



(21) 申请号 202080017181.2

(22) 申请日 2020.01.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113677375 A

(43) 申请公布日 2021.11.19

(30) 优先权数据
19154636.5 2019.01.30 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.27

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/052159 2020.01.29

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/157128 EN 2020.08.06

(73) 专利权人 慕尼黑工业大学
地址 德国慕尼黑

(72) 发明人 D·迪卡洛 H-J·韦斯特

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

专利代理师 过晓东

(51) Int.Cl.

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 101/02 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07F 7/12 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2017246327 A1, 2017.08.31

Simon Lindner等.Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography.《Bioconjugate Chem.》.2014,第25卷第738-749 页.

A. P. KIESS等.Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy.《Q J Nucl Med Mol Imaging》.2015,第59卷第241-268页.

审查员 张荧

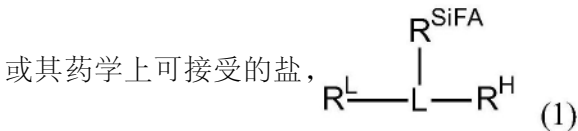
权利要求书3页 说明书71页 附图6页

(54) 发明名称

氟化硅受体取代的放射性药物及其前体

(57) 摘要

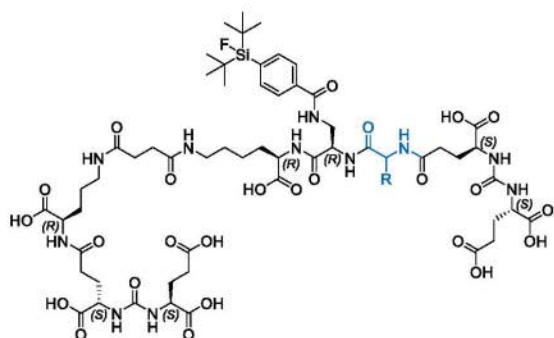
一种由式(1)表示的配体-SiFA缀合化合物



其中 R^{L} 是能够结合前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体部分; R^{SiFA} 是能够被 ^{18}F 标记或者被 ^{18}F 标记的氟化硅受体(SiFA)部分; L 是连接部分; R^{H} 是亲水性部分,其包括:(i) 2至10个亲水性氨基酸单元 A^{H} 的线性或分支序列,其各自独立地衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸,和任选存在的一个衍生自缺乏亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的氨基酸单元 A^{N} ,其中所述亲水性氨基酸单元和可能存在的单元 A^{N} 经由直接共价键

或经由偶联单元互相结合;并且任选地还包括(ii) 一个或多个亲水性残基 R^{T} ,其各自可以结合到氨基酸单元的氨基、羧酸基或结合到其亲水性侧链的官能团。

1. 缀合化合物,其选自以下化合物01a-01k、02a-02e、03a-03i、04、05、06和07:



01 a-k

01 a R = D-Asp

01 b R = D-Glu

01 c R = L-Glu

01 d R = D-Cit

01 e R = D-Dap

01 f R = D-Orn

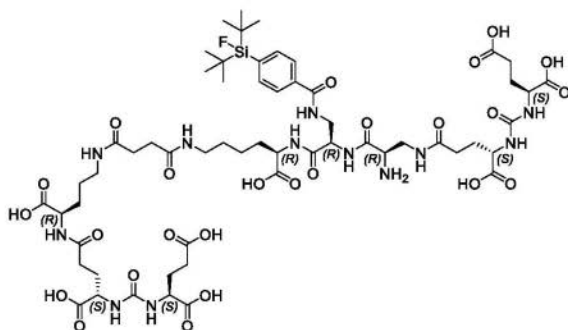
01 g R = D-Lys

01 h R = L-Lys

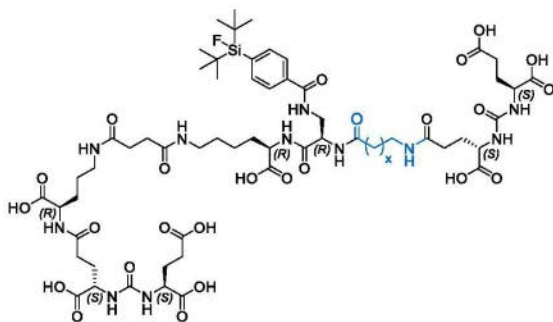
01 i R = Gly

01 j R = D-Thr

01 k R = D-Phe



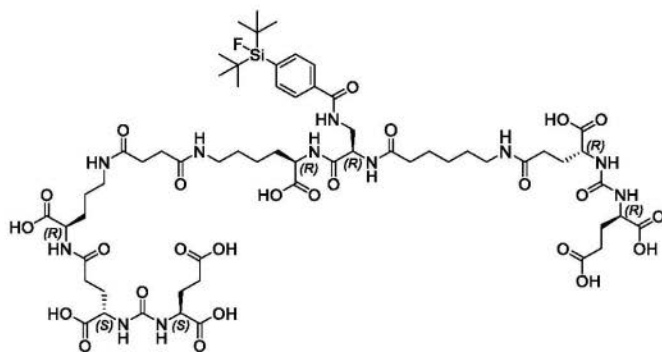
02 a



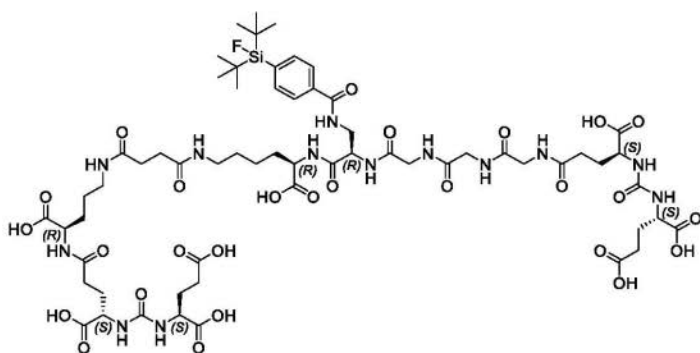
02 b-c

02 b x = 1: β -Ala

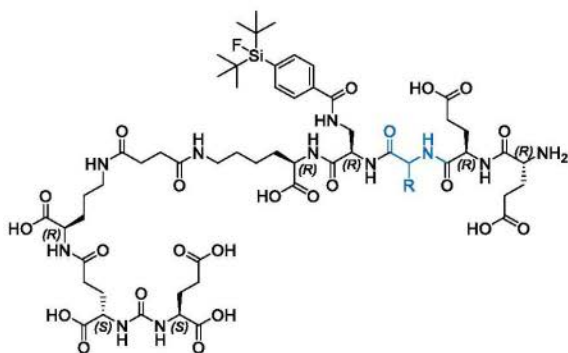
02 c x = 4: Ahx



02 d



02 e



03 a-i

03 a R = D-Asp

03 b R = D-Glu

03 c R = D-Cit

03 d R = D-Dap

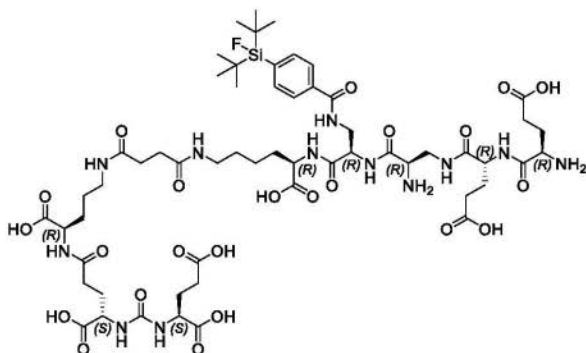
03 e R = D-Orn

03 f R = D-Lys

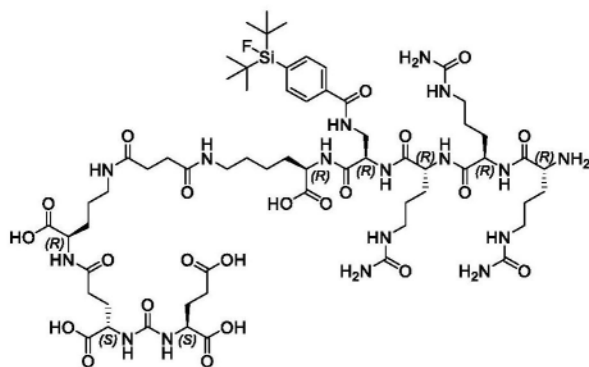
03 g R = Gly

03 h R = D-Thr

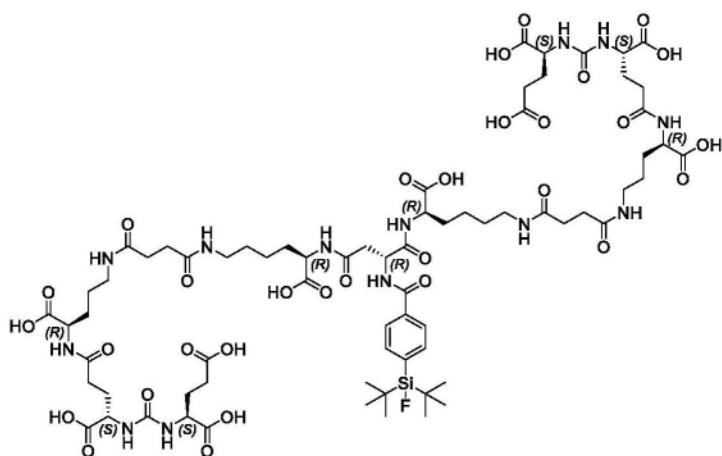
03 i R = D-Phe



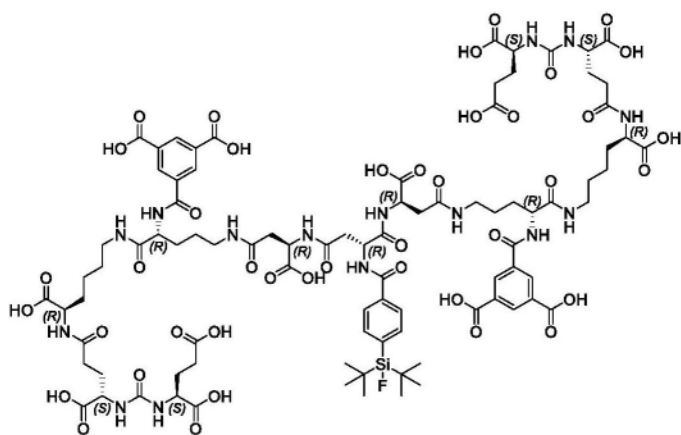
04



05



06



07

或其药学上可接受的盐。

2. 一种药物或诊断组合物,其包含根据权利要求1的一种或多种缀合化合物或其药学上可接受的盐、或由根据权利要求1的一种或多种缀合化合物或其药学上可接受盐组成。

3. 根据权利要求1的缀合化合物或其药学上可接受盐在制备用于诊断、治疗或诊断和治疗癌或新血管生成/血管生成的药物中的用途。

4. 根据权利要求3的用途,其中所述癌包括前列腺癌。

氟化硅受体取代的放射性药物及其前体

[0001] 本发明涉及适用于诊断和治疗前列腺癌的氟化硅受体 (SiFA) 取代的放射性药物及其前体。

[0002] 在本说明书中,引用了包括专利申请书和制造商手册在内的一些文件。这些文件的公开内容虽然被认为与本发明的可专利性无关,但是通过引用整体并入本文。更具体地,所有参考文献以相同的程度通过引用并入,就好像每个单独的文献被特定地和单独地指示为通过引用并入一样。

背景技术

[0003] 前列腺癌和PSMA

[0004] 前列腺癌 (PCa) 在过去的几十年里仍然是男性中最常见的恶性疾病,发病率高,存活率低。由于其在前列腺癌中的过表达 (Silver, D.A等,前列腺特异性膜抗原在正常和恶性人体组织中的表达 (Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues), *Clinical Cancer Research*, 1997, 3(1):81-85页), 前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 或谷氨酸羧肽酶II (GCP II) 证明其有资格作为开发用于内放射治疗和PCa成像的高灵敏度放射性标记试剂的优秀靶标 (Afshar-Oromieh, A.等, 利用⁶⁸Ga标记的PSMA配体HBED-CC的PET/CT成像在复发性前列腺癌中的诊断价值 (The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer), *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2015, 42(2):197-209页; Benešová, M.等, 具有优化连接体结构的特制DOTA-缀合PSMA抑制剂在前列腺癌显像和内照射治疗中的临床评估 (Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer), *Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(6):914-920页; Robu, S.等, ^{99m}Tc-PSMA-I&S在前列腺癌SPECT显像和放射导向手术中的临床前评估和首次患者应用 (Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer), *Journal of Nuclear Medicine*, 2016: P.jnumed.16.178939; Weineisen, M.等, PSMAI&T-A配体在前列腺癌的影像学诊断和内放射治疗中的发展和首次人体评估 (Development and first in human evaluation Of PSMA I&T-A ligand for diagnostic imaging and endoradiotherapy of prostate cancer), *Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55(增刊1):1083页; Rowe, S.等, 前列腺癌中前列腺特异性膜抗原的PET成像:当前技术状态和未来挑战 (PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer:current state of the art and future challenges), *Prostate cancer andprostatic diseases*, 2016; Maurer, T.等, PSMA-PET在前列腺癌管理中的当前使用 (Current use of PSMA-PET in prostate cancer management), *Nature Reviews Urology*, 2016)。前列腺特异性膜抗原是细胞外水解酶,其催化中心包含具有桥连羟基配体 (hydroxido ligand) 的两个锌 (II) 离子。它在转移性和激

素难治性前列腺癌中高度上调,但其生理表达也已在肾、唾液腺、小肠、脑中报道,并且在较低程度上也在健康前列腺组织中报道。在肠道中,PSMA通过将蝶酰聚- γ -谷氨酸转化为蝶酰谷氨酸(叶酸)来促进叶酸的吸收。在大脑中,它将N-乙酰-L-天门冬氨酸-L-谷氨酸(NAAG)水解为N-乙酰-L-天门冬氨酸和谷氨酸。

[0005] PSMA靶向活性剂

[0006] PSMA靶向分子通常包括包含锌结合基团的结合单元(例如尿素(Zhou,J.等),NAAG肽酶抑制剂及其用于诊断和治疗的潜力(NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy),Nature Reviews Drug Discovery,2005.4(12):1015-1026页),次膦酸盐或氨基磷酸酯)连接到P1'谷氨酸部分,这保证了对PSMA的高亲和力和特异性,并且通常进一步连接到效应器功能(Machulkin,A.E.等,小分子PSMA配体:当前状态、SAR和前景(Small-molecule PSMA ligands.Current state,SAR and perspectives),Journal of drug targeting,2016:1-15页)。效应器部分更灵活,在一定程度上容忍结构修改。PSMA的结合位点的入口漏斗包含另外两个显著的结构特征,这对配体结合很重要。第一个是精氨酸贴片,入口漏斗壁处的带正电区域以及对PSMA的P1位置处带负电功能偏好的结构解释。结合后,精氨酸侧链的协调重新定位可导致S1疏水性附件口袋的打开,这是第二个重要结构,已显示为可容纳几种尿素系抑制剂的碘苄基,从而有助于它们对PSMA的高亲和力(Barinka,C.等,人谷氨酸羧肽酶II与尿素系抑制剂之间的相互作用:结构表征(Interactions between Human Glutamate Carboxypeptidase II and Urea-Based Inhibitors:Structural Characterization),Journal of medicinal chemistry,2008,51(24):7737-7743页)。

[0007] 张等发现了PSMA的远程结合位点,可用于双齿结合模式(Zhang,A.X.等,由抗体募集小分子揭示的前列腺特异性膜抗原上的一个远程芳烃结合位点(A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules),Journal of the American Chemical Society,2010.132(36):12711-12716页)。所谓的芳烃结合位点是由Arg463、Arg511和Trp541的侧链形成的简单结构基序,并且是PSMA入口盖的一部分。由于亲合力效应,芳烃结合位点通过远端抑制剂部分的结合可导致抑制剂对PSMA的亲合力显著增加。开发PSMAI&T的目的是以这种方式与PSMA相互作用,但尚无结合模式的晶体结构分析可用。根据张等所述,必要特征是连接体单元(在PSMAI&T的情况下是辛二酸),它有助于PSMA入口盖的开放构型,并从而使芳烃结合位点的可及性成为可能。进一步表明,所述连接体的结构组成对肿瘤靶向性和生物活性、以及对成像对比和药物代谢动力学具有显著影响(Liu,T.等,间隔长度对前列腺特异性膜抗原的荧光抑制剂的体外成像和表面可及性的影响(Spacer length effects on in vitro imaging and surface accessibility of fluorescent inhibitors of prostate specific membrane antigen),Bioorganic&medicinal chemistry letters,2011.21(23):7013-7016),这些特性对于高成像质量和有效的靶向腔内放射治疗是至关重要的。

[0008] 目前在临床环境中使用两类PSMA靶向抑制剂。一方面是带有螯合单元的示踪剂,用于作为PSMA I&T或相关化合物的放射性核素络合(Kiess,A.P等,前列腺特异性膜抗原作为癌症成像和治疗的靶点(Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy),The quarterly journal of nuclear medicine and

molecular imaging;2015.59(3):241页)。另一方面是小分子,包括靶向单元和效应器分子。根据使用的放射性核素/卤素,放射性标记的PSMA抑制剂可用于成像或腔内放射治疗。在用于成像的带有螯合剂的小分子抑制剂中,最常用于选择性PSMA成像的试剂是PSMAHBED-CC(Eder,M.等,用于PET成像的尿素系PSMA抑制剂的⁶⁸Ga-复合亲脂性和靶向性(⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging),Bioconjugate chemistry 2012.23(4):688-697页),PSMA-617(Benešová,M.等,具有优化连接体结构的特制DOTA-缀合PSMA抑制剂在前列腺癌显像和内照射治疗中的临床前评估(Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer),Journal of Nuclear Medicine,2015.56(6):914-920页)和PSMA I&T(Weineisen,M.等,PSMA I&T-A配体在前列腺癌的影像学诊断和内放射治疗中的发展和首次人体评估(Development and first in human evaluation of PSMA I&T-A ligand for diagnostic imaging and endoradiotherapy of prostate cancer),Journal of Nuclear Medicine,2014.55(增刊1):1083页)。PSMAHBED-CC或PSMA-11是最早的PSMA抑制剂之一,并且当前用于成像,因为使用螯合剂HBED-CC无法实现治疗应用。然而,由于¹⁸F独特的物理特性和用于PET成像的优点,如更长的半衰期、低正电子能量,这导致更高的图像分辨率和在回旋加速器中大规模生产的可能性,一些研究小组已经集中于开发用于PCa成像的¹⁸F标记的尿素系抑制剂。

[0009] ¹⁸F标记的尿素系PSMA抑制剂¹⁸F-DCFPy1在检测原发性和转移性PCa方面表现出有希望的结果(Rowe等,Molecular Imaging and Biology,1-9(2016)),并且在比较研究中优于⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC(Dietlein等,Molecular Imaging and Biology 17,575-584(2015))。基于PSMA-617的结构,最近开发了¹⁸F标记的类似物PSMA-1007,它显示出相当的肿瘤与器官比率(Cardinale等,Journal of nuclear medicine:official publication, Society of Nuclear Medicine 58,425-431(2017);Giesel等,European journal of nuclear medicine and molecular imaging 43,1929-1930(2016))。一项与⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC的比较研究揭示了两种示踪剂的相似诊断准确性和¹⁸F-PSMA-1007的降低的尿清除率,使得能够更好地评估前列腺(Giesel等,European journal of nuclear medicine and molecular imaging 44,678-688(2017))。

[0010] 引入¹⁸F标记的一种有吸引力的方法是使用氟化硅受体(SiFA)。例如,在Lindner等的Bioconjugate Chemistry 25,738-749(2014)中描述了氟化硅受体。在文献中已经证明,¹⁸F标记的SiFA化合物可以通过¹⁸F-对-¹⁹F同位素交换反应产生,也可以通过¹⁸F-对-OH甚至¹⁸F-对-H取代反应产生,例如,分别参见Mu L等,Angew Chem Int Ed Engl.,2008;47(26):4922-5和HöhneA等,Bioconjugate Chemistry,2008 Sep;19(9):1871-9。然而,为了保持硅-氟化物键,氟化硅受体的使用引入了空间要求基团的必要性,例如Si-F和Si-¹⁸F硅酮基团上的两个叔丁基,例如Si(叔丁基)₂X,其中X是F或¹⁸F。这反过来使得氟化硅受体高度疏水。对于与靶分子、特别是靶蛋白PSMA的结合而言,由氟化硅受体提供的疏水部分可用于建立放射性诊断或治疗性化合物与疏水性口袋的相互作用,如Zhang等在Journal of the American Chemical Society 132,12711-12716(2010)中所述。然而,在结合之前,引入分子中的较高度亲脂性对于开发具有适当体内生物分布的放射性药物带来了严重的问

题,即在非靶组织中的低非特异性结合。

[0011] 未能解决SiFA相关的疏水性问题

[0012] 尽管进行了多次尝试,但是在现有技术中还没有令人满意地解决由氟化硅受体引起的疏水性问题。

[0013] 为了进一步解释,Schirrmacher E.等(Bioconjugate Chemistry,2007,18,2085-2089)使用高效标记合成子p-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲醛($[^{18}\text{F}]\text{SiFA-A}$)合成了不同的 ^{18}F 标记肽,这是氟化硅受体的一个例子。SiFA技术导致了意想不到的高效 ^{18}F -对- ^{19}F 同位素交换,并以225至680GBq/ μmol (6081-18 378 Ci/mmol)的高特异性活性以及几乎定量的产率产生了 ^{18}F -合成子,而无需进行HPLC纯化。 $[^{18}\text{F}]\text{SiFA}$ -苯甲醛最终被用于以高放射化学产率标记N端氨基氧(N-AO)衍生肽AO-Tyr³-octreotate(AO-TATE)、环(fK(AO-N)RGD)和N-AO-PEG₂-[D-Tyr-Gln-Trp-Ala-His-Thi-Nle-NH₂](AO-BZH3,一种铃蟾肽衍生物)。然而,标记的肽是高度亲脂性的(可以从使用在本文中描述的条件HPLC保留时间中获得),并从而不适合在动物模型或人类中进一步评价。

[0014] 在Wängler C.等(Bioconjugate Chemistry,2009,20(2),317-321页)中,已经描述了第一个基于SiFA的像试剂盒一样的蛋白质(大鼠血清白蛋白,RSA)的放射性氟化。作为标记剂,4-(二叔丁基 $[^{18}\text{F}]\text{氟甲硅烷基}$)苯硫醇($[^{18}\text{F}]\text{SiFA-SH}$)是通过简单的同位素交换以40-60%的放射化学产率(RCY)产生的,并且在20-30分钟内直接偶联到马来酰亚胺衍生的血清白蛋白,总RCY为12%。技术上简单的标记方法不需要任何详细的纯化过程,并且是Si- ^{18}F 化学在PET活体成像中成功应用的一个简单例子。小鼠的时间-活性曲线和 μPET 图像显示大部分活性位于肝脏,从而表明标记剂过于亲脂性,并将体内探针指向肝胆排泄和广泛的肝脏代谢。

[0015] Wängler C.等(Bioconjugate Chemistry,2010 Dec 15;21(12):2289-96)随后试图通过合成和评估新的SiFA-octreotate类似物(SiFA-Tyr³-octreotate、SiFA-Asn(AcNH- β -Glc)-Tyr³-octreotate和SiFA-Asn(AcNH- β -Glc)-PEG-Tyr³-octreotate)来克服SiFA技术的主要缺点,即所得放射性药物的高亲脂性。在这些化合物中,在肽和SiFA部分之间引入亲水连接体和药物代谢动力学改性剂,即碳水化合物和PEG连接体加上碳水化合物。作为缀合物之亲脂性的量度,测定了logP(ow),并发现SiFA-Asn(AcNH- β -Glc)-PEG-Tyr³-octreotate的log P(ow)为0.96,而SiFA-Asn(AcNH- β -Glc)-Tyr³-octreotate的log P(ow)为1.23。这些结果表明,SiFA部分的高亲脂性通过应用亲水性部分仅能够得到轻微补偿。第一个成像研究显示了过多的肝清除/肝摄取,并因此从未被转移到第一个人类研究中。

[0016] Kostikov等(J.Flourine Chem.2011,132,27-34)提出了携带带电的SiFA的分子,该分子具有四烷基铵基团作为SiFA部分的一部分。

[0017] Bemard-Gauthier等(Biomed Res Int.,2014;2014:454503)回顾了已经在文献中报道的很多不同的SiFA种类,范围从小的辅基和其它低分子量化合物到标记肽和最近的亲和体分子。鉴于这些数据,基于SiFA的辅基的亲脂性问题至今尚未解决;即,还没有人描述将SiFA缀合的肽的总亲脂性降低至低于大约-2.0的logD的方法。

[0018] 在Lindner S.等(Bioconjugate Chemistry,2014 Apr 16;25(4):738-49)中描述了利用SiFA部分合成并标记作为特异性GRP受体配体的聚乙二醇化铃蟾肽(PESIN)衍生物和作为特异性 $\alpha\text{v}\beta 3$ 结合剂的RGD(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的单个字母代码)肽。为了补偿

SiFA部分的高亲脂性,引入了各种亲水结构修饰,导致logD值降低。SiFA-Asn (AcNH- β -Glc)-PESIN、SiFA-Ser (β -Lac)-PESIN、SiFA-Cya-PESIN、SiFA-LysMe₃-PESIN、SiFA- γ -羧基-D-Glu-PESIN、SiFA-Cya₂-PESIN、SiFA-LysMe₃- γ -羧基-D-Glu-PESIN、SiFA-(γ -羧基-D-Glu)₂-PESIN、SiFA-RGD、SiFA- γ -羧基-D-Glu-GGD、SiFA-(γ -羧基-D-Glu)₂-RGD、SiFA-LysMe₃- γ -羧基-D-Glu-RGD。所有这些肽已经以降低亲脂性为目的进行了改进和衍生化,显示出在+2和-1.22之间的logD值。

[0019] 在Niedermoser S.等(J Nucl Med., 2015 Jul; 56(7):1100-5)中,将新开发的 [¹⁸F] SiFA-和 [¹⁸F] SiFalin-修饰的TATE衍生物与当前临床金标准⁶⁸Ga-DOTATATE进行了比较,用于携带生长激素抑制素受体的肿瘤的高质量成像。为了该目的,开发了 [¹⁸F] SiFA-TATE和两种相当复杂的类似物, [¹⁸F] SiFA-Glc-PEG₁-TATE, [¹⁸F] SiFalin-Glc-Asp₂-PEG1-TATE。没有一种试剂显示logD<-1.5。

[0020] US 2017/0246327 A1涉及¹⁸F标记的PSMA抑制剂。

[0021] S.Litau等(Bioconjugate Chemistry, 2015年12月16日; 26(12):2350-59)公开了用于SSTR阳性肿瘤的PET成像的基于SiFA的TATE衍生物。

[0022] L.O.Dialer等(J. Med. Chem., 2013 Oct. 10; 56(19):7552-63)公开了开发用于¹⁸F标记肽的含硅构建块的研究结果。

[0023] 考虑到上述现有技术,本发明的技术问题是提供改进的放射诊断和放射治疗。

[0024] 定义

[0025] “氨基酸”是指在同一分子中含有氨基和羧酸基团的化合物。除非在特定上下文中另有说明,否则其包括蛋白氨基酸和非蛋白氨基酸。在任一情况下,优选 α -氨基酸。并且,优选的是D-氨基酸。

[0026] 术语“天然氨基酸”和“蛋白质氨基酸”在本文中等同使用。优选地,所述蛋白质氨基酸是:Ala、Asn、Asp、Arg、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr和Val。可选择地,可以使用硒代半胱氨酸。虽然蛋白氨基酸是L-型,但是应该理解,本发明优选利用相应的D-型。

[0027] 如本领域技术人员将理解的,术语药学上可接受的盐是指适合用于给患者施用的药用组合物中的盐。众所周知,它们可以通过例如携带对质子化作用敏感的孤电子对的原子(例如氨基)与无机或有机酸进行质子化,或作为羧酸基团与生理上可接受的阳离子的盐而形成。示例性的碱加成盐包括例如碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;铵盐;脂肪族胺盐,例如三甲胺、三乙胺、二环己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、普鲁卡因盐、葡甲胺盐、二乙醇胺盐或乙二胺盐;芳烷基胺盐,例如N,N-二苄基乙二胺盐、苯甲胺(benetamine)盐;杂环芳香胺盐,例如吡啶盐、甲基吡啶盐、喹啉盐或异喹啉盐;季铵盐,例如四甲基铵盐、四乙基铵盐、苄基三甲基铵盐、苄基三乙基铵盐、苄基三丁基铵盐、甲基三辛基铵盐或四丁基铵盐等;和碱性氨基酸盐,例如精氨酸盐或赖氨酸盐。示例性的酸加成盐包括例如无机酸盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐(例如磷酸盐、磷酸氢盐或二氢磷酸盐)、碳酸盐、碳酸氢盐或高氯酸盐;有机酸盐,例如乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、戊酸盐、己酸盐、庚酸盐、辛酸盐、环戊烷丙酸盐、十一烷酸盐、乳酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、烟酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐或抗坏血酸盐;磺酸盐,例如甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸

盐)、2-萘磺酸盐、3-苯磺酸盐、樟脑磺酸盐;以及酸性氨基酸盐,例如天冬氨酸盐或谷氨酸盐。

[0028] 药学上可接受的盐的进一步示例包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、乙二胺四乙酸钙、camphorate、樟脑磺酸盐、樟磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉戊酸、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconate)、二盐酸盐(dihydrochloride)、十二烷基硫酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(glucaptate)、葡庚糖酸盐(glucoheptonate)、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、对 α -羟乙酰氨基苯胂酸(glycolylarsanilate)、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、羟基-naphthoate、碘化物、异硫代羟酸(isothionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲烷磺酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、聚半乳糖醛酸盐(polygalacturonate)、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐(subacetate)、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物(triethiodide)、十一烷酸盐、戊酸盐等(例如,参见,SMBerge等,“药用盐”(Pharmaceutical Salts), J.Pharm.Sci., 66, 1-19页(1977))。

[0029] 应当理解的是,在本说明书中,除非另外提及,否则术语“化合物”包括溶剂化物、多晶型物、前药、包含复合药物(codrug)、共晶体、互变异构体、外消旋物、对映体、或非对映体或其混合物。

[0030] 当本发明的化合物以晶体形式提供时,该结构可包含溶剂分子。溶剂通常是药学上可接受的溶剂,并且其中包括水(水合物)或有机溶剂。可能的溶剂化物的示例包括乙醇化物和异丙醇化物。

[0031] 术语“包含复合药物”是指通过共价化学键结合的两种或多种治疗性化合物。详细的定义可以在例如N.Das等,European Journal of Pharmaceutical Sciences, 41, 2010, 571-588中找到。

[0032] 术语“共晶体”是指多组分晶体,其中所有组分在环境条件下呈纯态时都是固体。这些组分以目标分子或离子(即,本发明的化合物)与一种或多种中性分子共晶形成剂按化学计量或非化学计量比共存。详细的讨论可以在例如Ning Shan等,Drug Discovery Today, 13 (9/10), 2008, 440446和D.J.Good等,Cryst Growth Des., 9 (5), 2009年, 2252-2264中找到。

[0033] 然而,较不优选的是,本发明的化合物也可以以前药的形式提供,即在体内代谢成活性代谢物的化合物。适当的前药是例如酯。US 2007/0072831在标题为“前药和保护基团”的[0082]至[0118]段中给出了适当基团的具体示例。

[0034] 就本发明的化合物表现出pH依赖性带电状态的程度而言,应理解包括所有可能的带电状态。就这点而言,优选的pH范围是0至14。

[0035] 就根据本发明的化合物具有净电荷的程度而言,应理解该化合物以电中性形式提

供。这通过一种或多种平衡离子来实现,优选的平衡离子相对于上述术语“盐”而定义。

[0036] 除非另有说明,否则“定义”部分中给出的优选定义适用于以下描述的所有实施例。

附图说明

[0037] 图1:HSA结合文献值的参考物质对数K对Chiralpak HSA柱上的保留时间的各个对数的示例性S形图。

[0038] 图2:[^{18}F]01 a在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0039] 图3:[^{18}F]01 d在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0040] 图4:[^{18}F]01 a在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的代表性PET/CT图像(轴向切片)(采集时间为15分钟)以及由虚线表示的选定器官的ROI。

[0041] 图5:[^{18}F]02 c在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0042] 图6:[^{18}F]03 f在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0043] 图7:[^{18}F]06在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的生物分布图。

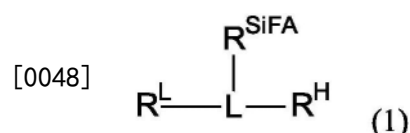
[0044] 数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0045] 图8:[^{18}F]07在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠体内p.i.1小时时的生物分布图。

[0046] 数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=5)。

发明内容

[0047] 本发明提供由式(1)表示的配体-SiFA缀合化合物或其药学上可接受的盐,



[0049] 其中 R^{L} 是能够结合前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体部分;

[0050] R^{SiFA} 是选自以下的氟化硅受体(SiFA)部分:

[0051] (i) 包含硅原子和氟原子的SiFA部分,其中所述氟原子通过共价键直接连接到所述硅原子上,并且所述SiFA部分可以通过用 ^{18}F 进行 ^{19}F 的同位素交换而用 ^{18}F 标记,或者所述SiFA部分可以用 ^{18}F 标记;和

[0052] (ii) 包含硅原子和羟基的SiFA部分,其中所述羟基通过共价键直接连接到所述硅原子上,并且所述SiFA部分可以通过用 ^{18}F 亲核取代OH而用 ^{18}F 标记;

[0053] (iii) 包含硅原子和氢原子的SiFA部分,其中所述氢原子通过共价键直接连接到所述硅原子上,并且所述SiFA部分可以通过用 ^{18}F 亲核取代H而用 ^{18}F 标记;

[0054] L是连接部分;

[0055] R^{H} 是亲水性部分,其包含

[0056] (i) 以下的线性或分支序列

[0057] 2至10个亲水性氨基酸单元 A^H ,其各自独立地衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸,

[0058] 和任选存在的一个衍生自缺乏亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的氨基酸单元 A^N ,

[0059] 其中所述亲水性氨基酸单元和可能存在的单元 A^N 经由直接共价键或经由偶联单元互相结合;

[0060] 并且可选地还包含

[0061] (ii) 一个或多个亲水性残基 R^T ,其每一个可以结合到氨基酸单元的氨基、羧酸基或结合到其亲水性侧链。

[0062] 本发明的另一个方面涉及药物或诊断组合物,其包含一种或多种在本文中定义的缀合化合物或盐或由其组成。根据再一个方面,本发明提供如本文中定义的缀合化合物或盐,其用于诊断、治疗或者诊断和治疗 (a) 包括前列腺癌的癌症;或 (b) 新血管生成/血管新生的方法。

具体实施方式

[0063] 本发明提供的配体-SiFA缀合化合物(其在本文中可称为根据本发明的化合物或缀合化合物,或称为“本文中定义的化合物或缀合化合物”)在单一化合物中组合了允许该化合物结合于前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体部分、以及氟化硅受体(SiFA)部分,该氟化硅受体部分允许该化合物用氟同位素 ^{18}F 标记并被检测,例如,在其已经结合于患者体内的PSMA之后。考虑到实现不同功能的部分的这种组合(或缀合),根据本发明的化合物可被认为是缀合物或缀合化合物。

[0064] 除了所述配体部分和SiFA部分之外,根据本发明的化合物还包括亲水性部分 R^H ,其实现亲水性药物动力学改性剂的功能,即、对根据本发明的化合物的药物代谢动力学特性具有有益影响的部分。下面将更加详细地进行说明。

[0065] 亲水性部分 R^H

[0066] 亲水性部分 R^H 包括包含2至10个亲水性氨基酸单元 A^H 的线性或分支序列(在本文中也称为氨基酸单元序列),每个亲水性氨基酸单元 A^H 独立地衍生自携带亲水性侧链的氨基酸和任选存在的一个衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元 A^N 。除了氨基酸单元之外,线性或分支序列可以包括一个或多个偶联单元。

[0067] 携带亲水性侧链的氨基酸(其也可称为亲水性氨基酸)可以是天然氨基酸,但也可以是非天然(例如合成的)氨基酸。应当理解的是,携带亲水性侧链的氨基酸包含氨基- NH_2 、羧酸基- $COOH$ (或其盐),并且除了氨基和羧酸基之外,还包含包括一个或多个亲水性官能团的亲水性侧链,包括亲水性侧链由亲水性官能团组成的可能性。优选地,所述亲水性侧链包含或由选自以下的至少一个亲水性官能团组成:氨基- NH_2 或其N-甲基化衍生物、羧酸基- $COOH$ 、羟基- OH 、胍基- $NH-C(NH)-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物、酰胺基- $C(O)-NH_2$ 或- $NH-C(O)-OH$ 或其N-甲基化衍生物、以及脲基- $NH-C(O)-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物组成、以及这些基团的等排体。更优选地,亲水性侧链包括或由选自以下的至少一个亲水性官能团组成:氨基- NH_2 、羧酸基- $COOH$ 、羟基- OH 、胍基- $NH-C(NH)-NH_2$ 和脲基- $NH-C(O)-NH_2$ 、以及这些基团的等排体。再优选地,所述亲水性氨基酸单元中的至少一个衍生自具有亲水性侧链的氨基酸,所述亲

水性侧链包含作为亲水性官能团的羧酸基团或由作为亲水性官能团的羧酸基团组成。

[0068] 在携带亲水性侧链的氨基酸中,亲水性侧链通常是连接到在亲水性氨基酸的氨基和羧酸基之间延伸的原子链上的基团,因此被称为侧链。应当理解的是,与在氨基和羧酸基之间延伸的原子链(也被称为主链)相比,这并不对侧链的相对长度施加任何限制。例如,用于在本发明的上下文中使用的优选的携带亲水性侧链的氨基酸可以适当地具有结构 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{h1}-\text{NH}_2$,其中 $h1$ 是选自1、2、3、4、5和6的整数,并且亲水性侧链替换亚甲基- CH_2 -中的一个中的一个氢原子。在本发明的上下文中使用的这种携带亲水性侧链的氨基酸的更加优选的示例具有 $\text{HOO}(\text{CH}_2)-\text{NH}_2$ 的结构,其中亲水性侧链替换亚甲基- CH_2 -中的一个氢原子。

[0069] 亲水性侧链优选地选自基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{COOH}$ 、基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{NH}_2$ 或其N-甲基化衍生物、基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ 、基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或其N-甲基化衍生物、以及基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 或其N-甲基化衍生物,其中 c 为0至6的整数,优选1至6的整数。更优选地,亲水性侧链选自基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{COOH}$ 、基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{NH}_2$ 、基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ 、基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 和基团- $(\text{CH}_2)_c-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$,其中 c 为0至6的整数,优选1至6的整数。再优选地,所述亲水性氨基酸单元中的至少一个衍生自携带- $(\text{CH}_2)_c-\text{COOH}$ 基团作为亲水性侧链的氨基酸,其中 c 为0至6的整数,优选1至6的整数。

[0070] 优选地, R^H 中的亲水性氨基酸单元各自独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、2,4-二氨基丁酸(Dab)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、4-氨基哌啶-4-羧酸(Apc4)、3-氨基哌啶-3-羧酸(Apc3)、2-氨基哌啶-2-羧酸(Apc2)、天冬氨酸(Asp)、高谷氨酸(Hgl)、谷氨酸(Glu)、2,3-二氨基琥珀酸、二氨基戊二酸、二氨基己二酸、二氨基庚二酸、二氨基辛二酸、苏氨酸(Thr)和瓜氨酸(Cit)。进一步优选地,所述氨基酸为D构型。更优选地, R^H 中的亲水性氨基酸单元各自独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit)。同样在上下文中,所述氨基酸优选地为D构型。

[0071] 通过使用氨基酸提供的官能团形成一个或多个键以将氨基酸并入氨基酸单元的线性或分支序列, R^H 所包括的每个亲水性氨基酸单元均衍生自携带亲水性侧链的氨基酸。

[0072] 因此,从形式的观点来看,通过转换官能团从而获得自由价,由此从氨基酸获得亲水性氨基酸单元。应当理解的是,该自由价用于提供与根据本发明的化合物中的其它基团的键。例如,主链或侧链- COOH 被转换为- $\text{C}(\text{O})-$,以及主链或侧链- NH_2 被转换为- $\text{NH}-$ 。如果亲水性氨基酸单元是 R^H 的线性或分支序列中的支点,则相应地转换三个官能团。如果亲水性氨基酸单元位于 R^H 的线性或分支序列的线性区段中,则两个官能团提供自由价。如果亲水性氨基酸单元是 R^H 的线性或分支序列中的末端单元,则一个官能团提供自由价。

[0073] 应当理解的是,由携带亲水性侧链的氨基酸提供的使得与相邻单元(或者进一步地,与由根据本发明的化合物包括的连接部分L或与可选的亲水性残基 R^T)形成键的官能团是亲水性侧链所包括的氨基酸、羧酸基和亲水性官能团。在这方面,可以依赖于通常在合成化学中,特别是在蛋白质合成中建立的偶联反应,例如酰胺键(- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$)的形成或脲键(- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$)的形成。因此,线性或分支序列中的亲水性氨基酸单元与相邻单元形成至少一个键(其可以是与另一个相邻氨基酸单元的直接键或与相邻偶联单元的键),并且可以独立地形成一个或两个另外的键,其也可以是与相邻单元或与根据本发明的化合物所包括的连接部分L或与任意的亲水性残基 R^T 的键。如果使用氨基酸的亲水性侧链所包括的官能团形

成键,则优选地,各自的亲水氨基酸单元衍生自携带包括末端氨基或末端羧酸基的亲水性侧链的氨基酸。

[0074] 可选地,氨基酸的线性或分支序列包括一个氨基酸单元 A^N ,其衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸。应当理解的是, R^H 所任选包括的氨基酸单元 A^N 衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸,其是通过使用所述氨基酸提供的官能团形成一个或多个键以将该氨基酸并入氨基酸单元的线性或分支序列。缺乏亲水性侧链的氨基酸(其也可称为非亲水性氨基酸)可以是天然氨基酸,但也可以是非天然(例如合成的)氨基酸。缺乏亲水性侧链的氨基酸可以缺乏连接到在氨基酸的氨基和羧酸基之间延伸的原子链的任意侧链,或者可以包含这样的侧链,只要它是不是亲水性侧链。衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元的示例包括衍生自不携带连接到在氨基酸的氨基与羧酸基之间延伸的原子链的侧链的氨基酸的单元,或衍生自携带烃基例如烷基或芳烷基作为侧链的氨基酸的单元,如衍生自甘氨酸(Gly)的氨基酸单元、衍生自苯丙氨酸(Phe)的单元、衍生自 β -丙氨酸(β -Ala)的单元或衍生自氨基己酸(Ahx)的单元。

[0075] 如在引言中所述,亲水性氨基酸单元 A^H 是一种解决由SiFA部分引起的疏水性问题的手段,但非亲水性单元 A^N 是为了调整或微调由所述单元 A^H 引入到本发明的化合物中的亲水性的程度。这样的调整或微调优选地用于建立(i)优选的 $\log D_{7.4}$ 值和/或(ii)优选的药物代谢动力学。

[0076] 为了进一步说明,本发明的化合物优选地具有在大约-1.5至-4.0之间、优选地在-2.0至-3.5之间、更优选地在-2.5至-3.5之间的 $\log D_{7.4}$ 值。具有在这些范围中的 $\log D_{7.4}$ 的化合物具有在下面说明的药物代谢动力学。

[0077] 考虑到在手术干预期间成像的优选用途(见下文),化合物在膀胱或尿道中的过早出现是不期望的,因为这将干扰肿瘤组织的检测,特别是在前列腺中,以及在骨盆区域中的淋巴结转移。过早出现是在向患者施用放射性药物后约0至约240分钟,优选地约40至约120分钟,并且更优选约60至约90分钟出现显著量的化合物。这样的出现是过早的,因为它将发生在采集患者的正电子发射断层成像(PET)扫描通常所需的时间窗口内。因此,优选的是在这些优选的时间跨度内,在尿路中不出现显著量的标记化合物。显著量是干扰前列腺中的肿瘤组织和骨盆区域中的转移的可靠检测的量。

[0078] 在设想PET成像过程的较长持续时间的程度上,可以在没有进一步困扰的情况下且基于以上公开内容对本发明的化合物的整体亲水性进行进一步或不同的微调。

[0079] 因此,在进一步的方面中,本发明还提供多种化合物,这些化合物具有相同的 R^L 、 R^{SiFA} 和L部分,但它们的 R^H 不同。“多种”优选是指2、3、4、5、6、7、8、9或10种化合物。每种化合物在成像期间的肿瘤组织的无干扰检测和随后经由尿路的清除之间达到平衡,其中不同程度的亲水性允许成像过程的不同时间窗口。

[0080] 如以上所定义地,亲水性部分 R^H 包括2至10个亲水性氨基酸单元的线性或分支序列以及任选存在的一个氨基酸单元 A^N 。

[0081] 对于本发明的上下文中的 R^H ,所述序列通常优选地是线性序列。

[0082] 对于本发明的上下文中的 R^H , R^H 和氨基酸单元的序列包含总数3至10个、更优选地3至5个、并且再优选地3个亲水性氨基酸单元。

[0083] 在另一个优选实施例中, R^H 包括一个衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单

元 A^N 和2个亲水性氨基酸单元。

[0084] 在 R^H 所包括的序列中,亲水性氨基酸单元和可能存在的单元 A^N 经由直接共价键或经由偶联单元互相结合。而且,偶联单元可以还存在于连接部分L与 R^H 所包括的序列的第一氨基酸单元之间。

[0085] 如上所述,亲水性氨基酸单元可以通过以下键结合于相邻单元(即,相邻亲水性氨基酸单元或相邻偶联单元):(i)通过使用衍生亲水性氨基酸单元的氨基酸的氨基形成的键、(ii)通过经由衍生亲水性氨基酸单元的氨基酸的羧酸基形成的键、和/或(iii)通过经由包含在衍生亲水性氨基酸单元的氨基酸的亲水性侧链中的亲水性官能团形成的键。换句话说,亲水性氨基酸单元和相邻氨基酸单元或偶联单元中的任意之间的连接可以经由亲水性侧链的官能团形成。用于提供这种键的选项(iii)中的亲水性官能团的适当示例包括氨基或羧酸基。同样如上所述,用于键(i)、(ii)和(iii)的优选示例是酰胺键和脲键。因此,设想包括通常所称的“异肽键”作为连接相邻氨基酸单元的键。

[0086] 应当理解的是,在两个氨基酸单元经由直接共价键互相连接的情况下,第一氨基酸的一个官能团与第二氨基酸的相容官能团产生反应。优选地,这些官能团是氨基和羧酸基,从而通过酰胺键提供两个氨基酸单元之间的直接键。

[0087] 对于有机合成化学领域中的技术人员而言,可以用于连接氨基酸单元的适当偶联单元是已知的。在本发明的上下文中,特别适当的偶联单元是偶联单元-C(O)-,该偶联单元与 R^H 所包括的两个相邻氨基酸单元的氨基、或与连接部分L的氨基和 R^H 所包括的氨基酸单元的氨基形成脲键(NH-C(O)-NH-)。事实上,优选地,基团 R^H 包括至少一个偶联单元-C(O)-,该偶联单元与 R^H 所包括的两个相邻氨基酸单元的氨基、或与连接部分L的氨基和 R^H 所包括的氨基酸单元的氨基形成脲键NH-C(O)-NH-。

[0088] 而且,根据本发明的缀合化合物的亲水性部分可选地包括一个或多个亲水性残基 R^T ,每个该亲水性残基可以结合于氨基酸单元的氨基、羧酸基、或结合于亲水性侧链中的官能团(即,亲水性官能团)。因此,本领域技术人员应当理解,在包含亲水性残基 R^T 的 R^H 部分中,氨基酸单元的氨基、羧酸基或亲水性侧链中的官能团将已经反应以与 R^T 形成键,例如酰胺键或酯键。应当进一步理解,所述亲水性残基将结合于在氨基酸单元的序列中作为自由基团保留的氨基酸单元的氨基、羧酸基、或结合于亲水性侧链中的官能团,即、不参与相邻氨基酸单元之间的键、氨基酸单元与连接部分L的键、或氨基酸单元与偶联单元之间的键。

[0089] 可以单独存在或组合存在的这种亲水性残基的优选示例是螯合剂基团、具有络合金属或放射性金属的螯合基团、碳水化合物残基、聚乙二醇残基,还原的氨基酸(即其中羧酸已被还原为醇的氨基酸残基)和具有羧酸等排体(即,不是羧酸但具有与羧酸基等排的结构)的氨基酸类似物。

[0090] 然而,应该注意,根据本发明的缀合化合物高度适合作为放射性药物或其前体,特别是在不存在螯合剂基团的情况下用于诊断目的,从而不需要存在这些基团。

[0091] 优选地,亲水性部分包括不超过一个亲水性残基 R^T ,并且更优选地,所述可选的亲水性残基不存在。

[0092] 下面讨论优选的亲水性部分 R^H 的结构。应当理解,除非另外说明,否则以上给出的说明同样适用于这些优选结构。

[0093] 部分 R^H 的优选结构通过式(2)表示:

[0094] $-R^{1H}(-R^T)_{a1}$ (2)

[0095] 其中 R^{1H} 表示以下的线性或分支,优选线性的序列:

[0096] 2至10个亲水性氨基酸单元,每个该亲水性氨基酸单元独立地衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸,

[0097] 和任选存在的一个衍生自缺乏亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的氨基酸单元 A^N ,

[0098] 其中所述亲水性氨基酸单元和可能存在的单元 A^N 经由直接共价键或经由偶联单元互相结合;

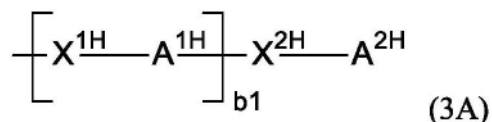
[0099] R^T 表示可以结合于序列 R^{1H} 中的氨基酸单元的氨基、羧酸基、或结合于其亲水性侧链的官能团的亲水性残基;并且

[0100] $a1$ 是0或1,优选0。

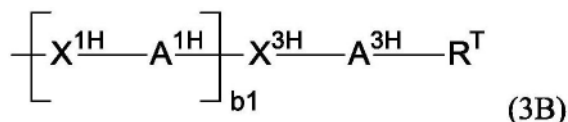
[0101] 如上所述,亲水性氨基酸单元的定义(和优选定义)例如在结构、数目和连接方面、携带亲水性侧链的氨基酸单元的定义、氨基酸单元 A^N 的定义和上述 R^T 的定义继续适用于该优选的 R^H 的结构。

[0102] 如果式(2)中的 $a1$ 是1,则 R^T 优选结合于序列 R^{1H} 中的末端氨基酸单元,并且更优选地, R^T 是线性序列且 R^T 结合于末端氨基酸单元。

[0103] 更优选地,部分 $-R^H$ 具有由式(3A)或(3B)、或由式(3C)或(3D)表示的结构:



[0104]



[0105] 其中 $b1$ 是1至9的整数;优选地为2至9,并且更优选地为2至4;

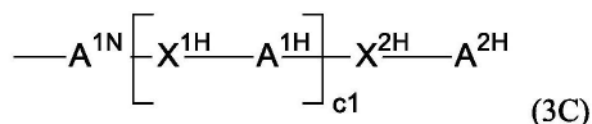
[0106] A^{1H} 在每次出现时独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元;

[0107] A^{2H} 和 A^{3H} 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元;

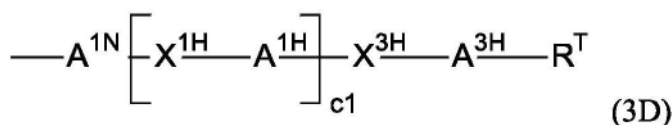
[0108] X^{1H} 在每次出现时独立地是键或偶联单元,

[0109] X^{2H} 和 X^{3H} 各自独立地是键或偶联单元,以及

[0110] R^T 表示可以结合于氨基酸单元 A^{3H} 的氨基、羧酸基、或结合于其亲水性侧链的官能团的亲水性残基;



[0111]



[0112] 其中 c_1 是1至9的整数;并且优选地为1至4;

[0113] A^{1N} 是衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元;

[0114] A^{1H} 在每次出现时独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元;

[0115] A^{2H} 和 A^{3H} 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元;

[0116] X^{1H} 在每次出现时独立地是键或偶联单元,

[0117] X^{2H} 和 X^{3H} 各自独立地是键或偶联单元,以及

[0118] R^T 表示可以结合于氨基酸单元 A^{3H} 的氨基、羧酸基、或结合于其亲水性侧链的官能团的亲水性残基。

[0119] 同样在该上下文中,上述亲水性氨基酸单元在例如结构、数量和连接方面的定义(和优选定义)、携带亲水性侧链的氨基酸的定义、衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元的定义、偶联单元的定义、和 R^T 的定义继续适用。

[0120] 再优选地,部分 R^H 具有由式(3E)或式(3F)表示的结构:

[0121] $-A^{4H}-X^{4H}-A^{5H}-X^{5H}-A^{6H}$ (3E),

[0122] $-A^{1N}-X^{4H}-A^{5H}-X^{5H}-A^{6H}$ (3F)

[0123] 其中 A^{4H} 、 A^{5H} 和 A^{6H} 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元;

[0124] X^{4H} 和 X^{5H} 各自独立地是直接键或偶联单元,并且任选存在的亲水性残基 R^T 可以结合于氨基酸单元 A^{6H} 的氨基、羧酸基、或结合于其亲水性侧链的官能团;以及

[0125] A^{1N} 是衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元。

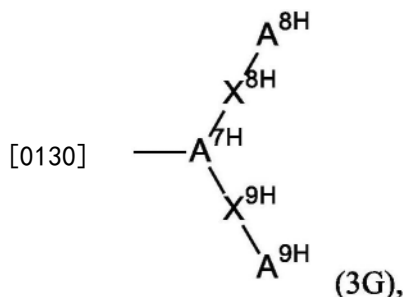
[0126] 同样在该上下文中,上述亲水性氨基酸单元在例如结构和连接方面的定义(和优选定义)、携带亲水性侧链的氨基酸的定义、衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元的定义、亲水性残基的定义和偶联单元的定义继续适用。

[0127] 从而,作为示例,在优选式(3E)所包含的基团- R^H 中, A^{4H} 、 A^{5H} 和 A^{6H} 中的每个均可以独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit),并且 X^{4H} 和 X^{5H} 中的每个均独立地是键或偶联单元-C(O)-,该偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键。在优选式(3E)所包含的基团- R^H 的一个更优选的示例中,氨基酸单元 A^{4H} 衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit), A^{5H} 和 A^{6H} 是衍生自谷氨酸的氨基酸单元, X^{4H} 是键并且 X^{5H} 选自键和偶联单元-C(O)-,该偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键。在优选式(3E)所包含的基团- R^H 的另一个更优选的示例中,氨基酸单元 A^{4H} 衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit), A^{5H} 和 A^{6H} 是衍生自瓜氨酸的氨基酸单元,并且 X^{4H} 和 X^{5H} 均是键。

[0128] 在优选式(3F)所包含的示例性基团- R^H 中, A^{1N} 是衍生自甘氨酸(Gly)、苯丙氨酸(Phe)、 β -丙氨酸(β -Ala)和氨基己酸(Ahx)的氨基酸单元, A^{5H} 和 A^{6H} 独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit)的,并且 X^{4H} 和 X^{5H} 各自独立地为键或偶联单元-C(O)-,该

偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键。在优选式 (3F) 所包含的基团 $-R^H$ 的一个更优选示例中, 氨基酸单元 A^{1H} 衍生自甘氨酸 (Gly)、苯丙氨酸 (Phe)、 β -丙氨酸 (β -Ala) 和氨基己酸 (Ahx), A^{5H} 和 A^{6H} 是衍生自谷氨酸的氨基酸单元, X^{4H} 是键, 并且 X^{5H} 选自键和偶联单元 $-C(O)-$, 该偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键。

[0129] 在可选的优选实施方案中, 部分 R^H 具有由式 (3G) 表示的结构:



[0131] 其中 A^{7H} 、 A^{8H} 和 A^{9H} 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的 (天然或非天然) 氨基酸的亲水性氨基酸单元; 以及

[0132] X^{8H} 和 X^{9H} 各自独立地是直接键或偶联单元;

[0133] 并且任选存在的亲水性残基 R^T 可以结合于氨基酸单元 A^{8H} 和 A^{9H} 之一或两者中的氨基、羧酸基、或结合于其中亲水性侧链的官能团。

[0134] 同样在该上下文中, 上述亲水性氨基酸单元在例如结构和连接方面的定义 (和优选定义)、携带亲水性侧链的氨基酸的定义、亲水性残基的定义和偶联单元的定义继续适用。

[0135] 在以上优选基团 (3A) 至 (3G) 中, 特别优选的是 (3E) 和 (3F)。

[0136] 下面讨论存在于 R^H 中并且能够形成式 (1)、(2) 并且特别是 (3A) 至 (3G) 中的结构的一部分的优选结构。

[0137] 例如, 式 (3A)、(3B)、(3C) 和 (3D) 中的亲水性氨基酸单元 A^{1H} , 每次出现时独立地, 以及式 (3B) 和 (3D) 中的亲水性氨基酸单元 A^{3H} 优选地由式 (4A) 或 (4B) 表示:



[0140] 式 (3A) 和 (3C) 中的亲水性氨基酸单元 A^{2H} 优选地具有由式 (4A) 或 (4B) 表示的结构:

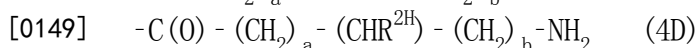


[0143] 在式 (4A) 至 (4D) 中, 对于每个氨基酸单元独立地, a 是 0 至 6 的整数, b 是 0 至 6 的整数, 条件是 $a+b$ 之和不大于 6; 并且 R^{2H} 是亲水性取代基。

[0144] 在式 (3E) 和 (3F) 中, 亲水性氨基酸单元 A^{4H} 和 A^{5H} 优选地具有由式 (4A) 或 (4B) 表示的结构:



[0147] 并且亲水性氨基酸单元 A^{6H} 优选地具有由式 (4C) 或 (4D) 表示的结构:



[0150] 其中, 对于每个氨基酸单元独立地, a 是 0 至 6 的整数, b 是 0 至 6 的整数, 条件是 $a+b$ 之

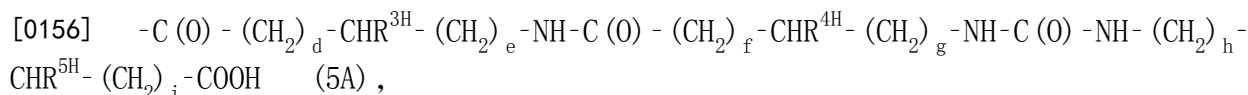
和不大6;并且R^{2H}是亲水性取代基。

[0151] 在式(3C)、(3D)和(3F)中,衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的单元A^{1N}优选地具有由式(4E)或(4F)表示的结构:



[0154] 在式(4E)和(4F)中,对于每个氨基酸单元独立地,a是0至6的整数,b是0至6的整数,条件是a+b之和不大6;并且R^{2N}是H或非亲水性取代基。

[0155] 最终,作为亲水性部分R^H的进一步优选结构,可以参考由式(5A)、(5B)、(5C)或(5D)表示的结构:

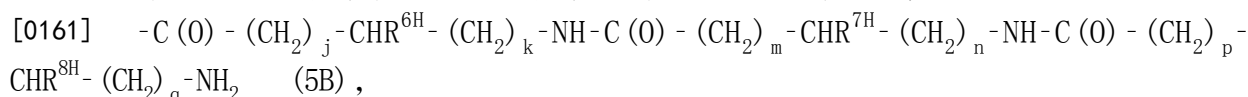


[0157] 其中R^{3H}和R^{5H}独立地是亲水性取代基;

[0158] d是0至3的整数,e是0至3的整数,条件是d+e之和不大3;

[0159] f是0至3的整数,g是0至3的整数,条件是f+g之和不大3;

[0160] h是0至3的整数,i是0至3的整数,条件是h+i之和不大3;

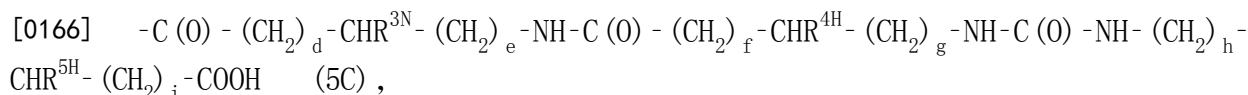


[0162] 其中R^{6H}至R^{8H}独立地是亲水性取代基;

[0163] j是0至3的整数,k是0至3的整数,条件是j+k之和不大3;

[0164] m是0至3的整数,n是0至3的整数,条件是m+n之和不大3;

[0165] p是0至3的整数,q是0至3的整数,条件是p+q之和不大3。



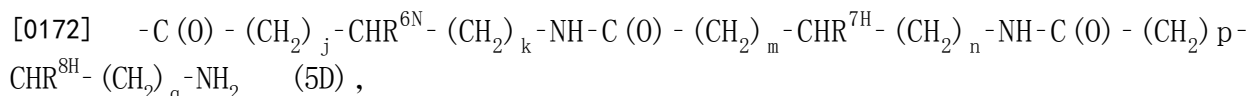
[0167] 其中R₃^N是H或非亲水性取代基;

[0168] R^{4H}和R^{5H}独立地是亲水性取代基;

[0169] d是0至3的整数,e是0至3的整数,条件是d+e之和不大3;

[0170] f是0至3的整数,g是0至3的整数,条件是f+g之和不大3;

[0171] h是0至3的整数,i是0至3的整数,条件是h+i之和不大3;



[0173] 其中R₆^N是H或非亲水性取代基;

[0174] R^{7H}和R^{8H}独立地是亲水性取代基;

[0175] j是0至3的整数,k是0至3的整数,条件是j+k之和不大3;

[0176] m是0至3的整数,n是0至3的整数,条件是m+n之和不大3;

[0177] p是0至3的整数,q是0至3的整数,条件是p+q之和不大3。

[0178] 式(4A)至(4D)以及(5A)至(5D)包含一个或多个亲水性取代基。应当理解,这些亲水性取代基可以通过衍生亲水性氨基酸单元的氨基酸的亲水性侧链提供。然而,取决于所述单元连接的方式,情况并不一定如此。

[0179] 如式(4A)至(4D)以及(5A)至(5D)所定义每个亲水取代基在每次出现时独立地

优选地包括至少一个选自以下的亲水官能团：氨基或其N-甲基化衍生物、羧酸基、羟基、胍基或其N-甲基化衍生物、酰胺基、和脲基或其N-甲基化衍生物、或者这些基团的等排体。更优选地，在式(4A)至(4D)以及(5A)至(5D)中定义每个亲水性取代基在每次出现时独立地包括至少一个选自以下的亲水性官能团：氨基、羧酸基、羟基、胍基、酰氨基和脲基、或这些基团的等排体。

[0180] 再优选地，如式(4A)至(4D)以及(5A)至(5D)所定义每个亲水性取代基独立地选自基团 $-(CH_2)_c-COOH$ 、基团 $-(CH_2)_c-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物、基团 $-(CH_2)_c-(NH_2)-COOH$ 、基团 $-(CH_2)_c-NH-C(O)-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物和基团 $-(CH_2)_c-NH-C(NH)-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物，其中c为0至6的整数。更优选地，所述亲水性取代基独立地选自基团 $-(CH_2)_c-COOH$ 、基团 $-(CH_2)_c-NH_2$ 、基团 $-(CH_2)_c-CH(NH_2)-COOH$ 、基团 $-(CH_2)_c-NH-C(O)-NH_2$ 和基团 $-(CH_2)_c-NH-C(NH)-NH_2$ ，其中c为0至6的整数。

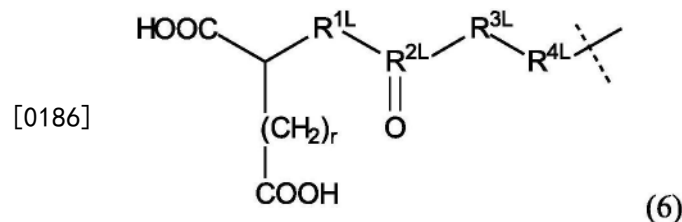
[0181] 根据以上，特别优选的是，在每个式(4A)至(4D)以及(5A)至(5D)中，至少一个亲水取代基是基团 $-(CH_2)_c-COOH$ ，其中c为0至6的整数。

[0182] 式(4E)、(4F)、(5C)和(5D)可以包含非亲水性取代基。该非亲水性取代基优选地为烷基(例如 C_1-C_6 烷基)或芳烷基(例如苄基)。

[0183] 配体部分 R^L

[0184] 在根据本发明的缀合化合物中， R^L 是能够结合于前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体部分。如以上所讨论地，适当的配体结构是本领域技术人员已知的。

[0185] 在本发明的上下文中，配体部分 R^L 优选地具有由式(6)表示的结构：



[0187] 其中r是2至6的整数，优选是2至4，更优选是2；

[0188] R^{1L} 是 CH_2 、NH或O，优选是NH；

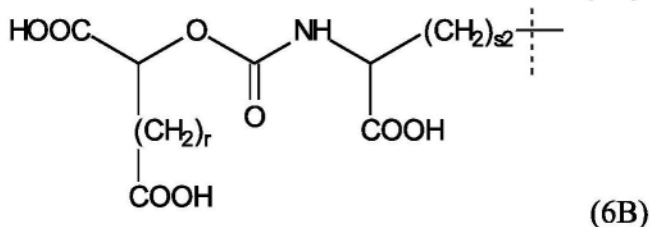
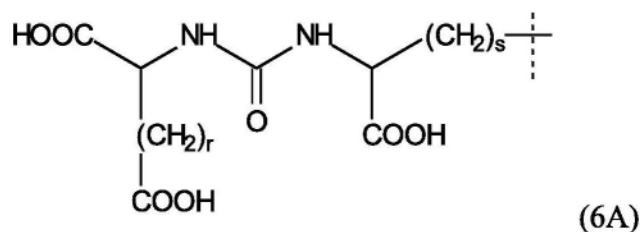
[0189] R^{2L} 是C或P(OH)，优选是C；

[0190] R^{3L} 是 CH_2 、NH或O，优选是NH；

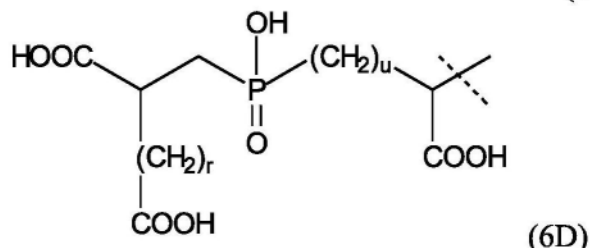
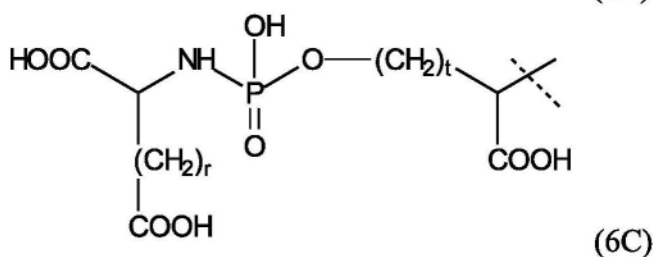
[0191] R^{4L} 是携带 $-COOH$ 取代基的线性 C_1 至 C_7 烷二基；

[0192] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0193] 更优选地，配体部分 R^L 具有由式(6A)至(6D)中的任意一个表示的结构：



[0194]



[0195] 其中r是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2;

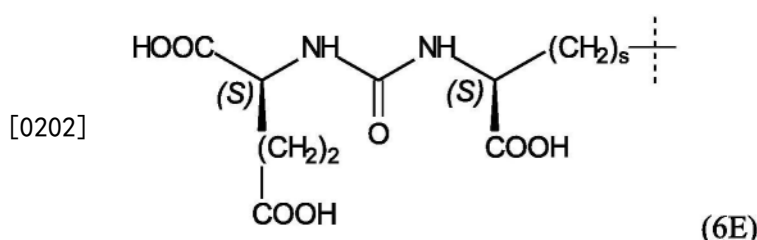
[0196] s是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2或4;

[0197] s2是2至6的整数,优选是2至4,更优选是4;

[0198] t是1至4的整数,优选是1至3,更优选是1或3;

[0199] u是1至4的整数,优选是1至3,更优选是1;

[0200] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

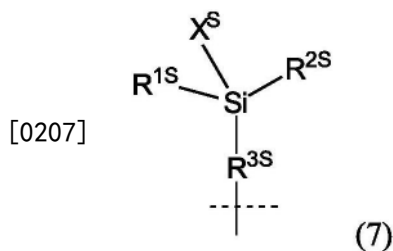
[0201] 再优选地,配体部分R^L具有由式(6E)表示的结构:

[0203] 其中s是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2或4;

[0204] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。在式(6E)的配体部分的一个特别优选实施方案中,s是2并且虚线标记连接于酰胺键的碳原子的键。在式(6E)的配体部分的另一个特别优选实施方案中,s是4并且虚线标记连接于酰胺键的氮原子的键。

[0205] 氟化硅受体(SiFA)部分R^{SiFA}

[0206] 如以上所讨论地,使用氟化硅受体(SiFA)引入¹⁸F标记是本领域技术人员已知的,并且已经在文献中描述了适当的SiFA基团。在根据本发明的化合物中,SiFA部分R^{SiFA}优选地具有由式(7)表示的结构:



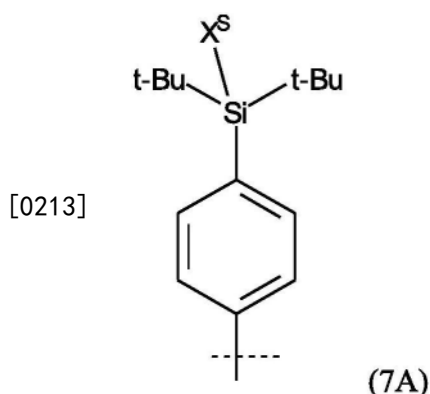
[0208] 其中X^S是F、OH或H,优选是F;

[0209] R^{1S}和R^{2S}独立地是线性或分支C3至C10烷基,优选地R^{1S}和R^{2S}独立地选自异丙基和叔丁基,并且更优选地R^{1S}和R^{2S}是叔丁基;

[0210] R^{3S}是C1至C20烃基,其中最多3个碳原子可以被选自N、O和S的杂原子替代;优选地,R^{3S}是包含芳环的C6至C10烃基,并且其可以包含一个或多个脂肪族单元并且其中也在芳环中的一个碳原子可以被氮原子替代;更优选地,R^{3S}是苯环,并且最优选地,R^{3S}是其中含Si的取代基和虚线标记的键处于对位的苯环,

[0211] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0212] 更优选地,SiFA配体R^{SiFA}具有由式(7A)表示的结构:

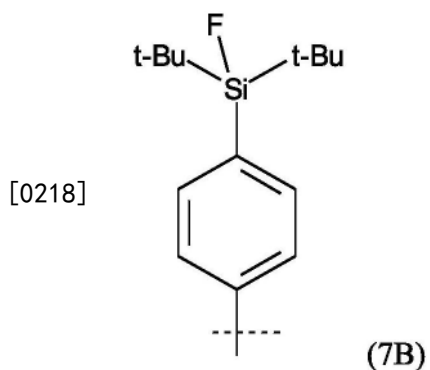


[0214] 其中X^S是F、OH或H,优选是F;

[0215] t-Bu表示叔丁基;并且

[0216] 虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0217] 最优选地,SiFA配体R^{SiFA}具有由式(7B)表示的结构:



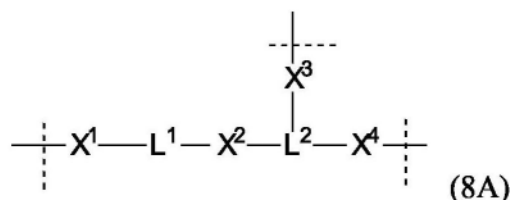
[0219] 其中t-Bu表示叔丁基;并且

[0220] 虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

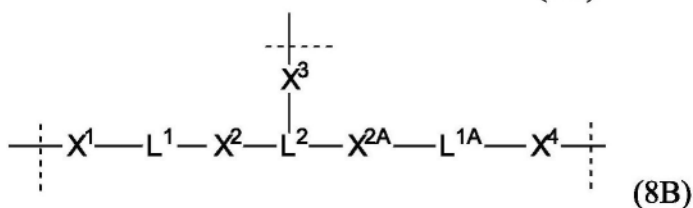
[0221] 连接部分L

[0222] 能够用于将其它官能部分连接于PSMA配体的连接部分对于本领域技术人员也是已知的。

[0223] 例如,在根据本发明的缀合化合物中,连接部分L优选地具有由(8A)或(8B)表示的结构:



[0224]



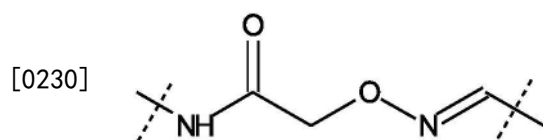
[0225] 其中X¹处用虚线标记的键与R^L形成,X³处用虚线标记的键与R^{SiFA}形成,并且X⁴处用虚线标记的键与R^H形成;

[0226] X¹选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;

[0227] X²选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;

[0228] X^{2A}选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;

[0229] X³选自酰胺键、酯键、醚键、胺键和下式的连接基团:



[0231] 其中NH基团处用虚线标记的键是与L²形成的,以及用虚线标记的另一个键是与R^{SiFA}形成的,优选地X³是酰胺键;

[0232] X⁴是与包含在-R^H的氨基酸单元中的-NH-基团或-C(O)-基团组合,或与包含在R^H中的偶联单元组合形成酰胺键、酯键、硫酯键或脲键的基团;更优选地,X⁴是-C(O)-或-NH-,并且与通过X⁴连接的R^H的氨基酸单元的序列中的第一氨基酸单元的相应基团-NH-或-C(O)-形成酰胺键;

[0233] L¹为二价连接基团,其包含从X¹延伸到X²的6至36个原子、优选6至24个原子的连续链,其中所述链由碳原子和任选的杂原子形成,如果存在多于一个杂原子,则所述杂原子在每次出现时独立地选自N、O和S,并且其中所述链可以包括一个或多个二价环状基团或杂环基团,在这种情况下,所有的环原子被计数为连续链的原子;

[0234] L^{1A}为二价连接基团,其包含从X^{2A}延伸到X⁴的6至24个原子、优选6至18个原子的连续链,其中所述链由碳原子和任选的杂原子形成,如果存在多于一个杂原子,则所述杂原子

[0266] $-X^1-L^{1B}-X^{1B}-L^{1C}-X^{1C}-L^{1D}-X^2$ -可以由式 (11A) 或 (11B) 的二价基团表示:

[0267] $*-C(O)-NH-R^3-NH-C(O)-R^4-C(O)-NH-R^5-NH-C(O)-$ (11A)

[0268] $*-C(O)-NH-R^6-NH-C(O)-R^7-NH-C(O)-R^8-NH-C(O)-$ (11B)

[0269] 其中 R^3 至 R^8 独立地选自C2至C8烷二基,优选线性C2至C8烷二基,该烷二基各自可以被一个或多个独立地选自 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 和 $-NHC(NH)NH_2$ 的取代基取代,其中R是如上定义的酰基;

[0270] 并且其中*标记基团的 X^1 端。

[0271] 类似地,在式 (10B) 的连接基团中, $-X^{2A}-L^{1E}-X^{1F}-L^{1F}-X^4$ -可以由式 (11C)、(11D) 或 (11E) 的二价基团表示:

[0272] $-C(O)-NH-R^9-NH-C(O)-R^{10}-C(O)-NH-*$ (11C)

[0273] $-C(O)-NH-R^{11}-C(O)-NH-R^{12}-C(O)-NH-*$ (11D)

[0274] $-NH-C(O)-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-NH-C(O)-*$ (11E)

[0275] 其中 R^9 至 R^{14} 独立地选自C1至C8烷二基,优选线性C1至C8烷二基,该烷二基各自可以被一个或多个独立地选自 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 和 $-NHC(NH)NH_2$ 的取代基取代,其中R是如上定义的酰基;

[0276] 并且其中*标记基团的 X^4 端。

[0277] 在另一个更优选的实施例中,在式 (10A) 或 (10B) 的连接基团中,v可以是1,并且

[0278] $-X^1-L^{1B}-X^{1B}-L^{1C}-X^{1C}-L^{1b}-X^2$ -可以由式 (12A) 或 (12B) 的二价基团表示:

[0279] $*-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{15}-NH-C(O)-R^{16}-C(O)-NH-R^{17}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ (12A)

[0280] $*-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{18}-NH-C(O)-R^{19}-NH-C(O)-R^{20}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ (12B)

[0281] 其中 R^{15} 至 R^{20} 独立地选自C2至C8烷二基,优选线性C2至C8烷二基,并且 R^{16} 或 R^{19} 任选被 $-NHR$ 取代,其中R为如上定义的酰基,并且其中*标记该基团的 X^1 端。

[0282] 类似地,在式 (10B) 的连接基团中, $-X^{2A}-L^{1E}-X^{1F}-L^{1F}-X^4$ -可以由式 (12C)、(12D) 或 (12E) 的二价基团表示,作为其更优选的实施例:

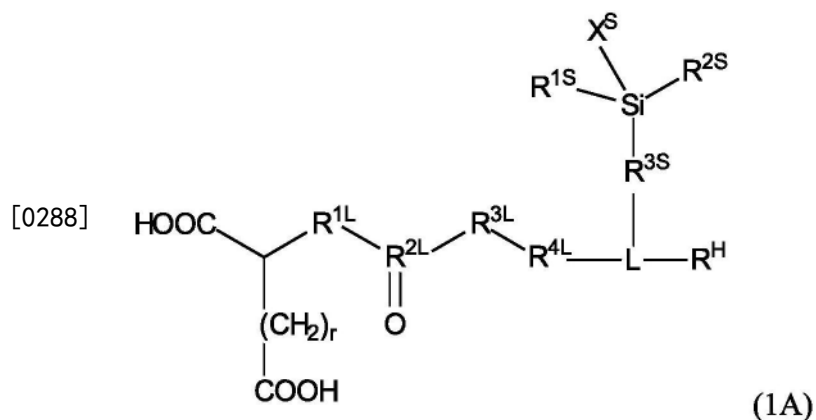
[0283] $-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{21}-NH-C(O)-R^{22}-C(O)-NH-*$ (12C)

[0284] $-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{23}-C(O)-NH-R^{24}-C(O)-NH-*$ (12D)

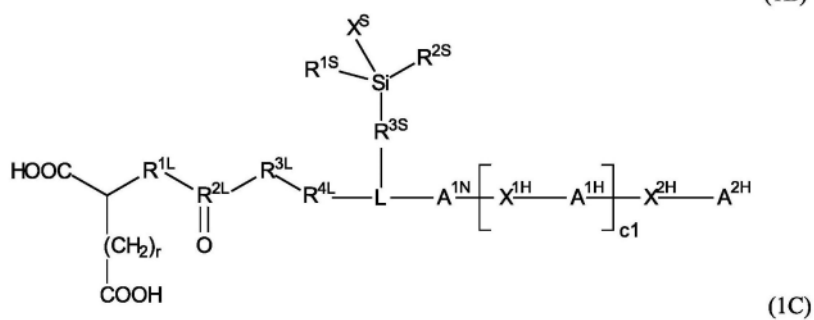
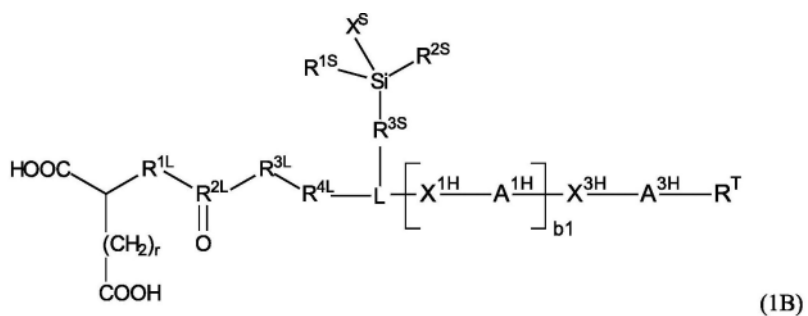
[0285] $-NH-C(O)-R^{25}-NH-C(O)-R^{26}-NH-C(O)-*$ (12E)

[0286] 其中 R^{21} 至 R^{22} 独立地选自C1至C8烷二基,优选线性C1至C8烷二基,并且 R^{22} 或 R^{24} 任选地被 $-NHR$ 取代,其中R是如上定义的酰基, R^{25} 和 R^{26} 独立地选自C1至C3烷二基,优选线性C1至C3链烷二基,并且其中*标记基团的 X^4 端。

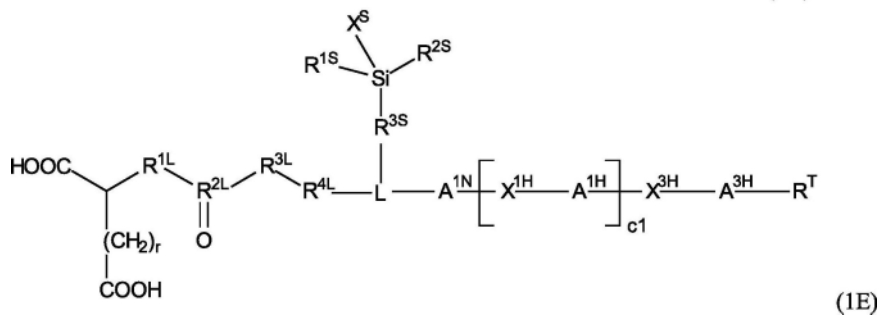
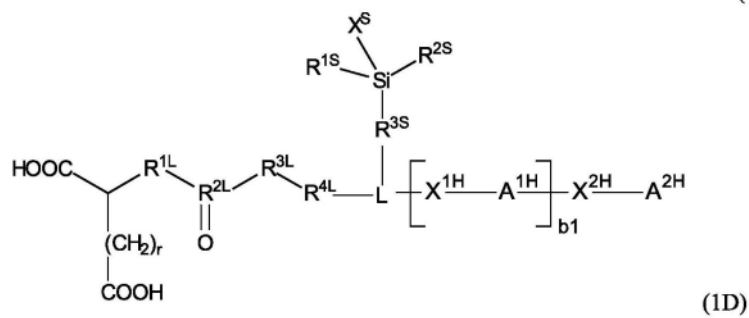
[0287] 从上文可以明显看出,根据本发明的缀合化合物的优选式是式 (1A) 或其药学上可接受的盐,其中变量具有上文定义的含义,包括其优选实施方案:

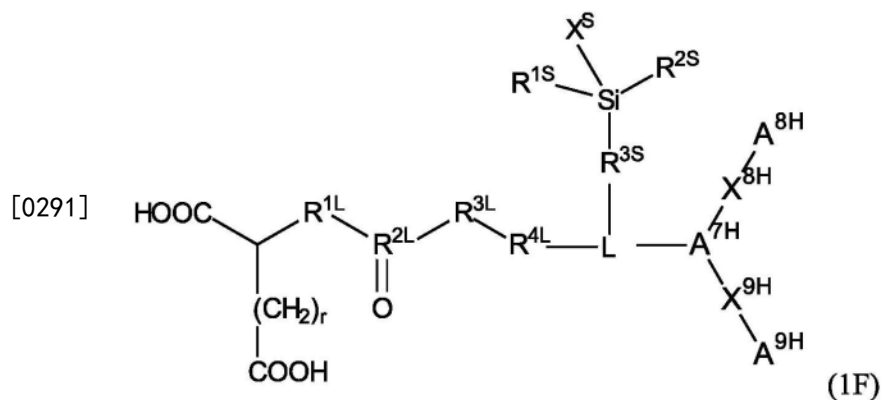


[0289] 而且,根据本发明的进一步优选的缀合化合物是式(1B)至(1F)的那些或其药学上可接受的盐,其中变量具有以上定义的含义,包括它们的优选实施方案。

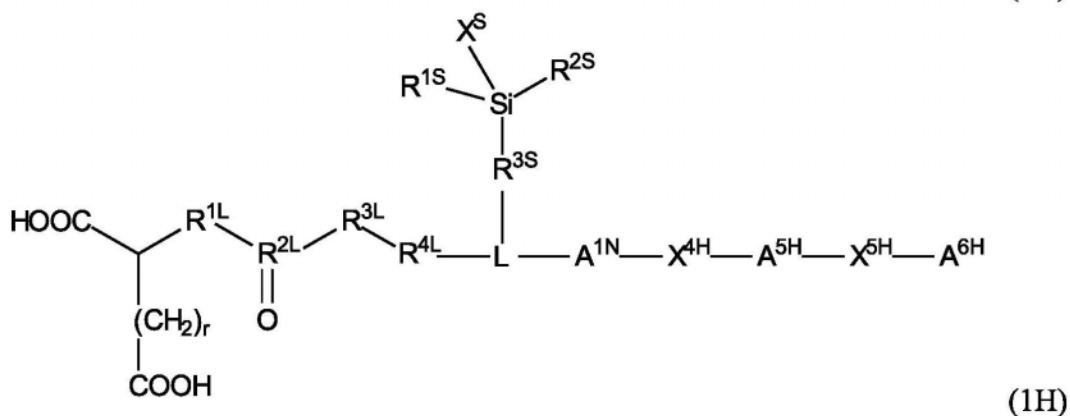
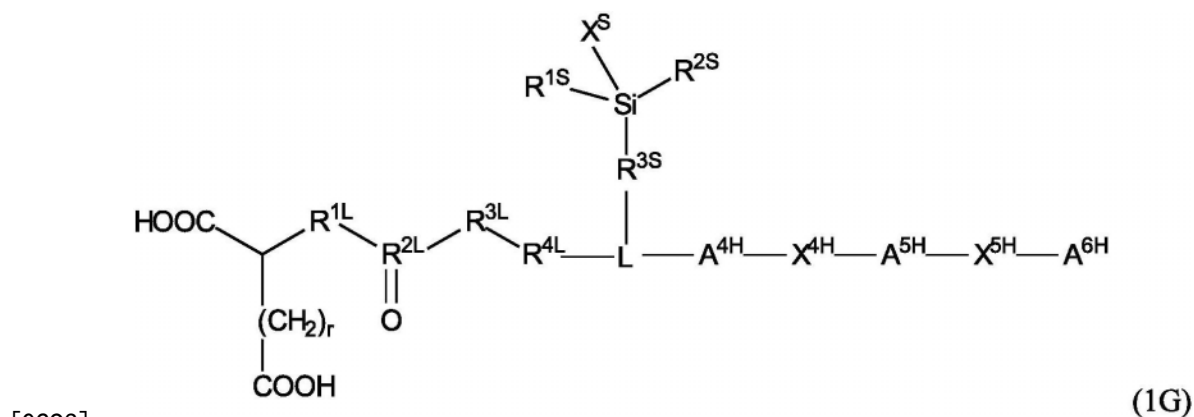


[0290]

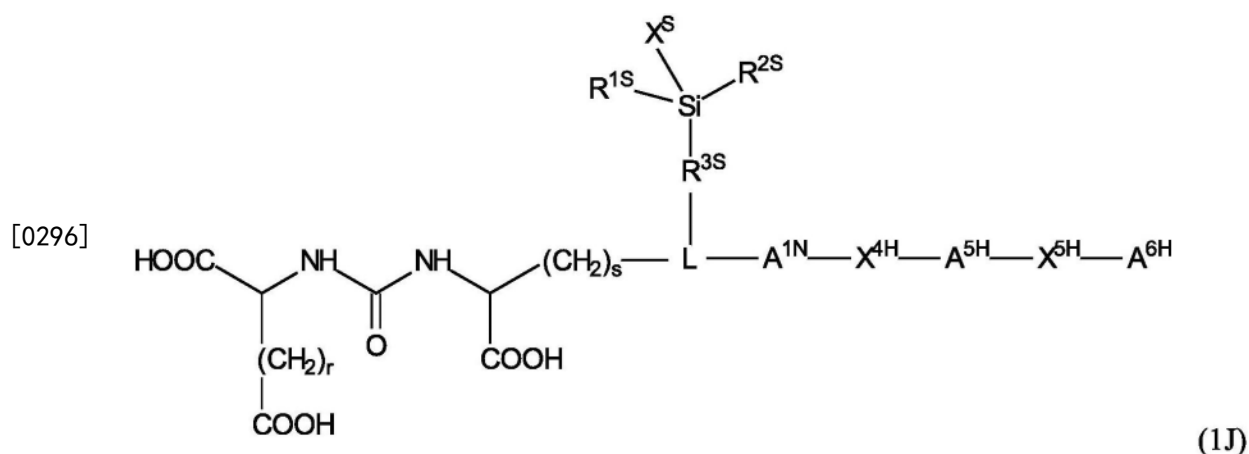
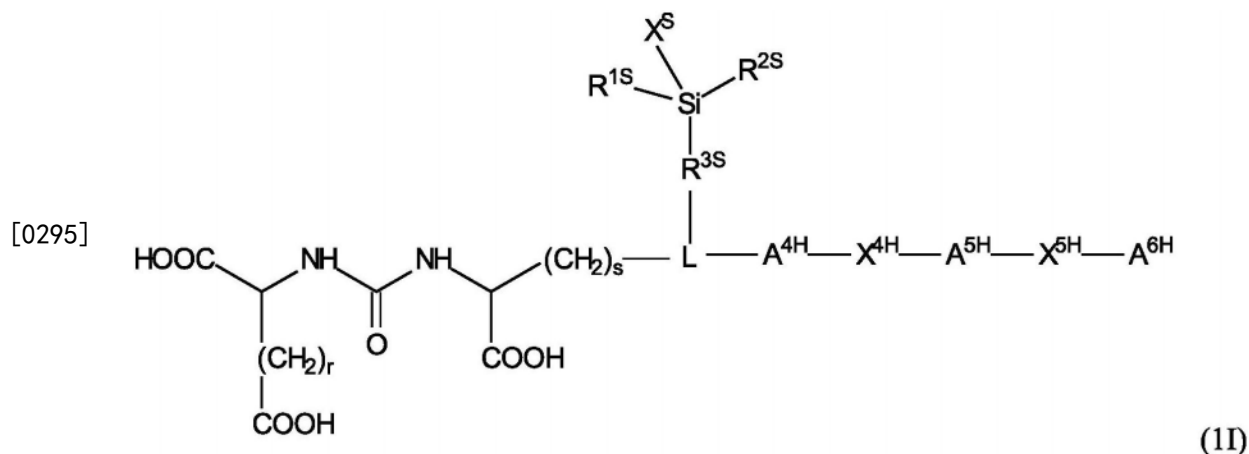




[0292] 根据本发明的甚至进一步优选的缀合化合物是式 (1G) 和 (1H) 的那些或其药学上可接受的盐,其中变量具有以上定义的含义,包括它们的优选实施方案。



[0294] 此外,根据上述内容,应当理解本发明的进一步优选的缀合化合物是式 (1I) 和 (1J) 的那些或其药学上可接受的盐,其中变量具有上文定义的含义,包括它们的优选实施方案。



[0297] 在另一方面中,本发明提供诊断组合物,其包含或由以上公开的本发明的一种或多种化合物或盐组成。应当理解,本文使用的术语“放射性药物”包括诊断活性剂以及包含诊断活性剂或由其组成的诊断组合物。本发明的化合物可用作诊断活性剂。

[0298] 在另一方面中,本发明提供药用组合物,其包含或由以上公开的本发明的一种或多种化合物或盐组成。

[0299] 在另一方面中,本发明提供治疗组合物,其包含或由以上公开的本发明的一种或多种化合物或盐组成。

[0300] 所述药用、诊断或治疗组合物可以进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。合适的药用载体、赋形剂和/或稀释剂的示例是本领域公知的,并且包括磷酸盐缓冲盐溶液、等渗盐水或用于静脉内注射的其它缓冲溶液、水、乳液(例如油/水乳液)、各种类型的湿润剂、无菌溶液、合适的和常用的稳定剂,以避免和最小化辐射分解,例如乙醇、其它醇、龙胆酸、抗坏血酸等。包括此等载体的组合物可以通过公知的传统方法配制。这些药物组合物可以以合适的剂量施用于个体。合适组合物的施用可以通过不同的方式进行,例如通过静脉内、腹膜内、皮下、肌内、局部、皮内、鼻内或支气管内施用。特别优选地,所述施用通过注射进行,特别是用于诊断制剂的静脉内注射和用于治疗制剂的静脉内注射或连续输注。组合物也可以直接施用于靶位点。给药方案将由主治医师/外科医生和临床因素确定。如医学领域中公知的,任何一个患者的剂量取决于许多因素,包括患者的个头、体表面积、年龄、肿瘤负荷、器官功能、个体剂量学、待施用的特定化合物、性别、施用时间和途径、一般健康以及同时施用的其它药物。药物活性物质可以以每患者每剂量0.1ng和10mg/kg之间、优选0.1ng和500μg之间、更优选0.1ng和200μg之间的量存在;然而,设想低于或高于该示例

性范围的剂量,特别是考虑到上述因素。

[0301] 就上述公开的药用组合物、诊断组合物和治疗组合物包含一种或多种本发明的化合物的程度而言,优选不存在其它药用活性化合物、诊断活性化合物或治疗活性化合物。可选择地,可以存在其它治疗活性化合物、诊断活性化合物或药用活性化合物,例如抗癌剂。

[0302] 在另一方面,本发明提供一种或多种如上文所公开的本发明的缀合化合物或盐用于医学。

[0303] 在医学中的用途是在核医学中,例如核诊断成像,也称为核分子成像,和/或与PSMA在患病组织中的过表达相关的疾病的靶向放射治疗。所述成像包括手术介入期间的成像,其中包括在本发明的诊断组合物中的本发明的化合物用于引导外科医生到肿瘤组织。优选地,本发明不包括手术介入。

[0304] 在另一方面中,本发明提供如上文所定义的本发明化合物或盐,用于诊断和/或分期癌症、优选前列腺癌的方法。

[0305] 优选的适应症是癌症的检测或分期,例如但不限于高级别神经胶质瘤、肺癌、以及尤其是前列腺癌和转移性前列腺癌,在具有中等风险到高风险的原发性前列腺癌患者中检测转移性疾病,以及检测转移性部位,甚至在具有生化复发前列腺癌患者的低血清PSA值低时。另一个优选的适应症是新血管生成的成像和可视化。

[0306] 在接受治疗的医学适应症方面,特别是放射疗法,癌症是优选的适应症。前列腺癌是特别优选的适应症。

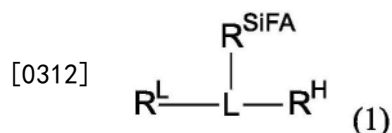
[0307] 在另一方面中,本发明提供如上文所定义的本发明化合物或盐,用于诊断和/或分期癌症、优选前列腺癌的方法。

[0308] 关于在本说明书、特别是权利要求中表征的实施方案,旨在将在从属权利要求中提及的每个实施方案与所述从属权利要求所从属的每个权利要求(独立的或从属的)的每个实施方案组合。例如,在列举了3个备选方案A、B和C的独立权利要求1、列举了3个备选方案D、E和F的从属权利要求2以及从属于权利要求1和2并且列举了3个备选方案G、H和I的权利要求3的情况下,应当理解,说明书明确地公开了对应于组合A,D,G;A,D,H;A,D,I;A,E,G;A,E,H;A,E,I;A,F,G;A,F,H;A,F,I;B,D,G;B,D,H;B,D,I;B,E,G;B,E,H;B,E,I;B,F,G;B,F,H;B,F,I;C,D,G;C,D,H;C,D,I;C,E,G;C,E,H;C,E,I;C,F,G;C,F,H;C,F,I,除非另有特别说明。

[0309] 类似地,并且同样在独立和/或从属权利要求没有列举备选方案的那些情况下,应当理解,如果从属权利要求返回引用多个在先权利要求,则认为明确地公开了由此覆盖的主题的任何组合。例如,在独立权利要求1、返回引用权利要求1的从属权利要求2以及返回引用权利要求2和1的从属权利要求3的情况下,因此清楚且明确地公开了权利要求3和1的主题的组合,如权利要求3、2和1的主题的组合。在存在引用权利要求1至3中任一项的另一个从属权利要求4的情况下,因此清楚且明确地公开了权利要求4和1、权利要求4、2和1、权利要求4、3和1以及权利要求4、3、2和1的主题的组合。

[0310] 以下条目提供本发明及其优选实施方案的概述。

[0311] 1、一种由式(1)表示的配体-SiFA缀合化合物或其药学上可接受的盐,



[0313] 其中 R^{L} 是能够结合前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的配体部分;

[0314] R^{SiFA} 是选自以下的氟化硅受体 (SiFA) 部分:

[0315] (i) 包含硅原子和氟原子的SiFA部分,其中所述氟原子通过共价键直接连接到所述硅原子上,并且所述SiFA部分可以通过用 ^{18}F 进行 ^{19}F 的同位素交换而用 ^{18}F 标记,或者所述SiFA部分用 ^{18}F 标记;和

[0316] (ii) 包含硅原子和羟基的SiFA部分,其中所述羟基通过共价键直接连接到所述硅原子上,并且所述SiFA部分可以通过用 ^{18}F 亲核取代OH而用 ^{18}F 标记;

[0317] (iii) 包含硅原子和氢原子的SiFA部分,其中所述氢原子通过共价键直接连接到所述硅原子上,并且所述SiFA部分可以通过用 ^{18}F 亲核取代H而用 ^{18}F 标记;

[0318] L是连接部分;

[0319] R^{H} 是亲水性部分,其包含:

[0320] (i) 以下的线性或分支序列

[0321] 2至10个亲水性氨基酸单元 A^{H} ,其各自独立地衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸,

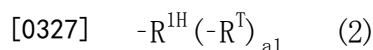
[0322] 和任选存在的一个衍生自缺乏亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的氨基酸单元 A^{N} ,

[0323] 其中所述亲水性氨基酸单元和可能存在的单元 A^{N} 经由直接共价键或经由偶联单元互相结合;

[0324] 并且其可选地还包含

[0325] (ii) 一个或多个亲水性残基 R^{T} ,其各自可以结合到氨基酸单元的氨基、羧酸基或结合到氨基酸单位的亲水性侧链的官能团。

[0326] 2、根据条目1的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分- R^{H} 具有由式(2)表示的结构:



[0328] 其中 R^{H} 表示以下的线性或分支,优选线性的序列:

[0329] 2至10个亲水性氨基酸单元,其各自独立地衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸,

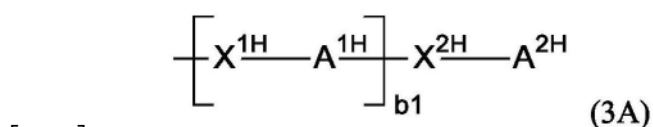
[0330] 和任选存在的一个衍生自缺乏亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的氨基酸单元 A^{N} ,

[0331] 其中所述亲水性氨基酸单元和可能存在的单元 A^{N} 经由直接共价键或经由偶联单元互相结合;

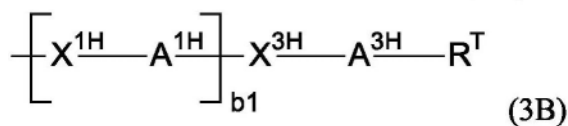
[0332] R^{T} 表示可以结合于氨基酸单元的氨基、羧酸基、或结合于氨基酸单位的亲水性侧链的官能团的亲水性残基,以及

[0333] a1 是0或1。

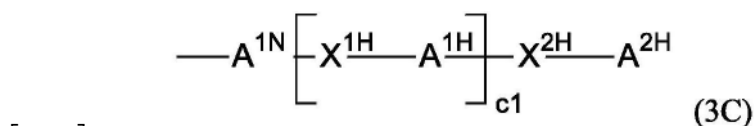
[0334] 3、根据条目1或2的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分- R^{H} 具有由式(3A)、(3B)、(3C)或(3D)表示的结构:



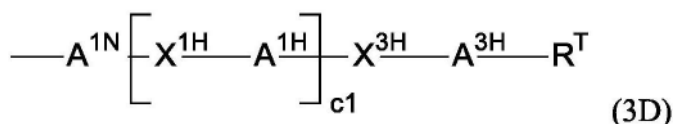
[0335]



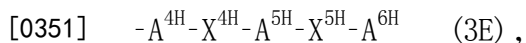
[0336] 其中b1是1至9的整数；

[0337] $\text{A}^{1\text{H}}$ 在每次出现时独立地是衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的亲水性氨基酸单元；[0338] $\text{A}^{2\text{H}}$ 和 $\text{A}^{3\text{H}}$ 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的亲水性氨基酸单元；[0339] $\text{X}^{1\text{H}}$ 在每次出现时独立地是键或偶联单元，[0340] $\text{X}^{2\text{H}}$ 和 $\text{X}^{3\text{H}}$ 各自独立地是键或偶联单元，以及[0341] R^{T} 表示可以结合于氨基酸单元 $\text{A}^{3\text{H}}$ 的氨基、羧酸基、或结合于氨基酸单元 $\text{A}^{3\text{H}}$ 的亲水性侧链的官能团的亲水性残基；

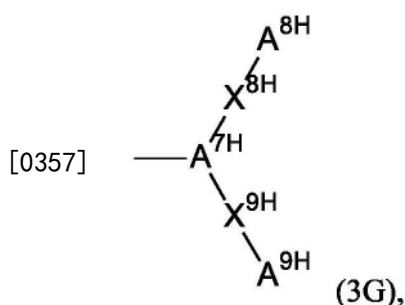
[0342]



[0343] 其中c1是1至9的整数；并且优选地为1至4；

[0344] $\text{A}^{1\text{N}}$ 是衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元；[0345] $\text{A}^{1\text{H}}$ 在每次出现时独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元；[0346] $\text{A}^{2\text{H}}$ 和 $\text{A}^{3\text{H}}$ 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元；[0347] $\text{X}^{1\text{H}}$ 在每次出现时独立地是键或偶联单元，[0348] $\text{X}^{2\text{H}}$ 和 $\text{X}^{3\text{H}}$ 各自独立地是键或偶联单元，以及[0349] R^{T} 表示可以结合于氨基酸单元 $\text{A}^{3\text{H}}$ 的氨基、羧酸基、或结合于氨基酸单元 $\text{A}^{3\text{H}}$ 的亲水性侧链的官能团的亲水性残基。[0350] 4、根据条目3的缀合化合物或其药学上可接受的盐，其中所述部分- R^{H} 具有由式(3E)或(3F)表示的结构：[0353] 其中 $\text{A}^{4\text{H}}$ 、 $\text{A}^{5\text{H}}$ 和 $\text{A}^{6\text{H}}$ 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的(天然或非天然)氨基酸的亲水性氨基酸单元；[0354] $\text{X}^{4\text{H}}$ 和 $\text{X}^{5\text{H}}$ 各自独立地是直接键或偶联单元，并且任选存在的亲水性残基 R^{T} 可以结合于氨基酸单元 $\text{A}^{6\text{H}}$ 的氨基、羧酸基、或结合于氨基酸单元 $\text{A}^{6\text{H}}$ 的亲水性侧链的官能团；以及[0355] $\text{A}^{1\text{N}}$ 是衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元。

[0356] 5、根据条目1的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分- R^H 具有由式(3G)表示的结构:



[0358] 其中 A^{7H} 、 A^{8H} 和 A^{9H} 各自独立地是衍生自携带亲水性侧链的天然或非天然氨基酸的亲水性氨基酸单元;以及

[0359] X^{8H} 和 X^{9H} 各自独立地是直接键或偶联单元;

[0360] 以及可选地,亲水性残基 R^T 可以结合于氨基酸单元 A^{8H} 和 A^{9H} 中的一个或者两者的氨基、羧酸基、或结合于氨基酸单元 A^{8H} 和 A^{9H} 中的一个或者两者的亲水性侧链的官能团。

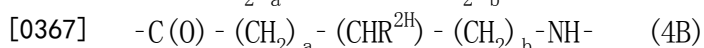
[0361] 6、根据条目1至5的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性部分 R^T 选自螯合剂基团、具有络合金属或放射性金属的螯合基团、碳水化合物残基、聚乙二醇残基、还原氨基酸和具有羧酸等排体的氨基酸类似物。

[0362] 7、根据条目1至6的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性氨基酸单元各自独立地衍生自携带亲水性侧链的氨基酸,所述亲水性侧链包含至少一个选自以下的亲水性官能团:氨基、羧酸基、羟基、胍基、酰胺基和脲基、或者这些基团的等排体。

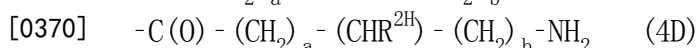
[0363] 8、根据条目1至6的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性氨基酸单元各自独立地衍生自携带亲水性侧链的氨基酸,所述亲水性侧链选自基团- $(CH_2)_c-COOH$ 、基团- $(CH_2)_c-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物、基团- $(CH_2)_c-CH(NH_2)COOH$ 、基团- $(CH_2)_c-NH-C(O)-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物、以及基团- $(CH_2)_c-NH-C(NH)-NH_2$ 或其N-甲基化衍生物,其中c为0至6的整数,优选1至6的整数。

[0364] 9、根据条目1至8的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性氨基酸单元中的至少一个衍生自携带基团- $(CH_2)_c-COOH$ 作为亲水性侧链的氨基酸,其中c为0至6的整数,优选1至6的整数。

[0365] 10、根据条目3或6的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性氨基酸单元 A^{1H} 在每次出现时独立地以及 A^{3H} 具有由式(4A)或(4B)表示的结构:



[0368] 并且所述亲水性氨基酸单元 A^{2H} 具有由式(4C)或(4D)表示的结构:

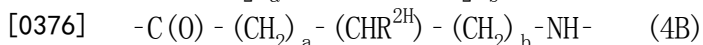


[0371] 其中对于每个氨基酸单元独立地,

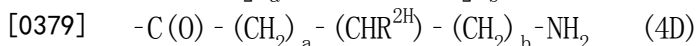
[0372] a是0至6的整数,b是0至6的整数,条件是a+b之和不大于6;及

[0373] R^{2H} 是亲水性取代基。

[0374] 11、根据条目4的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性氨基酸单元A^{4H}和A^{5H}具有由式(4A)或(4B)表示的结构:



[0377] 并且所述亲水性氨基酸单元A^{6H}具有由式(4C)或(4D)表示的结构:

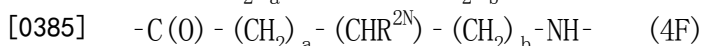


[0380] 其中对于每个氨基酸单元独立地,

[0381] a是0至6的整数,b是0至6的整数,条件是a+b之和不大于6;及

[0382] R^{2H}是亲水性取代基。

[0383] 12、根据条目3、4和6至11中的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述衍生自缺乏亲水性侧链的氨基酸的氨基酸单元A^{1N}优选地具有由式(4E)或(4F)表示的结构:



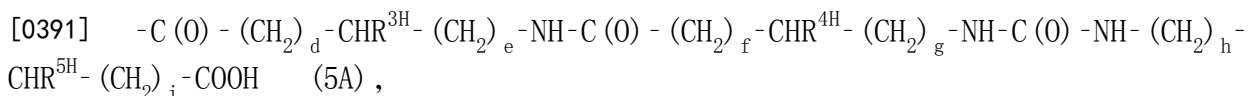
[0386] 其中a是0至6的整数,b是0至6的整数,条件是a+b之和不大于6;并且R^{2N}是H或非亲水性取代基。

[0387] 13、根据条目1至3和6至12中的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中R^H包括总数3至10个、更优选地3至5个、并且再优选地3个亲水性氨基酸单元。

[0388] 14、根据条目1至13中的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述亲水性氨基酸单元和如果存在的单元A^N通过直接共价键或通过偶联单元-C(O)-互相结合,该偶联单元与R^H所包含的两个相邻氨基酸单元的氨基、或者与所述连接部分L的氨基和R^H所包含的氨基酸单元的氨基形成脲键-NH-C(O)-NH-。

[0389] 15、根据条目1至14中的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分R^H包括至少一个偶联单元-C(O)-,该偶联单元与R^H所包含的两个相邻氨基酸单元的氨基、或与所述连接部分L的氨基和R^H所包含的氨基酸单元的氨基形成脲键-NH-C(O)-NH-。

[0390] 16、根据条目1至4和6至12中的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分R^H具有由式(5A)、(5B)、(5C)或(5D)表示的结构:

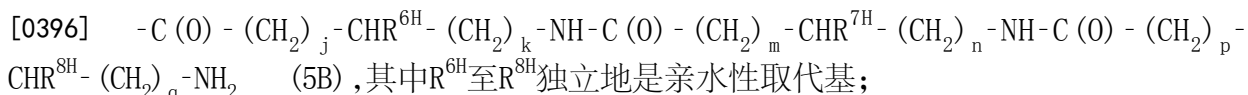


[0392] 其中R^{3H}至R^{5H}独立地是亲水性取代基;

[0393] d是0至3的整数,e是0至3的整数,条件是d+e之和不大于3;

[0394] f是0至3的整数,g是0至3的整数,条件是f+g之和不大于3;

[0395] h是0至3的整数,i是0至3的整数,条件是h+i之和不大于3;



[0397] j是0至3的整数,k是0至3的整数,条件是j+k之和不大于3;

[0398] m是0至3的整数,n是0至3的整数,条件是m+n之和不大于3;

[0399] p是0至3的整数,q是0至3的整数,条件是p+q之和不大于3;

[0400] $-C(O) - (CH_2)_d - CHR^{3N} - (CH_2)_e - NH - C(O) - (CH_2)_f - CHR^{4H} - (CH_2)_g - NH - C(O) - NH - (CH_2)_h - CHR^{5H} - (CH_2)_i - COOH$ (5C), 其中 R^{3N} 是H或非亲水性取代基;

[0401] R^{4H} 和 R^{5H} 独立地是亲水性取代基;

[0402] d是0至3的整数,e是0至3的整数,条件是d+e之和不大于3;

[0403] f是0至3的整数,g是0至3的整数,条件是f+g之和不大于3;

[0404] h是0至3的整数,i是0至3的整数,条件是h+i之和不大于3;

[0405] $-C(O) - (CH_2)_j - CHR^{6N} - (CH_2)_k - NH - C(O) - (CH_2)_m - CHR^{7H} - (CH_2)_n - NH - C(O) - (CH_2)_p - CHR^{8H} - (CH_2)_q - NH_2$ (5D), 其中 R^{6N} 是H或非亲水性取代基;

[0406] R^{7H} 和 R^{8H} 独立地是亲水性取代基;

[0407] j是0至3的整数,k是0至3的整数,条件是j+k之和不大于3;

[0408] m是0至3的整数,n是0至3的整数,条件是m+n之和不大于3;

[0409] p是0至3的整数,q是0至3的整数,条件是p+q之和不大于3。

[0410] 17、根据条目11至16的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中每个亲水性取代基在每次出现时独立地包括至少一个亲水性官能团,所述亲水性官能团选自氨基、羧酸基、羟基、胍基、酰胺基和脲基,或选自这些基团的等排体。

[0411] 18、根据条目11至16的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中每个亲水取代基独立地选自基团 $-(CH_2)_c - COOH$ 、基团 $-(CH_2)_c - NH_2$ 或其N-甲基化衍生物、基团 $-(CH_2)_c - CH(NH_2) - COOH$ 、基团 $-(CH_2)_c - NH - C(O)NH_2$ 或其N-甲基化衍生物和基团 $(CH_2)_c - NH - C(NH)NH_2$ 或其N-甲基化衍生物,其中c为0至6的整数。

[0412] 19、根据条目11至18的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中至少一个亲水性取代基是基团 $-(CH_2)_c - COOH$,其中c为0至6的整数。

[0413] 20、根据条目12至19的任意一项所述的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述非亲水性取代基是烷基或芳烷基。

[0414] 21、根据条目1至19的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $-R^H$ 中的亲水性氨基酸单元各自独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、2,4-二氨基丁酸(Dab)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、4-氨基哌啶-4-羧酸(Apc4)、3-氨基哌啶-3-羧酸(Apc3)、2-氨基哌啶-2-羧酸(Apc2)、天冬氨酸(Asp)、高谷氨酸(Hgl)、谷氨酸(Glu)、2,3-二氨基琥珀酸、二氨基戊二酸、二氨基己二酸、二氨基庚二酸、二氨基辛二酸、苏氨酸(Thr)和瓜氨酸(Cit),并且其中所述氨基酸优选地是D构型。

[0415] 22、根据条目21的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $-R^H$ 中的亲水性氨基酸单元各种独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit),并且其中所述氨基酸是D构型。

[0416] 23、根据条目1至4和6至22的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中衍生自在部分 R^H 中的缺乏亲水性侧链的氨基酸的任意氨基酸单元衍生自选自以下的氨基酸:甘氨酸(Gly)、苯丙氨酸(Phe)、 β -丙氨酸(β -Ala)和氨基己酸(Ahx)。

[0417] 24、根据条目4的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中在式(3E)中, A^{4H} 、 A^{5H} 和 A^{6H} 各自独立地为衍生自选自以下氨基酸的氨基酸单元:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit),并且 X^{4H} 和

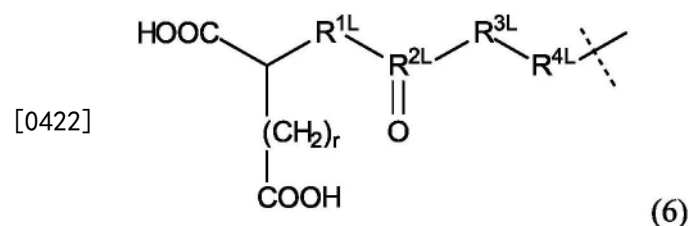
X^{5H} 各自独立地为键或偶联单元-C(O)-,该偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键。

[0418] 25、根据条目24的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸单元 A^{4H} 衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit), A^{5H} 和 A^{6H} 是衍生自谷氨酸的氨基酸单元, X^{4H} 是键并且 X^{5H} 选自键和偶联单元-C(O)-,该偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键;或

[0419] 所述氨基酸单元 A^{4H} 衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit), A^{5H} 和 A^{6H} 是衍生自瓜氨酸的氨基酸单元,并且 X^{4H} 和 X^{5H} 均是键。

[0420] 26、根据条目4的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中在式(3F)中, A^{1N} 是衍生自甘氨酸(Gly)、苯丙氨酸(Phe)、 β -丙氨酸(β -Ala)和氨基己酸(Ahx)的氨基酸单元, A^{5H} 和 A^{6H} 独立地衍生自选自以下的氨基酸:2,3-二氨基丙酸(Dap)、鸟氨酸(Orn)、赖氨酸(Lys)、苏氨酸(Thr)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)和瓜氨酸(Cit),并且 X^{4H} 和 X^{5H} 各自独立地为键或偶联单元-C(O)-,该偶联单元与两个相邻氨基酸单元的氨基形成脲键。

[0421] 27、根据条目1至26的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述配体部分 R^L 具有由式(6)表示的结构:



[0423] 其中 r 是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2;

[0424] R^{1L} 是 CH_2 、NH或O,优选是NH;

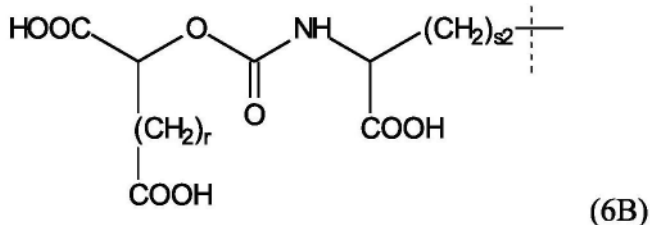
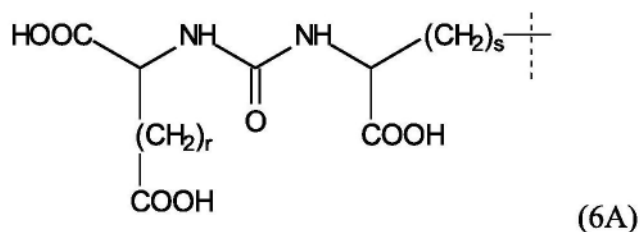
[0425] R^{2L} 是C或P(OH),优选是C;

[0426] R^{3L} 是 CH_2 、NH或O,优选是NH;

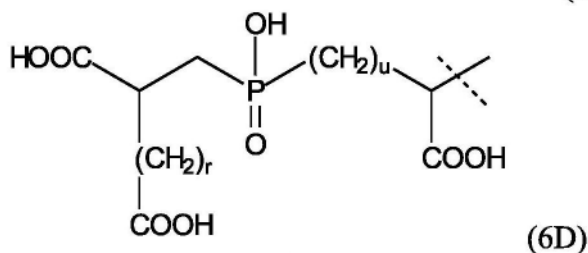
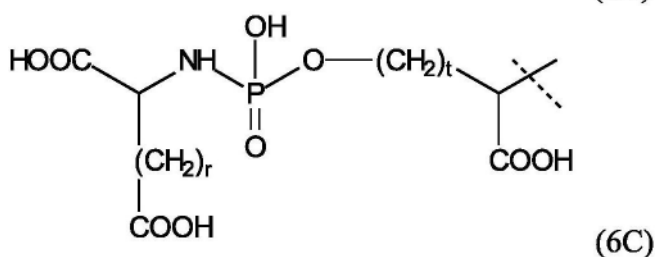
[0427] R^{4L} 是携带-COOH取代基的线性C1至C7烷二基;

[0428] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0429] 28、根据条目27的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述配体部分 R^L 具有由式(6A)、(6B)、(6C)或(6D)表示的结构:



[0430]



[0431] 其中r是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2;

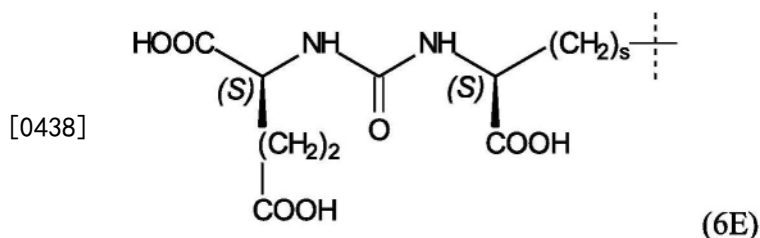
[0432] s是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2或4;

[0433] s2是2至6的整数,优选是2至4,更优选是4;

[0434] t是1至4的整数,优选是1至3,更优选是1或3;

[0435] u是1至4的整数,优选是1至3,更优选是1;

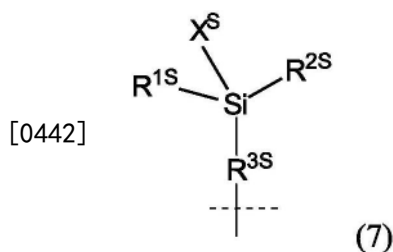
[0436] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0437] 29、根据条目27的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述配体部分R^L具有由式(6E)表示的结构:

[0439] 其中s是2至6的整数,优选是2至4,更优选是2或4;

[0440] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0441] 30、根据条目1至29的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述SiFA配体R^{SiFA}具有由式(7)表示的结构:



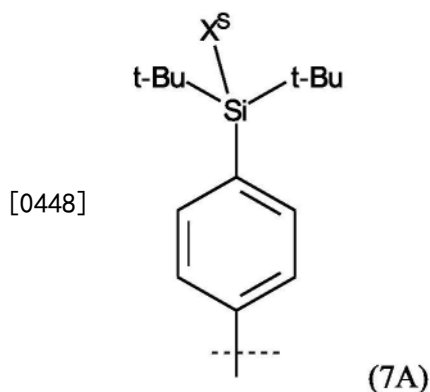
[0443] 其中 X^S 是F、OH或H,优选是F;

[0444] R^{1S} 和 R^{2S} 独立地是线性或分支C3至C10烷基,优选地 R^{1S} 和 R^{2S} 独立地选自异丙基和叔丁基,并且更优选地 R^{1S} 和 R^{2S} 是叔丁基;

[0445] R^{3S} 是C1至C20烃基,其中最多3个碳原子可以被选自N、O和S的杂原子替代;优选地, R^{3S} 是包含芳环的C6至C10烃基,并且其可以包含一个或多个脂肪族单元并且其中也在芳环中的一个碳原子可以被氮原子替换;更优选地, R^{3S} 是苯环,并且最优选地, R^{3S} 是其中含Si取代基和虚线标记的键在对位的苯环,

[0446] 并且其中虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0447] 31、根据条目30的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述SiFA部分 R^{SiFA} 具有由式(7A)表示的结构:

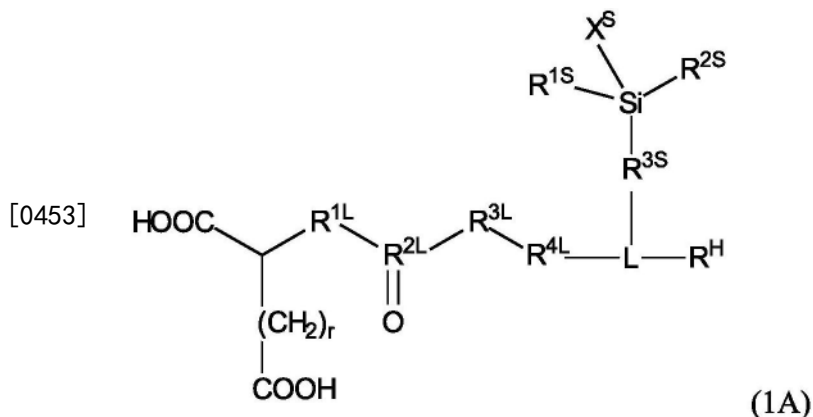


[0449] 其中 X^S 是F、OH或H,优选是F;

[0450] t-Bu表示叔丁基;并且

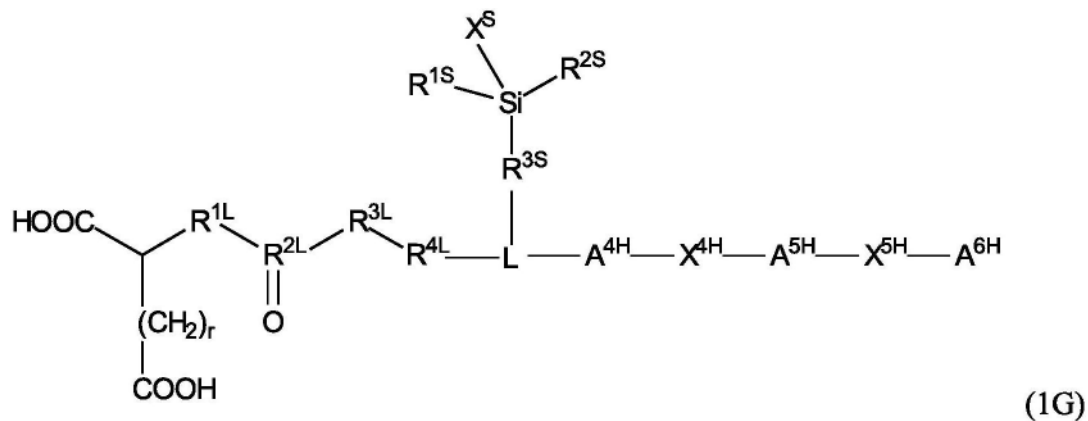
[0451] 虚线标记将该部分连接到所述缀合化合物的其余部分的键。

[0452] 32、根据条目1至31的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其由式(1A)表示:

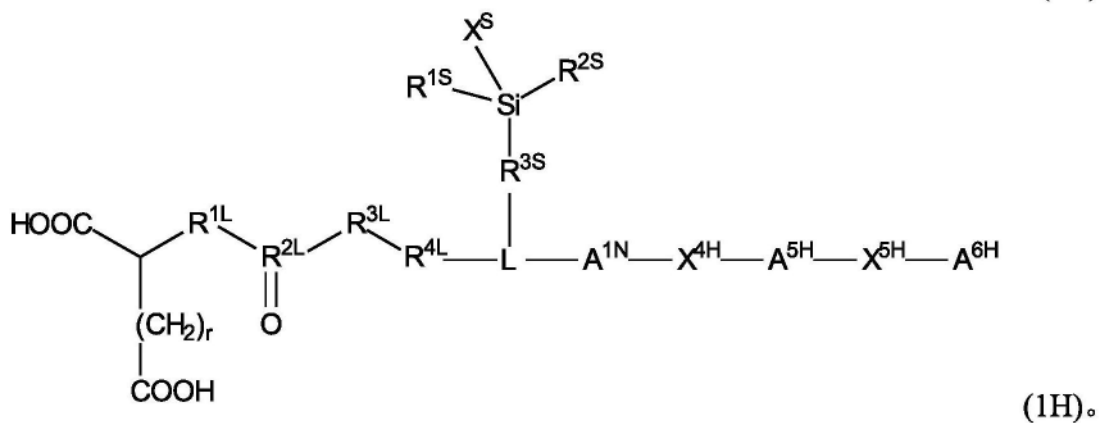


[0454] 其中变量如在之前条目中定义。

[0455] 33、根据条目32的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其由式(1G)或(1H)表示:

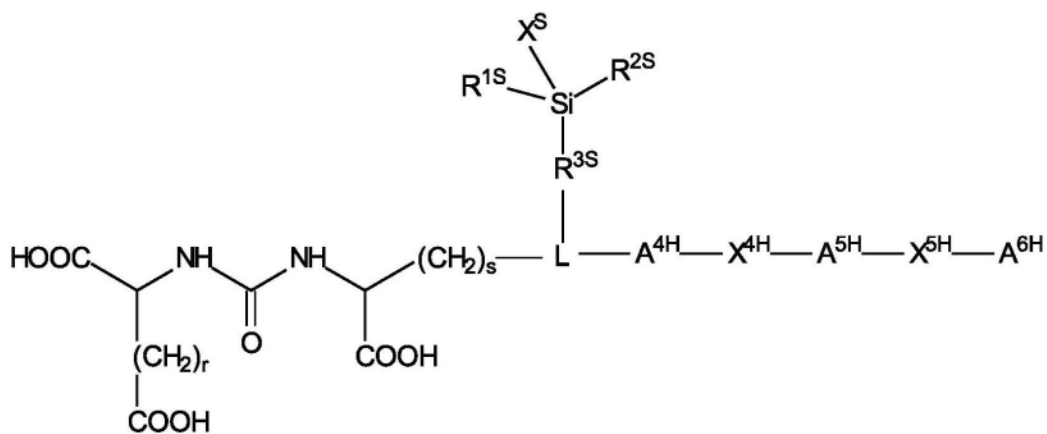


[0456]



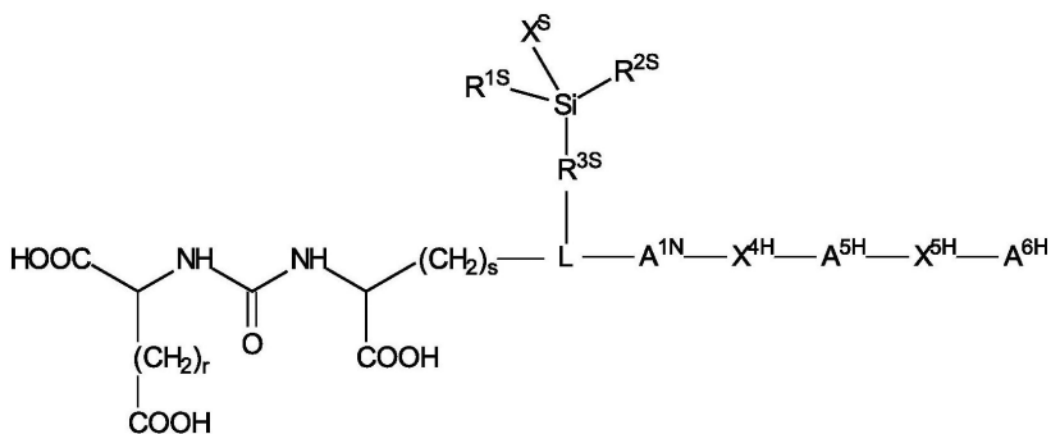
[0457] 其中变量如在之前条目中定义。

[0458] 34、根据条目33的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其由式(1I)或(1J)表示:



[0459]

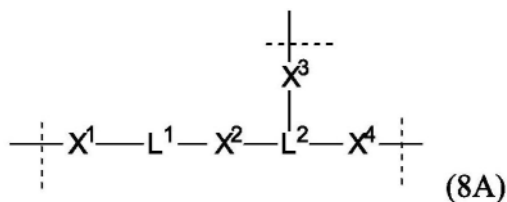
(1I)



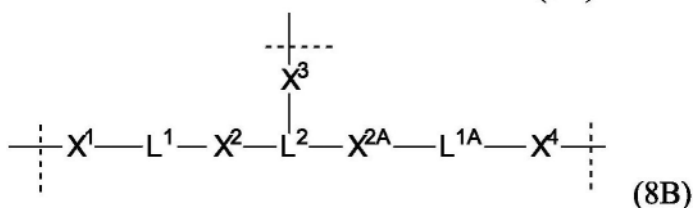
(1J)

[0460] 其中变量如在之前条目中定义。

[0461] 35、根据条目1至34的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述连接部分L具有由式(8A)或(8B)表示的结构:



[0462]



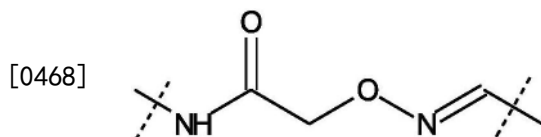
[0463] 其中 X^1 处用虚线标记的键是与 R^{L} 形成的, X^3 处用虚线标记的键是与 R^{SiFA} 形成的,并且 X^4 处用虚线标记的键是与 R^{H} 形成的;

[0464] X^1 选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;

[0465] X^2 选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;

[0466] X^{2A} 选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;

[0467] X^3 选自酰胺键、酯键、醚键、胺键和下式的连接基团：



[0469] 其中NH基团处用虚线标记的键是与 L^2 形成的,并且用虚线标记的另一个键是与 R^{SiFA} 形成的,优选地 X^3 是酰胺键;

[0470] X^4 是与包含在 $-R^H$ 的氨基酸单元中的-NH-基团或-C(O)-基团组合,或与包含在 R^H 中的偶联单元组合形成酰胺键、酯键、硫酯键或脲键的基团;更优选地, X^4 是-C(O)-或-NH-,并且与通过 X^4 连接的 R^H 的氨基酸单元序列中的第一氨基酸单元的相应基团-NH-或-C(O)-形成酰胺键;

[0471] L^1 是从 X^1 延伸到 X^2 的包含6至36个原子的连续链的二价连接基团,

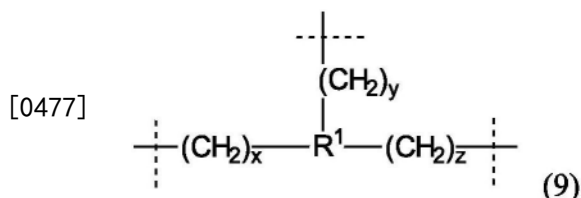
[0472] 其中所述链由碳原子和任选的杂原子形成,如果存在多于一个杂原子,则所述杂原子在每次出现时独立地选自N、O和S,并且

[0473] 其中所述链可以包含一个或多个二价环状或杂环基团,在这种情况下,所有的环原子都计数为所述连续链的原子;

[0474] L^{1A} 为其从 X^{2A} 延伸到 X^4 的包含6至24个原子的连续链的二价连接基团,其中所述链由碳原子和任选杂原子形成,如果存在多于一个杂原子,则所述杂原子在每次出现时独立地选自N、O和S,并且其中所述链可以包含一个或多个二价环状或杂环基团,在这种情况下,所有的环原子都计数为所述连续链的原子;并且

[0475] L^2 是三价部分。

[0476] 36、根据条目35的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^2 由式(9)表示:



[0478] 其中 R^1 选自N、 CR^2 、以及5至7元碳环或杂环基团,其中 R^2 是H或C1-C6烷基;优选地 R^1 选自N和CH,并且更优选地 R^1 是CH;

[0479] 在 $(CH_2)_x$ 处用虚线标记的键是与 X^2 形成的,并且x是0至4的整数,优选0或1,并且最优选0;

[0480] 在 $(CH_2)_y$ 处用虚线标记的键是与 X^3 形成的,并且y是0至4的整数,优选0至2,并且更优选0或1;并且

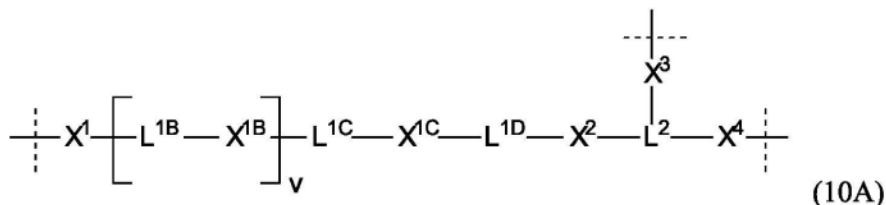
[0481] 在 $(CH_2)_z$ 处用虚线标记的键分别是与 X^4 或 X^{2A} 形成的,并且z是0至4的整数,优选0至2,并且更优选0或1。

[0482] 37、根据条目35或36的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^1 是酰胺键。

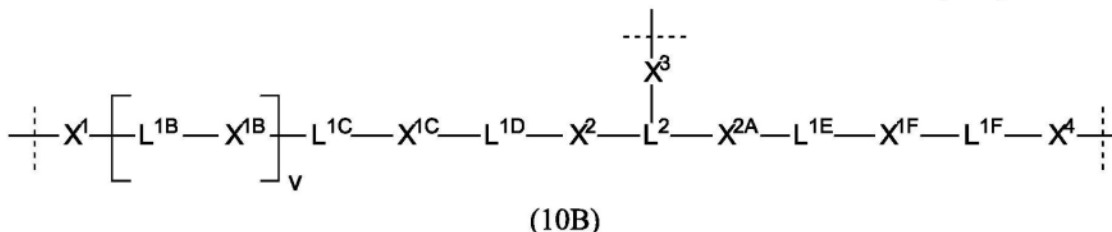
[0483] 38、根据条目35至37的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^2 为酰胺键; X^{2A} 为酰胺键; X^3 为酰胺键;以及 X^4 为-C(O)-或-NH-,并与经由 X^4 连接的 R^H 的氨基酸单元序列中的第一氨基酸单元的相应基团-NH-或-C(O)-形成酰胺键。

[0484] 39、根据条目38的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中用于形成酰胺键 X^2 和酰胺键 X^3 ,以及用于与 R^H 的氨基酸单元序列中的第一氨基酸单元的相应基团-NH-或-C(O)-形成酰胺键或酰胺键 X^{2A} 所需的所述三价部分 L^2 和官能团由选自Dap、Dab、Orn、Lys、Asp、Glu和Hgl的氨基酸提供;并且其中所述氨基酸优选为D-构型。

[0485] 40、根据条目1至39的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中所述连接部分L具有由式(10A)或(10B)表示的结构:



[0486]



[0487] 其中 X^1 、 X^2 、 X^{2A} 、 X^3 、 X^4 和 L^2 如条目35至39的任意一项所定义;

[0488] v 是0或1;

[0489] L^{1B} 是任选取代的C1-C8烷二基,优选线性烷二基,其可以被醚键中断,并且其中如果所述烷二基包含4个或更多个碳原子的链,则该链中的4个连续碳原子可以被苯二基或环己二基替代;

[0490] L^{1C} 和 L^{1F} 独立地是任选取代的C1-C8烷二基,优选线性烷二基,其可以被醚键中断,并且其中如果所述烷二基包含4个或更多个碳原子的链,则该链中的4个连续碳原子可以被苯二基或环己二基替代;

[0491] L^{1D} 和 L^{1E} 独立地是任选取代的C1-C8烷二基,优选线性烷二基,其可以被醚键中断,并且其中如果所述烷二基包含4个或更多个碳原子的链,则该链中的4个连续碳原子可以被苯二基或环己二基替代;

[0492] X^{1B} 选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键;并且

[0493] X^{1C} 和 X^{1F} 独立地选自酰胺键、醚键、硫醚键、酯键、硫酯键、脲键、硫脲键和胺键,并且优选为酰胺键。

[0494] 41、根据条目40的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^{1B} 、 L^{1C} 、 L^{1D} 、 L^{1E} 和 L^{1F} 的任选取代基独立地选自-OH、-OCH₃、-COOH、-COOCH₃、-NH₂、-NHR、-NHC(NH)NH₂、苯基、吡啶基、萘基、-CH₂苯基、-CH₂吡啶基和-CH₂萘基,其中取代基-NHR中的基团R是酰基,并且其中任意苯基可以进一步被选自卤素和-OH的一个或多个取代基取代,所述卤素优选-F或-I。

[0495] 42、根据条目41的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^{1B} 的任选取代基独立地选自-COOH、-NH₂、-CH₂苯基、-CH₂吡啶基和-CH₂萘基,其中任意苯基可进一步被选自卤素和-OH的一个或多个取代基取代,所述卤素优选-F或-I;

[0496] 并且其中 L^{1C} 、 L^{1D} 、 L^{1E} 和 L^{1F} 的任选取代基独立地选自-COOH、-NHR和-NH₂,其中基团R

是酰基。

[0497] 43、根据条目40至43的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0498] X^{1B} 选自酰胺键和脲键,并且更优选地为酰胺键;并且

[0499] X^{1C} 和 X^{1F} 独立地选自酰胺键和脲键,并且更优选地为酰胺键。

[0500] 44、根据条目40的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 v 是1,并且

[0501] $-X^1-L^{1B}-X^{1B}-L^{1C}-X^{1C}-L^{1D}-X^2-$ 由式(11A)或(11B)的二价基团表示:

[0502] $*-C(O)-NH-R^3-NH-C(O)-R^4-C(O)-NH-R^5-NH-C(O)-$ (11A)

[0503] $*-C(O)-NH-R^6-NH-C(O)-R^7-NH-C(O)-R^8-NH-C(O)-$ (11B)

[0504] 其中 R^3 至 R^8 独立地选自C2至C8烷二基,优选线性C2至C8烷二基,该烷二基各自可以被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 和 $-NHC(NH)NH_2$,其中 R 是如上定义的酰基,并且其中*标记该基团的 X^1 端。

[0505] 45、根据条目40或44的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-X^{2A}-L^{1E}-X^{1F}-L^{1F}-X^4-$ 可以由式(11C)、(11D)或(11E)的二价基团表示:

[0506] $-C(O)-NH-R^9-NH-C(O)-R^{10}-C(O)-NH-*$ (11C)

[0507] $-C(O)-NH-R^{11}-C(O)-NH-R^{12}-C(O)-NH-*$ (11D)

[0508] $NH-C(O)-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-NH-C(O)-*$ (11E)

[0509] 其中 R^9 至 R^{14} 独立地选自C1至C8烷二基,优选线性C1至C8烷二基,该烷二基各自可以被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 和 $-NHC(NH)NH_2$,其中 R 是酰基;

[0510] 并且其中*标记该基团的 X^4 端。

[0511] 46、根据条目44或45的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 v 是1,并且 $-X^1-L^{1B}-X^{1B}-L^{1C}-X^{1C}-L^{1D}-X^2-$ 由式(12A)或(12B)的二价基团表示:

[0512] $*-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{15}-NH-C(O)-R^{16}-C(O)-NH-R^{17}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ (12A)

[0513] $*-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{18}-NH-C(O)-R^{19}-NH-C(O)-R^{20}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ (12B)

[0514] 其中 R^{15} 至 R^{20} 独立地选自C2至C8烷二基,优选线性C2至C8烷二基,并且 R^{16} 或 R^{19} 任选被 $-NHR$ 取代,其中 R 为如上定义的酰基,并且其中*标记该基团的 X^1 端。

[0515] 47、根据条目44至46的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-X^{2A}-L^{1E}-X^{1F}-L^{1F}-X^4-$ 由式(12C)、(12D)或(12E)的二价基团表示:

[0516] $-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{21}-NH-C(O)-R^{22}-C(O)-NH-*$ (12C)

[0517] $-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{23}-C(O)-NH-R^{24}-C(O)-NH-*$ (12D)

[0518] $-NH-C(O)-R^{25}-NH-C(O)-R^{26}-NH-C(O)-*$ (12E)

[0519] 其中 R^{21} 至 R^{22} 独立地选自C1至C8烷二基,优选线性C1至C8烷二基,并且 R^{22} 或 R^{24} 任选地被 $-NHR$ 取代,其中 R 是酰基, R^{25} 和 R^{26} 独立地选自C1至C3烷二基,优选线性C1至C3链烷二基,并且其中*标记该基团的 X^4 端。

[0520] 48、根据条目1至47的任意一项的缀合化合物或其药学上可接受的盐,其 $\log D_{7.4}$ 值在-1.5至-4的范围内,更优选-2.0至-3.5,再优选-2.5至-3.5。

[0521] 49、一种药物或诊断组合物,其包含或由根据条目1至48的任意一项的缀合化合物或盐组成。

[0522] 50、根据条目1至48的任意一项的缀合化合物或盐,其是用于医学。

[0523] 51、根据条目1至48的任意一项的缀合化合物或盐,其是用于以下的诊断、治疗或诊断和治疗方法中:

[0524] (a) 包括前列腺癌的癌;或

[0525] (b) 新血管生成/血管生成。

[0526] 实施例

[0527] 实施例说明了本发明。由于存在SiFA部分和PSMA结合部分,所以本发明的缀合化合物在实施例的上下文中也被称为“SiFA-PSMA配体”。

[0528] 1.材料和方法

[0529] 1.1化合物的合成和表征

[0530] 对于固相肽合成(SPPS),2-氯三苯甲基氯-(2-CTC)树脂购自Sigma-Aldrich Chemie GmbH(Steinheim,德国),而受保护的氨基酸购自Iris Biotech GmbH(Marktreidwitz,德国)、Carbolution Chemicals GmbH(St.Ingbert,德国)或Bachem AG(Bubendorf,瑞士)。质量等级为“用于合成”的其他试剂和溶剂购自Sigma-Aldrich Chemie GmbH、VWR International GmbH(德国达姆施塔特)、Alfa Aesar GmbH&Co.KG(德国卡尔斯鲁厄)、Merck KGaA(德国达姆施塔特)或ACROS Organics BVBA(比利时盖尔)。作为用于合成SiFA构建块的原材料的二叔丁基二氟硅烷由Fluorochem Ltd(英国哈德菲尔德)提供。

[0531] 对于反应混合物的分析薄层色谱(TLC),样品在硅胶60F254板(Merck KGaA)上进行色谱分离,然后在紫外(UV)光($\lambda=254\text{nm}$)或暴露于碱性 KMnO_4 下分析。

[0532] 使用从Sigma-Aldrich Chemie GmbH获得的硅胶(**60 Å**,230-400目粒度,40-63 μm 粒度)进行手动快速柱色谱,同时在配备有SNAPKPC18-HS柱(12g,**93 Å**,382 m^2/g ,12 mL/min)的Biotage SP1 HPFC系统上进行自动快速色谱法。

[0533] 在由梯度泵(两个LC-20AD或一个LC-20AT)、系统控制器(CBM-20A)、柱烘箱(CTO-20A)和UV/Vis检测器(SPD-20A)组成的Shimadzu Deutschland GmbH(Neufahrn Bee Freising,德国)的高效液相色谱(HPLC)系统上进行有机化合物的分析表征和制备纯化。Shimadzu Deutschland GmbH的LabSolutions软件由用于色谱图的可视化和分析。用于分析和制备反相(RP)HPLC的柱购自Macherey Nagel GmbH&Co.KG(德国杜伦),包括Nucleosil 100-5 C18(柱I,125 $\times$ 4.6 mm ,5 μm ,1 mL/min),以及购自CS-色谱服务有限公司(德国朗格威),包括MultoKrom 100-5 C18(柱II,125 $\times$ 4.6 mm ,5 μm ,1 mL/min),Multospher 100RP 18-5 μ (柱III,125 $\times$ 4.6 mm ,5 μm ,1 mL/min)、MultoKrom 100-5 C18(柱IV,250 $\times$ 10 mm ,5 μm ,5 mL/min)、MultoHigh 100 RP 18-5 μ (柱V,250 $\times$ 10 mm ,5 μm ,5 mL/min)和Multospher 100 RP 18-5 μ (柱VI,250 $\times$ 10 mm ,5 μm ,5 mL/min)。用0.1%三氟乙酸(TFA)的水(v/v,溶剂A)和0.1%TFA以及5%水的乙腈(MeCN ,v/v/v,溶剂B)的不同梯度在恒定流量下洗脱所分析的有机化合物。有机化合物的电喷雾电离(ESI)质谱(MS)分析在expression^L CMS质谱仪(Advion Inc.,Ithaca,美国)上进行。

[0534] 1.2放射性标记设备

[0535] [¹²⁵I]NaI作为碱性溶液(74TBq/mmol,3.1GBq/mL,40mM NaOH)购自Hartmann Analytic GmbH(德国布伦瑞克),而[¹⁸F]氟化物水(aq.)溶液(约0.6-2.0GBq/mL)由Klinikum rechts der Isar(德国慕尼黑)提供。

[0536] 对于[¹⁸F]氟化物的固定,使用Waters GmbH(德国Eschborn)的Sep-PakAccell

Plus QMA Carbonate Plus Light药筒(cartridges) (46mg吸附剂/药筒, 40 μ m粒径)。通过用质量等级为“ $\geq 99.9\%$, 用于DNA合成”的无水MeCN(VWR International GmbH)冲洗药筒来干燥载有 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的QMA。使用质量等级为“用于合成”(Merck KGaA)的**Kryptofix®222**溶液和质量为“99.99%, 半导体级”(Sigma-Aldrich Chemie GmbH)的KOH在无水MeCN(“ $\geq 99.9\%$, 用于DNA合成”)中的溶液, 实现从QMA中洗脱干燥的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。使用质量等级为“99.999%, 痕量金属基础”(Sigma-Aldrich Chemie GmbH)的草酸在无水MeCN(“ $\geq 99.9\%$, 用于DNA合成”)中的溶液对 $[^{18}\text{F}]$ 含氟洗脱液进行部分中和。将待标记的SiFA-PSMA配体以在质量等级为“ $\geq 99.9\%$ ”(Sigma-Aldrich Chemie GmbH)的二甲基亚砜(DMSO)中的溶液的形式添加。对于 ^{18}F 标记的SiFA-PSMA配体的固相萃取(SPE), 使用Waters GmbH的Oasis HLB Plus Light药筒(30mg吸附剂/药筒, 30 μ m粒径)。 ^{125}I 标记的参考配体XII利用同样购自Waters GmbH的Sep-Pak C18 Plus短药筒(360mg吸附剂/药筒, 55-105 μ m粒径)通过SPE进行纯化。

[0537] 在由梯度泵(两个LC-20Ad)、自动采样器(SIL-20AHT)、系统控制器(CBM-20A)、柱烤箱(CTO-10ASVP)、UV/Vis探测器(SPD-20A)和带有NaI检测器的LB 500 HERM无线电流流量监视器(Berthold Technologies GmbH&Co.KG, Bad Wildbad, 德国)组成的HPLC系统(Shimadzu Deutschland GmbH)中, 在Multospher 100 RP 18-5 μ (柱III, 125 $\times$ 4.6mm, 5 μ m, 1mL/min)上进行放射性标记化合物的分析表征和制备纯化。由Shimadzu Deutschland GmbH生产的LabSolutions软件再次用于色谱图的可视化和分析。为了洗脱放射性标记化合物, 以不同的梯度和恒定流量施加与先前引入的相同的溶剂(溶剂A和溶剂B)。使用2480WIZARD²自动伽马计数器(PerkinElmer Inc., Waltham, 美国)进行活性定量。

[0538] 1.3细胞培养和动物

[0539] 表达PSMA的LNCaP细胞(人前列腺癌细胞系)购自Leibniz-Institute德国微生物和细胞培养物保藏中心(Braunschweig, 德国)。

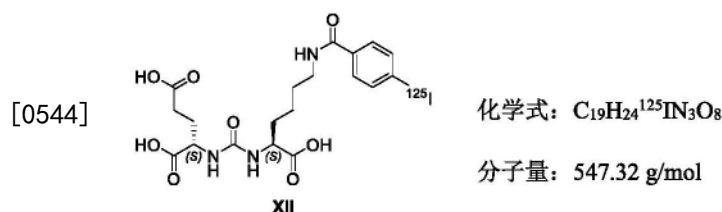
[0540] 1.4放射性标记

[0541] 1.4.1携带SiFA的化合物的 ^{18}F 标记

[0542] 携带SiFA的化合物的 ^{18}F -标记按照先前公布的方案进行, 并有微小变化(C. Wängler, S. Niedermoser, J. Chin, K. Orchowski, E. Schirmacher, K. Jurkschat, L. Iovkova-Berends, A. P. Kostikov, R. Schirmacher, B. Wängler, 自然实验手册(nature protocols), 2012, 7, 1946)。在 ^{18}F 标记之前, 将**Kryptofix®222**(51.25mg, 136 μ mol, 1.1当量)与1M KOH(125 μ L, 125 μ mol, 1.1当量)溶解在水(1mL)中并冷冻干燥混合物, 由此制备 $[\text{K}^+@2.2.2]\text{OH}^-$ 洗脱混合物试剂盒。为了获得用于放射性氟化的干标记条件, 将 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物装载到Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Plus Light药筒上, 用水(10mL)预处理(precon.)。在空气(2 $\times$ 20mL)中干燥后, 用无水MeCN(10mL)缓慢冲洗药筒, 随后再次用空气(2 $\times$ 20mL)干燥。将制备的 $[\text{K}^+@2.2.2]\text{OH}^-$ 试剂盒溶解在无水MeCN(750 μ L)中, 并且使用该混合物的一部分(500 μ L)从药筒中洗脱干燥的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。然后, 通过加入在无水MeCN(30 μ L, 30 μ mol)中的1M草酸来部分中和洗脱液。在室温(rt)下, 将其全部混合物或其等分试样与所述携带SiFA的化合物在无水DSMO(1mM, 20-30 μ L, 20-30nmol)中孵育5分钟。反应混合物进一步用磷酸盐缓冲盐水(PBS, pH=3, 含HCl水溶液10mL), 然后由含有绝对(abs.)乙醇(EtOH, 10mL)和水(10mL)的Oasis HLB Plus Light药筒中通过。最后, 用水(10mL)或PBS(10mL)冲

洗该药筒,用空气(20mL)干燥,用绝对EtOH/水的混合物(1:1,v/v,200-350 μ L)洗脱放射性氟化合物。通过放射性RP-HPLC和/或放射性-TLC测定 ^{18}F -标记的携带SiFA的化合物的放射化学纯度。

[0543] 1.4.2参考化合物前体X的 ^{125}I 标记



[0545] 对于体外研究,放射性碘化的参考配体 ^{125}I]-L-Glu-u-L-Lys(p-I-BA)(XII)是根据先前公布的方案(M.Weineisen,J.Simecek,M.Schottelius,M.Schwaiger,H.-J.Wester,EJNMMI research 2014,4,63)产生的。过乙酸的初始制备是通过将30%的 H_2O_2 (130 μ L)与乙酸(50 μ L)混合并在室温下温育2小时来实现的。之后,将参考化合物前体X(约0.1mg)溶解在过乙酸(20 μ L)、乙酸(10 μ L)、MeCN(20 μ L)和碱性 ^{125}I]NaI(5 μ L,40mM NaOH,13.8MBq,74TBq/mmol)溶液中。将反应混合物在室温下温育15分钟,随后用甲醇(MeOH,10mL)和水(10mL)装载到Sep-Pak C18 Plus短药筒。用水(10mL)和空气($2 \times 20\text{mL}$)冲洗药筒后,用绝对EtOH/MeCN混合物(1:1,v/v,1.5mL)洗脱放射性碘产物,然后在温和的氮气流下蒸发至干燥。将残留物重新溶解在TFA(400 μ L)中,然后在室温下温育30分钟。最后,将溶剂蒸发至干燥,将残留物溶解在MeCN/水中(1:5,v/v,400 μ L)中,并通过放射性RP-HPLC纯化,得到放射性碘化的参考配体XII(3.85MBq)溶液。在确定体积的活性测定后,用Hanks平衡盐溶液(HBSS,添加1%牛血清白蛋白(BSA),v/v))稀释,由此制备参考化合物XII的2nM溶液。

[0546] 制备放射性RP-HPLC(柱III,20-40%B在A中,20分钟): $t_R=12.1$ 分钟。

[0547] 1.5体外评价

[0548] 1.5.1 IC_{50} -测定

[0549] LNCaP细胞在Dulbecco改良的Eagle培养基/营养混合物F-12(DMEM/F-12,添加10%胎牛血清(FCS),v/v)中生长,并保持在37 $^{\circ}\text{C}$ 湿润的5% CO_2 气氛中。为了测定PSMA结合亲和力(IC_{50}),在实验前 $24 \pm 2\text{h}$ 收获细胞并接种于24孔板中(1mL中 1.5×10^5 个细胞/孔)。除去培养基后,LNCaP细胞用HBSS(添加1%的BSA,v/v,4 $^{\circ}\text{C}$,500 μ L)处理,随后在冰上停留15分钟,以便在HBSS(添加1%的BSA,v/v,4 $^{\circ}\text{C}$,200 μ L)中平衡。然后,添加适当浓度(10^{-4} - 10^{-10}M ,25 μ L)的SiFA-PSMA配体在HBSS中的溶液以及2nM的放射性碘化的参考化合物XII在HBSS(添加1%的BSA,v/v,25 μ L)中的溶液,在孔上清液中得到 10^{-5} - 10^{-11}M 的SiFA-PSMA抑制剂溶液。对于对照系列,使用HBSS(添加1%的BSA,v/v,25 μ L)代替SiFA-PSMA配体溶液。每种浓度和对照制备三份。在冰上温育1小时后,除去分析培养基,用HBSS(200 μ L,4 $^{\circ}\text{C}$)洗涤细胞。将洗涤片段(fraction)与上清液合并,代表竞争物XII的未结合片段。随后,用1M的NaOH水溶液(200 μ L)处理LNCaP细胞至少持续10分钟,并移除所产生的细胞裂解物。再次用1M的NaOH(200 μ L)水溶液处理孔,然后将洗涤片段与之前的裂解物结合,得到放射性配体XII的PSMA结合片段。最后,在伽马计数器中测量上清液和裂解物的活性。将实验重复至少三次,并使用GraphPad PRISM 8.0.2软件(Graphpad Software Inc.,La Jolla,美国)计算 IC_{50} 值。

[0550] 1.5.2内化

[0551] LNCaP细胞在DMEM/F-12 (添加10%的FCS, v/v) 中生长, 然后保持在37℃湿润的5% CO₂的气氛中。在内化研究中, 在实验前24±2小时收获LNCaP细胞, 并接种于24孔板中 (1mL 中1.25×10⁵个细胞/孔)。除去培养基后, 用DMEM-F12 (添加5%的BSA, v/v, 500μL) 洗涤细胞, 并在37℃在DMEM-F12 (添加5%的BSA, v/v, 200μL) 中保持平衡15分钟。每个孔用DMEM-F12 (添加5%的BSA, v/v, 25μL) 或2-(磷酸基甲基) 戊二酸 (PMPA) 溶液 (PBS中100μM, 25μL) 处理用于封锁。然后, 添加¹⁸F标记的SiFA-PSMA配体 (PBS中5nM, 25μL), 并在37℃下温育细胞1小时。将24孔板放置在冰上3分钟, 然后除去分析培养基, 由此终止实验。用HBSS (4℃, 250μL) 冲洗每个孔, 并将片段与先前的分析培养基合并, 代表未结合的放射性配体的量。为了去除表面结合活性, 将LNCaP细胞与PMPA溶液 (PBS中10μM, 4℃, 250μL) 孵育5分钟, 然后再次用PBS (250μL, 4℃) 冲洗。用1M的NaOH水溶液 (250μL) 孵育LNCaP细胞至少10分钟, 并与随后用1M的NaOH水溶液 (200μL) 洗涤步骤的片段混合, 由此测定内化活性。每个实验 (对照和阻断) 重复进行三次。最后, 在伽马计数器中测量上清液、表面结合片段和裂解物的活性。所有内化研究都伴随着使用参考化合物XII (在HBSS中2nM, 添加1%的BSA, v/v) 的参考研究, 这些研究类似地进行。对数据进行校正用于非特异性内化, 并将其标准化为放射性碘化的参考化合物所观察到的特异性内化。

[0552] 1.5.3正辛醇-PBS分配系数

[0553] 将约0.5MBq的¹⁸F标记的SiFA-PSMA配体添加到含有正辛醇 (500μL) 和PBS (500μL, pH=7.4) 的试管中。在室温下剧烈摇动两相混合物3分钟后, 将试管以9000转/分钟离心5分钟以实现定量相分离。最后, 用移液管吸取每层的150μL, 并使用伽马计数器测量活性。在重复实验至少5次后, 根据下式计算正辛醇-PBS分配系数logD_{7.4}。

$$[0554] \quad \log D_{7.4} = \log \left(\frac{\text{cpm (正辛醇)}}{\text{cpm (PBS)}} \right)$$

[0555] 1.5.4与HSA结合

[0556] 为了测定人血清白蛋白 (HSA) 结合, 以0.5mL/min的恒定流速使用ChiralpakHSA柱 (50×3mm, 5μm, H13H-2433)。对于每个实验新鲜制备由50mM NH₄OAc的水溶液 (pH=7) (溶剂C) 和异丙醇 (溶剂D) 组成的流动相, 并且仅使用一次。将参考物质 (表1) 以及分析的SiFA-PSMA配体溶解在溶剂C/溶剂D (1:1, v/v, 0.5mg/mL) 的混合物中, 并从HSA柱洗脱 (0-3分钟: 100% C, 3-20分钟: 在C中20%的D, λ=254nm)。将该柱保持在室温, 并且每次运行在检测到信号后停止以减少采集时间。这9种参考物质显示出13%至99%的HSA结合范围, 并连续注射, 以便使用软件OriginPro 2018b建立S形校正曲线 (图1)。

[0557] 表1: 用于校准Chiralpak HSA柱的参考物质, 所确定的保留时间t_R对应于示例性实施的实验、各自的HSA结合文献值 (K. Yamazaki, M. Kanaoka, Journal of pharmaceutical sciences 2004, 93, 1480-1494) 和HSA结合文献值的对数K。

[0558]

参考	t _R [min]	Log t _R	文献HAS结合 [%]	Log K HSA
苯甲醇1	2.119	0.32613	13.15	-0.82482
苯胺	2.533	0.40364	14.06	-0.79123
苯酚	3.021	0.48015	20.69	-0.58901
苯甲酸	3.825	0.58263	34.27	-0.28941
卡马西平	3.898	0.59084	75.00	0.46009

4-硝基苯酚	5.043	0.70269	77.65	0.52185
雌二醇	6.918	0.83998	94.81	1.18516
丙磺舒	7.474	0.87355	95.00	1.19957
格列苯脲	28.624	1.45673	99.00	1.69461

[0559] 图1示出HSA结合文献值的参考物质对数K对Chiralpak HSA柱上的保留时间的各个对数的示例性S形图。

[0560] 1.6体内评价

[0561] 所有动物实验都是根据德国的通用动物福利法规和动物护理和使用的机构指南进行的。为了建立肿瘤异种移植物,将LNCaP细胞(大约 10^7)重新悬浮在DMEM F12/Matrigel (200 μ L, 1:1, v/v)的混合物中,并且皮下接种在6-8周龄的CB-17SCID雄性小鼠的右肩。当肿瘤量达到4-7mm直径时将动物用于实验(大约接种之后的3-4周)。

[0562] 1.6.1生物分布研究

[0563] 对于生物分布研究,将异氟醚麻醉的荷LNCaP瘤CB-17 SCID雄性小鼠通过尾静脉注射约1-4MBq (0.2nmol)的 ^{18} F-标记的SiFA-PSMA配体,并且在1小时p.i.后杀死小鼠(n=4-5)。取出选定的器官、组织和体液(血液、心脏、肺、肝脏、脾脏、胰腺、不含内容物的胃、含内容物的肠、肾脏、肾上腺、肌肉、骨骼、肿瘤、唾液腺和尾部),称重并用 γ 计数器测量其活性。

[0564] 1.6.2小动物 μ PET/CT成像

[0565] 对于 μ PET/CT成像研究,在异氟醚麻醉下,通过尾静脉给荷LNCaP瘤CB-17 SCID雄性小鼠注射约6MBq (0.2nmol)的 ^{18} F标记的SiFA-PSMA配体。1小时p.i.后在VECTor⁴CT扫描仪(MILabs B.V., Utrecht, 荷兰)上以15分钟的采集时间记录静态图像,然后使用软件PMOD 4.0 (PMOD Technologies LLC, Zürich, Switzerland)重建。

[0566] 2.合成方案

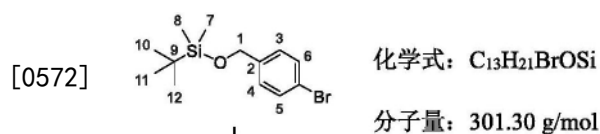
[0567] 2.1 SiFA构建块的合成

[0568] SiFA构建块的合成根据具有微小修改的先前公布的方案进行(方案1)。得到化合物IV的最终反应通过相应醇III的直接氧化实现。报告的光谱数据符合文献(L.Iovkova, B. W ä ngler, E. Schirmacher, R. Schirmacher, G. Quandt, G. Boening, M. Schürmann, K. Jurkschat, Chemistry-A European Journal 2009, 15, 2140-2147; D.P. Smith, J. Anderson, J. Plante, A.E. Radford, A.J. Wilson, M. Parker, Chemical Communications 2008, 5728-5730)。



[0570] 方案1: 4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸的合成(IV): a) 咪唑, 叔丁基二甲基甲硅烷基氯, (DCM); b) 1.7M tBuLi在戊烷中, 二叔丁基二氟硅烷, (THF); c) 37%的HCl水溶液(MeOH); d) 1M的KMnO₄水溶液, 1.25M的NaH₂PO₄水溶液(DCM)。

[0571] 2.1.1合成实施例1: (4-溴苄基)氧基(叔丁基)二甲基硅烷(I)

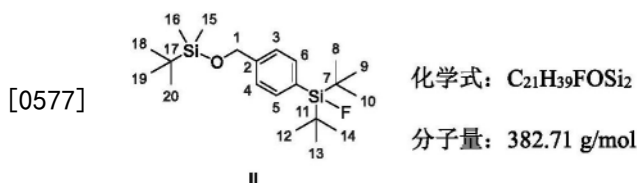


[0573] 将咪唑(2.04克,30.0mmol,1.2当量)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(4.52克,30.0mmol,1.2当量)添加到4-溴苄基醇(4.68克,25.0mmol,1.0当量)在无水二甲基甲酰胺(DMF,70毫升)中的溶液内。将得到的混合物在室温下搅拌16小时,随后倒入冰水(250mL)中,然后用乙醚(Et_2O , $5 \times 50\text{mL}$)萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液($2 \times 100\text{mL}$)和饱和 NaCl 水溶液(100mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤、并且在真空中浓缩。将所得粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,5%乙酸乙酯(EtOAc) 在石油醚(PE)中,v/v)纯化,得到作为无色油的I(7.27g,24.1mmol,96%)。

[0574] 分析RP-HPLC(柱I,50-100%B在A中,15分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=14.0$ 分钟;TLC:RF(5% EtOAc 在PE中,v/v)=0.87[UV];MS(ESI,阳性):M/z计算m.i.质量($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$):300.1,m/z实测:未检出。

[0575] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.11(s,6H,C7- H_3 ,C8- H_3),0.96(s,9H,C10- H_3 ,C11- H_3 ,C12- H_3),4.77(s,2H,C1- H_2),7.34(d,J=7.9Hz,2H,C3- H ,C4- H),7.57(d,J=8.0Hz,2H,C5- H ,C6- H)。

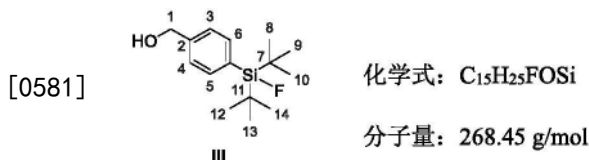
[0576] 2.1.2合成实施例2:二叔丁基(4-(((叔丁基二甲基甲硅基)氧基)甲基)苯基)氟硅烷(II)



[0578] 在 -78°C 下将叔丁基锂(tBuLi) 在戊烷(9.37mL,1.7m,15.9mmol,2.4当量)中的溶液添加到((4-溴苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(I)(2.00g,6.64mmol,1.0当量)在无水四氢呋喃(THF,20mL)中的溶液内。将得到的黄色反应混合物在 -78°C 下搅拌30分钟,然后在 -78°C 下滴加到二叔丁基二氟硅烷(1.43克,1.60毫升,7.97mmol,1.2当量)在无水THF(15mL)的搅拌溶液中。随后,使该混合物在18小时内升温至室温,用饱和 NaCl 水溶液(120mL)水解,然后用 Et_2O ($4 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥、过滤、以及在真空中浓缩,得到作为浅黄色油的II(2.77g)。该产物无需进一步纯化就用于接下来的反应步骤。

[0579] 分析RP-HPLC(柱I,80-100%B在A中,20分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=16.9$ 分钟;MS(ESI,阳性):M/z计算m.i.质量($\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{FOSi}_2$):382.3,m/z实测:未检出

[0580] 2.1.3合成实施例3:(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯基)甲醇(III)

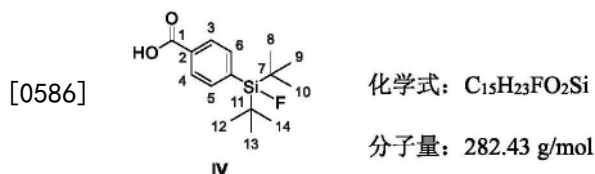


[0582] 将催化剂量的37% HCl 水溶液(0.8mL)加入到二叔丁基(4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)苯基)氟硅烷(II)(1.88g,4.92mmol,1.0当量)在 MeOH (75mL)中的溶液内。反应混合物在室温下搅拌20小时,然后在真空中浓缩。随后,将残留物溶解在 Et_2O (50mL)中,用饱和 NaHCO_3 水溶液冲洗,然后用 TEt_2O ($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机部分在 MgSO_4 上干燥、过滤、在真空中浓缩,得到作为微黄色油的III(1.96g)。将产物用于接下来的反应步骤而无需进一步纯化。

[0583] 分析RP-HPLC (柱I, 50-100%B在A中, 15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.3\text{min}$; MS (ESI, 阳性): m/z 计算m.i. 质量 ($C_{15}H_{25}FOSi$): 268.2, m/z 实测: 未检出。

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.06 (d, 18H, $J=1.2\text{Hz}$, C8-H₃, C9-H₃, C10-H₃, C12-H₃, C13-H₃, C14-H₃), 4.71 (s, 2H, C1-H₂), 7.38 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$ C5-H, C6-H), 7.61 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, C3-H, C4-H)。

[0585] 2.1.4合成实施例4: 4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸 (IV)

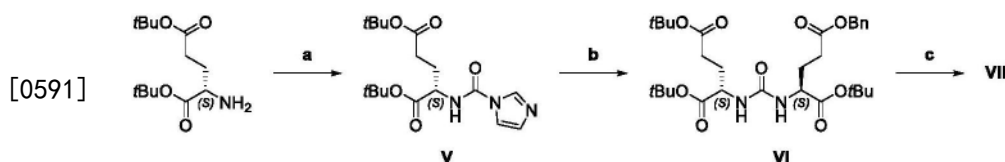


[0587] 将(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯基)甲醇 (III) (6.61克, 24.6mmol, 1.0当量) 溶解在1M的 KMnO_4 水溶液 (37mL, 36.7mmol, 1.5当量)、叔丁醇 (tBuOH, 65mL)、二氯甲烷 (DCM, 9mL) 和1.25M的 NaH_2PO_4 水溶液 (65毫升, 81.5mmol, 3.3当量) 的混合物中。在室温下搅拌反应混合物45分钟, 并且其后将其冷却至 $^{\circ}\text{C}$ 后, 加入过量的 KMnO_4 (7.78克, 49.2mmol, 2.0当量), 然后混合物在 $^{\circ}\text{C}$ 下再搅拌2小时。随后, 通过加入饱和 Na_2SO_3 水溶液 (150mL) 淬灭反应。用37%的HCl水溶液 (20mL) 溶解沉淀的 MnO_2 , 然后用 Et_2O ($3 \times 300\text{mL}$) 萃取所得溶液。将合并的有机部分用饱和 NaHCO_3 水溶液 (300mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥、过滤、并且在真空中浓缩, 产生白色固体, 其通过从 Et_2O /正己烷 (1:3, v/v) 中重结晶而纯化, 得到IV (2.57g, 9.10mmol, 37%)。

[0588] 分析RP-HPLC (柱I, 50-100%B在A中, 15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=8.5\text{min}$; MS (ESI, 阳性): m/z 计算m.i. 质量 ($C_{15}H_{23}FO_2Si$): 282.2, m/z 实测: 未检出。

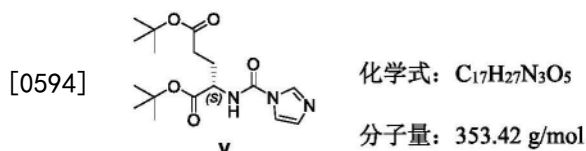
[0589] 2.2 PSMA结合基序的合成

[0590] PSMA结合基序tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII) 是按照先前公开的类似化合物的合成方案 (方案2) (M. Weineisen, J. Simecek, M. Schottelius, M. Schwaiger, H.-J. Wester, EJNMMI research 2014, 4, 63) 得到的。



[0592] 方案2: tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII) 的合成: a) CDI, DMAP, TEA, (DCM); b) H-L-Glu(OBn)-OtBu HCl, TEA, (DCE); c) 10% Pd/C, (EtOH)。

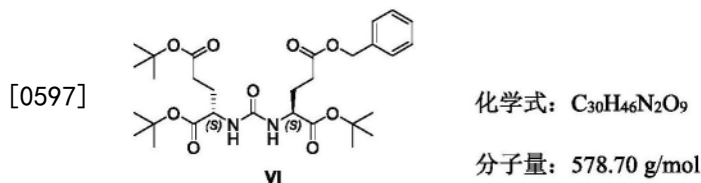
[0593] 2.2.1合成实施例5: (S)-二叔丁基2-(1H-咪唑-1-甲酰氨基)戊二酸酯 (V)



[0595] 在氩气氛下, 将三乙胺 (TEA, 3.90mL, 28.0mmol, 2.5当量) 在室温下滴加到H-L-Glu(OBn)-OtBu $\cdot$ HCl (2.91g, 11.2mmol, 1.0当量) 和4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 54.7mg, 0.450mmol, 0.04当量) 在无水的DCM (25mL) 中的溶液内, 形成白色沉淀。将悬浮液冷却至 0°C , 并滴加到1,1'-羰基二咪唑 (CDI, 2.00克, 12.3mmol, 1.1当量) 在无水的DCM (25mL) 中的冰冷溶液内。在室温下将所得无色溶液搅拌过夜后, 加入DCM (25mL) 并用饱和 NaHCO_3 (30mL)、水 (2

×30mL)和饱和NaCl(30mL)萃取有机相。最后在真空中浓缩有机部分,得到黄色凝胶形态的V(4.05g)。将产物用于接下来的反应步骤而无需进一步纯化。分析RP-HPLC(柱I,10-90%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=14.5\text{min}$;MS(ESI,阳性): m/z 计算m.i.质量($C_{17}H_{27}N_3O_5$):353.2, m/z 实测:376.3[M+Na]⁺。

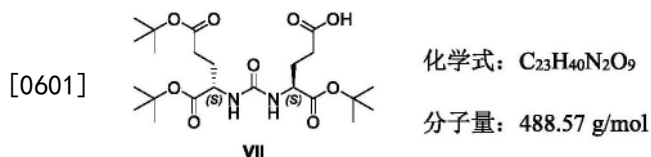
[0596] 2.2.2合成实施例6:tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu(OBn)-OtBu(VI)



[0598] 将(S)-二叔丁基2-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)戊二酸(V)(2.73克,7.73mmol,1.0当量)和H-L-Glu(OBn)-OtBu.HCl(2.55克,7.73mmol,1.0当量)在1,2-二氯乙烷(DCE,25毫升)中的溶液冷却至0°C,然后滴加TEA(2.16毫升,15.5mmol,2.0当量)进行处理。反应混合物首先在0°C下搅拌1小时,然后在室温下搅拌5小时,并且最终在40°C下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩后,将残余物再溶解在MeOH(5mL)中并通过快速柱色谱(二氧化硅,40→50% EtOAc在正己烷中,v/v)纯化,得到作为微黄色粘性油的VI(3.89g,6.72mmol,87%)。

[0599] 分析RP-HPLC(柱I,10-90%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=17.4\text{min}$;MS(ESI,阳性): m/z 计算m.i.质量($C_{30}H_{46}N_2O_9$):578.3, m/z 实测:411.3[M-3tBu+H]⁺,467.3[M-2tBu+H]⁺,523.3[M-tBu+H]⁺,601.5[M+Na]⁺。

[0600] 2.2.3合成实施例7:tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII)

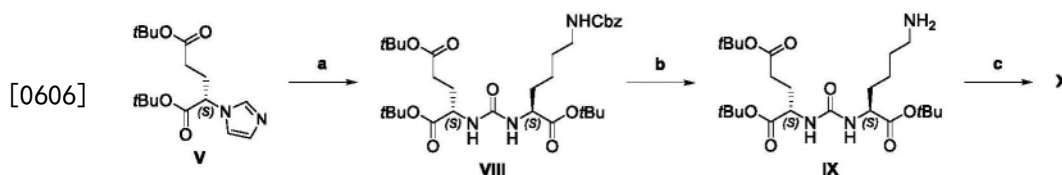


[0602] 对于苄基-(Bn)的去保护,将tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu(OBn)-OtBu(VI)(3.89g,6.73mmol,1.0当量)溶解在绝对EtOH(35mL)中,并用10%钯碳(390mg,0.673mmol,0.1当量,w/w)处理。将反应混合物在室温下在氢气氛围中搅拌过夜,通过Celite®过滤,然后在真空中浓缩,得到作为无色吸湿固体的VII(3.00g,6.14mmol,91%)。

[0603] 分析RP-HPLC(柱I,10-90%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.3\text{min}$;MS(ESI,阳性): m/z 计算m.i.质量($C_{23}H_{40}N_2O_9$):488.3, m/z 实测:321.2[M-3tBu+H]⁺,489.1[M+H]⁺,511.4[M+Na]⁺。

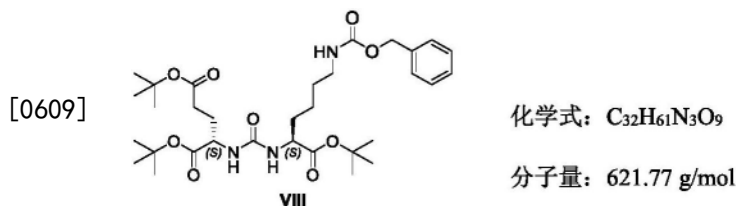
[0604] 2.3合成实施例8:参比化合物前体X的合成

[0605] 参考化合物前体tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(p-SnBu₃-BA)-OtBu(X)是按照先前公布的程序(方案3)(M.Weineisen,J.Simecek,M.Schottelius,M.Schwaiger,H.-J.Wester,EJNMMI research 2014,4,63)通过三个反应步骤合成的。



[0607] 方案3:参考化合物前体X的合成:a) H-L-Lys(Cbz)OtBu·HCl, TEA, (DCE); b) 10% Pd/C, (EtOH); c) N-琥珀酰亚胺4-(三正丁基锡基)苯甲酸酯, TEA, (DCM)。

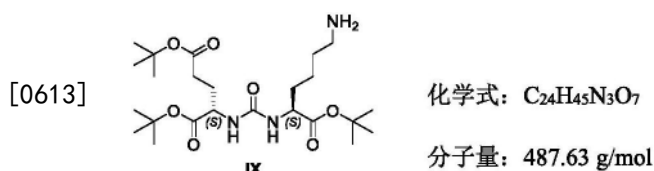
[0608] tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(Cbz)-OtBu(VIII)



[0610] 将(S)-二叔丁基-2-(1H-咪唑-1-甲酰氨基)戊二酸(V)(3.57克,10.1mmol,1.0当量)在DCE(45毫升)中的溶液冷却至0℃,并在搅拌下加入TEA(2.82毫升,20.2mmol,2.0当量)以及H-L-Lys(Cbz)-OtBu·HCl(4.14克,11.1mmol,1.1当量)。将反应混合物加热至4℃过夜,随后用水(45mL)和饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥、过滤、并且在真空中浓缩。所得粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,40%EtOAc在正己烷中,v/v)纯化,得到作为无色油的VIII(5.04g,8.11mmol,80%)。

[0611] TLC:R_f(5%EtOAc在正己烷中,v/v)=0.45[KMnO₄]。

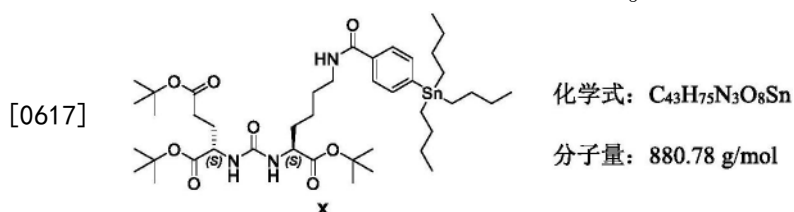
[0612] tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys-OtBu(IX)



[0614] 对于苄氧羰基-(Cbz)去保护,将tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(Cbz)-OtBu(VIII)(6.03g,9.71mmol,1.0当量)溶解在绝对EtOH(150mL)中,并用10%钯碳(600mg,1.00mmol,0.1eq.,w/w)处理。将反应混合物在室温下在氢气氛下搅拌过夜,通过Celite®过滤,然后在真空中浓缩,得到作为无色蜡状固体的IX(4.33g,8.88mmol,91%)。

[0615] 分析RP-HPLC(柱I,10-90%B在A中,15min,λ=220nm):t_R=12.6min;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量(C₂₄H₄₅N₃O₇):487.3,m/z实测:488.3[M+H]⁺,510.3[M+Na]⁺。

[0616] tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys(p-SnBu₃-BA)-OtBu(X)

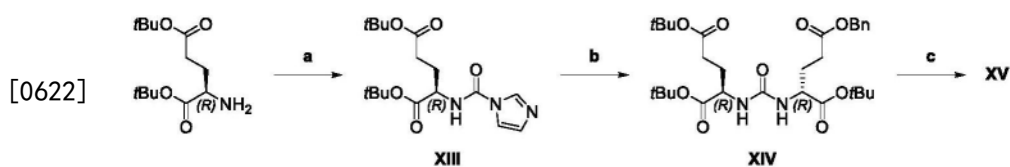


[0618] 将tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Lys-OtBu(IX)(86.4mg,0.177mmol,1.2当量)和N-琥珀酰亚胺基4-(三正丁基锡基)苯甲酸酯(75.0mg,0.148mmol,1.0当量)溶解在DCM(1.5mL)中,然后添加TEA(92.6μL,0.664mmol,4当量)。反应混合物在室温下搅拌过夜,随后用水(50mL)洗涤。最后,在真空中浓缩分离的有机相,得到浅黄色油形态的参考化合物前体X(118.6mg)。将粗产物用于¹²⁵I标记反应而无需进一步纯化。

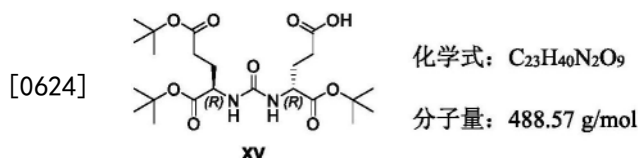
[0619] MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量(C₄₃H₇₅N₃O₈Sn):881.5,m/z实测:882.7[M+H]⁺,1764.5[2M+H]⁺。

[0620] 2.4合成实施例9:tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu(XV)的合成

[0621] 以类似于PSMA结合基序tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII)的方式合成药物代谢动力学调节剂XV(方案4)。



[0623] 方案4: tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu (XV) 的合成: a) CDI, DMAP, TEA, (DCM); b) H-D-Glu(OBn)-OtBu·HCl, TEA, (DCE); c) 10% Pd/C, (EtOH)。

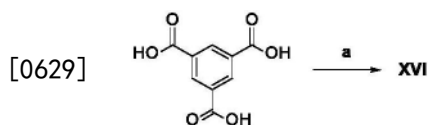


[0625] 以H-D-Glu(OtBu)-OtBu·HCl作为起始材料,在第一反应步骤中合成2-(1H-咪唑-1-甲酰氨基)戊二酸(R)-二叔丁基酯(XIII)(1.48g, 4.19mmol, 91%),在第二次转化中与H-D-Glu(OBn)-OtBu·HCl偶联而生成tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu(OBn)-OtBu(XIV)(2.05g, 3.54mmol, 84%),并且最终Bn去保护,得到作为无色吸湿固体的药物代谢动力学调节剂XV(1.42g, 2.91mmol, 82%)。

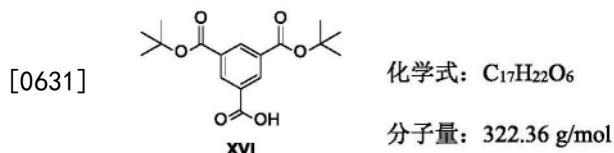
[0626] 分析RP-HPLC(柱I, 10-90%B在A中, 15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=12.0\text{min}$; MS (ESI, 阳性): m/z 计算m.i.质量($C_{23}H_{40}N_2O_9$): 488.3, m/z 实测: 489.5 $[M+H]^+$ 。

[0627] 2.5合成实施例10: 3,5-二(叔丁氧羰基)苯甲酸(XVI)的合成

[0628] 3,5-二(叔丁氧羰基)苯甲酸(XVI)是通过均苯三甲酸的双重tBu保护而合成的(方案5)。



[0630] 方案5: 3,5-二(叔丁氧羰基)苯甲酸(XVI)的合成: a) CDI, tBuOH, DBU, (DMF)。



[0632] 将均苯三酸(500毫克, 2.38mmol, 1.0当量)和CDI(769mg, 4.76mmol, 2.0当量)溶解在DMF(10mL)中,并在4°C下搅拌1小时。然后,加入tBuOH(667 μ L, 7.14mmol, 3.0当量)和1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一碳-7-烯(DBU, 707 μ L, 4.76mmol, 2.0当量),在4°C下再搅拌反应混合物24小时,然后通过快速色谱法纯化。得到作为无色固体的3,5-二(叔丁氧羰基)苯甲酸(XVI)(310mg, 0.962mmol, 40%)。

[0633] 快速色谱法(BiotageTM SNAP KPCI8-HS柱, 12g, 93 Å, 382m²/g, 30-80%B在A中, 20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=15.5\text{min}$; MS (ESI, 阴性): m/z 计算m.i.质量($C_{17}H_{22}O_6$): 322.1, m/z 实测: 320.9 $[M-H]^-$ 。

[0634] 2.6 SPPS的通用合成程序

[0635] GSP1树脂荷载

[0636] 将2-CTC-树脂(1.0当量, 1.60mmol/g)转移到注射器中,并且用含有溶解的苄基甲基羰基(Fmoc)保护的氨基酸或Fmoc保护的携带羧基的化合物(1.5当量)在DMF(10mL/g)的树

脂)中的N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA,1.3当量)溶胀。该混合物在室温下摇动5分钟,然后再次加入DIPEA(2.6当量)。注射器内容物再在室温下摇动90分钟。然后,加入MeOH(1mL/g的树脂)并在室温下摇动混合物15分钟,由此封端2-CTC-树脂上的未反应基团。最后将树脂过滤,依次用DMF(3×15mL/g树脂)、MeOH(3×15mL/g树脂)、DCM(3×15mL/g树脂)洗涤,然后在真空中干燥。根据下式(等式1)计算树脂荷载:

$$[0637] \quad \text{荷载} [\text{mol/g}] = \frac{(m_2 - m_1)}{(MW - 36.46 \text{ g/mol}) \cdot m_2}$$

[0638] m_1 = 装载前干燥树脂的质量[g]

[0639] MW = 偶联氨基酸或携带羧基的化合物的分子量[g/mol]

[0640] m_2 = 装载后干燥树脂的质量[g]

[0641] 等式1树脂荷载的计算

[0642] GSP2树脂上的去Fmoc保护

[0643] 在偶联反应之前,胺官能团通过用20%哌啶(Pip)在DMF中的溶液(v/v,15mL/g树脂)处理树脂两次分别5分钟和15分钟来进行去Fmoc保护。对于含有1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己基-1-亚甲基)乙基-(Dde)保护基的化合物,在室温下进行2次5分钟的处理。然后,将树脂过滤并用DMF(7×15mL/g树脂)充分洗涤。

[0644] GSP3树脂上的酰胺键形成

[0645] a) 携带氨基酸/羧基的化合物的偶联反应

[0646] 将携带氨基酸或羧基的化合物(1.5-3.0当量)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt,1.5-3.0当量)和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,1.5-3.0当量)溶解在DMF(10mL/g树脂)中,并加入对称三甲吡啶(sym-collidine)(4.5-9.0当量)。10分钟后,将混合物转移到含有溶胀树脂的注射器中,并在室温下摇动1.5小时。最后对树脂进行过滤并用DMF(3×15mL/g树脂)和DCM(3×15mL/g树脂)洗涤。

[0647] b) 琥珀酸酐偶联反应

[0648] 将琥珀酸酐(7.0当量)和DIPEA(7.0当量)在DMF(10mL/g树脂)中的溶液转移到含有溶胀树脂的注射器中,并在室温下摇动12小时。然后,对树脂进行过滤并用DMF(3×15mL/g树脂)和DCM(3×15mL/g树脂)洗涤。

[0649] c) SiFA偶联反应

[0650] 将4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(IV)(2.0当量)、HOAt(2.0当量)和TBTU(2.0当量)溶解在DMF(10mL/g树脂)中,然后加入对称三甲吡啶(6.0当量)。10分钟后,将该混合物转移到含有溶胀树脂的注射器中,并在室温下摇动2小时。随后,对树脂进行过滤并用DMF(3×15mL/g树脂)和DCM(3×15mL/g树脂)洗涤。

[0651] GSP4树脂上的去Dde保护

[0652] (a) 不存在Fmoc保护基时的去Dde保护

[0653] 在没有Fmoc保护基的情况下,用2%一水合肼在DMF中的溶液(v/v,15mL/g树脂)在室温下处理树脂20分钟,由此进行去Dde保护。最后,对树脂进行充分过滤并用DMF(7×15mL/g树脂)和DCM(3×15mL/g树脂)洗涤。

[0654] (b) 存在Fmoc保护基时的选择性去Dde保护

[0655] 在Fmoc保护基的存在下,在室温下用咪唑(90当量)和盐酸羟胺(120当量)在N-甲

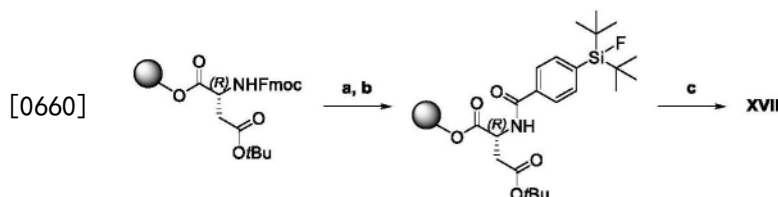
基-2-吡咯烷酮(NMP)和DMF(5:1,v/v,15mL/g树脂)的混合物中的溶液处理树脂两次,由此进行去Dde保护。最后,对树脂进行充分过滤并用DMF(3×15mL/g树脂)和DCM(3×15mL/g树脂)洗涤。

[0656] GSP5从树脂裂解并最终去保护

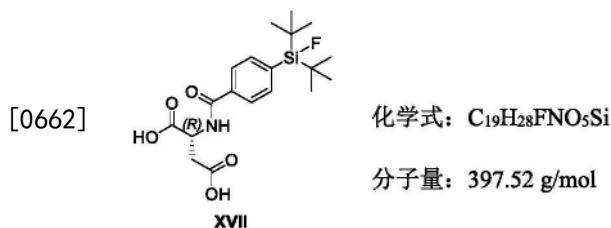
[0657] 用TFA/三异丙基硅烷(TIPS)/水(95:2.5:2.5,v/v/v,10mL/g树脂)的溶液在室温下处理具有酸不稳定保护基的树脂结合化合物1小时2次,并随后用裂解混合物(10mL/g树脂)洗涤。然后,使用氮气流浓缩合并的酸性片段。将所得残余物溶解在t-BuOH水溶液中,冷冻干燥,并且如果需要,通过溶解在适当溶剂中而准备用于制备RP-HPLC纯化。

[0658] 2.7合成实施例11:SiFA-D-ASP(OH)-OH(XVII)的合成

[0659] 通过SPPS获得SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII)(方案6)。



[0661] 方案6:SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII)的合成:a)20%Pip在DMF中;b)4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(IV),HOAt,TBTU,对称三甲吡啶(DMF);c)95%TFA/2.5%TIPS/2.5%水。

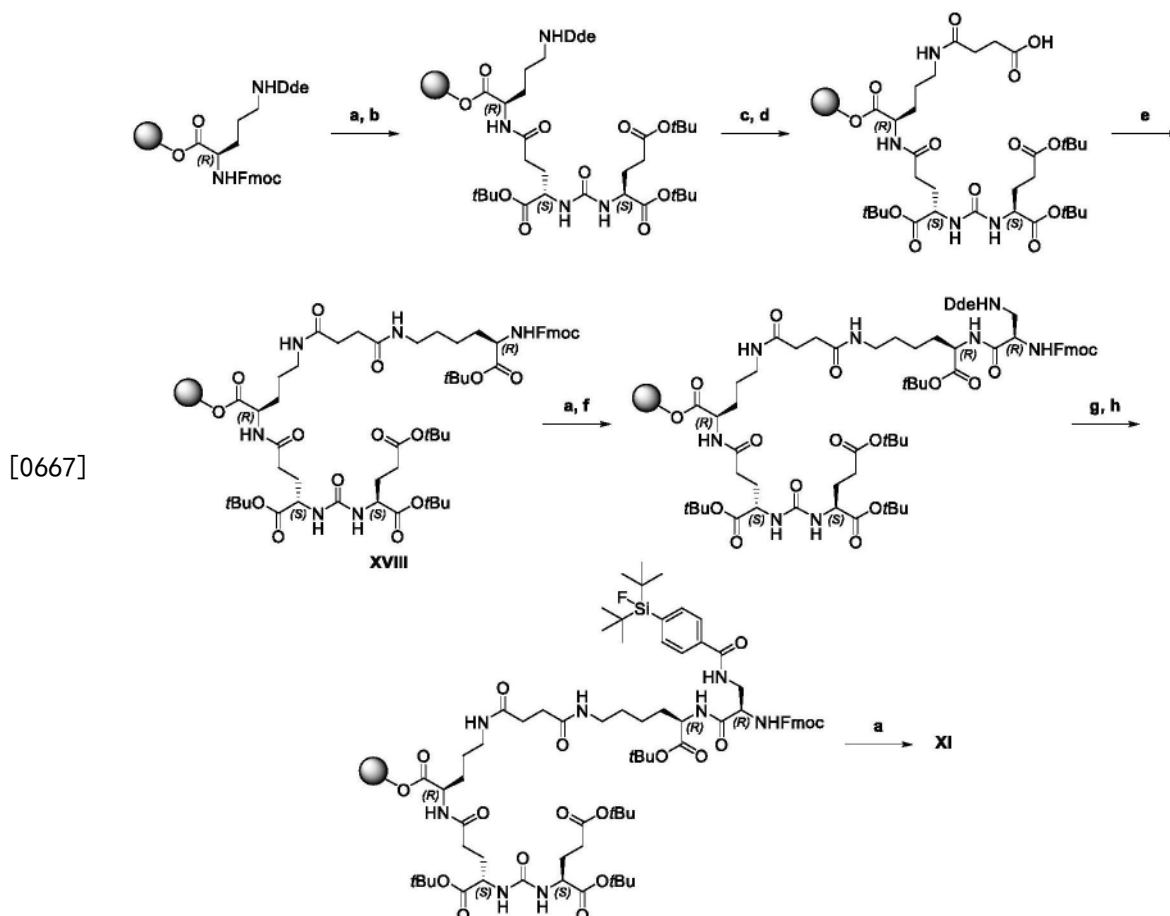


[0663] 用Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH荷载2-CTC-树脂(GSP1)。随后对氨基酸进行去Fmoc保护(GSP2),然后与4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(IV)偶联(GSP3c)。在除去tBu保护基(GSP5)的情况下,最终从树脂上裂解化合物,得到作为无色油的粗SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII)(126mg,0.316mmol,定量)。

[0664] 分析RP-HPLC(柱II,10-90%B在A中,15min, $\lambda=220nm$): $t_R=13.0min$;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{19}H_{28}FNO_5Si$):397.2,m/z实测:398.2[M+H]⁺。

[0665] 2.8新型SiFA-PSMA配体的合成

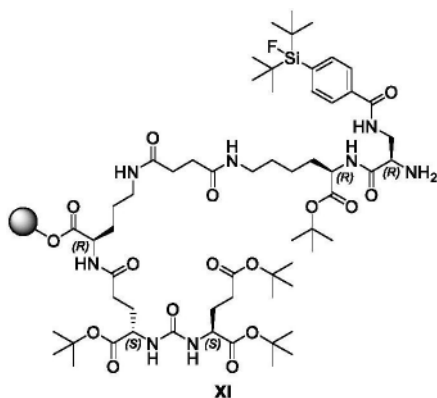
[0666] 2.8.1合成实施例12:树脂结合的SiFA-PSMA配体前体XI



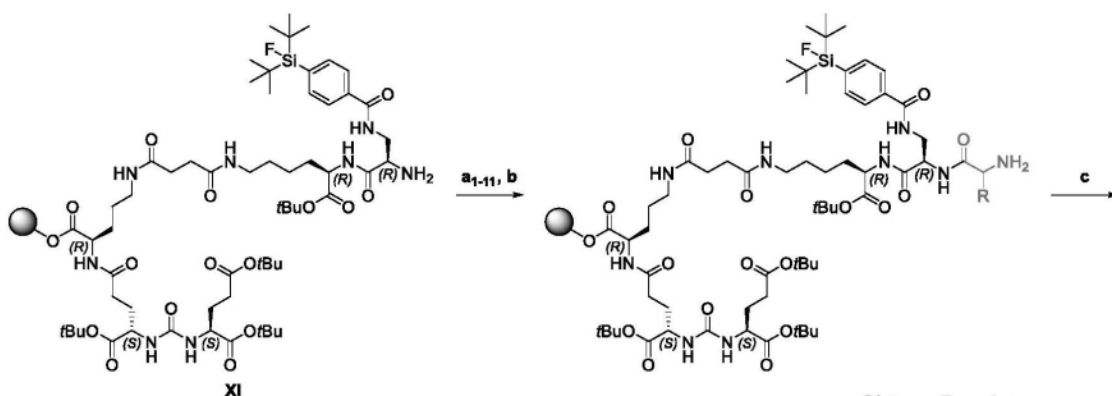
[0668] 方案7:树脂结合的SiFA-PSMA配体前体XI的合成:a) DMF中的20%Pip;b) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII), HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶(DMF);c) DMF中的2%一水合脒;d) 琥珀酸酐, DIPEA, (DMF);e) Fmoc-D-Lys-OtBu, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶(DMF);f) Fmoc-D-Dap(Dde)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶(DMF);g) 咪唑, 盐酸羟胺, (DMF/NMP);h) 4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(IV), HOAt, TBTU, (DMF)。

[0669] 通过SPPS获得用于合成新的SiFA-PSMA配体的树脂结合的前体XI(方案7)。因此, 2-CTC-树脂荷载Fmoc-D-Om(Dde)-OH(GSP1)。氨基酸随后被去Fmoc保护(GSP2), 然后与tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII)偶联(GSP3a)。在裂解Dde保护基(GSP4a)后, 所得到的N^β胺与琥珀酸酐偶联(GSP3b)。然后, 将Fmoc-D-Lys-OtBu与由酸酐开放得到的羧基官能团偶联(GSP3a), 接着将Fmoc保护基裂解(GSP2)。树脂结合的肽进一步用Fmoc-D-Dap(Dde)-OH延长(GSP3a), 然后去Dde保护(GSP4b)。最后, 将得到的N^β-胺与4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸偶联(GSP3c), 树脂结合的肽经去Fmoc保护(GSP2), 得到SiFA-PSMA配体前体XI。

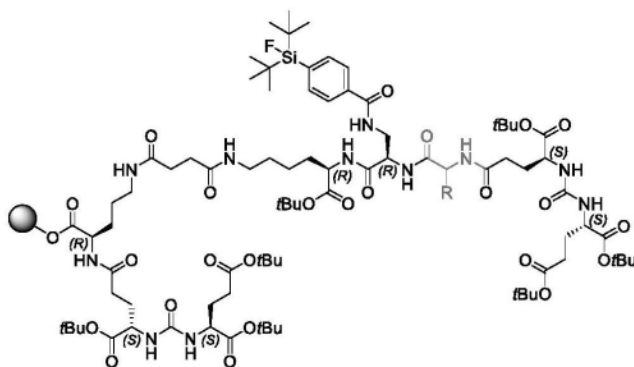
[0670]



[0671] 2.8.2 实施例1a至1k: SiFA-PSMA配体01a-k



[0672]

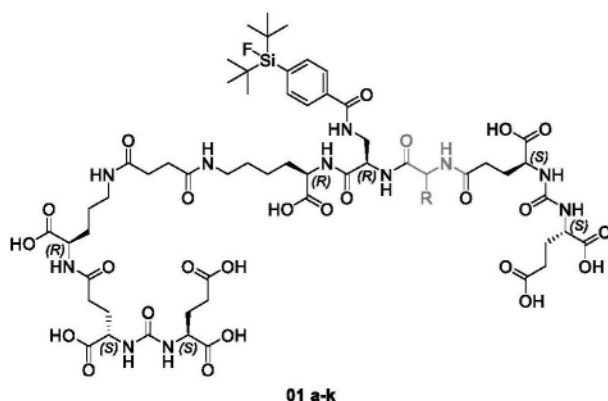


- 01 a** R = D-Asp
01 b R = D-Glu
01 c R = L-Glu
01 d R = D-Cit
01 e R = D-Dap
01 f R = D-Orn
01 g R = D-Lys
01 h R = L-Lys
01 i R = Gly
01 j R = D-Thr
01 k R = D-Phe

[0673] 方案8: SiFA-PSMA配体01a-k的合成: a_1) Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_2) Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_3) Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_4) Fmoc-D-Cit-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_5) Fmoc-D-Dap(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_6) Fmoc-D-Orn(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_7) Fmoc-D-Lys(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_8) Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_9) Fmoc-Gly-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_{10}) Fmoc-D-Thr(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a_{11}) Fmoc-D-Phe-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); b) 20% Pip在DMF中; c) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII), HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); d) 95% TFA/2.5% TIPS/2.5% 水。

[0674] SiFA-PSMA配体01a-k根据SPPS的一般程序合成(方案8)。简言之,将树脂结合的肽XI与相应的Fmoc保护的氨基酸偶联(GSP3a)。在Fmoc保护基被断裂(GSP2)后,所得到的N α -胺与tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII)偶联(GSP3a)。最后,在除去酸不稳定的保护基下从树脂上裂解配体(GSP5),并通过制备RP-HPLC纯化。得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体01a-k。

[0675]



01 a-k

01 a R = D-Asp

01 b R = D-Glu

01 c R = L-Glu

01 d R = D-Cit

01 e R = D-Dap

01 f R = D-Orn

01 g R = D-Lys

01 h R = L-Lys

01 i R = Gly

01 j R = D-Thr

01 k R = D-Phe

[0676] 应当理解,R=D-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Cit、D-Dap、D-Orn、D-Lys、L-Lys、Gly、D-Thr和D-Phe表明在化合物01a-k的式中含有基团R的氨基酸单元-(CO)-CH(R)-NH-分别衍生自D-Asp(实施例01a)、D-Glu(实施例01b)、L-Glu(实施例01c)、D-Cit(实施例01d)、D-Dap(实施例01e)、D-Orn(实施例01f)、D-Lys(实施例01g)、L-Lys(实施例01h)、Gly(实施例01i)、D-Thr(实施例01j)和D-Phe(实施例01k)。

[0677] 01 a:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.4\text{min}$;产量:6.40mg(4.47 μmol ,36%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.2\text{min}$;纯度:96%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{59}\text{H}_{88}\text{FN}_{11}\text{O}_{27}\text{Si}$):1429.6,m/z实测:716.2[M+2H] $^{2+}$,1430.9[M+H] $^{+}$ 。

[0678] 01 b:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.6\text{min}$;产量:4.70mg(3.25 μmol ,40%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.5\text{min}$;纯度:95%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{FN}_{11}\text{O}_{27}\text{Si}$):1443.6,m/z实测:723.1[M+2H] $^{2+}$,1445.0[M+H] $^{+}$ 。

[0679] 01 c:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.0\text{min}$;产量:4.34mg(3.00 μmol ,49%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.4\text{min}$;纯度:98%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{FN}_{11}\text{O}_{27}\text{Si}$):1443.6,m/z实测:723.2[M+2H] $^{2+}$,1444.7[M+H] $^{+}$ 。

[0680] 01 d:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=8.2\text{min}$;产量:4.01mg(2.72 μmol ,56%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.0\text{min}$;纯度:99%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{61}\text{H}_{94}\text{FN}_{13}\text{O}_{26}\text{Si}$):1471.6,m/z实测:737.2[M+2H] $^{2+}$,1473.0[M+H] $^{+}$ 。

[0681] 01 f:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=6.4\text{min}$;产量:3.82mg(2.47 μmol ,59%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=$

10.8min;纯度:98%;MS (ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{60}H_{93}FN_{12}O_{25}Si$):1428.6,m/z实测:715.7[M+2H]²⁺,1429.8[M+H]⁺.

[0682] 01 g:制备RP-HPLC(柱VI,40-70%B在A中,20min, $\lambda=220nm$): $t_R=6.3min$;产量:7.96mg(5.11 μmol ,49%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220nm$): $t_R=10.9min$;纯度:99%;MS (ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{61}H_{95}FN_{12}O_{25}Si$):1442.6,m/z实测:722.5.0[M+2H]²⁺,1443.6[M+H]⁺.

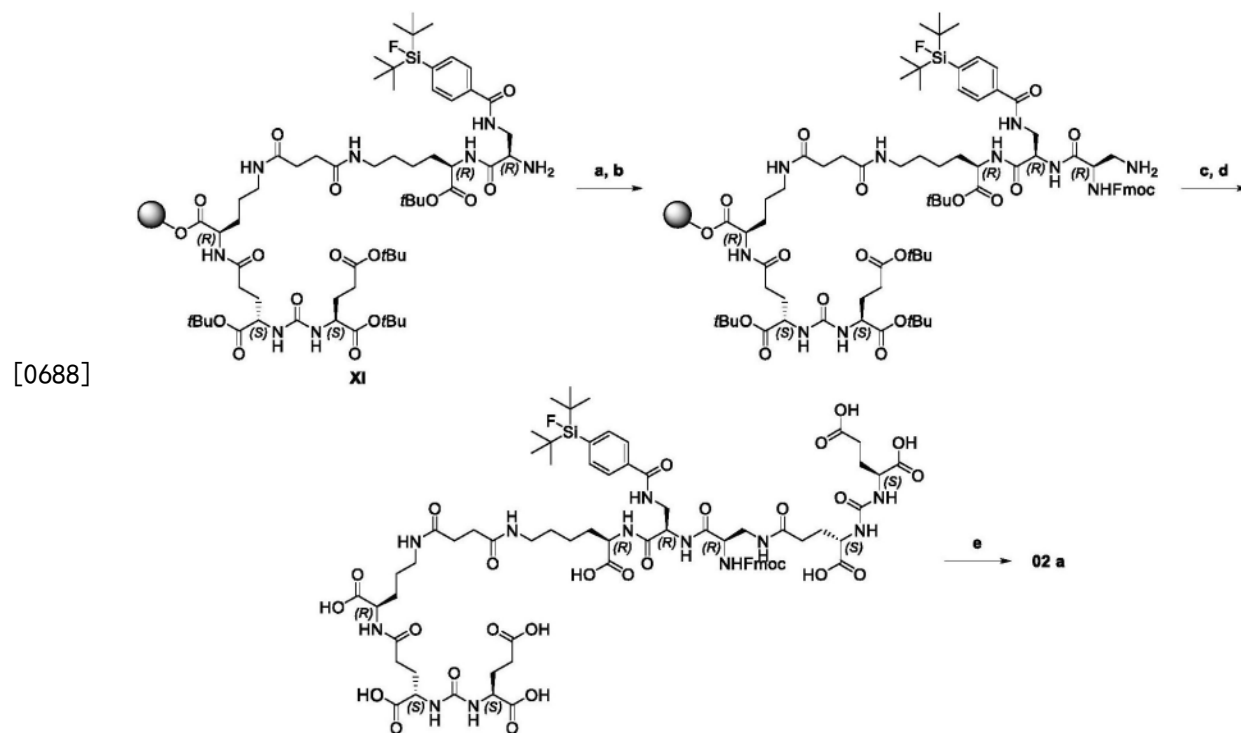
[0683] 01 h:制备RP-HPLC(柱VIII,35-40%B在A中,20min, $\lambda=220nm$): $t_R=7.7min$;产量:4.96mg(3.18 μmol ,37%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220nm$): $t_R=10.1min$;纯度:98%;MS (ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{61}H_{95}FN_{12}O_{25}Si$):1442.6,m/z实测:722.8[M+2H]²⁺,1443.8[M+H]⁺.

[0684] 01 i:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220nm$): $t_R=10.5min$;产量:7.46mg(5.44 μmol ,50%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220nm$): $t_R=11.1min$;纯度:98%;MS (ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{57}H_{86}FN_{11}O_{25}Si$):1371.6,m/z实测:687.3[M+2H]²⁺,1373.6[M+H]⁺.

[0685] 01 j:制备RP-HPLC(柱IV,35-45%B在A中,20min, $\lambda=220nm$): $t_R=13.9min$;产量:5.56mg(3.93 μmol ,36%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220nm$): $t_R=11.0min$;纯度:97%;MS (ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{59}H_{90}FN_{11}O_{26}Si$):1415.6,m/z实测:709.1[M+2H]²⁺,1417.0[M+H]⁺.

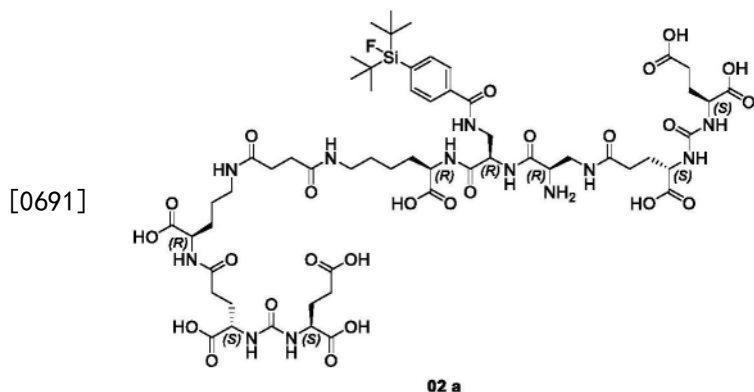
[0686] 01 k:制备RP-HPLC(柱IV,40-60%B在A中,20min, $\lambda=220nm$): $t_R=11.2min$;产量:7.06mg(4.83 μmol ,47%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220nm$): $t_R=12.5min$;纯度:98%;MS (ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($C_{64}H_{92}FN_{11}O_{25}Si$):1461.6,m/z实测:732.5[M+2H]²⁺,1464.0[M+H]⁺.

[0687] 2.8.3实施例2a:SiFA-PSMA配体02 a



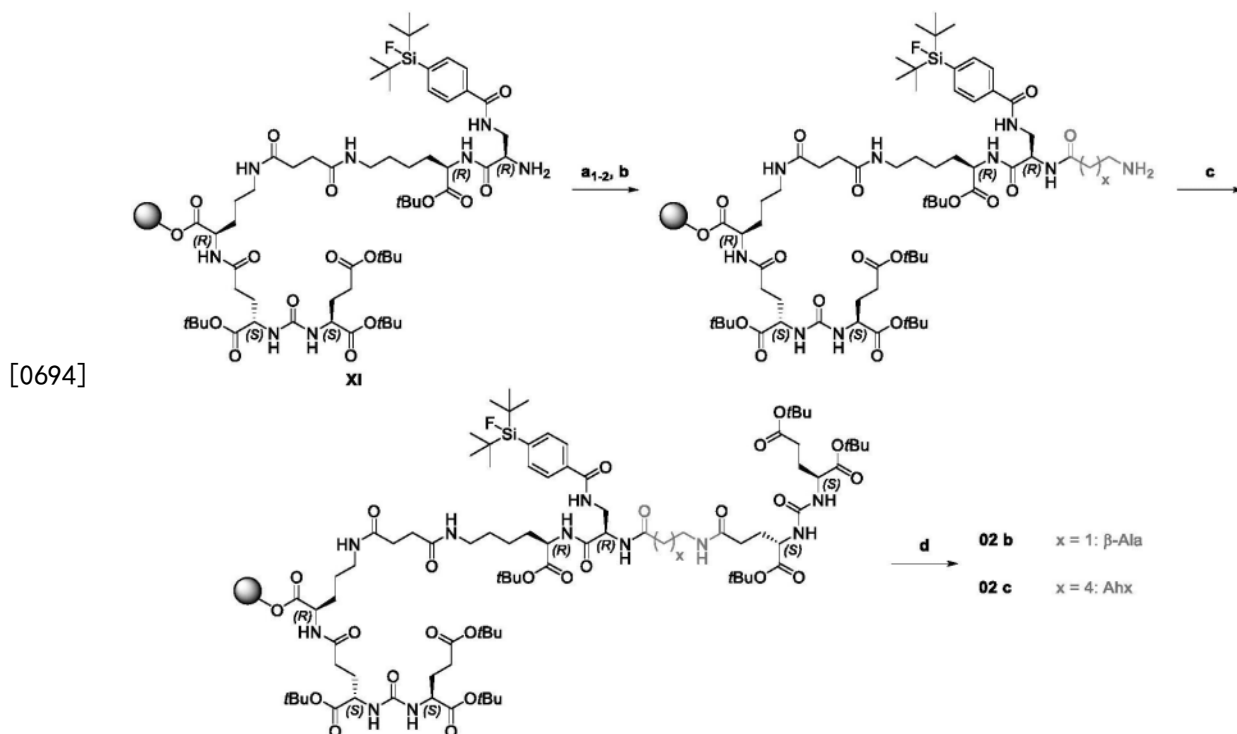
[0689] 方案9: SiFA-PSMA配体02a的合成: a) Fmoc-D-Dap (Dde) -OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); b) 咪唑, 盐酸羟胺 (DMF/NMP); c) tBuO-L-Glu (OtBu) -u-L-Glu-OtBu (VII), HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶 (DMF); d) 95% TFA/2.5% TIPS/2.5% 水; e) DMF中20%的Pip。

[0690] SiFA-PSMA配体02a是根据所提到的用于SPPS的方法(方案9)合成的。简言之, 将树脂结合的肽XI与Fmoc-D-Dap (Dde) -OH偶联(GSP3a)。在Dde保护基被切割(GSP4b)后, 所得到的N^B-胺与tBuO-L-Glu (OtBu) -u-L-Glu-OtBu (VII) 偶联(GSP3a)。随后在除去tBu-保护基(GSP5)的情况下从树脂上裂解Fmoc-保护的配体, 然后通过制备RP-HPLC(柱V, 40-70% B在A中, 20分钟, $\lambda=220\text{nm}$, $t_R=11.7$ 分钟)纯化。最后, 将获得的肽进行去Fmoc保护(GSP2)并再次通过制备RP-HPLC纯化, 产生作为无色固体的SiFA-PSMA配体02a。



[0692] 02a: 制备RP-HPLC(柱IV, 35-45% B在A中, 20分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.6$ 分钟; 产量: 3.48mg (2.30 μmol , 21%); 分析RP-HPLC(柱III, 10-70% B在A中, 15分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.4$ 分钟; 纯度: 97%; MS (ESI, 阳性): m/z 计算m. i. 质量 ($\text{C}_{58}\text{H}_{89}\text{FN}_{12}\text{O}_{25}\text{Si}$): 1400.6, m/z 实测: 701.7 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 1402 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

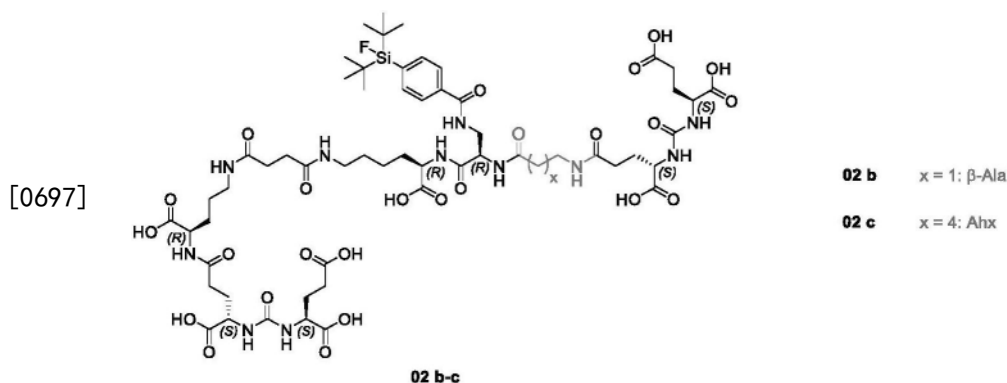
[0693] 2.8.4: 实施例2b和2c: SiFA-PSMA配体02b-c



[0695] 方案10: SiFA-PSMA配体02 b-c的合成: a1) Fmoc- β -Ala-OH, HOAr, TBTU, 对称三甲

吡啶, (DMF); a2) Fmoc-Ahx-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); b) 20% Pip 在 DMF 中; c) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII), HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF) 95% TFA/2.5% TIPS 水。

[0696] SiFA-PSMA 配体 02b-c 是根据所述的用于 SPPS 的方法 (方案 X) 合成的。简单地说, 将树脂结合的肽 XI 与相应的 Fmoc 保护的氨基酸偶联 (GSP3a), 并且随后将肽去 Fmoc 保护 (GSP2)。然后, 将得到的胺与 tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu (VII) 偶联 (GSP3a)。在除去 tBu-保护基 (GSP5) 的情况下, 配体最终从树脂上裂解并通过制备 RP-HPLC 纯化, 产生作为无色固体的 SiFA-PSMA 配体 02b-c。

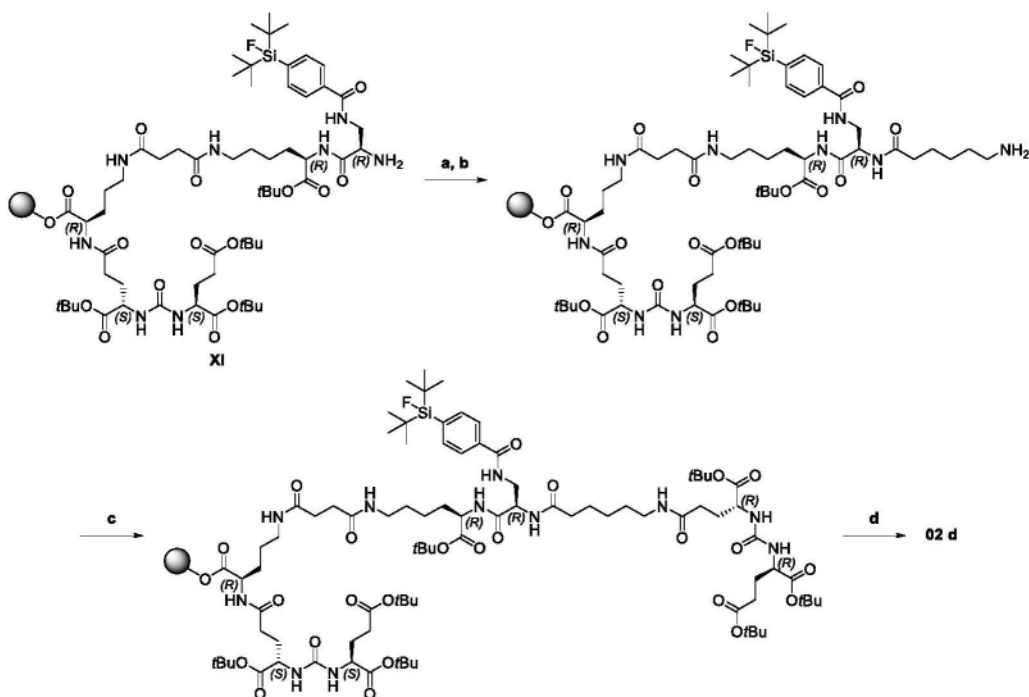


[0698] 02b: 制备 RP-HPLC (柱 VII, 40-50% B 在 A 中, 20 分钟, $\lambda = 220\text{nm}$): $t_R = 17.0$ 分钟; 产量: 3.89mg (2.81 μmol , 25%); 分析 RP-HPLC (柱 II, 10-70% B 在 A 中, 15 分钟, $\lambda = 220\text{nm}$): $t_R = 10.9$ 分钟; 纯度: 97%; MS (ESI, 阳性): m/z 计算 m. i. 质量 ($\text{C}_{58}\text{H}_{88}\text{FN}_{11}\text{O}_{25}\text{Si}$): 1385.6, m/z 实测: 694.0 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 1386.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0699] 02c: 制备 RP-HPLC (柱 VII, 40-50% B 在 A 中, 20 分钟, $\lambda = 220\text{nm}$): $t_R = 13.0$ 分钟; 产量: 5.00mg (3.50 μmol , 29%); 分析 RP-HPLC (柱 II, 10-70% B 在 A 中, 15 分钟, $\lambda = \lambda = 220\text{nm}$): $t_R = 11.1$ 分钟; 纯度: 96%; MS (ESI, 阳性): m/z 计算 m. i. 质量 ($\text{C}_{61}\text{H}_{94}\text{FN}_{11}\text{O}_{25}\text{Si}$): 1427.6, m/z 实测: 714.4 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 1427.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0700] 2.8.5 实施例 2 d: SiFA-PSMA 配体 02 d

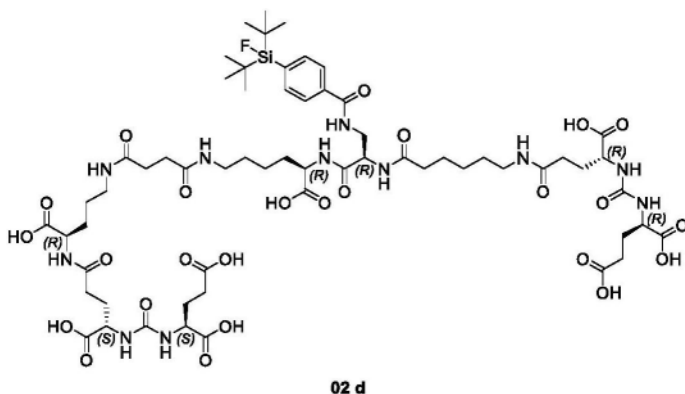
[0701]



[0702] 方案11: SiFA-PSMA ligand 02 d的合成: a) Fmoc-Ahx-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); b) 20% Pip在DMF中; c) tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu (XV), HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); d) 95% TFA/2.5% TIPS/2.5% 水.

[0703] 类似于SiFA-PSMA配体02c地合成SiFA-PSMA配体02d(方案11)。简言之, 将树脂结合的肽XI与Fmoc-ahx-OH偶联(GSP3a)。在Fmoc保护基被切割后(GSP2), 将胺与tBuO-D-Glu(OtBu)-u-D-Glu-OtBu(XV)偶联(GSP3a)。最终在除去tBu-保护基(GSP5)的情况下从树脂上裂解配体, 然后通过制备RP-HPLC纯化, 得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体02 d。

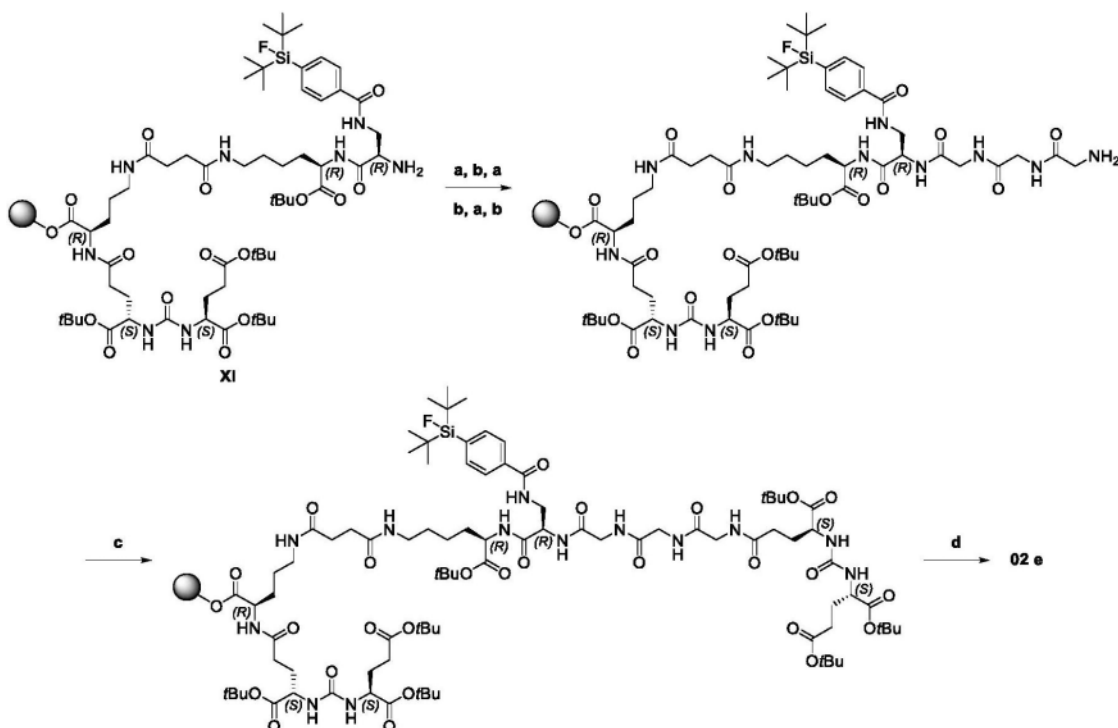
[0704]



[0705] 02 d: 制备RP-HPLC(柱IV, 45-55%B在A中, 20分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=5.4$ 分钟; 产量: 1.24mg (0.868 μmol , 7%); 分析RP-HPLC(柱II, 10-70%B在A中, 15分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.0$ 分钟; 纯度: 99%; MS (ESI, 阳性): m/z计算m.i.质量($\text{C}_{61}\text{H}_{94}\text{FN}_{11}\text{O}_{25}\text{Si}$): 1427.6, m/z实测: 714.7 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 1427.6 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

[0706] 2.8.6 实施例2e: SiFA-PSMA配体02 e

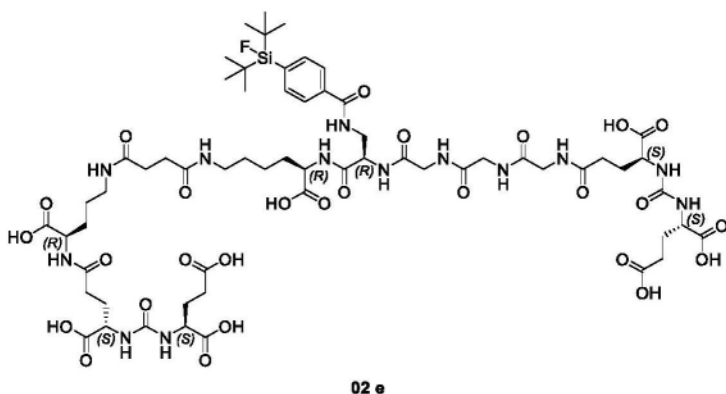
[0707]



[0708] 方案12: SiFA-PSMA配体02e的合成: a) Fmoc-Gly-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); b) 20% Pip在DMF中; c) tBuO-L-Glu(OTBu)-u-L-Glu-OTBu (VII), HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); d) 95% TFA/2.5% TIPS/2.5% 水。

[0709] SiFA-PSMA配体02e根据所提到的用于SPPS的方法(方案12)合成。简言之,通过与Fmoc-Gly-OH重复偶联(GSP3a),然后去Fmoc保护(GSP2),用三个甘氨酸单元延长树脂结合的肽XI。然后,将得到的胺与tBuO-L-Glu(OTBu)-u-L-Glu-OTBu(VII)偶联(GSP3a),在除去tBu-保护基(GSP5)的情况下最终从树脂上裂解配体,然后通过制备RP-HPLC纯化,得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体02e。

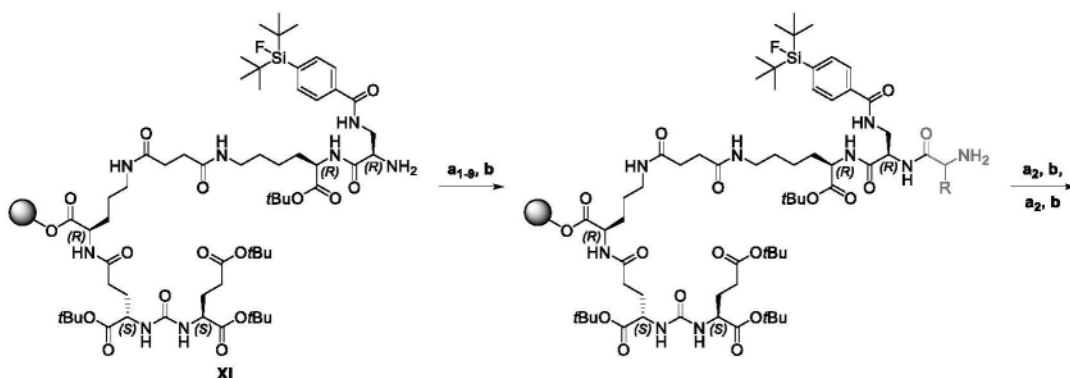
[0710]



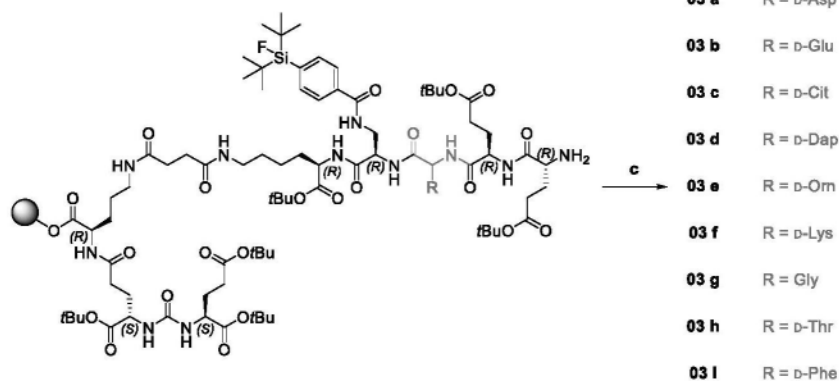
02 e

[0711] 02e: 制备RP-HPLC(柱IV, 38-45%B在A中, 20分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.8$ 分钟; 产量: 2.12mg ($1.43\mu\text{mol}$, 12%); 分析RP-HPLC(柱II, 10-70%B在A中, 15分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=10.5$ 分钟; 纯度: 96%; MS (ESI, 阳性): m/z 计算m.i.质量 ($\text{C}_{61}\text{H}_{92}\text{FN}_{13}\text{O}_{27}\text{Si}$): 1485.6, m/z 实测: 743.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 1486.6 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0712] 2.8.7实施例3a至3i: SiFA-PSMA配体03 a-i

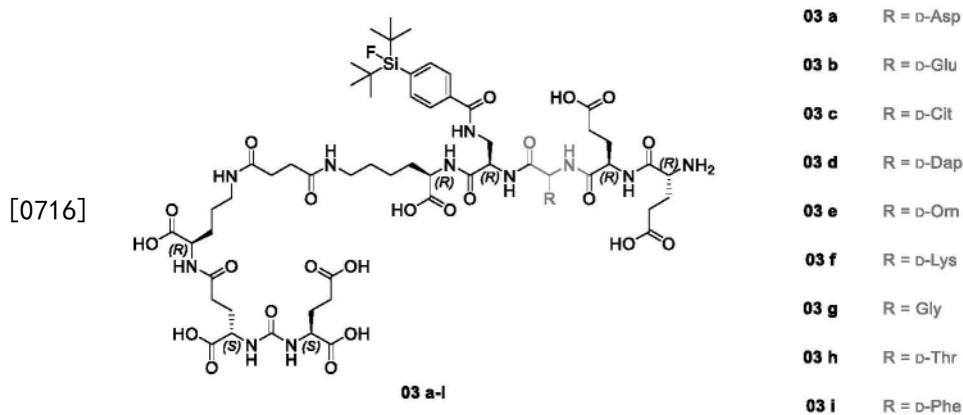


[0713]



[0714] 方案13: SiFA-PSMA配体03 a-i的合成: a₁) Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₂) Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₃) Fmoc-D-Cit-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₄) Fmoc-D-Dap(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₅) Fmoc-D-Orn(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₆) Fmoc-D-Lys(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₇) Fmoc-Gly-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₈) Fmoc-D-Thr(OtBu)-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); a₉) Fmoc-D-Phe-OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF); b) 20% Pip在DMF中; c) 95% TFA/2.5% TIPS/2.5% 水。

[0715] SiFA-PSMA配体03a-f是根据用于SPPS的一般方法(方案13)合成的。简言之,将树脂结合的肽XI与相应的Fmoc保护的氨基酸偶联(GSP3a)。在Fmoc-保护基(GSP2)被切割后,得到的N α -胺与Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH偶联(GSP3a),并且肽再次被去Fmoc保护(GSP2)。该过程多重一次。最后,在除去酸不稳定的保护基(GSP5)的情况下,配体最终从树脂上断裂并通过制备RP-HPLC纯化,得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体03 a-i。



[0717] 应当理解, R=D-Asp、D-Glu、D-Cit、D-Dap、D-Orn、D-Lys、Gly、D-Thr和D-Phe表明

在化合物03a-i的式中带有基团R的氨基酸单元-(CO)-CH(R)-NH-分别衍生自D-Asp(实施例03a)、D-Glu(实施例03b)、D-Cit(实施例03c)、D-Dap(实施例03d)、D-Om(实施例03e)、D-Lys(实施例03f)、Gly(实施例03g)、D-Thr(实施例03h)和D-Phe(实施例03i)。

[0718] 03 a:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=13.6\text{min}$;产量:5.06mg(3.37 μmol ,25%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.3\text{min}$;纯度:96%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{58}\text{H}_{88}\text{FN}_{11}\text{O}_{25}\text{Si}$):1385.6,m/z实测:694.1[M+2H]²⁺,1387.0[M+H]⁺。

[0719] 03 b:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=7.8\text{min}$;产量:5.10mg(3.37 μmol ,25%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.4\text{min}$;纯度:98%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{FN}_{11}\text{O}_{25}\text{Si}$):1399.6,m/z实测:701.2[M+2H]²⁺,1401.0[M+H]⁺。

[0720] 03 c:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=7.0\text{min}$;产量:5.40mg(3.50 μmol ,31%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.0\text{min}$;纯度:98%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_6\text{OH}_{94}\text{FN}_{13}\text{O}_{24}\text{Si}$):1427.6,m/z实测:715.2[M+2H]²⁺,1428.8[M+H]⁺。

[0721] 03 d:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=5.4\text{min}$;产量:4.65mg(3.16 μmol ,46%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=10.8\text{min}$;纯度:97%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{57}\text{H}_{89}\text{FN}_{12}\text{O}_{23}\text{Si}$):1356.6,m/z实测:679.7[M+2H]²⁺,1358.0[M+H]⁺。

[0722] 03 e:制备RP-HPLC(柱IV,35-40%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=10.2\text{min}$;产量:4.51mg(2.80 μmol ,25%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.6\text{min}$;纯度:98%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{59}\text{H}_{93}\text{FN}_{12}\text{O}_{23}\text{Si}$):1384.6,m/z实测:693.8[M+2H]²⁺,1386.7[M+H]⁺。

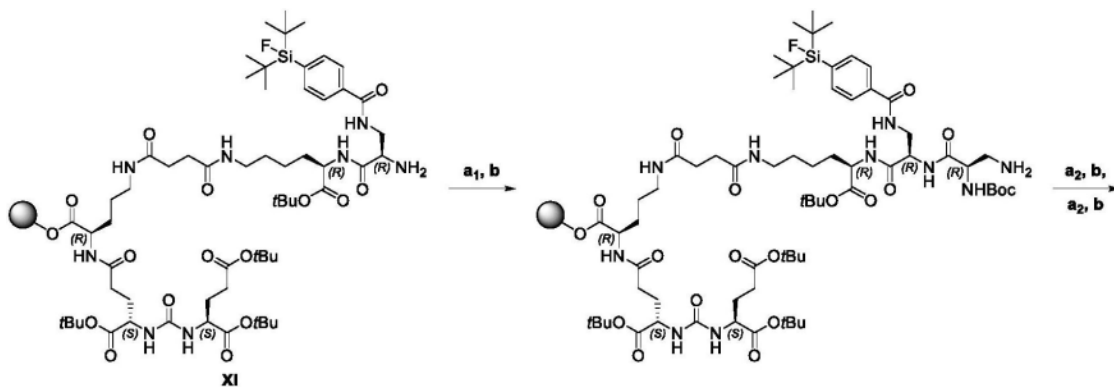
[0723] 03 f:制备RP-HPLC(柱IV,35-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=7.5\text{min}$;产量:7.44mg(4.57 μmol ,40%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.9\text{min}$;纯度:95%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{60}\text{H}_9\text{FN}_{12}\text{O}_{23}\text{Si}$):1398.6,m/z实测:700.9[M+2H]²⁺,1400.8[M+H]⁺。

[0724] 03 g:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.5\text{min}$;产量:2.50mg(1.73 μmol ,17%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=10.3\text{min}$;纯度:98%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{56}\text{H}_{86}\text{FN}_{11}\text{O}_{23}\text{Si}$):1327.6,m/z实测:665.0[M+2H]²⁺,1328.7[M+H]⁺。

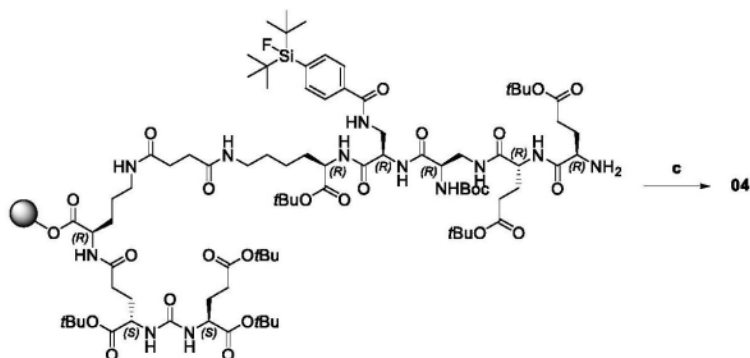
[0725] 03 h:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=9.5\text{min}$;产量:4.38mg(2.95 μmol ,28%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=10.2\text{min}$;纯度:>99%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{58}\text{H}_{90}\text{FN}_{11}\text{O}_{24}\text{Si}$):1371.6,m/z实测:687.1[M+2H]²⁺,1372.8[M+H]⁺。

[0726] 03 i:制备RP-HPLC(柱IV,40-50%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=12.4\text{min}$;产量:5.35mg(3.49 μmol ,31%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.3\text{min}$;纯度:99%;MS(ESI,阳性):m/z计算m.i.质量($\text{C}_{63}\text{H}_{92}\text{FN}_{11}\text{O}_{23}\text{Si}$):1417.6,m/z实测:710.1[M+2H]²⁺,1418.9[M+H]⁺。

[0727] 2.8.8实施例4:SiFA-PSMA配体04



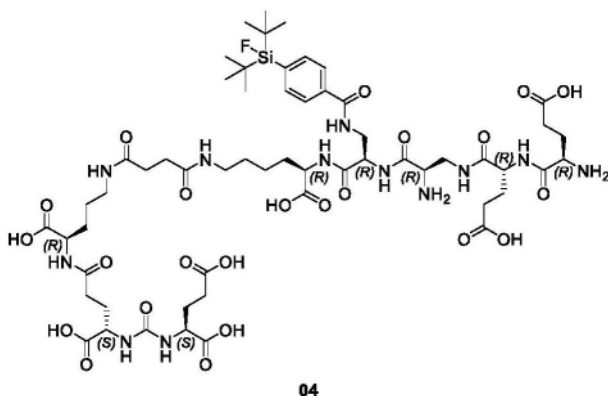
[0728]



[0729] 方案14:SiFA-PSMA配体04d的合成: a_1) Boc-D-Dap (Fmoc-OH, HOAr, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF) ; a_2) Fmoc-D-Glu(OtBu) -OH, HOAt, TBTU, 对称三甲吡啶, (DMF) ; b) 20% Pip在DMF中; c) 95% TFA/2.5% TIPS/2.5% 水.

[0730] 具有基于肽的修饰剂的SiFA-PSMA配体04是根据用于SPPS的一般方法(方案14)合成的。简言之,将树脂结合的肽XI与Boc-D-Dap (Fmoc) -OH偶联(GSP3a),并将该肽进行去Fmoc保护(GSP2)。然后将得到的 N^B -胺与Fmoc-D-Glu(OtBu) -OH偶联(GSP3a),并且将该肽再进行去Fmoc保护(GSP2)。该过程多重复一次。最终在除去酸不稳定的保护基(GSP5)的情况下从树脂上裂解配体,然后通过制备RP-HPLC纯化,得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体04。

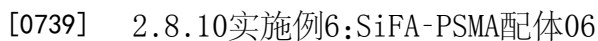
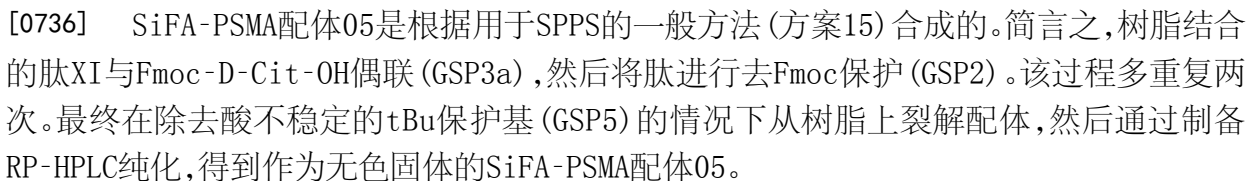
[0731]

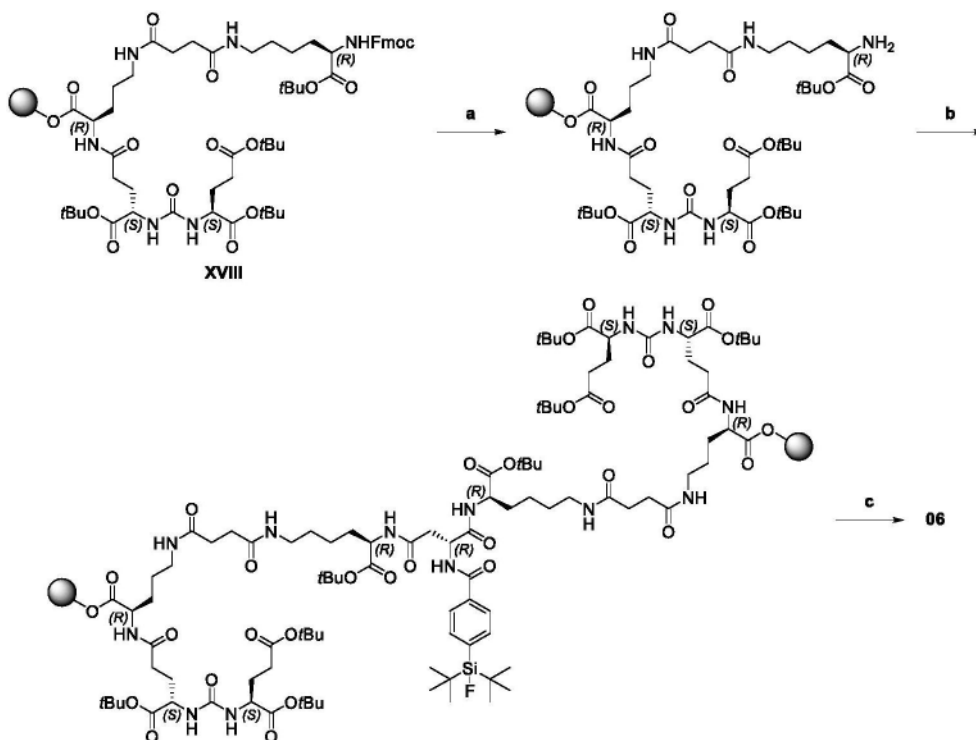


04

[0732] 04: 制备RP-HPLC(柱IV, 32-40%B在A中, 20min, $\lambda=220\text{nm}$) : $t_R=13.2\text{min}$; 产量: 4.87mg (3.07 μmol , 27%); 分析RP-HPLC(柱II, 10-70%B在A中, 15min, $\lambda=220\text{nm}$) : $t_R=9.8\text{min}$; 纯度: 98%; MS (ESI, 阳性) : m/z 计算*m.i.* 质量 ($\text{C}_{57}\text{H}_{89}\text{FN}_{12}\text{O}_{23}\text{Si}$) : 1356.6, m/z 实测: 679.5 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 1357.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

[0733] 2.8.9实施例5:SiFA-PSMA配体05



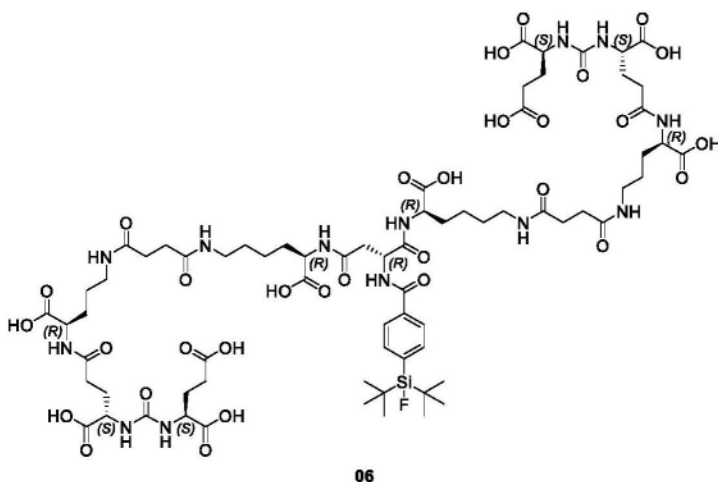


[0740]

[0741] 方案16:SiFA-PSMA配体06的合成:a) 20%Pip在DMF中;b) SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII),HOAt,TBTU,对称三甲吡啶,(DMF);c) 95%TFA/2.5%TIPS/2.5%水。

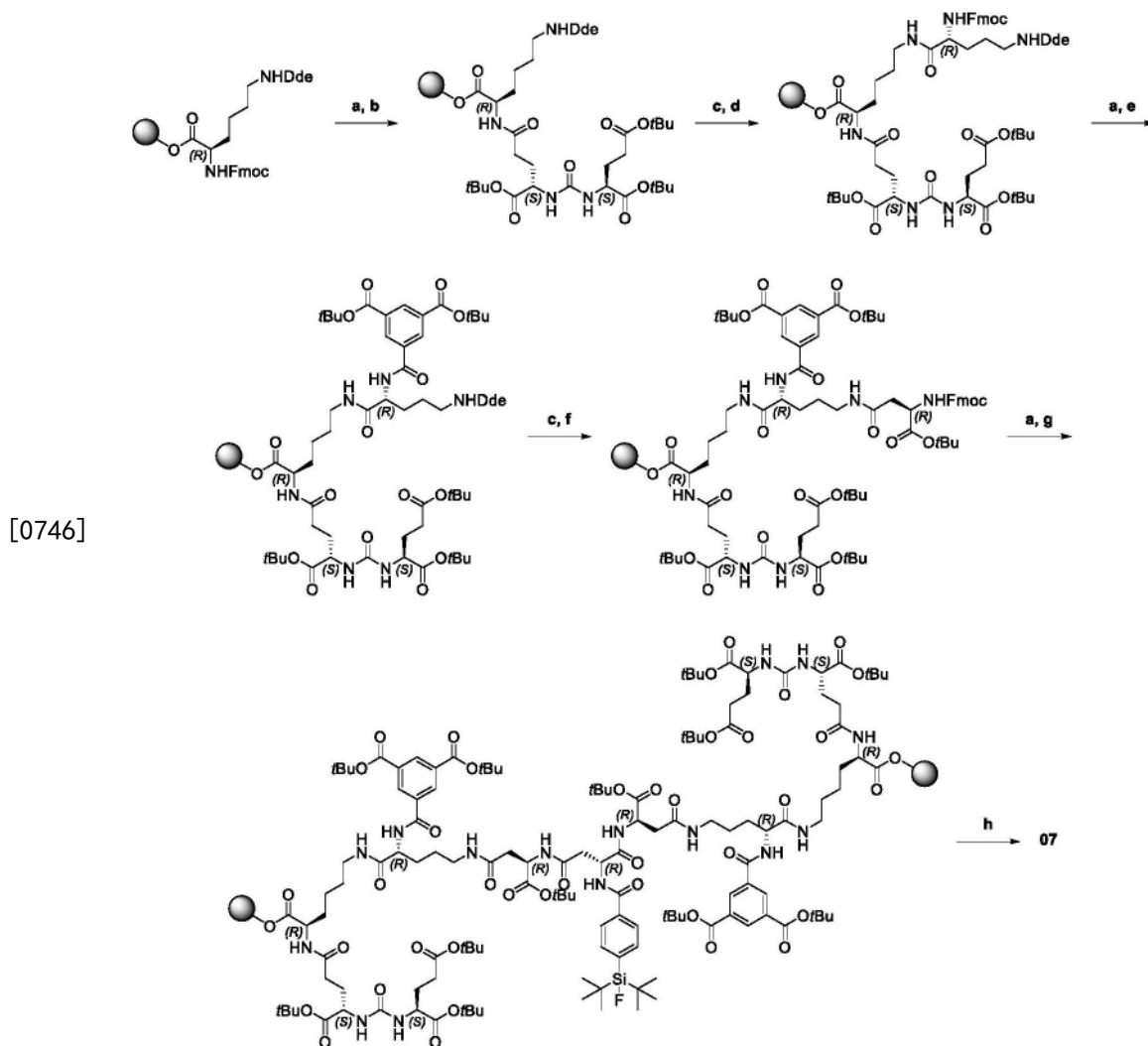
[0742] SiFA-PSMA配体06按照用于SPPS的一般合成方法(方案16)进行合成。简言之,将树脂结合的肽XVIII进行去Fmoc保护(GSP2)并随后与SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII)偶联(GSP3a),形成在树脂上的二聚配体。最终在除去酸不稳定的tBu保护基(GSP5)的情况下从树脂上裂解配体,然后通过制备RP-HPLC纯化,得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体06。

[0743]



[0744] 06:制备RP-HPLC(柱IV,38-45%B在A中,20min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=7.6\text{min}$;产量:3.42mg(4.47 μmol ,14%);分析RP-HPLC(柱III,10-70%B在A中,15min, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=11.1\text{min}$;纯度:97%;MS(ESI,阳性): m/z 计算m.i.质量($C_{71}H_{108}FN_{13}O_{31}Si$):1685.7, m/z 实测:844.3 $[M+2H]^{2+}$,1687.3 $[M+H]^+$ 。

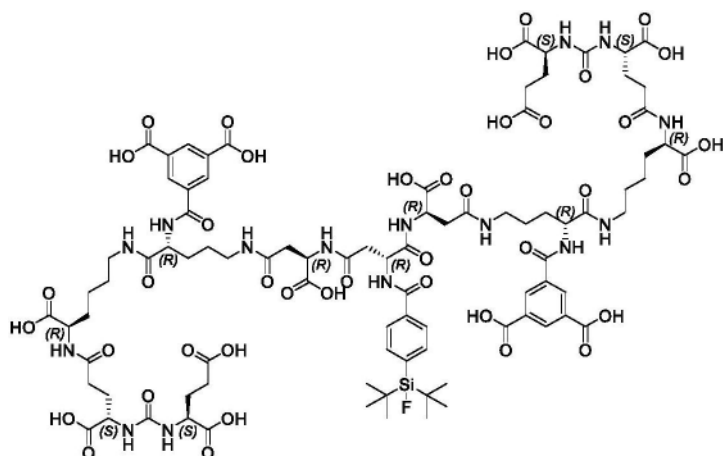
[0745] 2.8.11实施例7:SiFA-PSMA配体07



[0747] 方案17:SiFA-PSMA配体07的合成:a) 20%Pip在DMF中;b) tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII),HOAt,TBTU,对称三甲吡啶,(DMF);c) 2%一水合肼在DMF中;d) Fmoc-D-Orn(Dde)-OH,HOAt,TBTU,对称三甲吡啶,(DMF);e) 3,5-二(叔丁氧基羰基)苯甲酸(XVI),HOAt,TBTU,对称三甲吡啶,(DMF);f) Fmoc-D-Asp(OH)-OtBu,HOAt,TBTU,对称三甲吡啶,(DMF);g) SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII),HOAt,TBTU,对称三甲吡啶,(DMF);h) 95%TFA/2.5%TIPS/2.5%水。。

[0748] SiFA-PSMA配体07按照用于SPPS的一般合成方法(方案17)得到。因此,2-CTC-树脂荷载Fmoc-D-Lys(Dde)-OH(GSP1)。氨基酸随后被去Fmoc保护(GSP2),然后与tBuO-L-Glu(OtBu)-u-L-Glu-OtBu(VII)偶联(GSP3a)。在裂解Dde-保护基(GSP4a)后,所得到的N^c-胺与Fmoc-D-Orn(Dde)-OH偶联(GSP3a)。然后,对树脂结合的肽进行去Fmoc保护(GSP2),并用3,5-二(叔丁氧基羰基)苯甲酸(XVI)延长(GSP3a)。Dde保护基随后被裂解(GSP4a),所得到的N^d胺与Fmoc-D-Asp(OH)-OtBu偶联(GSP3a)。在去Fmoc保护(GSP2)之后,将树脂结合的肽与SiFA-D-Asp(OH)-OH(XVII)偶联(GSP3a),在树脂上提供二聚配体。最终在除去酸不稳定的tBu保护基(GSP5)的情况下从树脂上裂解配体,并通过制备RP-HPLC纯化,得到作为无色固体的SiFA-PSMA配体07。

[0749]



07

[0750] 07:制备RP-HPLC(柱IV,A中40-50%B,20分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=7.5$ 分钟;收率:10.5mg (4.99 μmol ,25%);分析RP-HPLC(柱II,10-70%B在A中,15分钟, $\lambda=220\text{nm}$): $t_R=10.3$ 分钟;纯度:99%;MS(ESI,阳性): m/z 计算*m.i.*质量($\text{C}_{89}\text{H}_{118}\text{FN}_{15}\text{O}_{41}\text{Si}$):2099.7, m/z 实测:1050.7 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。

[0751] 3.结果

[0752] 3.1放射性氟化

[0753] 带有基于脲和肽的改性剂的SiFA-PSMA配体的放射性氟化的RCY总结如下(表2)。

[0754] 表2:用基于脲和肽的改性剂(30nmol,基于纯化后的最终活性,以从QMA洗脱的活性作为起始活性)对SiFA-PSMA配体进行 ^{18}F 标记的RCY。数据表示为平均% $\pm$ SD。

[0755]

SiFA-PSMA配体	RCY [%]
^{18}F 01 a	72 $\pm$ 3 (n=2)
^{18}F 01 b	75 (n=1)
^{18}F 01 c	38 (n=1)
^{18}F 01 d	47 (n=1)
^{18}F 01 e	42 (n=1)
^{18}F 01 f	67 $\pm$ 7 (n=4)
^{18}F 01 g	65 $\pm$ 3 (n=3)
^{18}F 01 h	43 (n=1)
^{18}F 01 i	56 (n=1)
^{18}F 01 j	67 (n=1)
^{18}F 01 k	41 (n=1)
^{18}F 02 a	60 $\pm$ 11 (n=5)
^{18}F 02 b	62 (n=1)
^{18}F 02 c	55 $\pm$ 11 (n=2)
^{18}F 02 d	34 (n=1)
^{18}F 02 e	22 (n=1)
^{18}F 03 a	34 (n=1)
^{18}F 03 b	61 (n=1)

[¹⁸ F]03 c	44 (n=7)
[¹⁸ F]03 d	43 (n=1)
[¹⁸ F]03 e	64±±2 (n=2)
[¹⁸ F]03 f	57±3 (n=3)
[¹⁸ F]03 g	31 (n=1)
[¹⁸ F]03 h	37 (n=1)
[¹⁸ F]03 i	40±4 (n=2)
[¹⁸ F]04	29 (n=1)
[¹⁸ F]05	39 (n=1)
[¹⁸ F]06	36±3 (n=2)
[¹⁸ F]07	36 (n=1)

[0756] 3.2亲脂性

[0757] 表3:测定¹⁸F标记的带有基于脲和基于肽的改性剂的SiFA-PSMA配体的logD_{7.4}值。数据表示为平均±SD (n=5)。

[0758]

SiFA-PSMA配体	logD _{7.4}
[¹⁸ F]01 a	-4.02±0.04
[¹⁸ F]01 b	-4.04±0.08
[¹⁸ F]01 c	-3.72±0.02
[¹⁸ F]01 d	-3.28±0.03
[¹⁸ F]01 e	-3.96±0.07
[¹⁸ F]01 f	-3.65±0.09
[¹⁸ F]01 g	-3.71±0.03
[¹⁸ F]01 h	-3.71±0.16
[¹⁸ F]01 i	-3.96±0.04
[¹⁸ F]01 j	-3.86±0.07
[¹⁸ F]01 k	-2.99±0.02
[¹⁸ F]02 a	-3.65±0.09
[¹⁸ F]02 b	-3.70±0.02
[¹⁸ F]02 c	-3.27±0.02
[¹⁸ F]02 d	-3.24±0.03
[¹⁸ F]02 e	-3.50±0.04
[¹⁸ F]03 a	-3.80±0.06
[¹⁸ F]03 b	-3.85±0.04
[¹⁸ F]03 c	-3.31±0.02
[¹⁸ F]03 d	-3.42±0.05
[¹⁸ F]03 e	-3.40±0.17
[¹⁸ F]03 f	-3.43±0.02
[¹⁸ F]03 g	-3.56±0.04
[¹⁸ F]03 h	-3.66±0.03

[¹⁸ F]03 i	-2.30±0.03
[¹⁸ F]04	-3.33±0.11
[¹⁸ F]05	-3.17±0.02
[¹⁸ F]06	-3.77±0.04
[¹⁸ F]07	-3.45±0.01

[0759] 3.3与PSMA的结合亲和力

[0760] 表4:在LNCaP细胞(150,000细胞/孔)上测定合成的带有基于脲和基于肽的修饰剂的SiFA-PSMA配体的结合亲和力(IC₅₀),其中用[¹²⁵I]L-Glu-u-L-Lys(p-I-BA)(XII)[IC₅₀=7.9±2.4nM]作为参比物(c=0.2nM,1小时,4℃,HBSS添加的1%BSA)。数据表示为平均nM±SD(n=3)。

[0761]

SiFA-PSMA配体	IC ₅₀ [nM]
01 a	7.8±0.8
01 b	11.8±2.2
01 c	17.0±0.9
01 d	13.0±1.2
01 e	9.2±1.4
01 f	8.3±1.5
01 g	8.7±0.7
01 h	8.7±0.6
01 i	8.8±1.7
01 j	9.2±1.2
01 k	29.4±0.6
02 a	10.2±1.2
02 b	5.6±1.3
02 c	5.9±1.0
02 d	9.9±0.8
02 e	9.0±2.2
03 a	9.3±1.7
03 b	8.8±1.0
03 c	11.7±1.5
03 d	9.1±0.8
03 e	8.5±1.2
03 f	6.9±1.0
03 g	11.9±2.0
03 h	10.7±2.1
03 i	20.6±1.8
04	12.2±1.9
05	16.2±2.0
06	7.4±1.9

07	5.5 ± 0.6
----	---------------

[0762] 3.4内化

[0763] 表5:以 $[^{125}\text{I}]\text{L-Glu-u-L-Lys(p-I-BA)}$ (XII) 为参比物($c=0.2\text{nM}$, 37°C , DMEM/F-12 添加5%的BSA),测定了 ^{18}F 标记的具有基于脲和基于肽的修饰剂的SiFA-PSMA配体($c=0.5\text{nM}$) 在1h时对LNCaP细胞(125,000个细胞/孔)的内化活性。对非特异性结合($10\mu\text{M}$ PMPA) 数据进行校正,并表示为平均 $\% \pm \text{SD}$ ($n=3$)。

[0764]	SiFA-PSMA配体	内化[%]
	$[^{18}\text{F}]01\text{ a}$	162.54 ± 7.08
	$[^{18}\text{F}]01\text{ b}$	126.43 ± 4.23
	$[^{18}\text{F}]01\text{ c}$	175.08 ± 5.93
	$[^{18}\text{F}]01\text{ d}$	95.68 ± 9.86
	$[^{18}\text{F}]01\text{ e}$	125.13 ± 1.14
	$[^{18}\text{F}]01\text{ f}$	123.13 ± 2.14
	$[^{18}\text{F}]01\text{ g}$	104.75 ± 4.37
	$[^{18}\text{F}]01\text{ h}$	142.95 ± 7.49
	$[^{18}\text{F}]01\text{ i}$	160.83 ± 2.72
	$[^{18}\text{F}]01\text{ j}$	120.83 ± 0.92
	$[^{18}\text{F}]01\text{ k}$	61.61 ± 1.33
	$[^{18}\text{F}]02\text{ a}$	231.60 ± 14.21
	$[^{18}\text{F}]02\text{ b}$	200.83 ± 3.32
	$[^{18}\text{F}]02\text{ c}$	156.95 ± 13.21
	$[^{18}\text{F}]02\text{ d}$	119.56 ± 5.84
	$[^{18}\text{F}]02\text{ e}$	190.26 ± 16.87
	$[^{18}\text{F}]03\text{ a}$	135.74 ± 6.70
	$[^{18}\text{F}]03\text{ b}$	135.78 ± 5.50
	$[^{18}\text{F}]03\text{ c}$	87.55 ± 2.28
	$[^{18}\text{F}]03\text{ d}$	171.82 ± 9.57
	$[^{18}\text{F}]03\text{ e}$	111.98 ± 3.90
	$[^{18}\text{F}]03\text{ f}$	94.24 ± 6.01
	$[^{18}\text{F}]03\text{ g}$	121.44 ± 3.72
	$[^{18}\text{F}]03\text{ h}$	107.42 ± 3.66
	$[^{18}\text{F}]03\text{ i}$	50.33 ± 2.97
	$[^{18}\text{F}]04$	124.49 ± 2.61
	$[^{18}\text{F}]05$	90.13 ± 6.13
	$[^{18}\text{F}]06$	270.03 ± 16.10
	$[^{18}\text{F}]07$	311.75 ± 7.30

[0765] 3.5与HSA结合

[0766] 具有基于脲和肽的改性剂的SiFA-PSMA配体的测定的HSA结合值总结如下(表6)。

[0767] 表6:在Chiralpak HSA柱上测定合成的具有基于脲和肽的修饰剂的SiFA-PSMA配

体的HSA结合值。

[0768]

SiFA-PSMA配体	与HAS结合[%]
01 a	>99.0
01 b	>99.0
01 c	>98.9
01 d	>98.9
01 e	>99.0
01 f	98.9
01 g	98.9
01 h	98.7
01 i	98.9
01 j	>98.9
01 k	≥98.9
02 a	≥98.9
02 b	≥98.9
02 c	≥99.0
02 d	≥98.9
02 e	≥98.9
03 a	98.8
03 b	98.9
03 c	98.6
03 d	97.2
03 e	97.5
03 f	96.9
03 g	98.4
03 h	97.8
03 i	98.9
04	97.9
05	95.7
06	≥98.9

[0769] 3.6已知PSMA抑制剂的性质

[0770] 下表7总结了已知PSMA抑制剂的体外性质。

[0771] 表7:已建立的PSMA靶向抑制剂的PSMA结合亲和力(IC_{50})、内化(1小时后)和logP(o/w)的比较。

	PSMA 靶向抑制剂	$\log P_{(o/w)}$	IC_{50} [nm]	内化 (1 h)
[0772]	$[^{nat}F/^{18}F]DCFPyl^{[1]}$	-3.4	12.3 ± 1.2	118 ± 4
	$[^{nat}F/^{18}F]PSMA-1007^{[1]}$	-1.6	4.2 ± 0.5	118 ± 5
	$[^{nat}Ga/^{68}Ga]PSMA-11^{[2]}$	-4.1 ± 0.1	6.1 ± 0.8	91.1 ± 1.7
	$[^{68}Ga]PSMA-617^{[3]}$	-4.30 ± 0.10	---	---
	$[^{nat}Ga/^{68}Ga]PSMA\ I\&\ T^{[4]}$	-4.3 ± 0.3	9.3 ± 3.3	59.2 ± 1.7

[0773] 表7中的参考文献:

[0774] [1] S.Robu, A.Schmidt, M.Eiber, M.Schottelius, T.Günther, B.H.Yousefi, M.Schwaiger, H.-J.Wester, EJNMMI research 2018, 8, 30.

[0775] [2] M.Weineisen, J.Simecek, M.Schottelius, M.Schwaiger, H.-J.Wester, EJNMMI research 2014, 4, 63.

[0776] [3] C.A.Umbricht, M. Benešová, R.M.Schmid, A.Türller, R.Schibli, N.P.van der Meulen, C.Müller, EJNMMI research 2017, 7, 9.

[0777] [4] M.Wirtz, A.Schmidt, M.Schottelius, S.Robu, T.Günther, M.Schwaiger, H.-J.Wester, EJNMMI research 2018, 8, 84.

[0778] 3.7生物分布和小动物 μ PET/CT成像

[0779] 在图2至8中总结了 $[^{18}F]01\ a$ 、 $[^{18}F]01\ d$ 、 $[^{18}F]02\ c$ 、 $[^{18}F]03\ f$ 、 $[^{18}F]06$ 和 $[^{18}F]07$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图,以及在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中, $[^{18}F]01\ a$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的代表性PET/CT图像。

[0780] 图2示出 $[^{18}F]01\ a$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0781] 图3示出 $[^{18}F]01d$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0782] 图4示出 $[^{18}F]01a$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的代表性PET/CT图像(轴向切片)(采集时间为15分钟)以及由虚线表示的选定器官的ROI。

[0783] 图5示出 $[^{18}F]02c$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0784] 图6示出 $[^{18}F]03f$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0785] 图7示出 $[^{18}F]06$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=4)。

[0786] 图8示出 $[^{18}F]07$ 在荷LNCaP瘤的CB17-SCID小鼠中p.i.1小时时的生物分布图。数据表示为平均值% ID/g $\pm$ SD (n=5)。

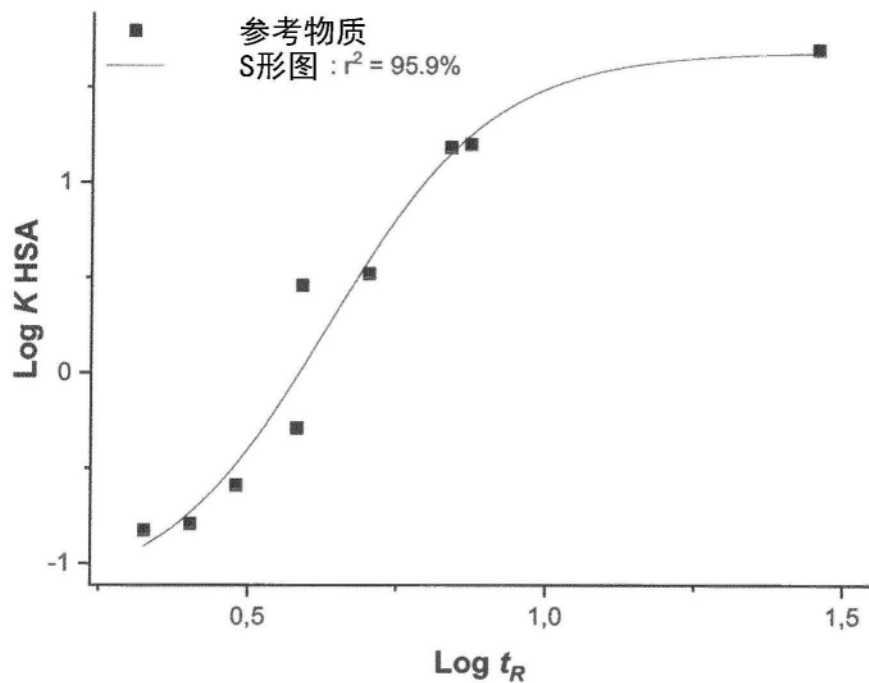


图1

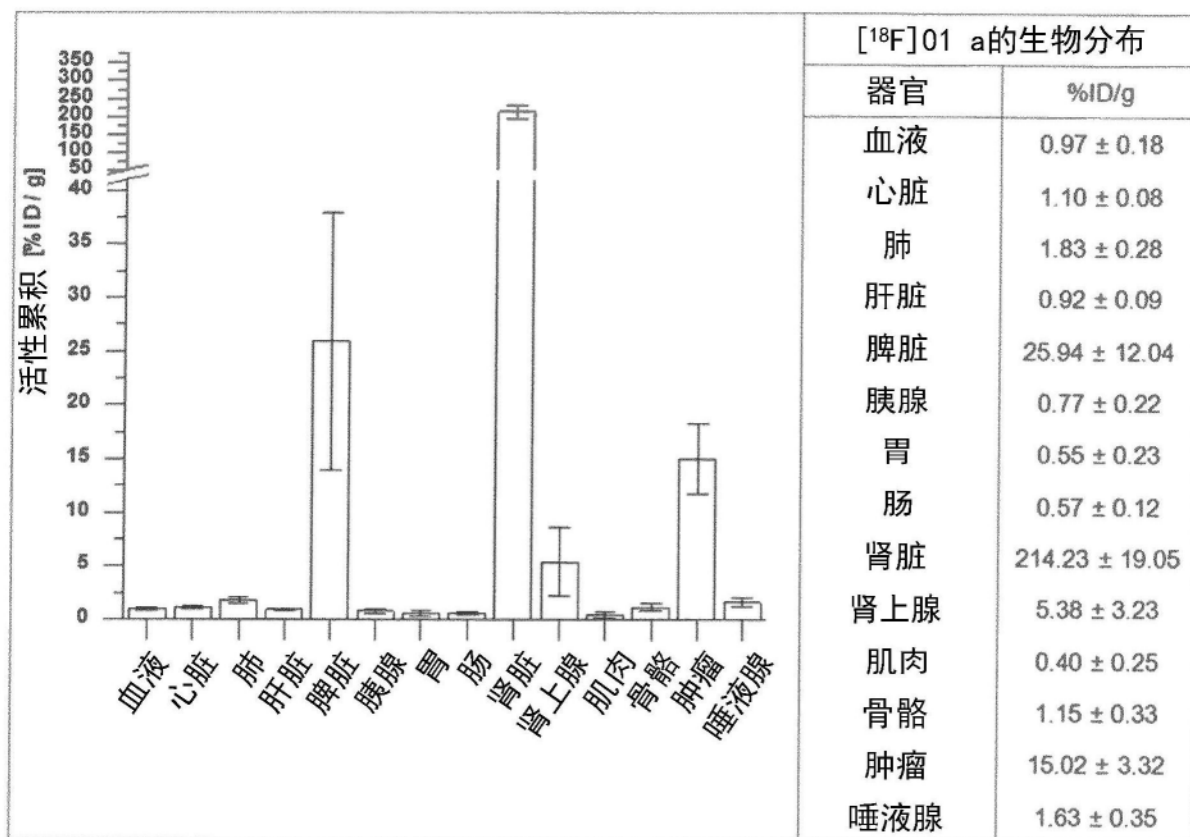


图2

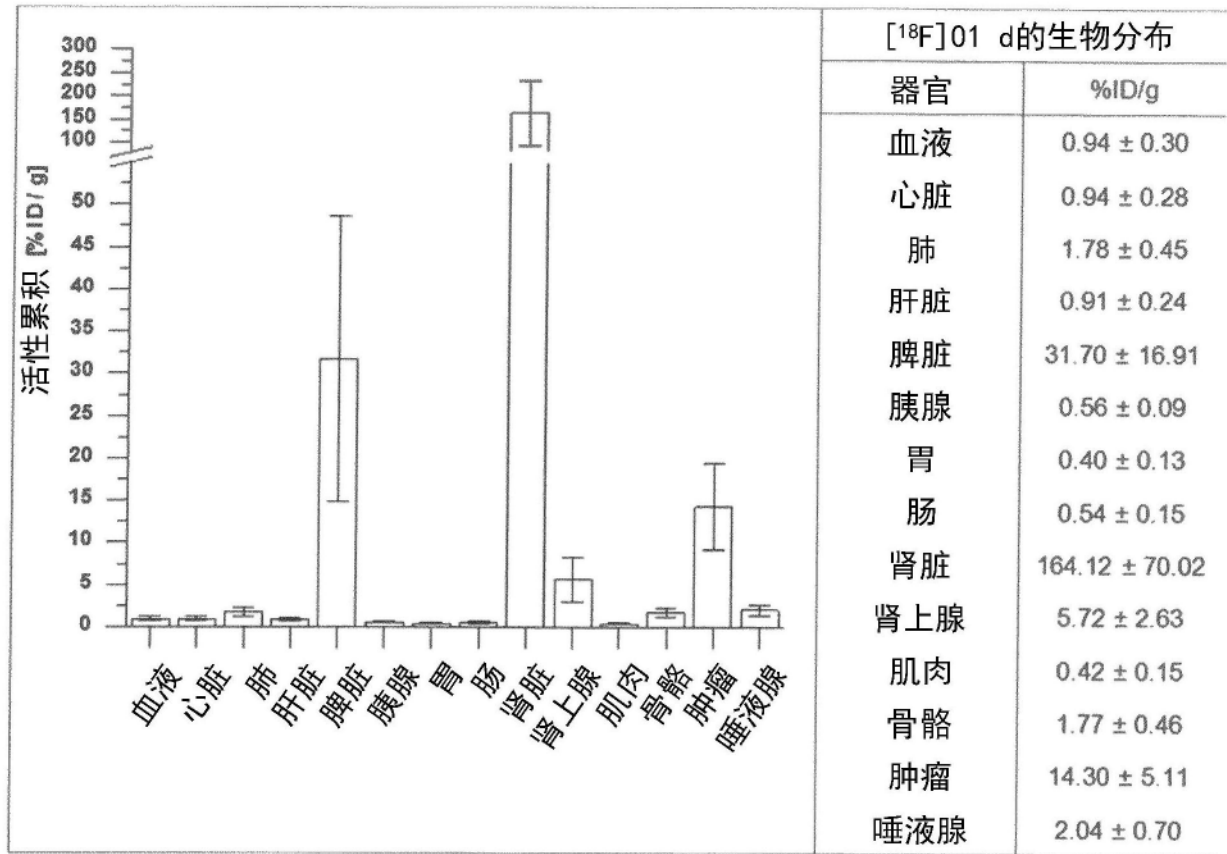


图3

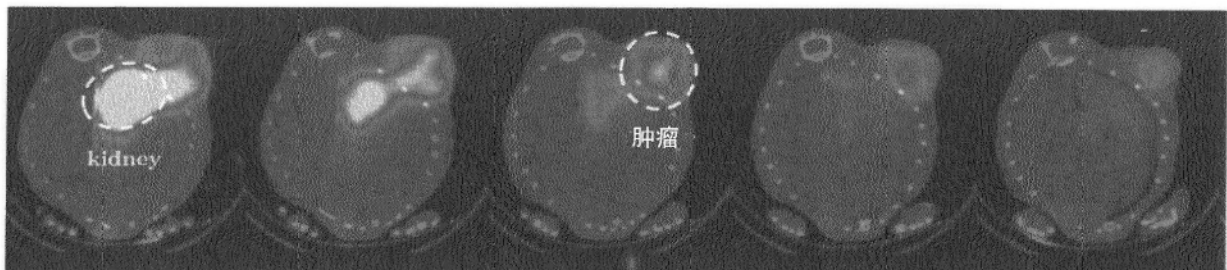


图4

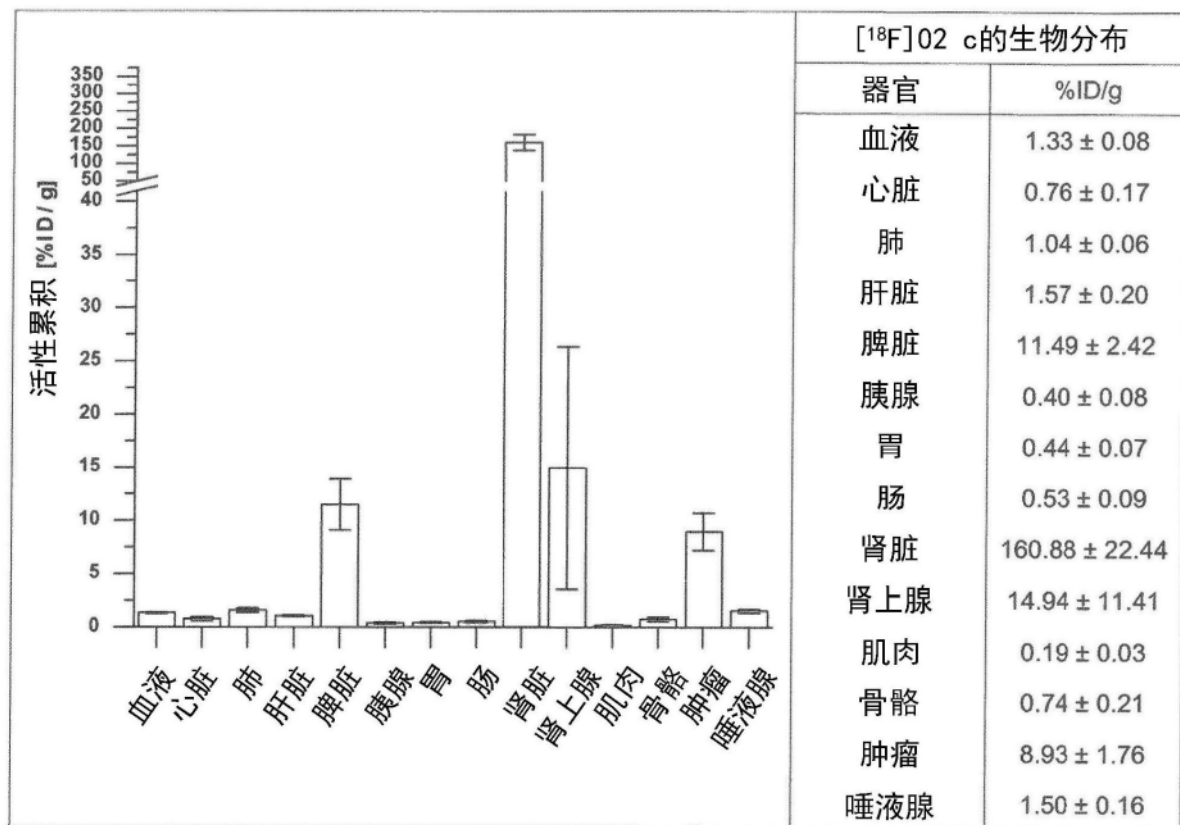


图5

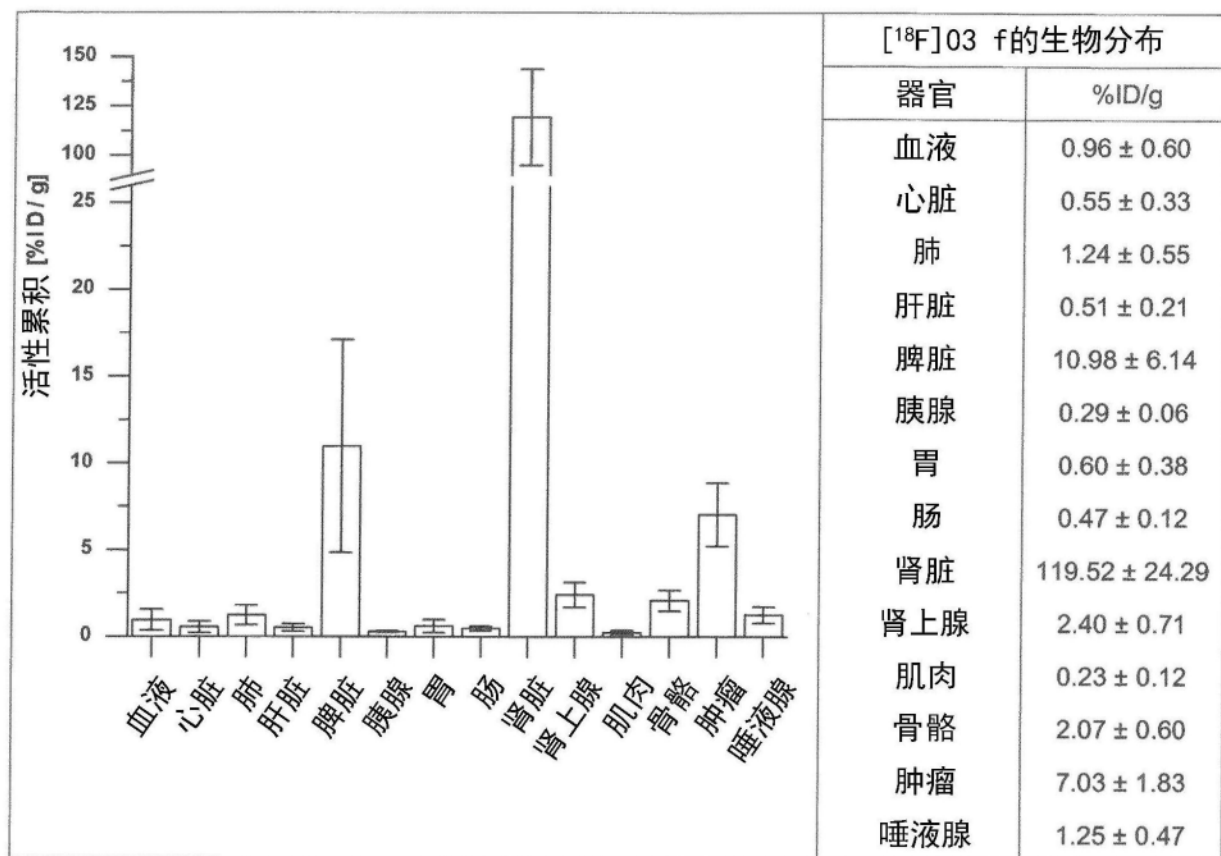


图6

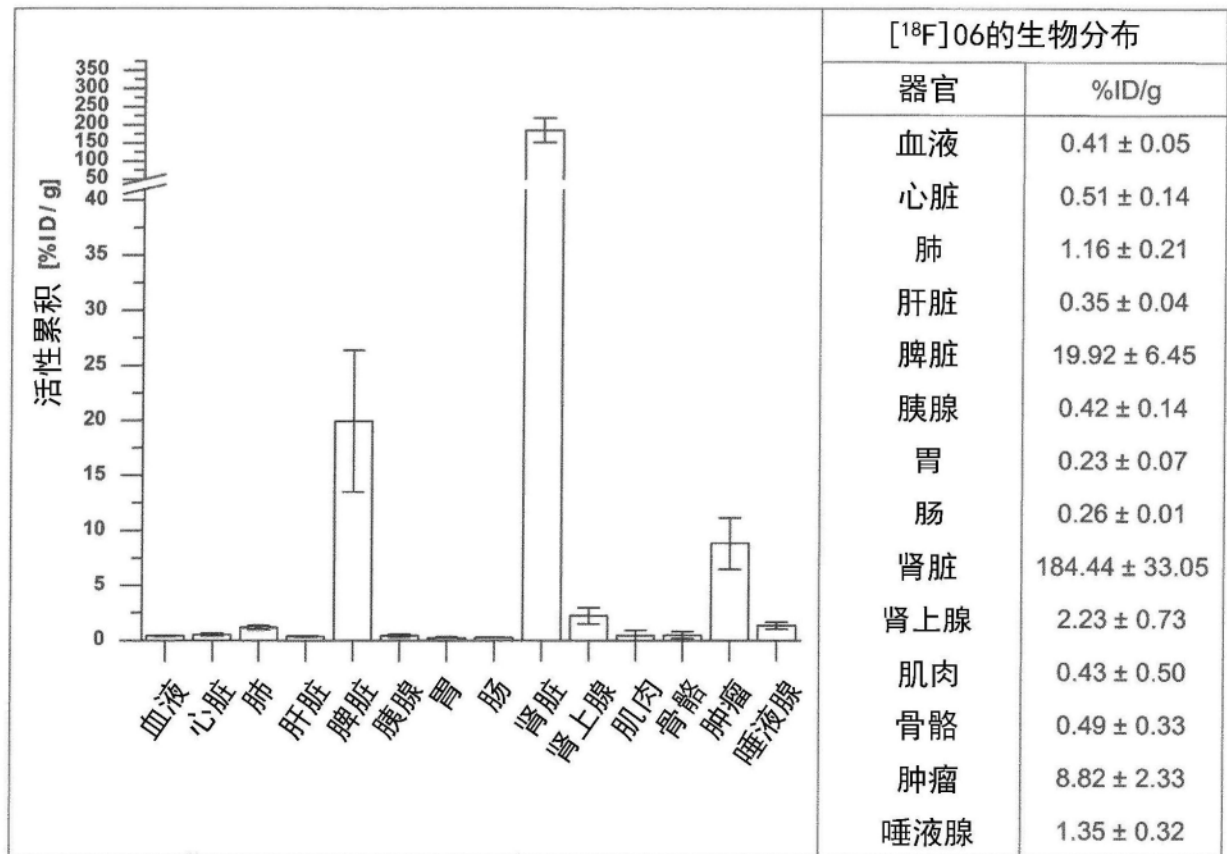


图7

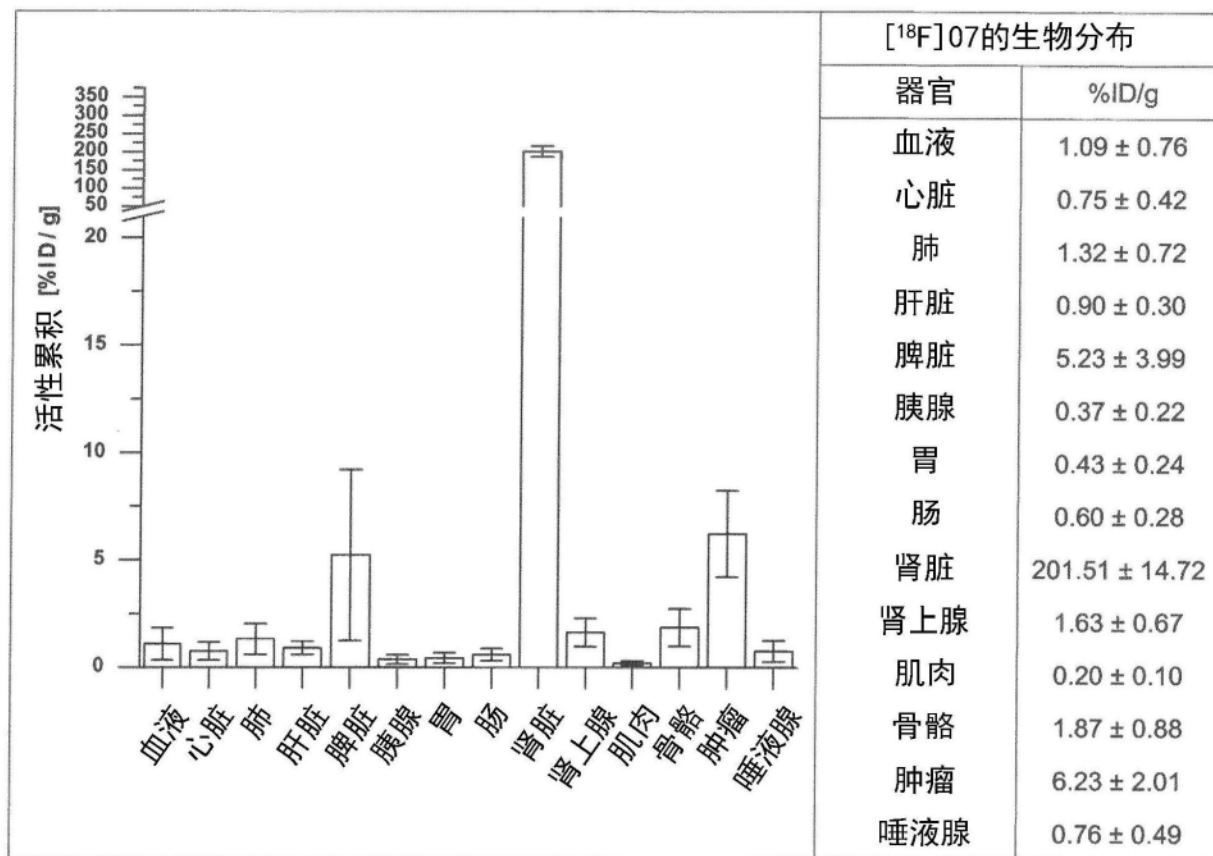


图8