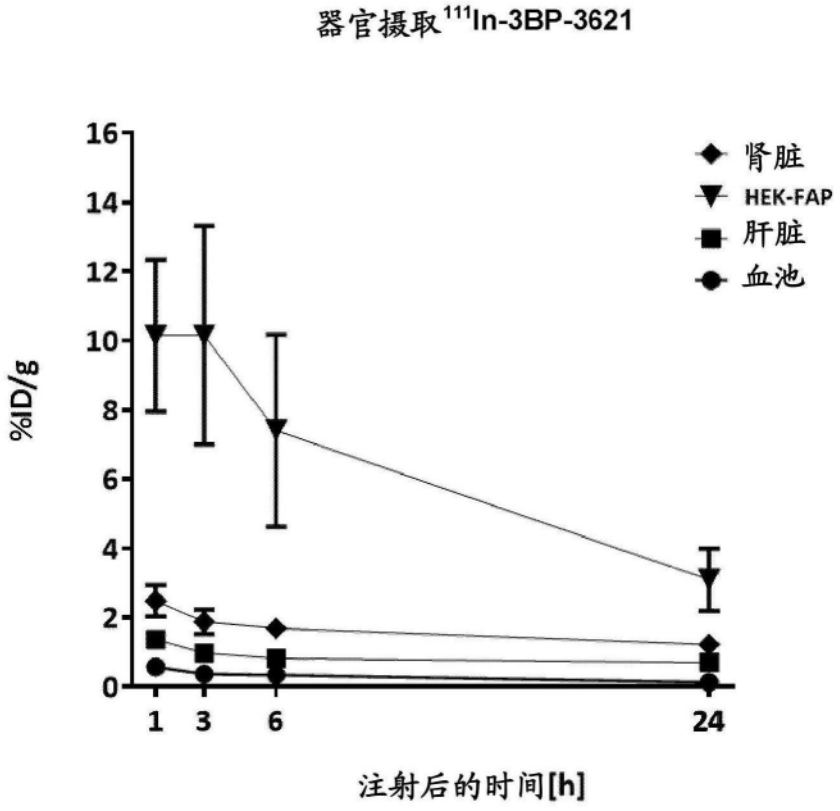

器官摄取111In-3BP-3621
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(c)

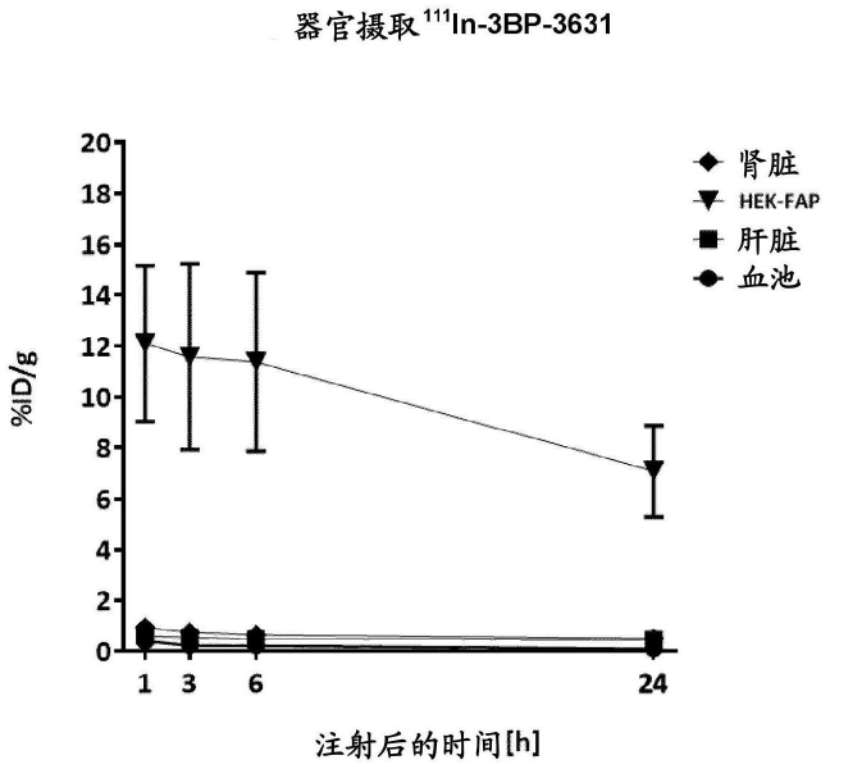

器官摄取111In-3BP-3631
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(d)

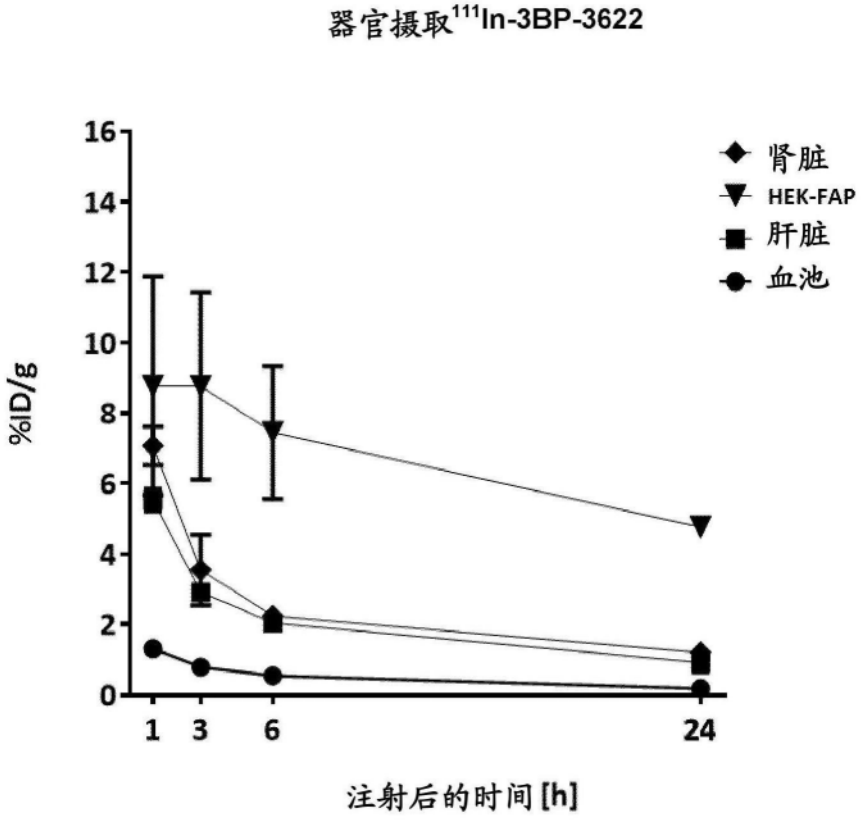

器官摄取111In-3BP-3622
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(e)

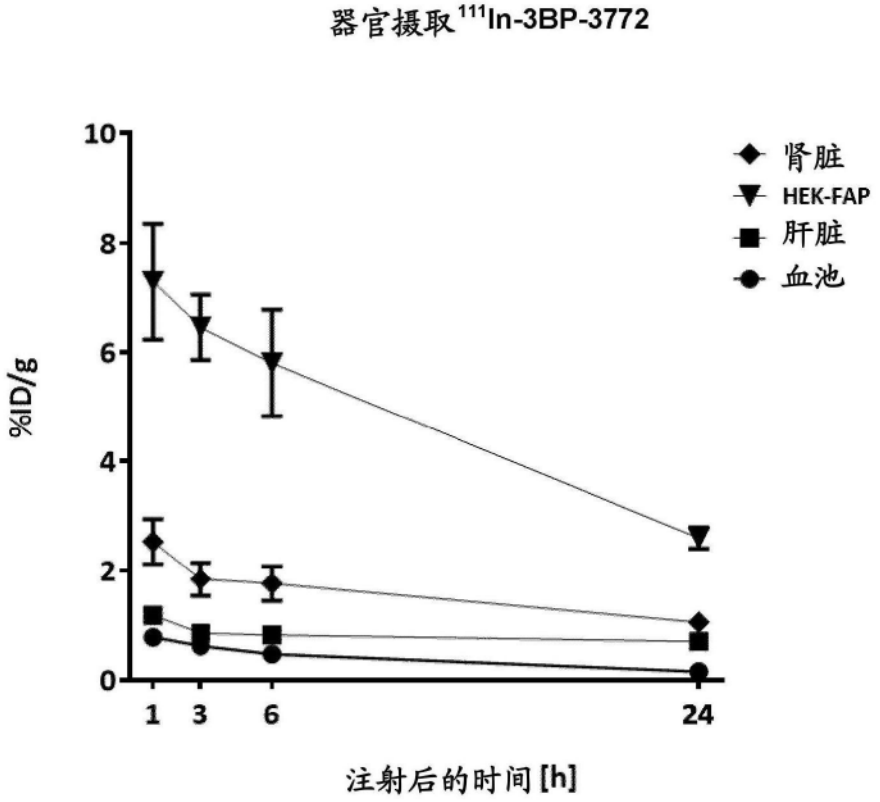

器官摄取111In-3BP-3772
10
8
6
4
2
0
%ID/g
1
3
6
24
注射后的时间[h]
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池

图1(f)

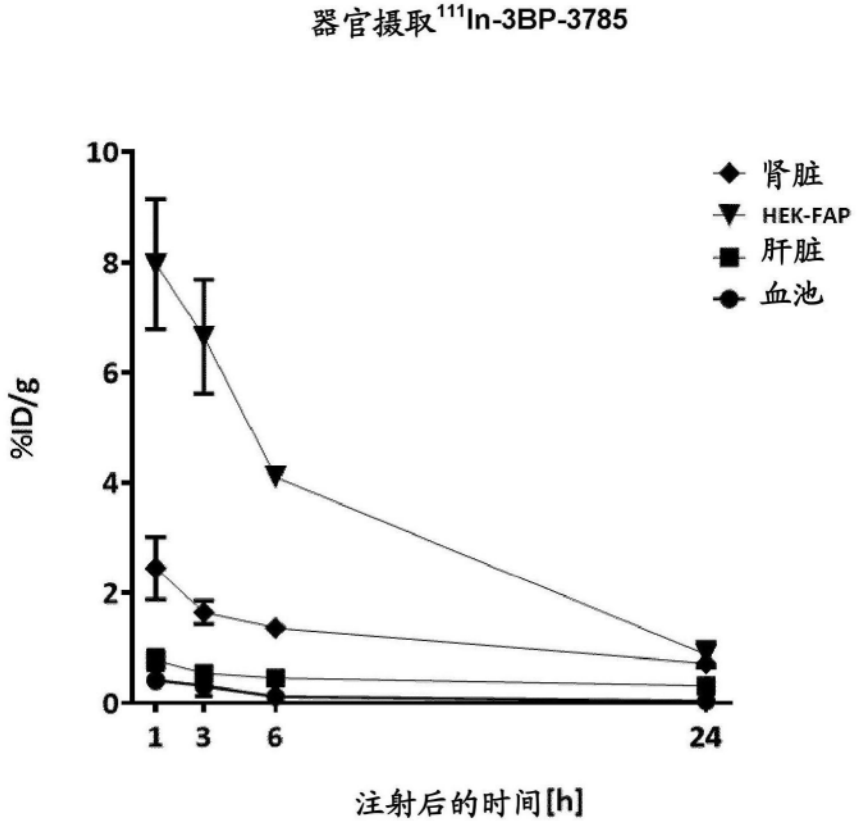

器官摄取111In-3BP-3785
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(g)

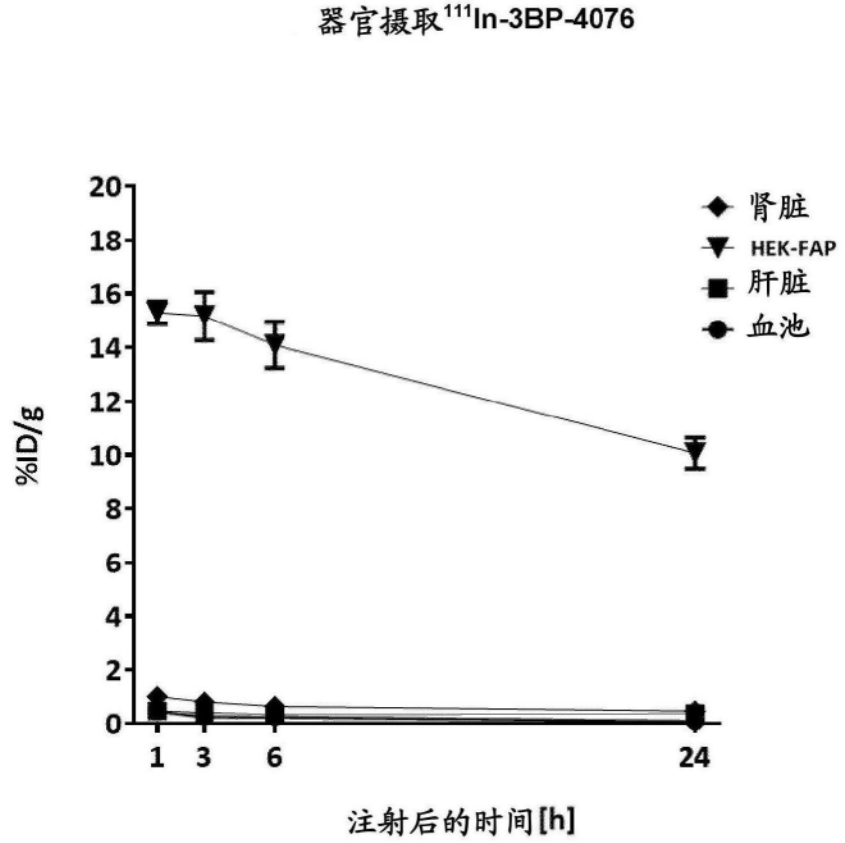

器官摄取111In-3BP-4076
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后的时间[h]

图1(h)

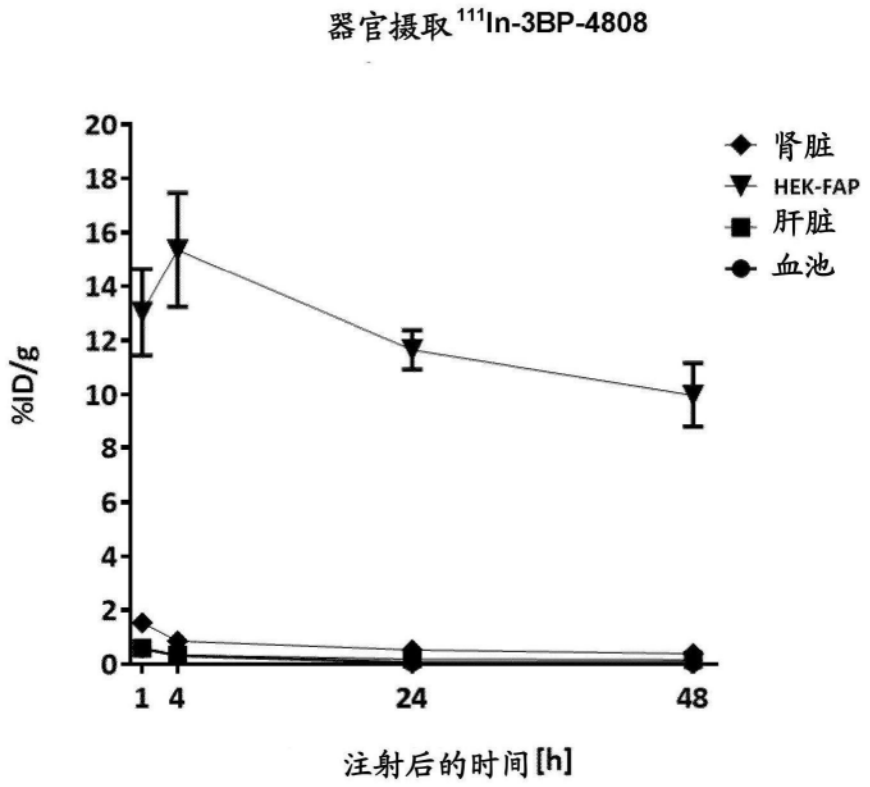

器官摄取 111In-3BP-4808
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
48
注射后的时间[h]

图1(i)

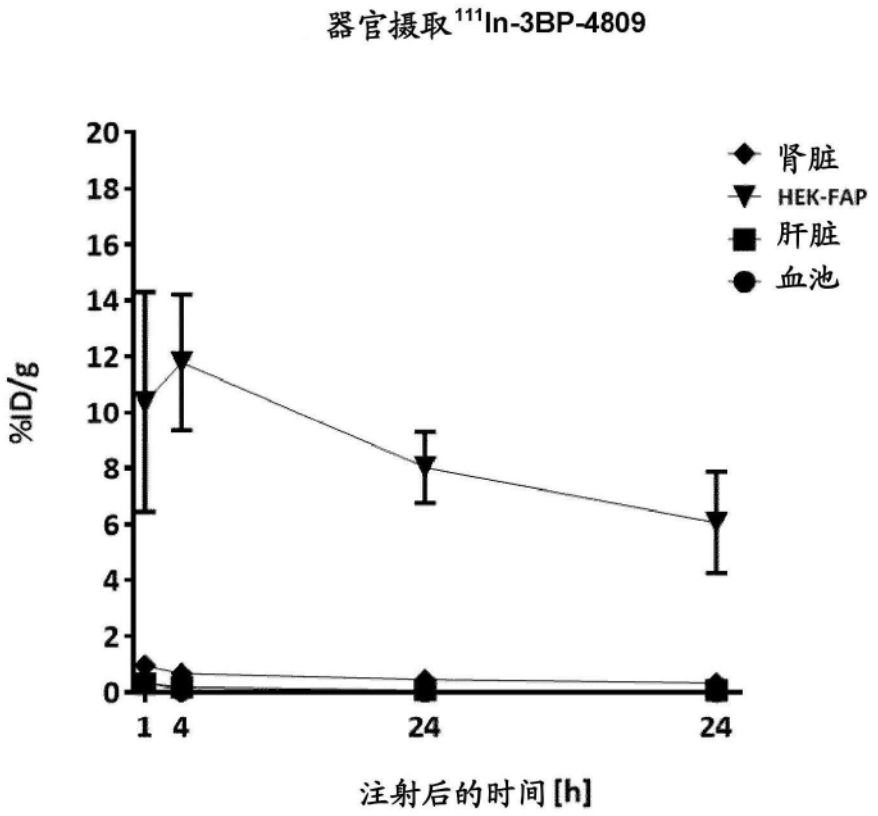

器官摄取 111In-3BP-4809
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
24
注射后的时间[h]

图1(j)

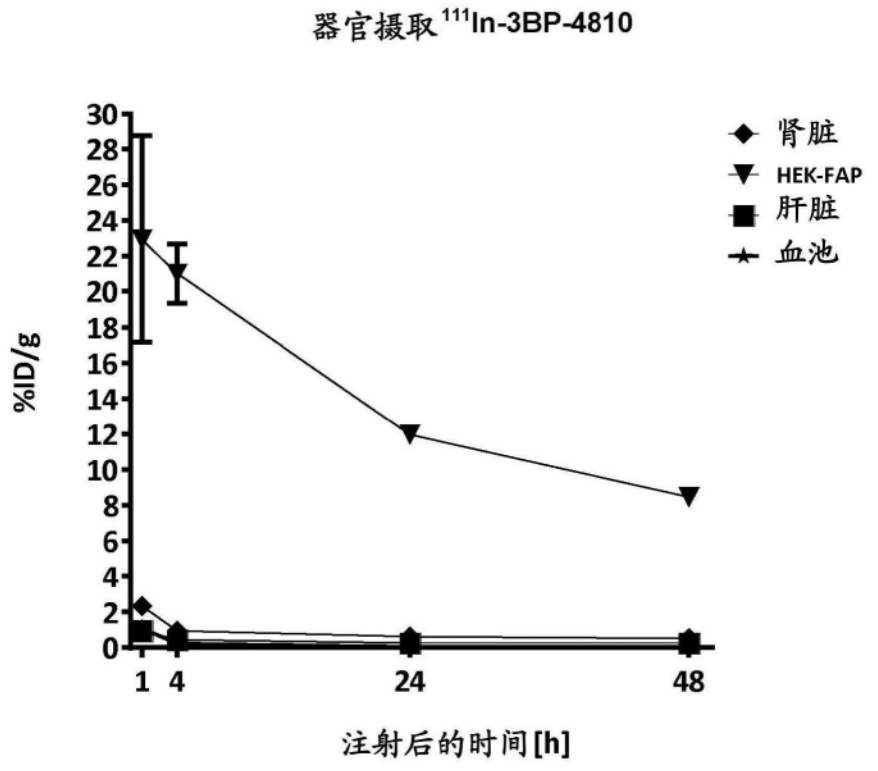

器官摄取 111In-3BP-4810
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
48
注射后的时间[h]

图1(k)

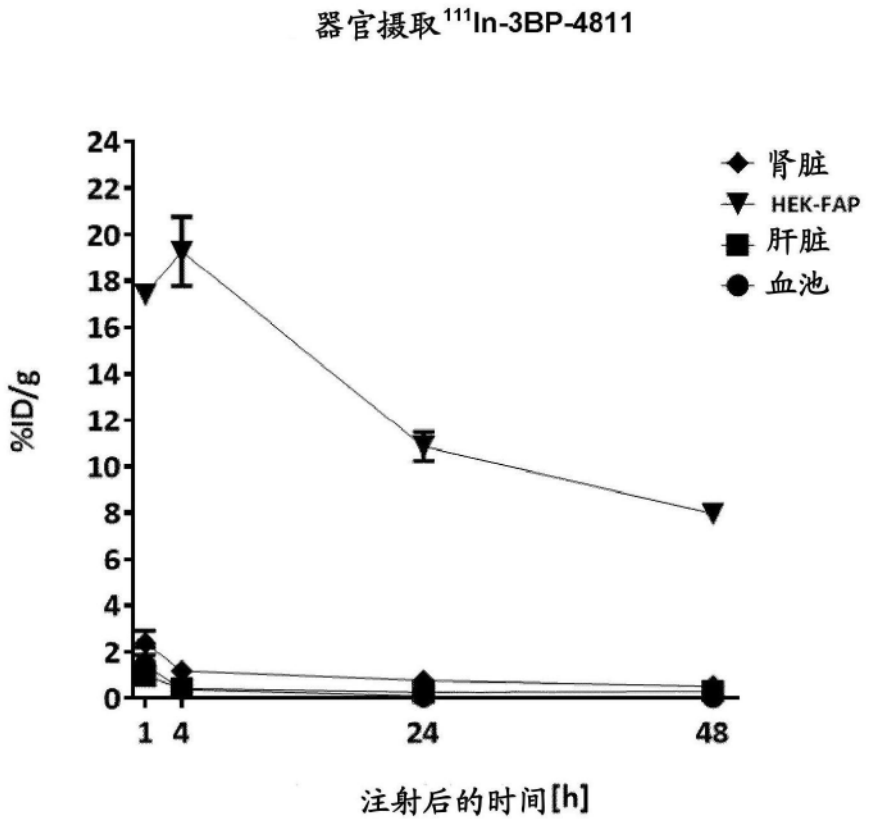

器官摄取111In-3BP-4811
%ID/g
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
48
注射后的时间[h]
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池

图1(l)

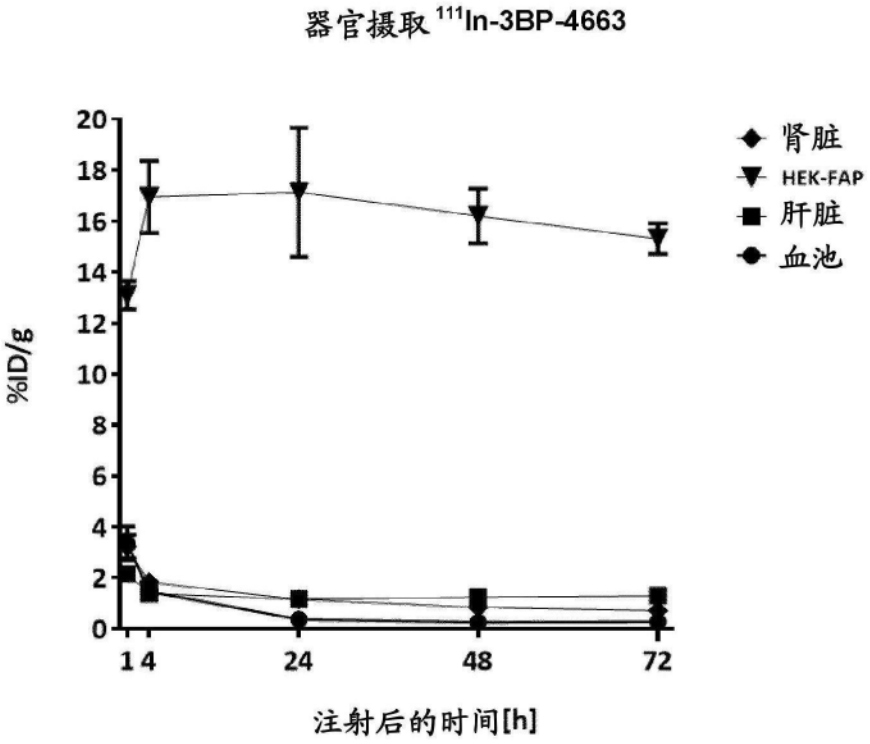

器官摄取111In-3BP-4663
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
48
72
注射后的时间[h]
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池

图1(m)

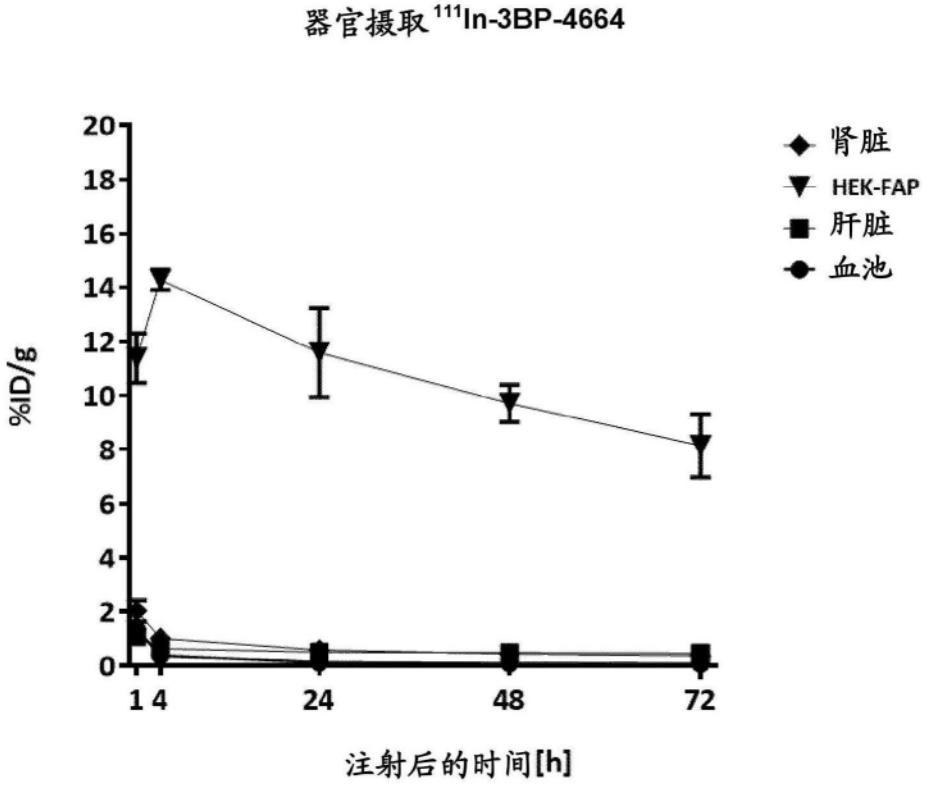

器官摄取 111In-3BP-4664
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1 4
24
48
72
注射后的时间[h]

图1(n)

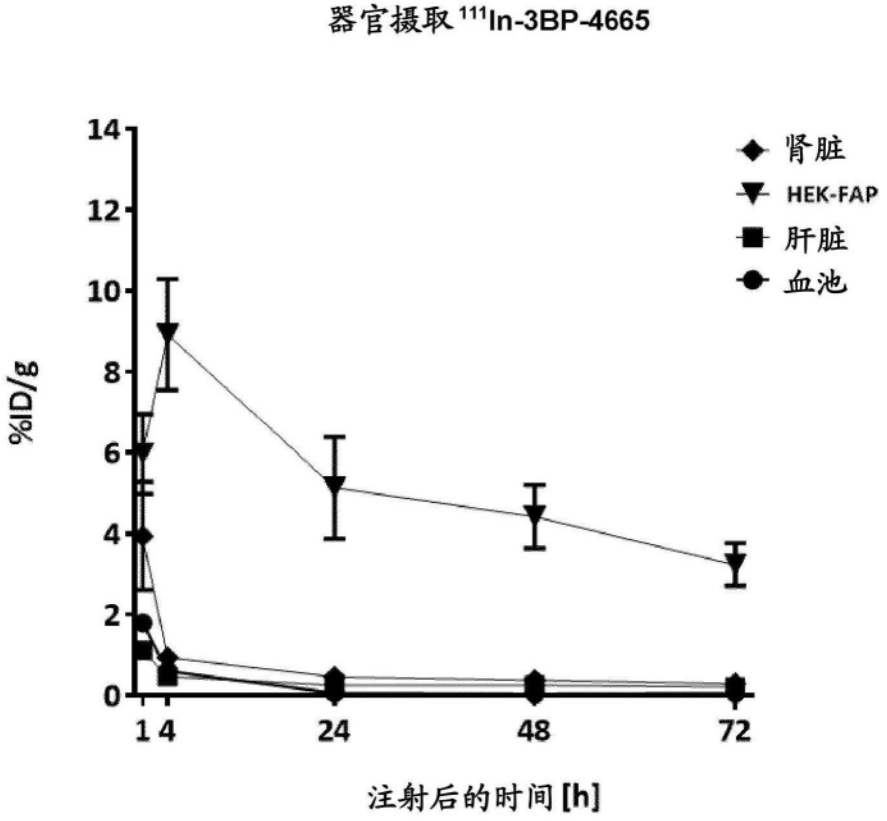

器官摄取 111In-3BP-4665
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1 4
24
48
72
注射后的时间 [h]

图1(o)

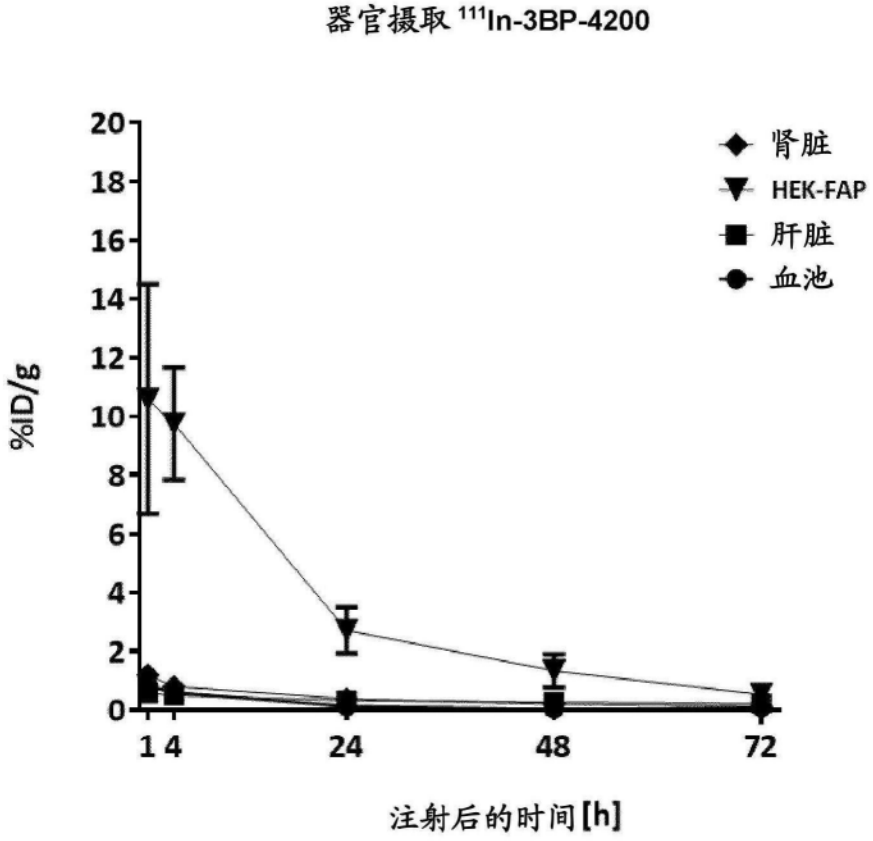

器官摄取 111In-3BP-4200
肾脏
HEK-FAP
肝脏
血池
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1 4
24
48
72
注射后的时间[h]

图1(p)

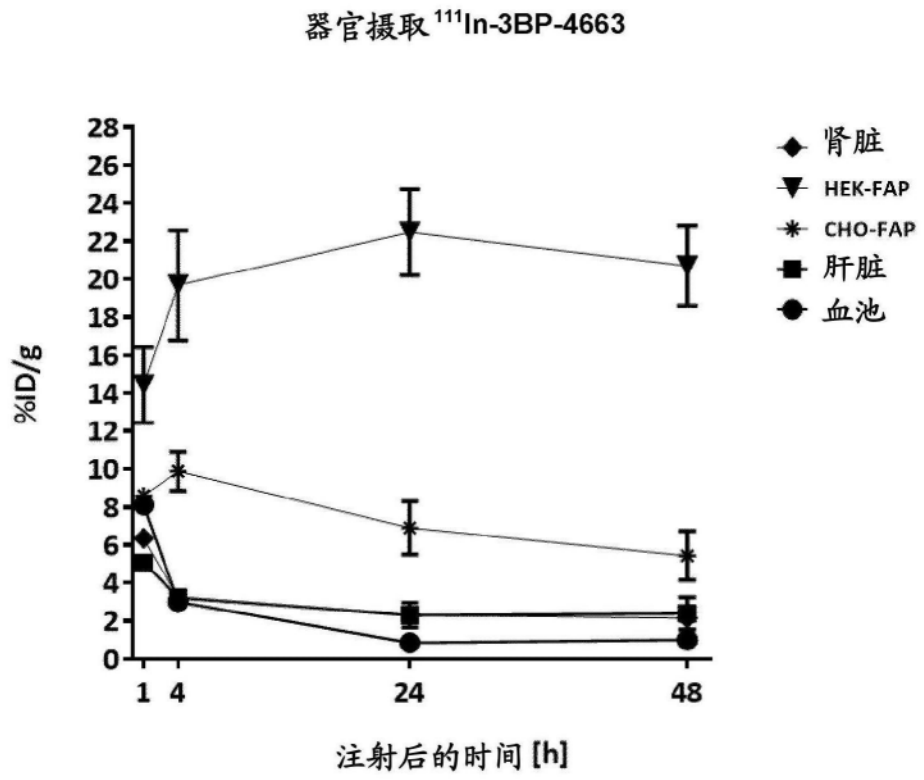

器官摄取 111In-3BP-4663
%ID/g
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
48
注射后的时间 [h]
肾脏
HEK-FAP
CHO-FAP
肝脏
血池

图2(a)

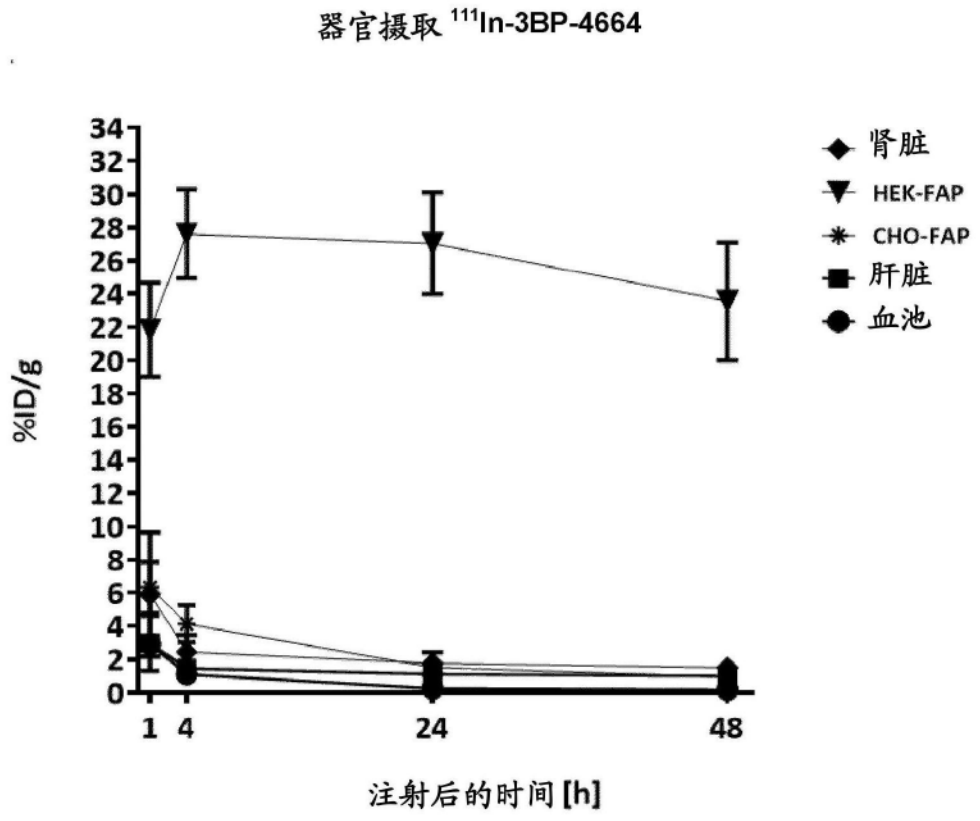

器官摄取 111In-3BP-4664
%ID/g
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
4
24
48
注射后的时间 [h]
肾脏
HEK-FAP
CHO-FAP
肝脏
血池

图2(b)

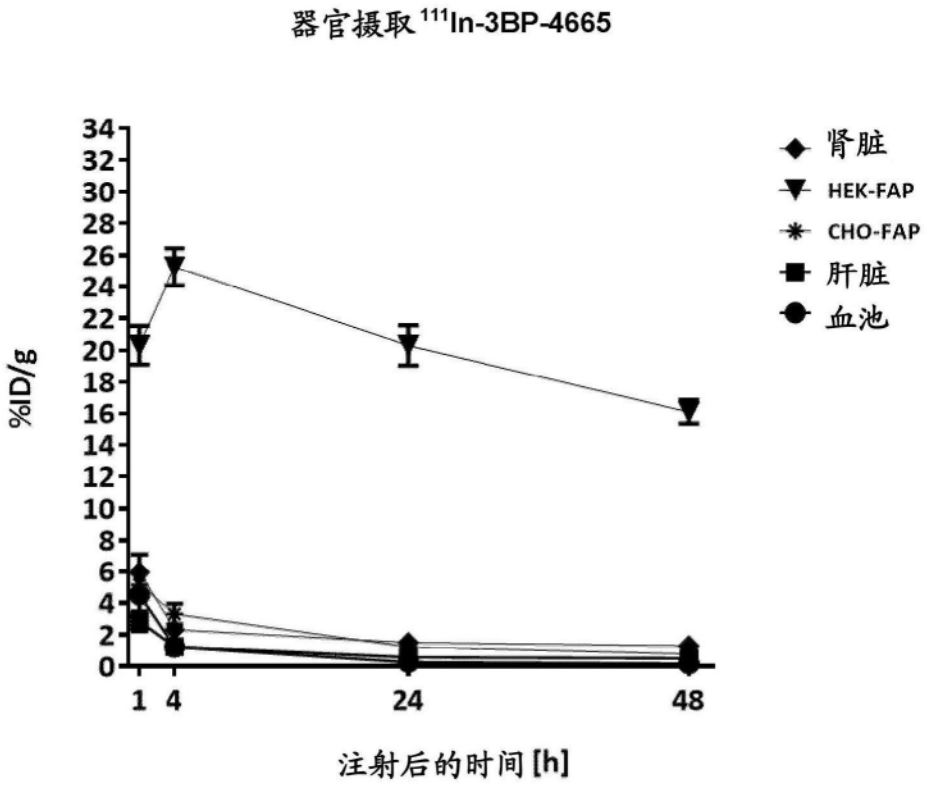

器官摄取 111In-3BP-4665
%ID/g
注射后的时间 [h]
肾脏
HEK-FAP
CHO-FAP
肝脏
血池

图2(c)

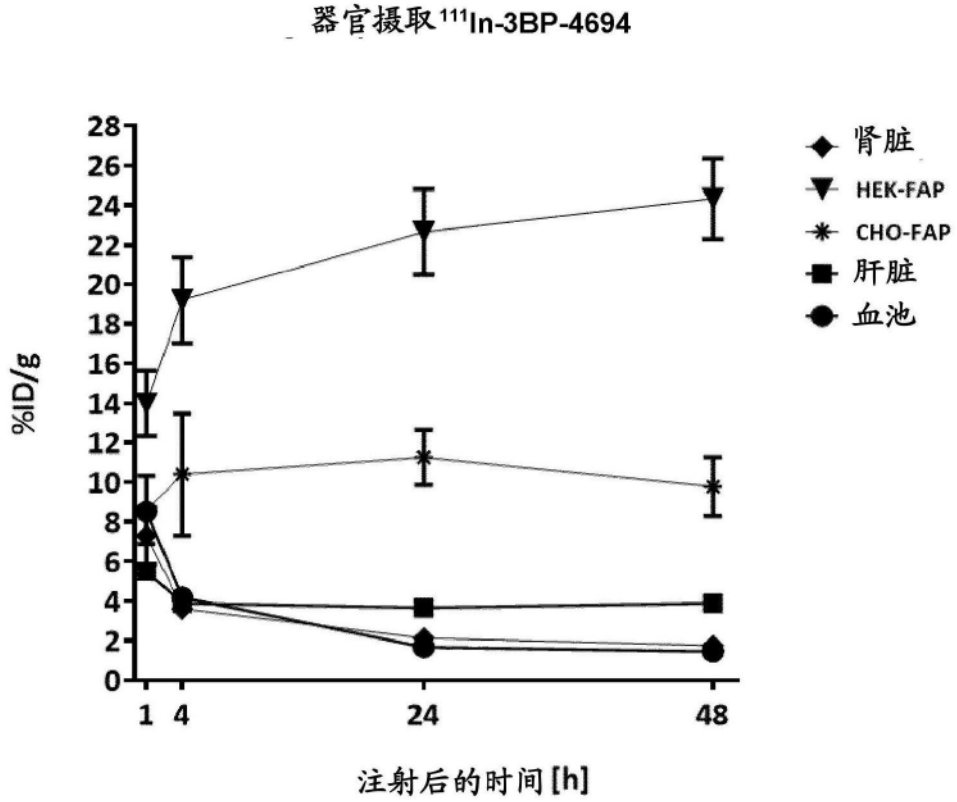

器官摄取 111In-3BP-4694
%ID/g
注射后的时间 [h]
肾脏
HEK-FAP
CHO-FAP
肝脏
血池

图2(d)

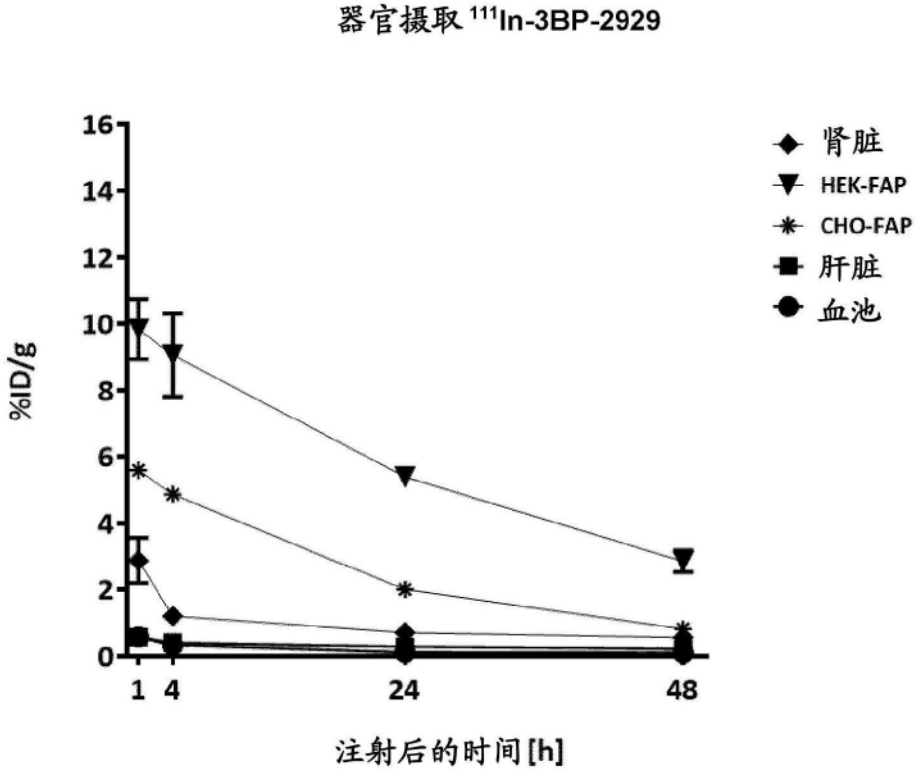

器官摄取 111In-3BP-2929
16
14
12
10
8
6
4
2
0
%ID/g
1
4
24
48
注射后的时间[h]
肾脏
HEK-FAP
CHO-FAP
肝脏
血池

图2(e)

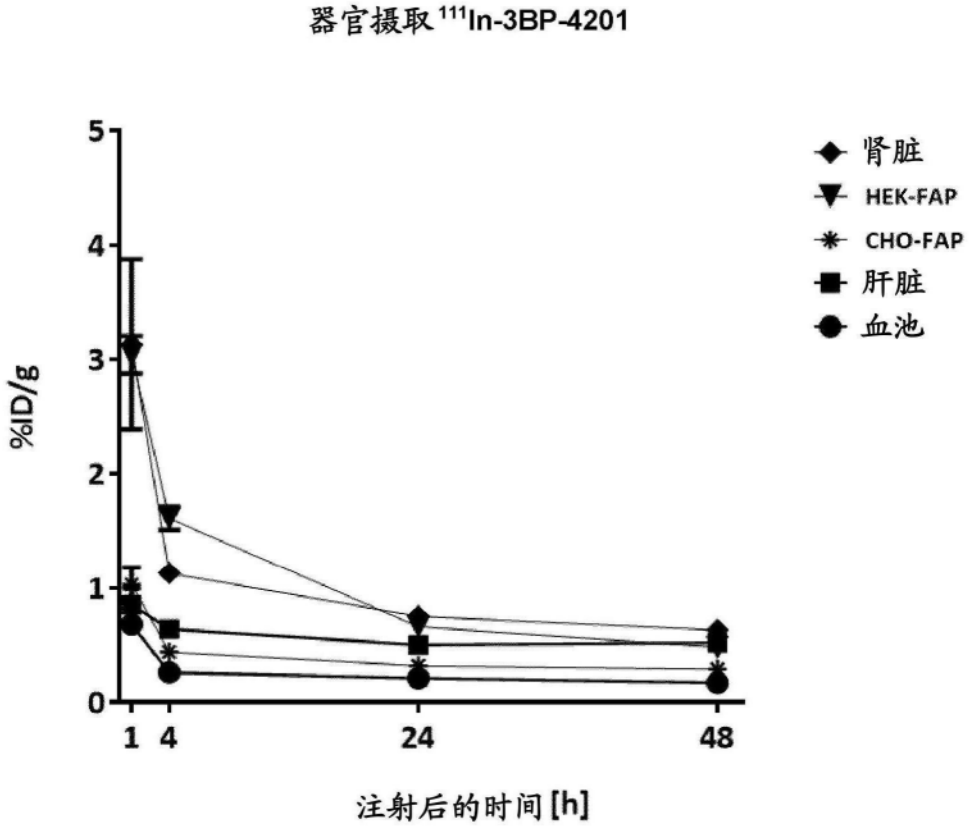

器官摄取 111In-3BP-4201
%ID/g
0
1
2
3
4
5
1
4
24
48
注射后的时间 [h]
肾脏
HEK-FAP
CHO-FAP
肝脏
血池

图2(f)

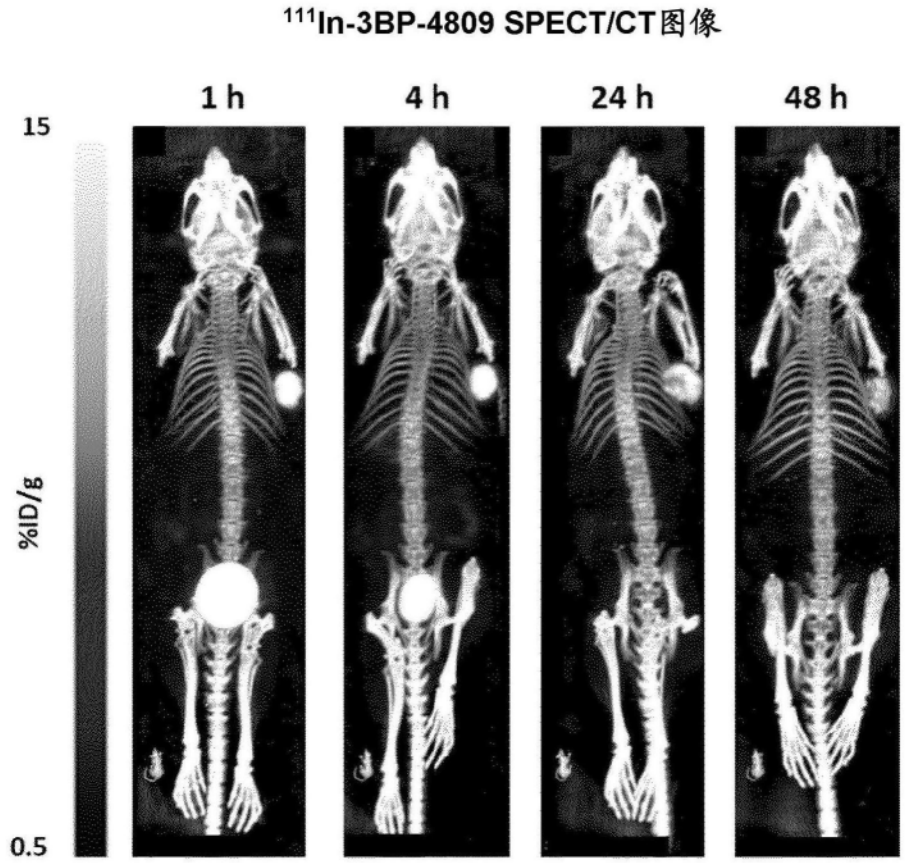



图3(a)

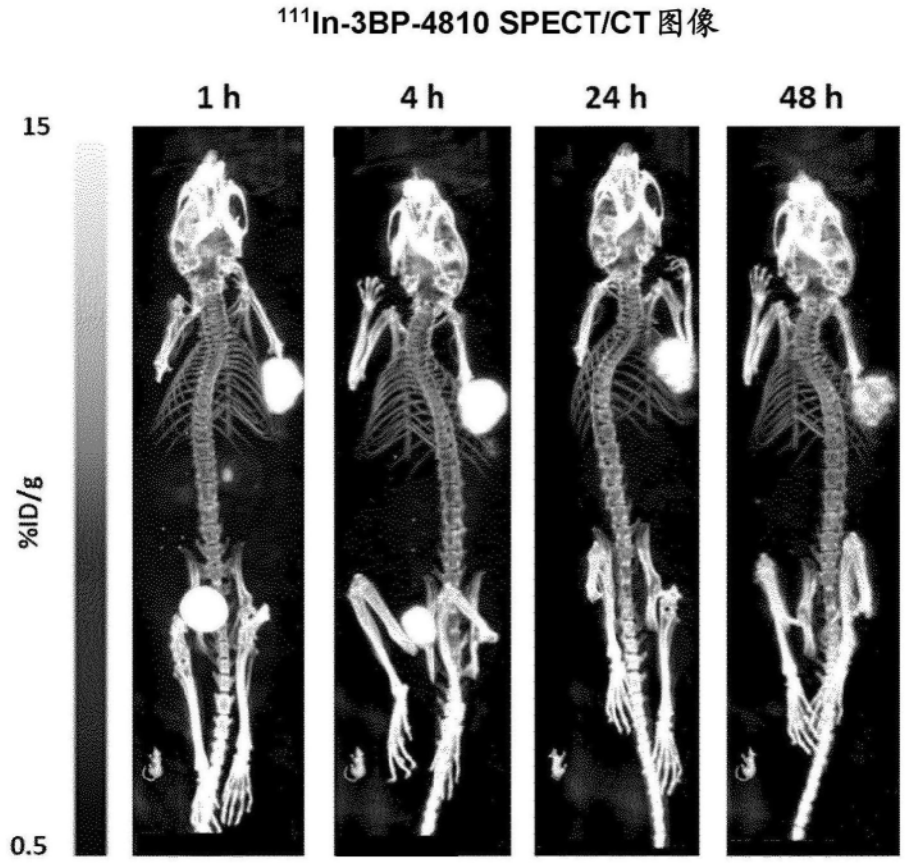



图3(b)

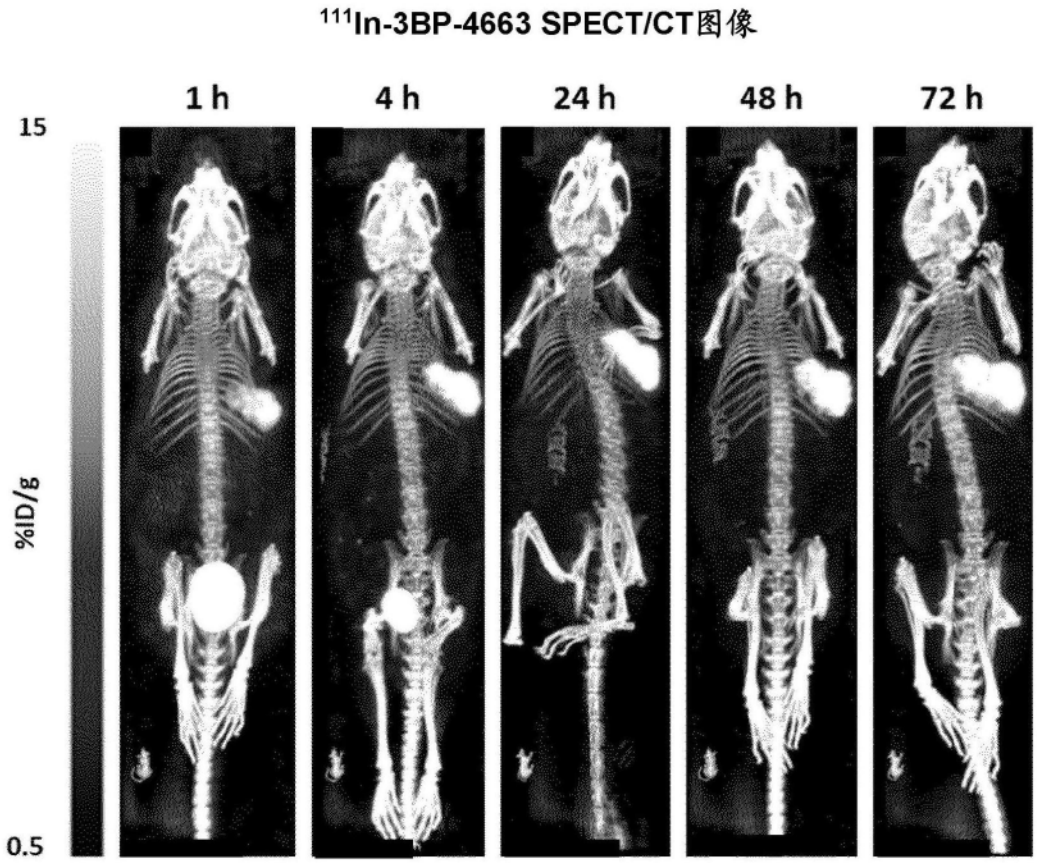



图3(c)

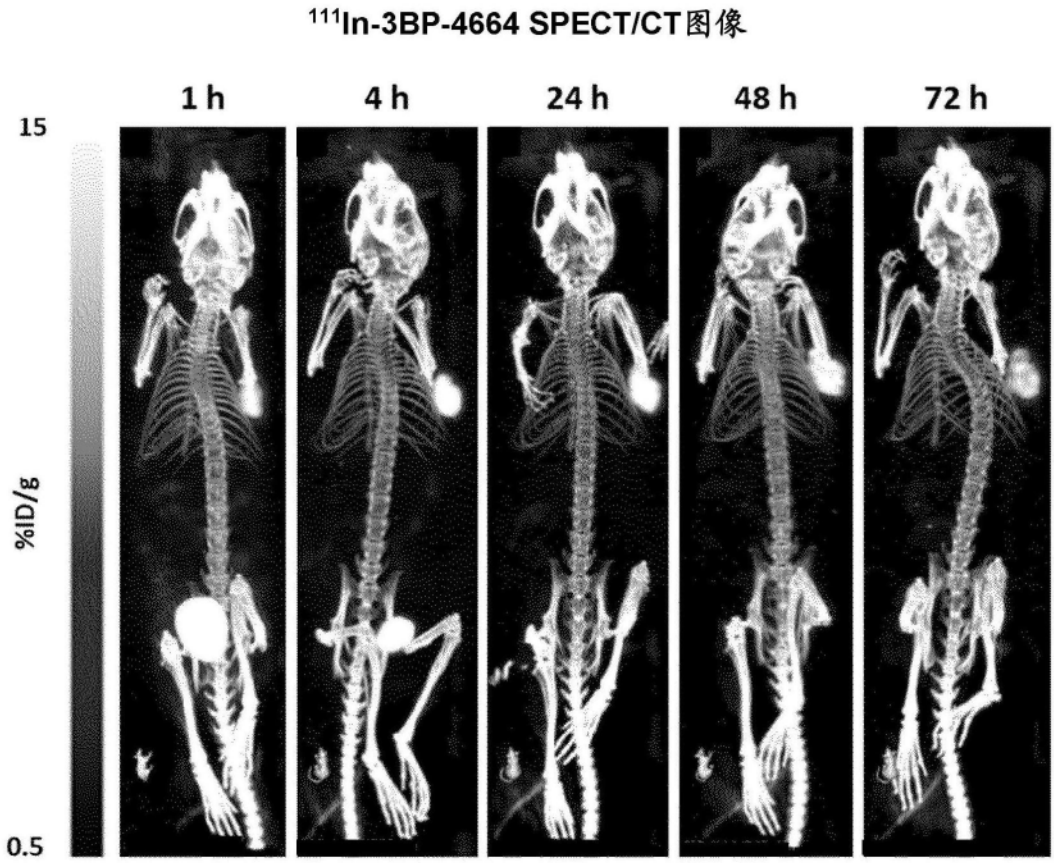



图3 (d)

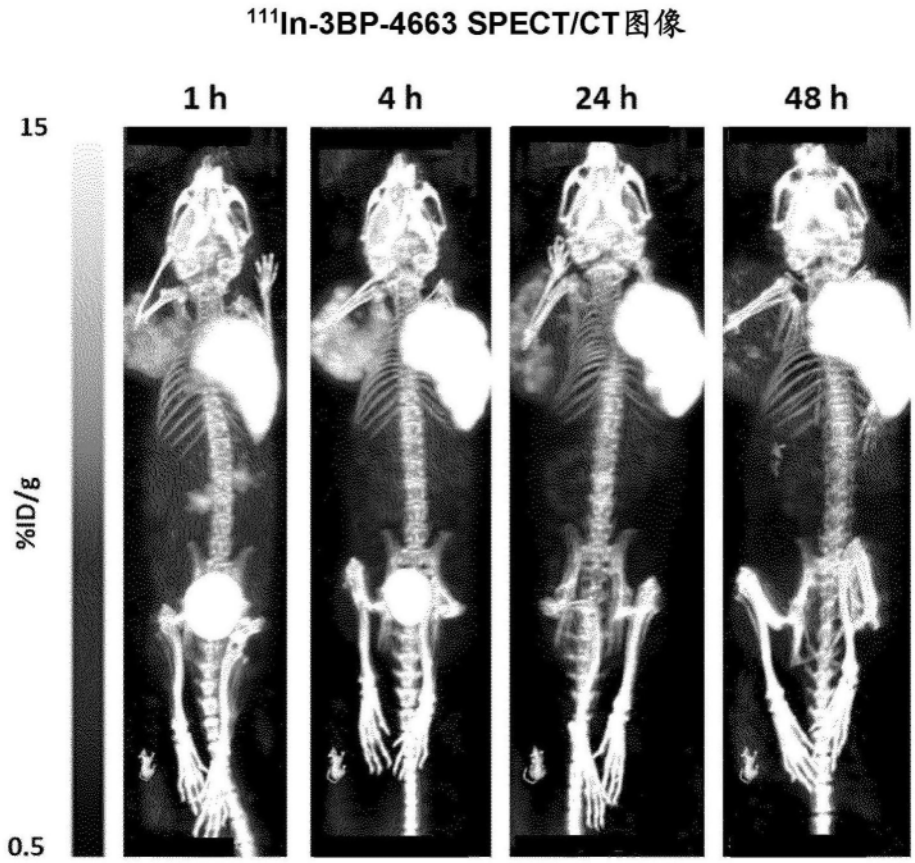



图4(a)

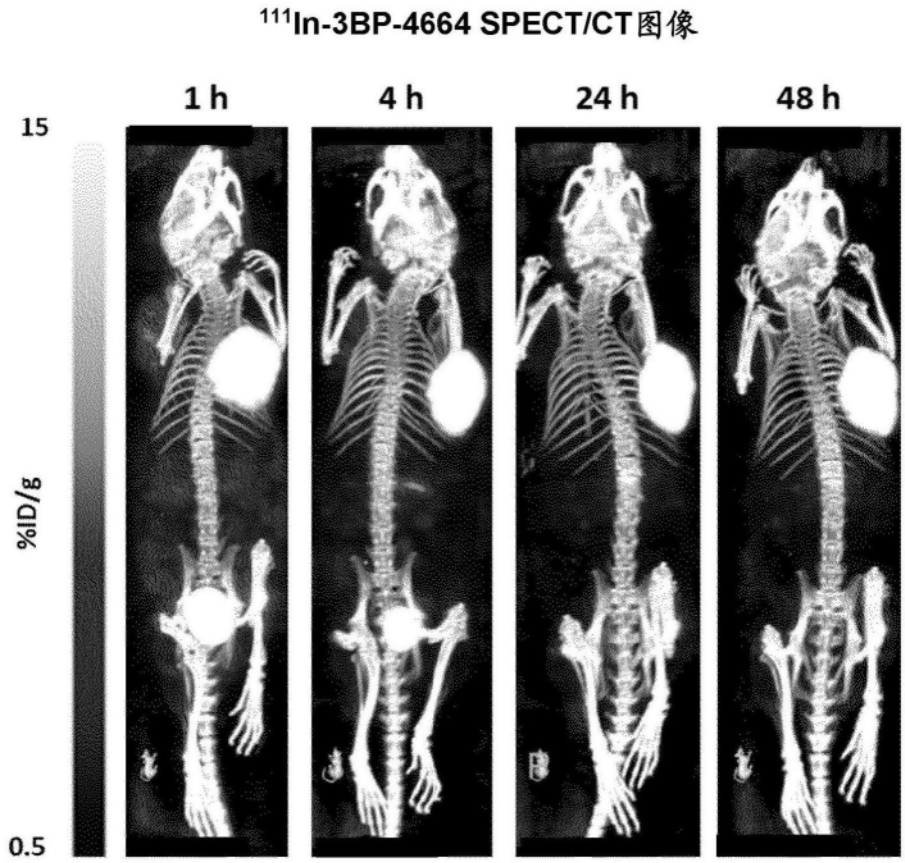



图4(b)

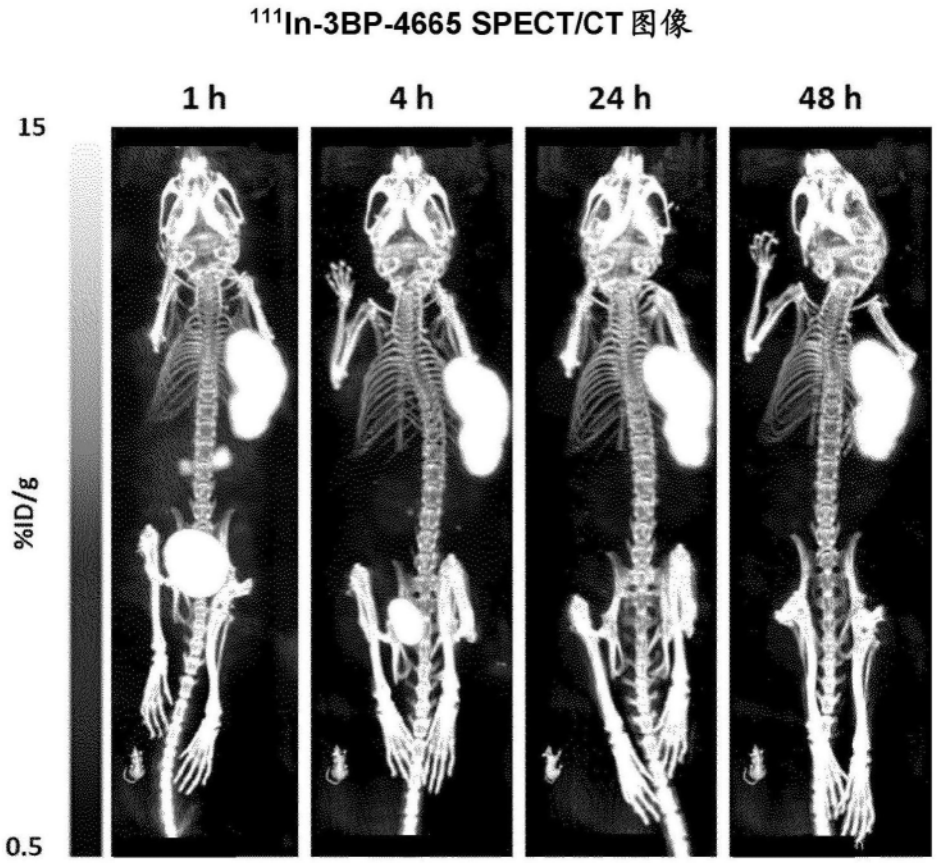



图4(c)

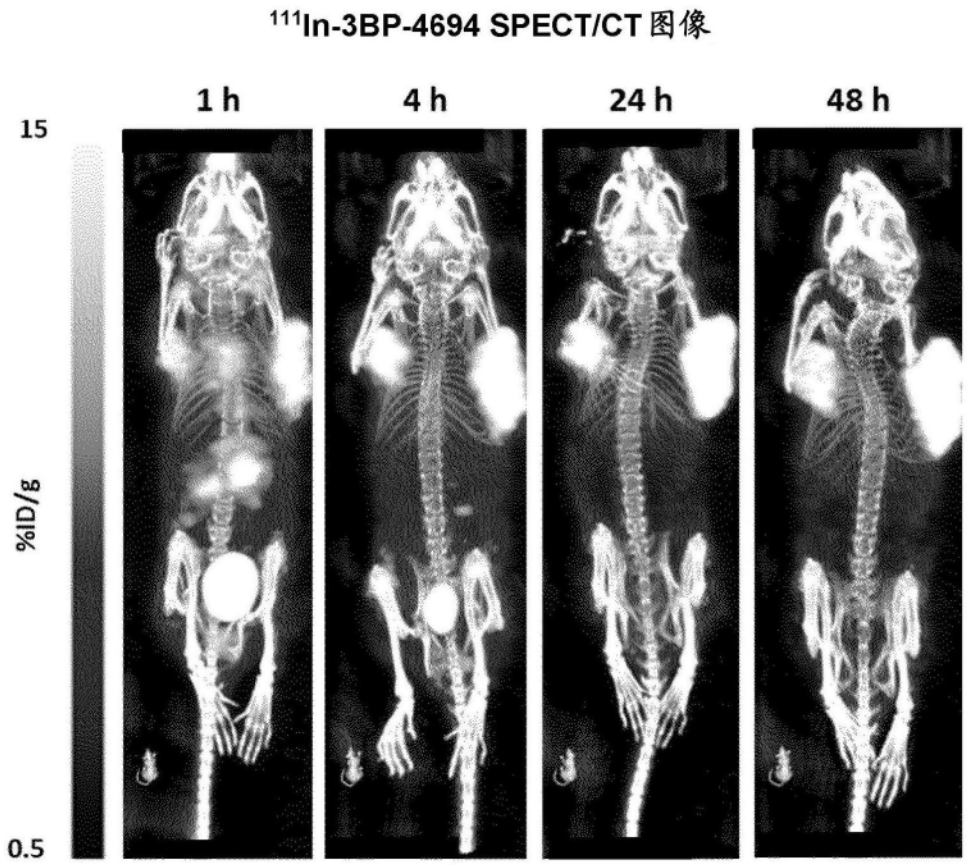



图4 (d)

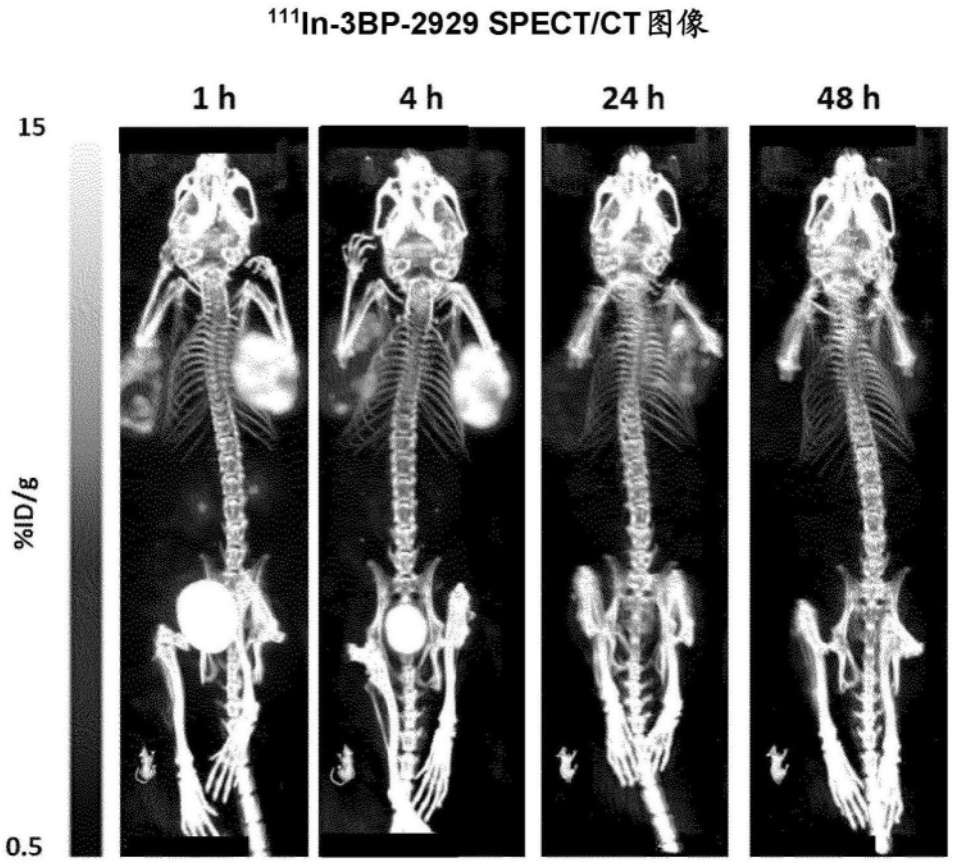



图4(e)

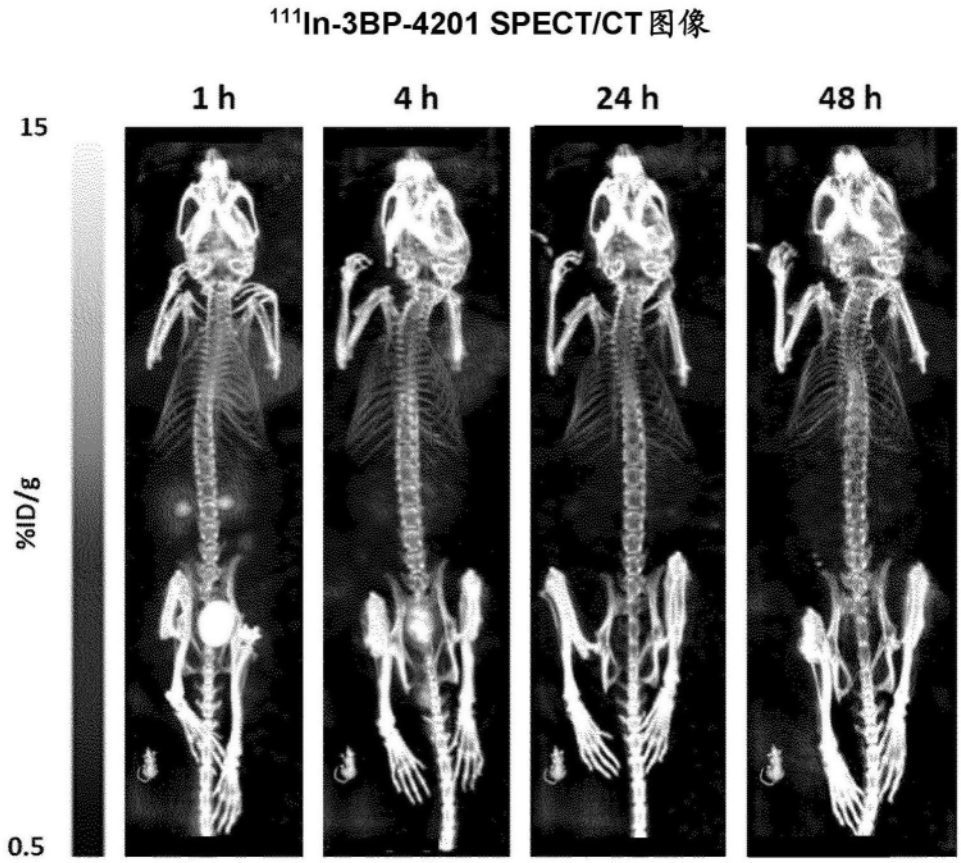



图4(f)