



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117255685 A

(43) 申请公布日 2023.12.19

(21) 申请号 202280032772.6

(22) 申请日 2022.04.04

(30) 优先权数据

63/170,035 2021.04.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/023374 2022.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/212958 EN 2022.10.06

(71) 申请人 约翰霍普金斯大学

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 桑吉塔·班纳吉·雷

斯里坎特·博伊纳帕利

马丁·吉尔伯特·波姆珀

安德鲁·霍尔蒂 迪潘卡尔·达斯

闵逸 劳伦斯·卡罗尔 车孝真

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 王玮玮 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)

权利要求书48页 说明书154页 附图20页

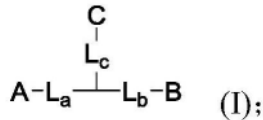
(54) 发明名称

靶向成纤维细胞活化蛋白 α 和/或前列腺特异性膜抗原的异二价剂和同二价剂

(57) 摘要

公开了靶向成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的成像剂和放射治疗剂以及它们在对FAP- α 和/或PSMA相关疾病和紊乱进行成像以及治疗FAP- α 和/或PSMA相关疾病和紊乱中的用途。

1. 一种式 (I) 的化合物:



其中:

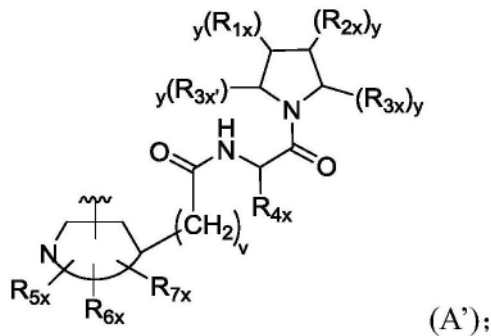
A是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 的靶向部分;

B是前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的靶向部分或FAP- α 的靶向部分, 其中如果A和B各自是FAP- α 的靶向部分, 则它们能够相同或不同;

C是适合于光学成像、光声成像、正电子发射断层扫描 (PET) 成像、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像或放射疗法的任何光学或放射性标记的官能团; 并且

L_a 、 L_b 和 L_c 各自是能够彼此之间以及分别与A、B和C形成化学键的双官能化连接体。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



其中每个 y 独立地是选自由0、1和2组成的组的整数;

R_{1x} 、 R_{2x} 和 R_{3x} 各自独立地选自由以下组成的组: H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基;

R_{3x} 选自由以下组成的组: H、 $-CN$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-C=C-C(O)$ 芳基、 $-C=C-S(O)_2$ 芳基、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-PO_3H_2$ 和5-四唑基;

R_{4x} 选自由以下组成的组: H、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{q4}$ -芳基和羟基取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基, 其中 $q4$ 是选自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数;

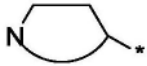
R_{5x} 、 R_{6x} 和 R_{7x} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 $-OH$ 、氧代、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_{8x}R_{9x}$ 、 $-OR_{12x}$ 、 $-Het_2$ 和 $-Ar_2$; C_{1-6} 烷基中的每一个任选地被从1个至3个选自 $-OH$ 和卤素的取代基取代;

R_{8x} 、 R_{9x} 和 R_{12x} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 $-OH$ 、卤代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基和 $-Ar_3$;

R_{10x} 、 R_{11x} 、 R_{13x} 和 R_{14x} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 $-OH$ 、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基; Ar_1 、 Ar_2 和 Ar_3 各自独立地是任选地包含1个或2个选自O、N和S的杂原子的5元或6元芳香族单环; Ar_1 、 Ar_2 和 Ar_3 中的每一个任选地且独立地被从1个至3个选自 $-NR_{10x}R_{11x}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代;

Het_2 是任选地包含1个或2个选自O、N和S的杂原子的5元或6元非芳香族单环; Het_2 任选地被从1个至3个选自 $-NR_{13x}R_{14x}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代;

v 是0、1、2或3；并且




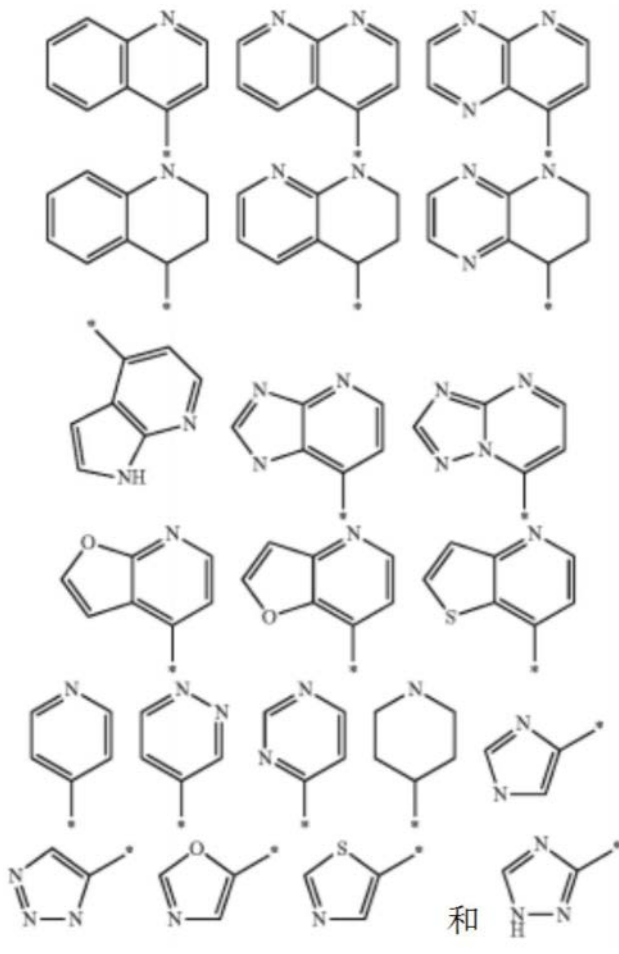
代表5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；

其中 ξ —指示FAP- α 结合配体与所述连接体 L_3 的附接点，其中所述附接点能够通过其所述5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环的碳原子中的任何一个；

以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

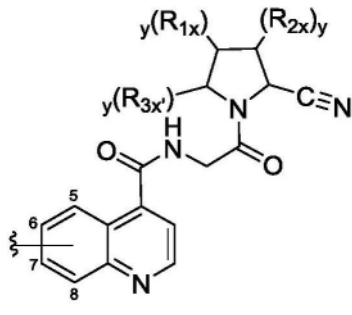
3. 根据权利要求2所述的化合物，其中 R_{4x} 选自由以下组成的组：H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-OH$ 和 $-CH(OH)CH_3$ 。

4. 根据权利要求2所述的化合物，其中选自由以下组成的组：



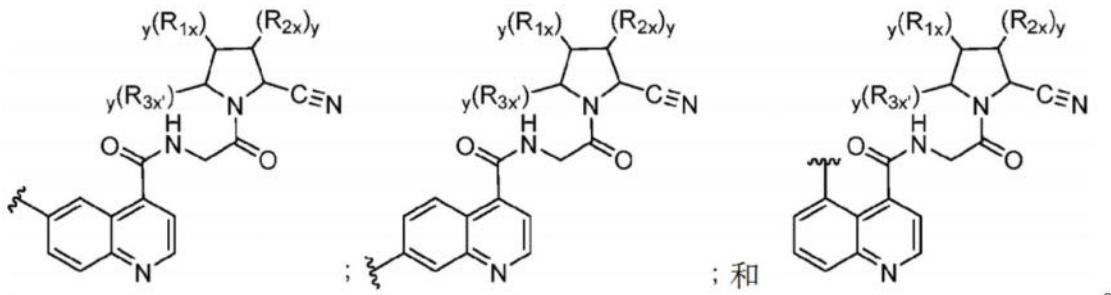
其中*指示所述5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环与 $-(CH_2)_v-$ 的附接点。

5. 根据权利要求2所述的化合物，其中A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分：

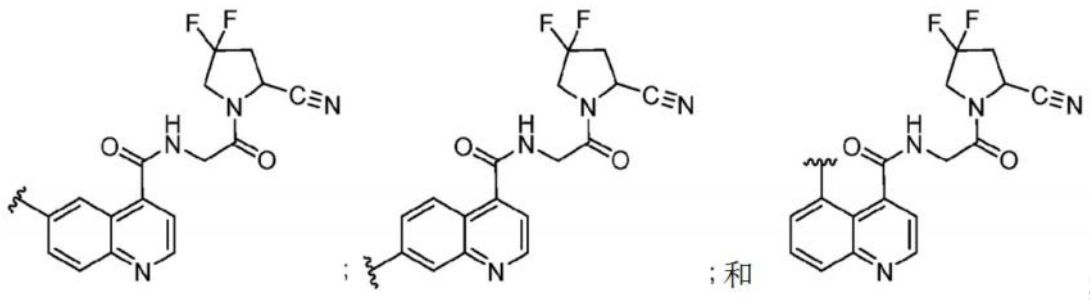


其中 ξ ——指示所述FAP- α 结合配体与所述连接体 L_3 的附接点,其中所述附接点能够通过其喹啉基环的碳原子5、6、7或8中的任何一个;以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中A选自由以下组成的组或者A和B各自选自由以下组成的组:

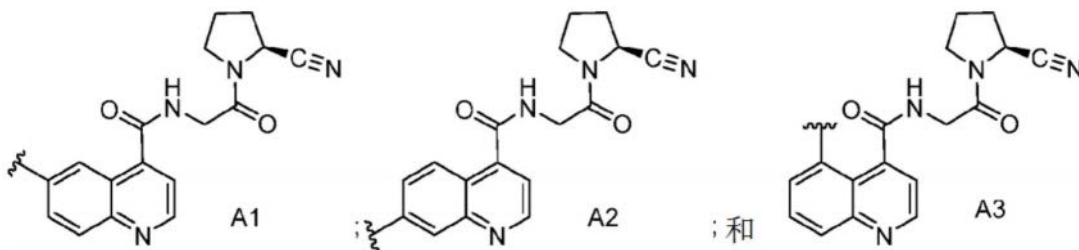


7. 根据权利要求6所述的化合物,其中A选自由以下组成的组或者A和B各自选自由以下组成的组:

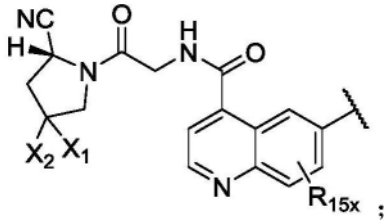


及其立体异构体。

8. 根据权利要求6所述的化合物,其中A选自由以下组成的组或者A和B各自选自由以下组成的组:



9. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:

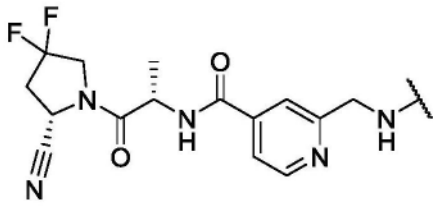


其中：

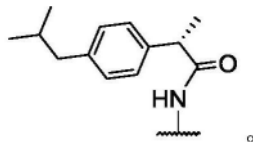
X_1 和 X_2 各自独立地是H或F；并且

R_{15x} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代甲氧基、 C_{1-6} 烷氧基和4-甲氧基苯基。

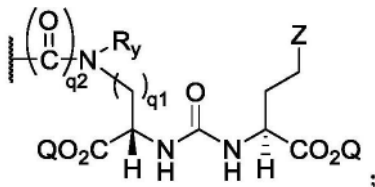
10. 根据权利要求1所述的化合物，其中A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分：



11. 根据权利要求1所述的化合物，其中B是具有以下结构的FAP- α 的靶向部分：



12. 根据权利要求1所述的化合物，其中B是具有以下结构的PSMA的靶向部分：



其中：

Z是四唑或 CO_2Q ；

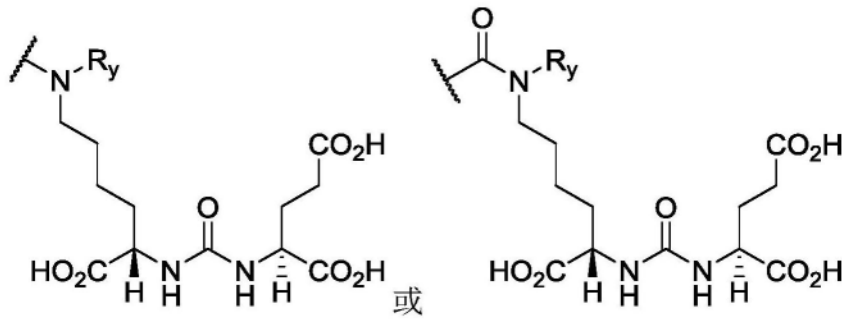
Q是H或保护基团；

q_1 是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数；

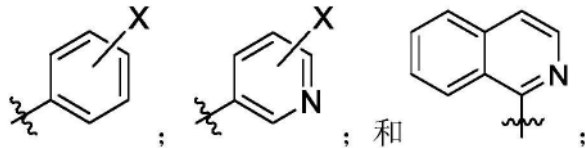
q_2 是选自由0或1的整数；并且

R_y 独立地是H或 $-(CH_2)_{q_3}-R_{y1}$ ，其中 q_3 是选自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数，并且 R_{y1} 选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组。

13. 根据权利要求12所述的化合物，其中B是具有以下结构的PSMA靶向部分：

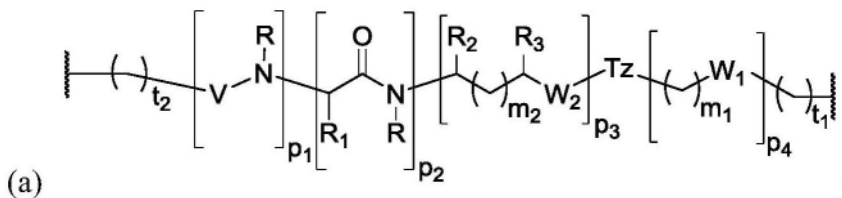


14. 根据权利要求13所述的化合物,其中 R_{y1} 选自由以下组成的组:



其中X独立地选自由以下组成的组: Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{82}Br 、 I 、 ^{124}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 At 和 ^{211}At 。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中 L_a 、 L_b 和 L_c 各自单独地选自由(a)、(b)、(c)或(d)组成的组:



其中:

p_1 、 p_2 、 p_3 和 p_4 能够处于任何顺序;

t_1 和 t_2 各自是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

p_1 、 p_3 和 p_4 各自独立地是0或1;

p_2 是选自由0、1、2和3组成的组的整数,并且当 p_2 是2或3时,每个 R_1 相同或不同;

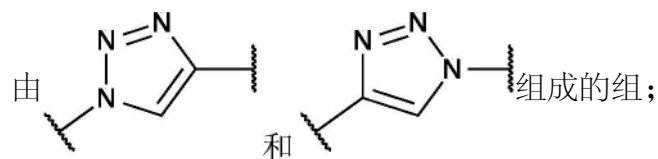
m_1 和 m_2 各自是独立地选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

W_1 选自由以下组成的组:键、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$ 和 $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-$;

W_2 选自由以下组成的组:键、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(=\text{S})\text{NR}'_2-$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_q-$ 和 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q-$,其中 q 选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

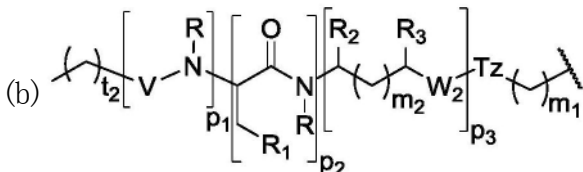
每个R或R'独立地是H、烃基、被取代的烃基、环烃基、被取代的环烃基、杂环烃基、被取代的杂环烃基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基和 $-\text{OR}_4$,其中 R_4 选自由以下组成的组:H、烃基、被取代的烃基、环烃基、被取代的环烃基、杂环烃基和被取代的杂环烃基,其中 q 是按照紧接的上文所定义的;

Tz是三唑基团,所述三唑基团能够存在或不存在,并且如果存在,则所述三唑基团选自



每个 R_1 独立地是H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-C_4-C_{16}$ 烷基芳基或 $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$ 烷基芳基； R_2 和 R_3 各自独立地是H和 $-CO_2R_5$ ，其中 R_5 选自由H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基和 C_4-C_{16} 烷基芳基组成的组，其中当 R_2 或 R_3 中的一个为 CO_2R_5 时，则另一个是H；

V选自由以下组成的组： $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRC(S)-$ 和 $-OC(O)-$ ；



其中 p_1 、 p_2 、 p_3 、 m_1 、 m_2 、Tz、 W_2 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 和V是按照上文所定义的；

(c) $-L_1-$ 、 $-L_2-L_3-$ 或 $-L_1-L_2-L_3-$ ，其中：

L_1 是 $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$ ；

L_2 是 $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$ ；并且

L_3 是 $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$ ；

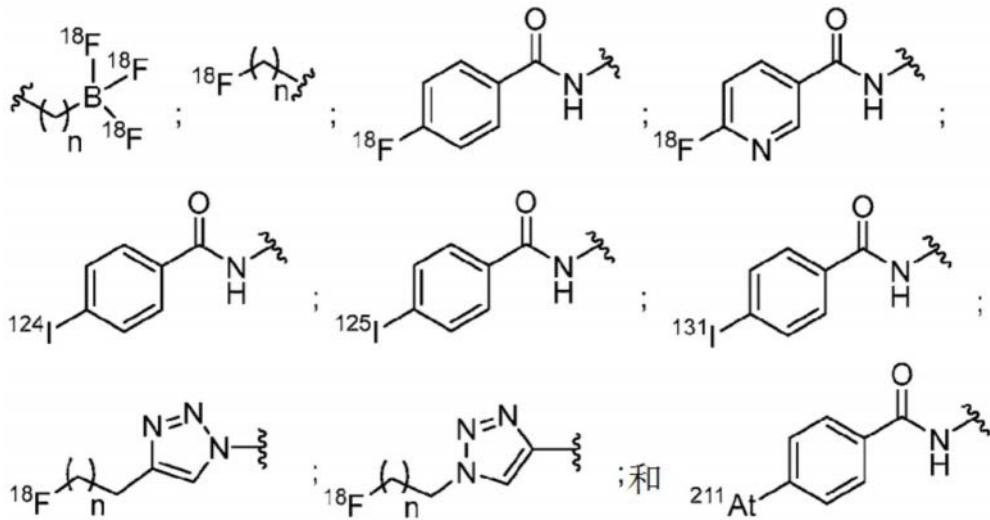
其中每个q独立地是选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数；并且R和 R_5 是按照上文所定义的；以及

(d) $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$ 或 $-NR-(CH_2)_q-O-$ ；其中每个q和R是上文所定义的；并且 R_6 是H或 $-COOR_5$ 。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中 L_a 、 L_b 和 L_c 中的一个或更多个选自由以下组成的组：

15、16、17、18、19和20组成的组的整数。

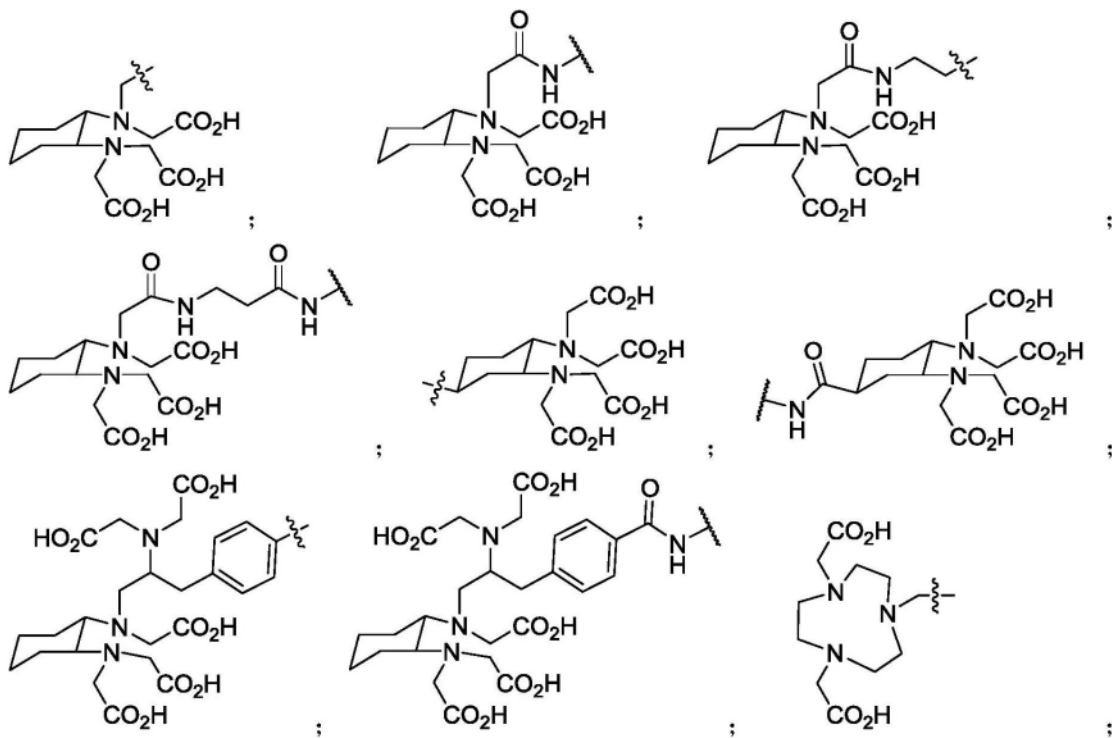
19. 根据权利要求18所述的化合物,其中所述放射性标记的辅基选自由以下组成的组:

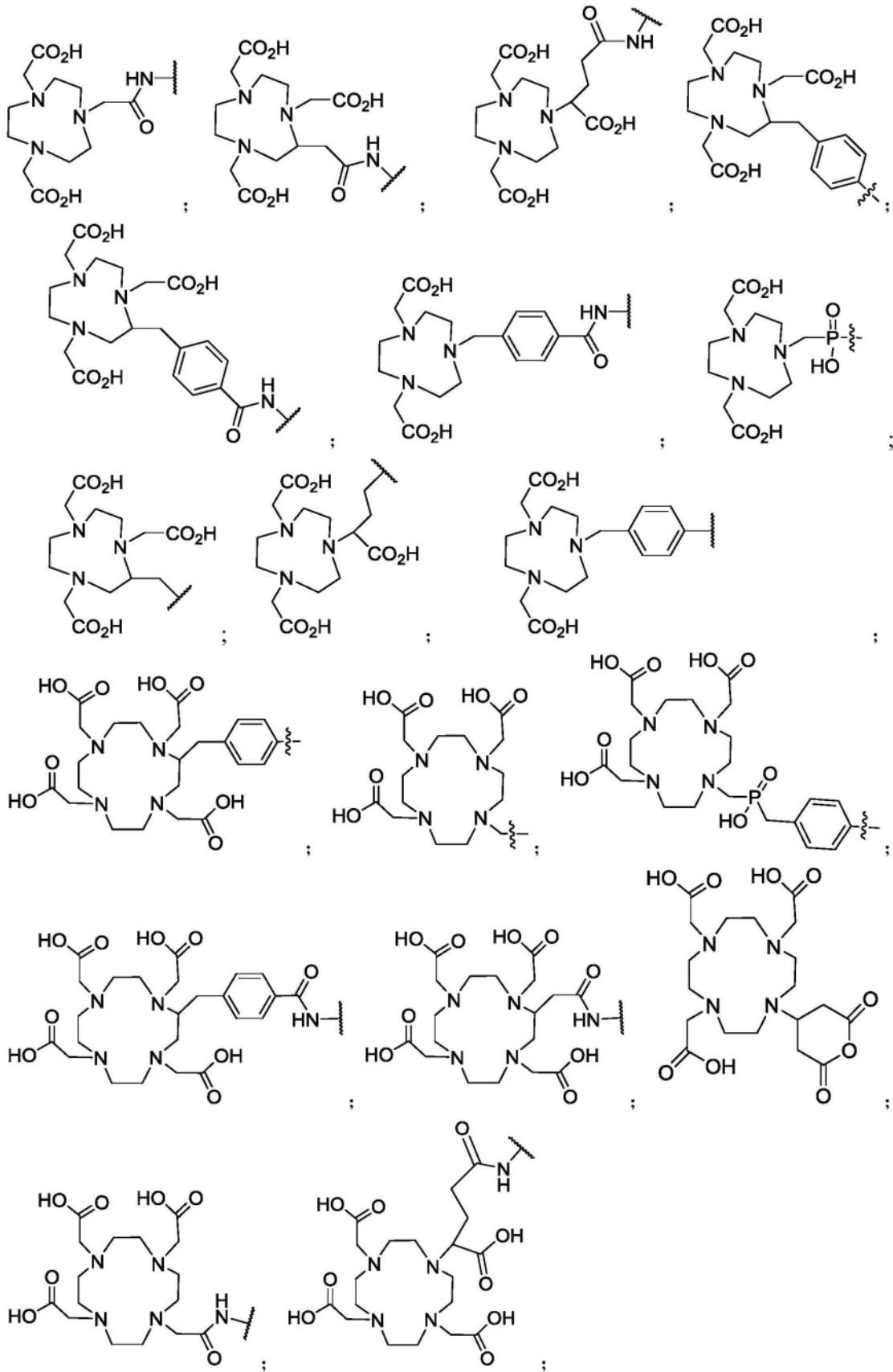


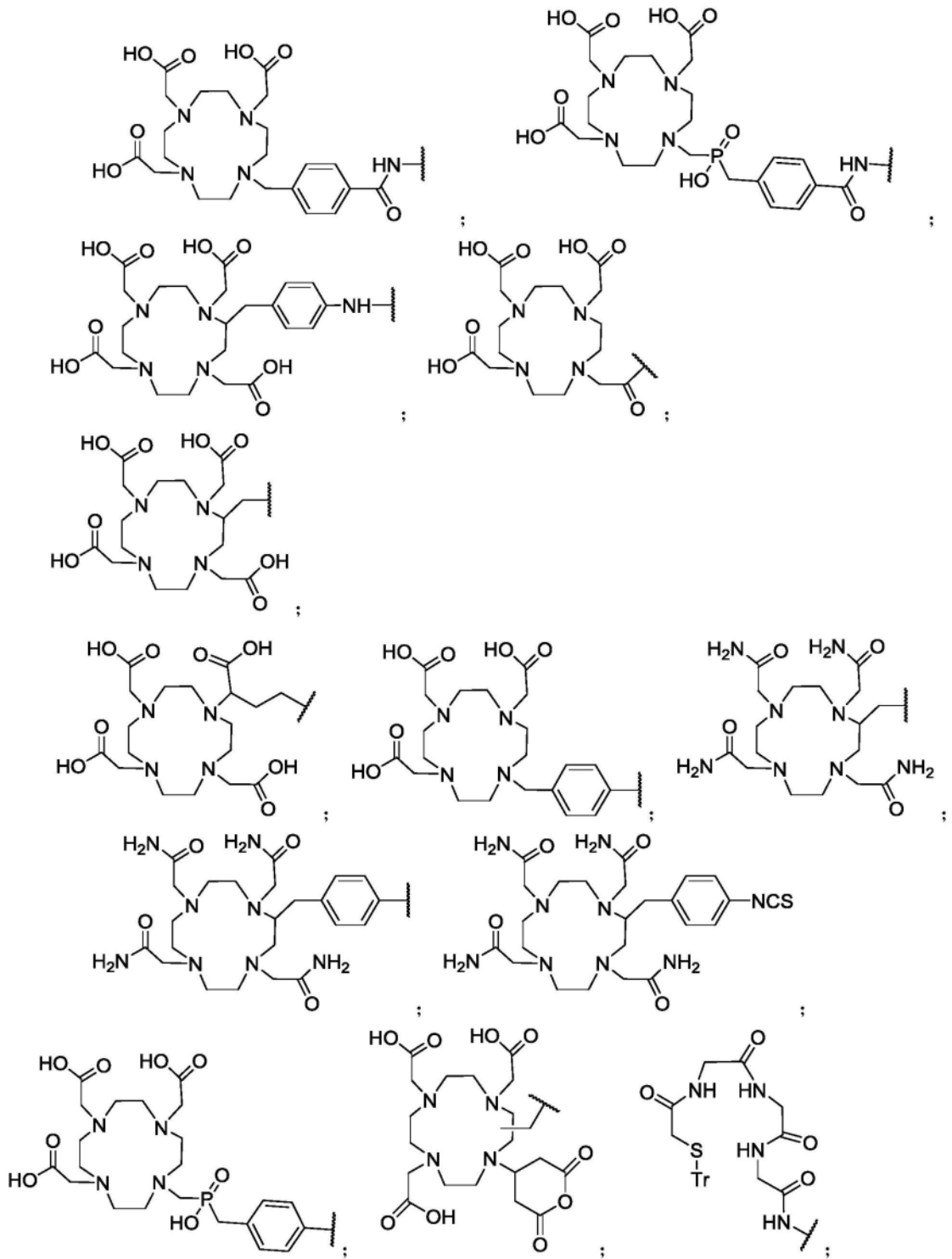
20. 根据权利要求1所述的化合物,其中C包括螯合剂。

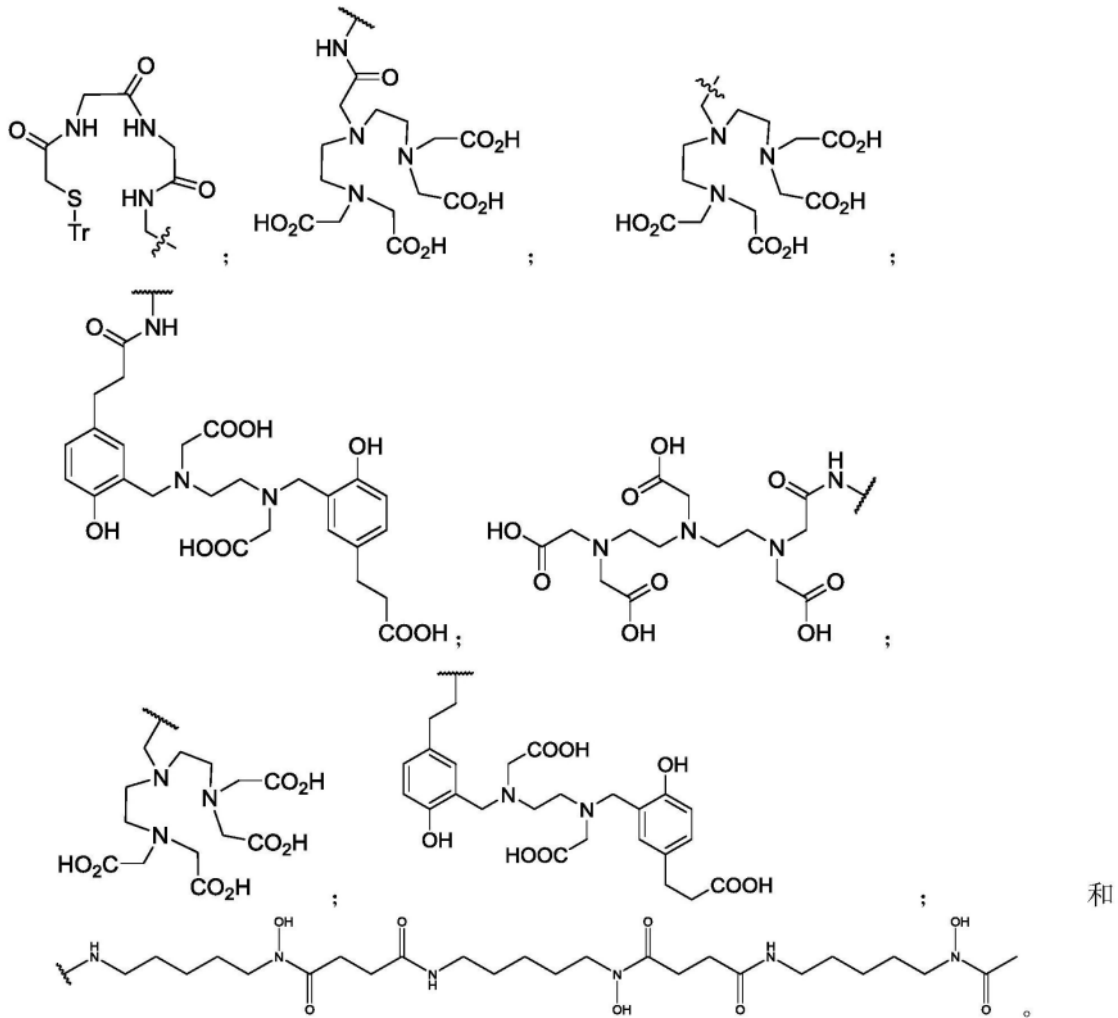
21. 根据权利要求20所述的化合物,其中所述螯合剂选自由以下组成的组:DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-D02A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA(2-[羧甲基][5-(4-硝基苄基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基)氨基]乙酸)、TCMC(2-(4-异硫氰基苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰基苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH₂-Bn-氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A(1,8-N,N'-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷甲酸))、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸))、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯);NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)、NOTAGA((1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸)、DFO(去铁胺)、NETA({4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N''-三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷)、Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环(6,6,6)二十烷-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar(1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和BaBaSar。

22. 根据权利要求20所述的化合物,其中所述螯合剂选自由以下组成的组:









23. 根据权利要求20-22中任一项所述的化合物,其中所述螯合剂还包括放射性金属。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中所述放射性金属选自由以下组成的组:⁶⁰Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、²⁰³Pb、²¹²Pb、²²⁵Ac、¹⁷⁷Lu、^{99m}Tc、⁶⁸Ga、¹⁴⁹Tb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、¹¹¹In、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm、⁸⁹Zr、²¹³Bi、²¹²Bi、²¹²Pb、⁶⁷Ga、⁴⁷Sc和¹⁶⁶Ho。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其中C包括光学染料。

26. 根据权利要求25所述的化合物,其中所述光学染料包括荧光染料。

27. 根据权利要求26所述的化合物,其中所述荧光染料包括在近红外光谱区域中发射的荧光染料。

28. 根据权利要求26所述的化合物,其中所述荧光染料选自由以下组成的组:多次甲基染料、香豆素染料、咕吨染料和硼-二吡咯亚甲基(BODIPY)染料。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中所述多次甲基染料选自由以下组成的组:碳菁染料、吡啶碳菁染料、氧杂碳菁染料、硫杂碳菁染料和吩菁染料。

30. 根据权利要求28所述的化合物,其中所述咕吨染料选自由荧光素染料和香豆素染料组成的组。

31. 根据权利要求26所述的化合物,其中所述荧光染料选自由以下组成的组:

BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TR、BODIPY TMR、BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650和

BODIPY 650/665;

Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7和Cy7.5;

VivoTag-645、VivoTag-680、VivoTag-S680、VivoTag-S750、VivoTag-800;

Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750和AlexaFluor790;

Dy677、Dy676、Dy682、Dy752、Dy780;

DyLight 350、DyLight 405、DyLight 488、DyLight 547、DyLight 550、DyLight 594、DyLight 633、DyLight 647、DyLight 650、DyLight 680、DyLight 755和DyLight 800;

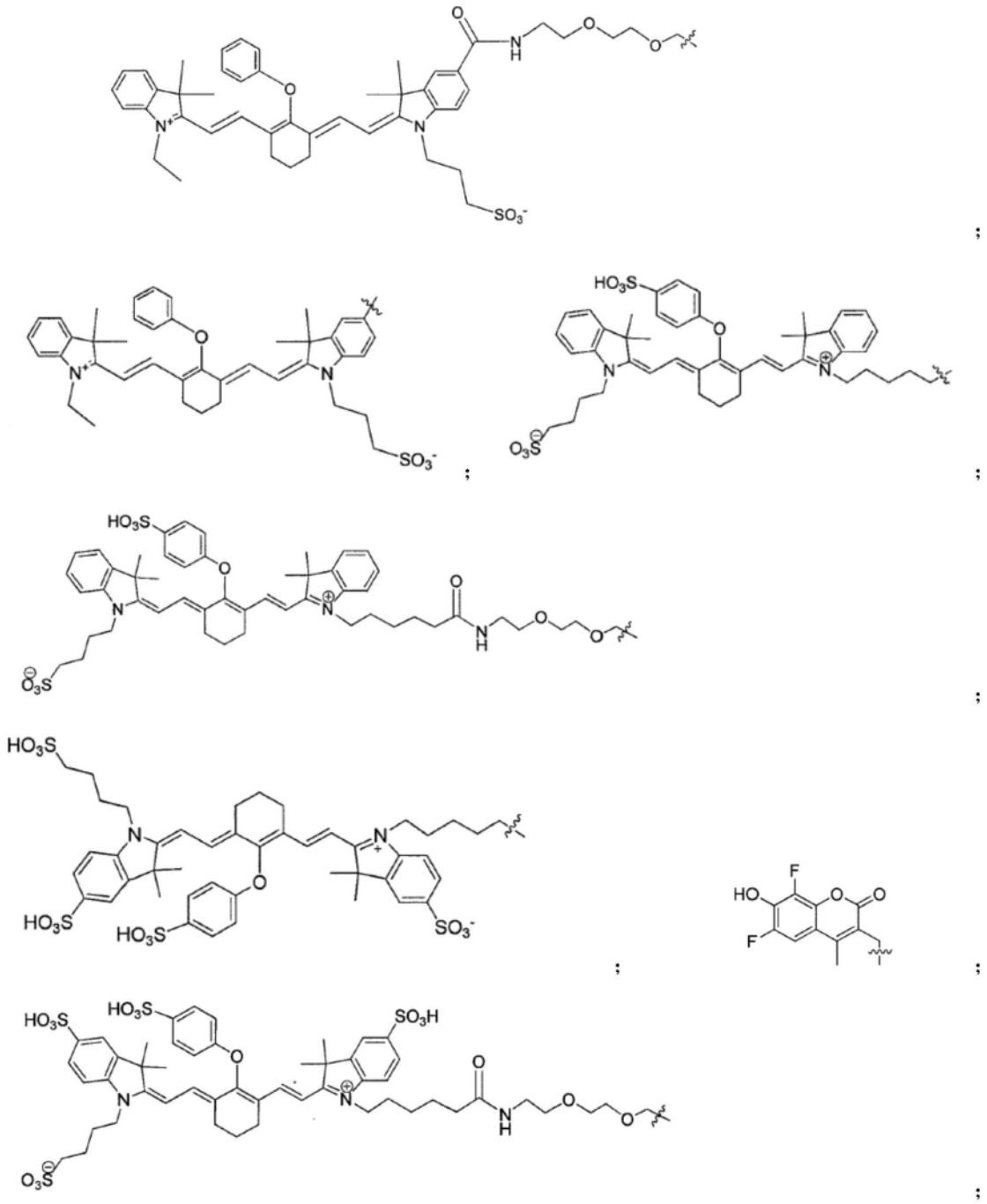
HiLyte Fluor 405、HiLyte Fluor 488、HiLyte Fluor 532、HiLyte Fluor 555、HiLyteTMFluor 594、HiLyte Fluor 647、HiLyte Fluor 680、HiLyte Fluor 750;

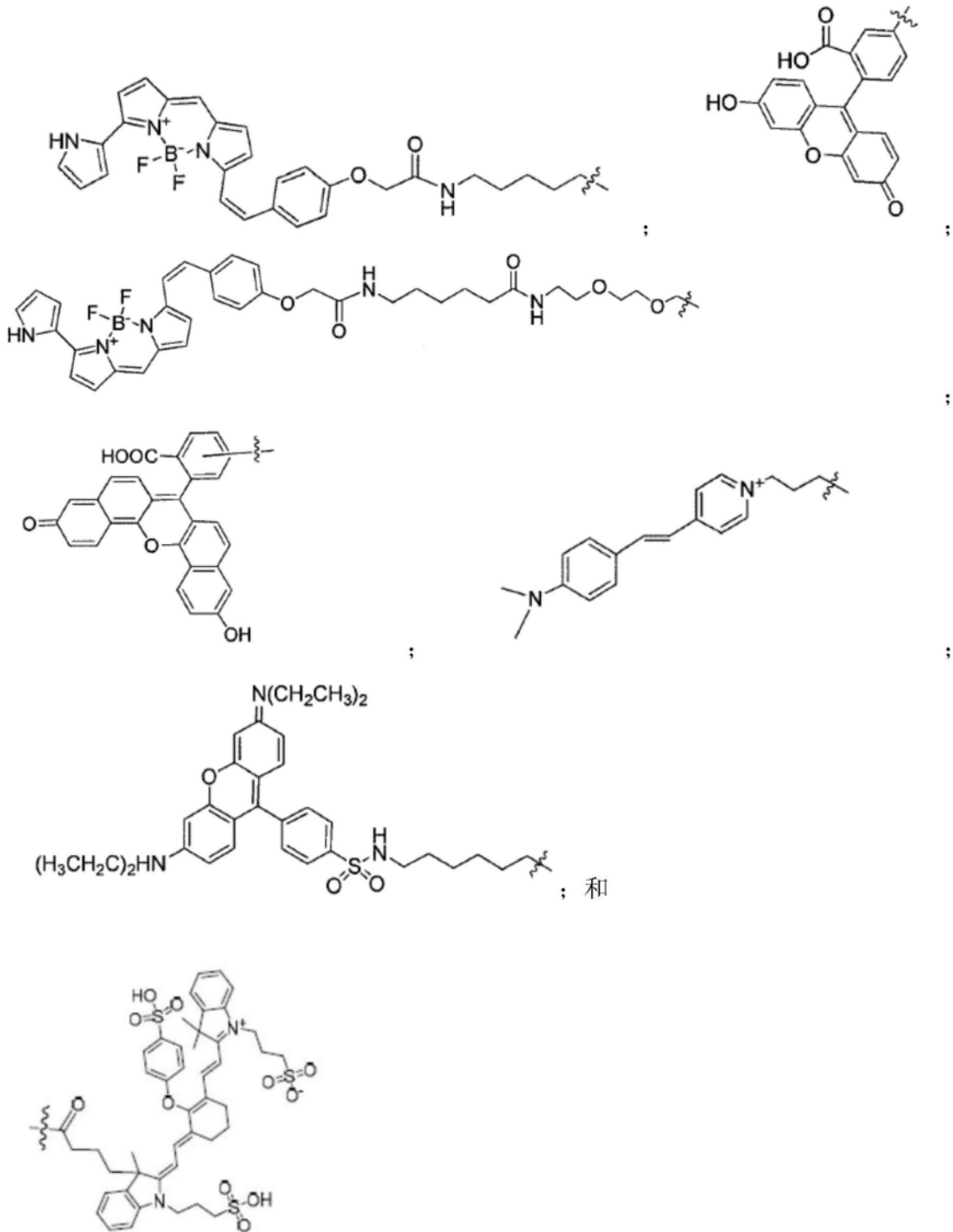
IR800(二甲基{4-[1,5,5-三(4-二甲基氨基苯基)-2,4-亚戊二烯基]-2,5-环己二烯-1-亚基}高氯酸铵),

IRDye 650、IRDye 680RD、IRDye 680LT、IRDye 700、IRDye 700DX、IRDye 750、IRDye 800、IRDye 800CW、IRDye 800RS;以及

ADS1065A、ADS1075A、ADS775MI、ADS775MP、ADS775PI、ADS775PP、ADS780HO、ADS780WS、ADS785WS、ADS790WS、ADS795WS、ADS798SM、ADS800AT、ADS815EI、ADS830AT、ADS830WS、ADS832WS、ADS845MC和ADS920MC。

32. 根据权利要求26所述的化合物,其中所述光学染料选自由以下组成的组:

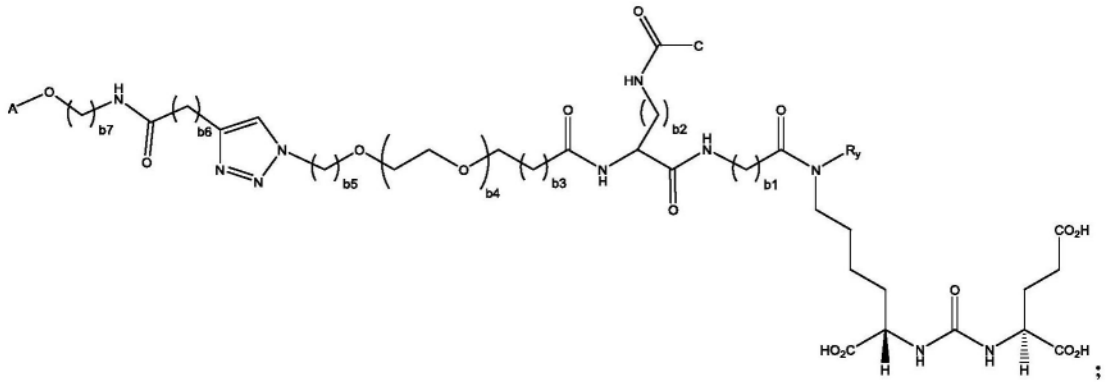




33. 根据权利要求1所述的化合物,其中C包括适合于用于光声成像的染料。

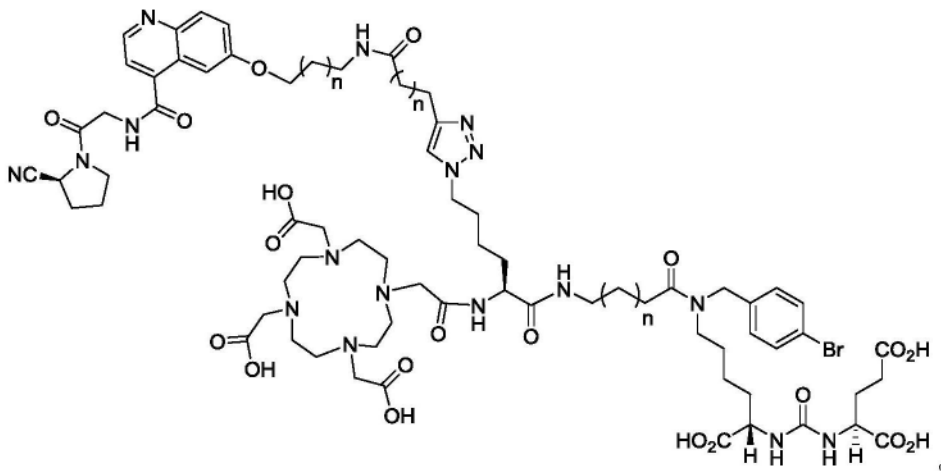
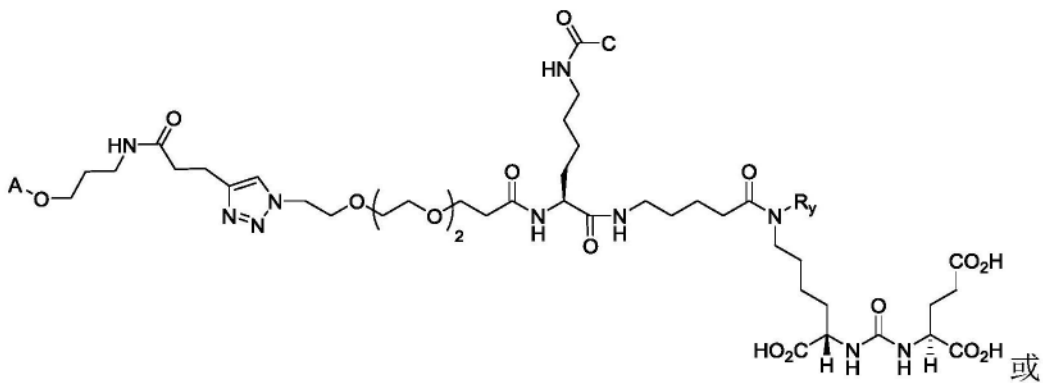
34. 根据权利要求1所述的化合物,其中C包括光敏剂。

35. 根据权利要求34所述的化合物,其中所述光敏剂选自自由以下组成的组:

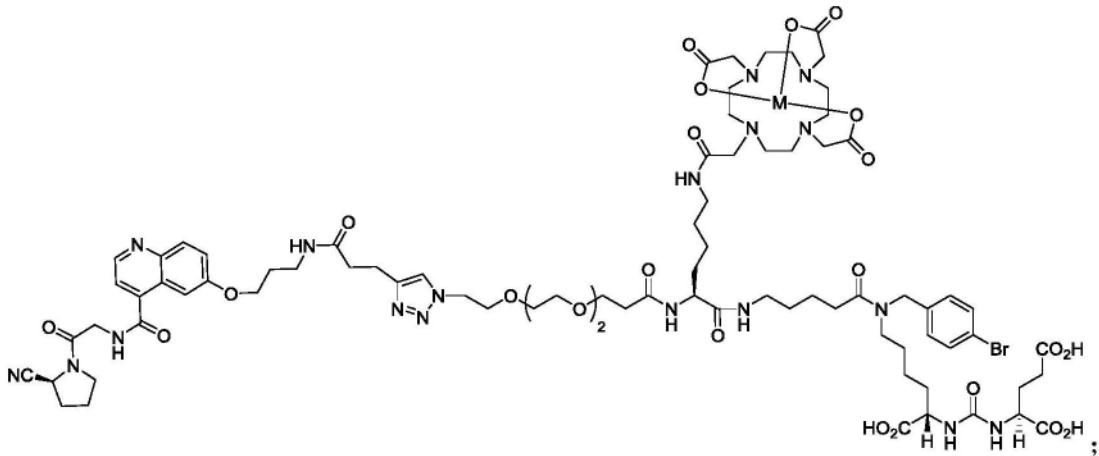


其中b1、b2、b3、b4、b5、b6和b7各自独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数。

37. 根据权利要求36所述的化合物,其中所述式(I)的化合物具有以下结构:

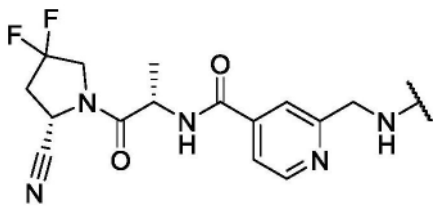


38. 根据权利要求37所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

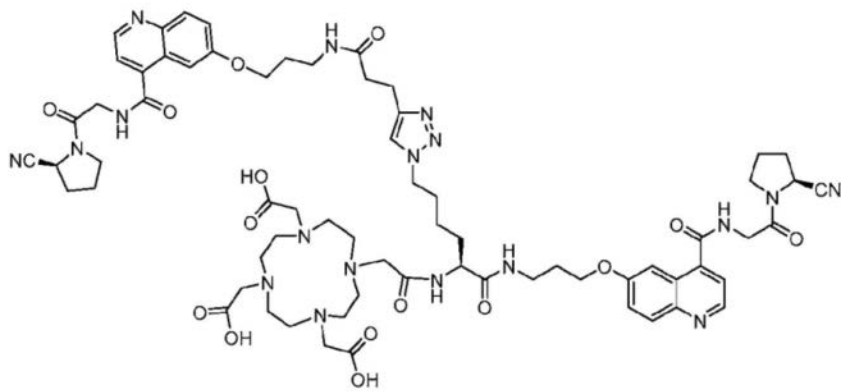
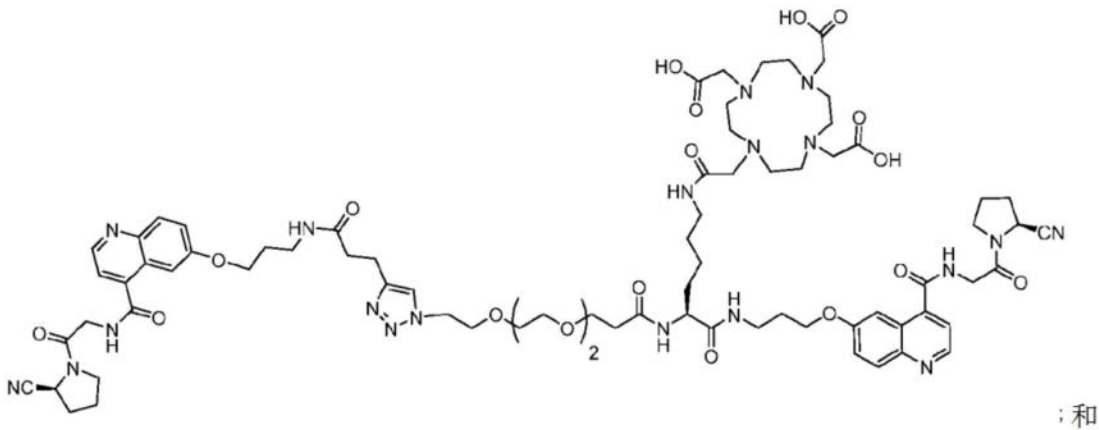


其中M选自由以下组成的组：⁶⁸Ga、²²⁵Ac、¹⁷⁷Lu和⁶⁴Cu。

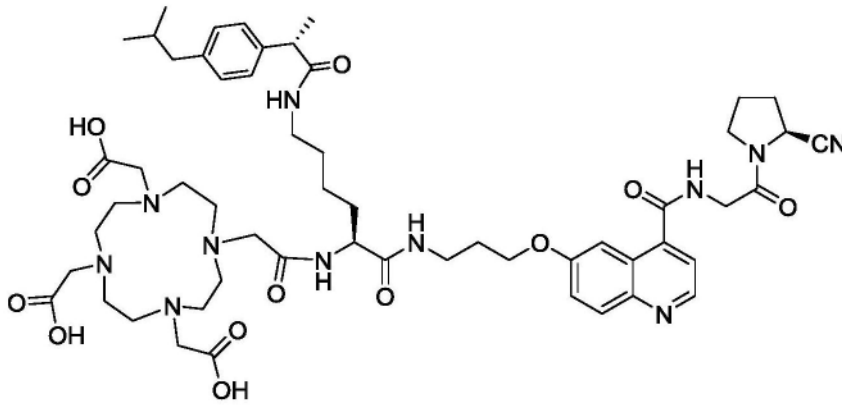
39. 根据权利要求10所述的化合物,其中A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



40. 根据权利要求39所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:



41. 根据权利要求11所述的化合物,其中所述化合物是:



42. 一种药物组合物, 包含根据权利要求1-41或权利要求51-91中任一项所述的化合物。

43. 根据权利要求42所述的组合物, 还包含药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或辅料中的一种或更多种。

44. 一种用于对与成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱进行成像的方法, 所述方法包括施用根据权利要求1-41或51-91中任一项所述的化合物或其药物组合物, 其中所述式 (I-IV) 的化合物包含适合于光学成像、光声成像、PET成像或SPECT成像的光学或放射性标记的官能团; 以及获得图像。

45. 一种用于抑制成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的方法, 所述方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的根据权利要求1-41或权利要求51-91中任一项所述的化合物或其药物组合物。

46. 一种用于治疗成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱的方法, 所述方法包括向有相应治疗需要的受试者施用有效量的根据权利要求1-41或权利要求51-91中任一项所述的化合物或其药物组合物, 其中所述式 (I-IV) 的化合物包含适合于放射疗法的放射性标记的官能团。

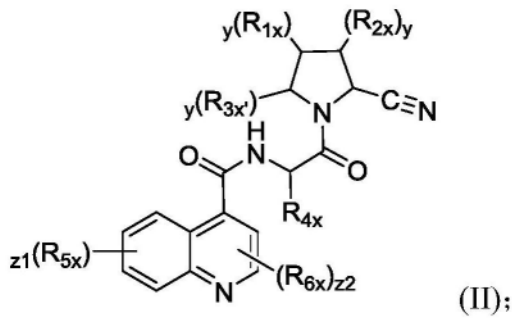
47. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述 (FAP- α) 相关的疾病或紊乱选自由以下组成的组: 增生性疾病; 以组织重塑和/或慢性炎症为特征的疾病; 涉及内分泌功能障碍的紊乱; 以及凝血障碍。

48. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述增生性疾病选自由以下组成的组: 乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、肾脏癌症、肺癌、黑素瘤、纤维肉瘤、骨和结缔组织肉瘤、肾细胞癌、巨细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌。

49. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱选自由以下组成的组: 前列腺癌、肾癌、头癌、颈癌、头颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、白血病/淋巴瘤、子宫癌、皮肤癌、内分泌癌、泌尿系统癌、胰腺癌、胃肠癌、卵巢癌、宫颈癌、腺瘤和肿瘤新生血管。

50. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱包括前列腺癌。

51. 一种式 (II) 的化合物:



其中每个 y 独立地是选自由0、1和2组成的组的整数；

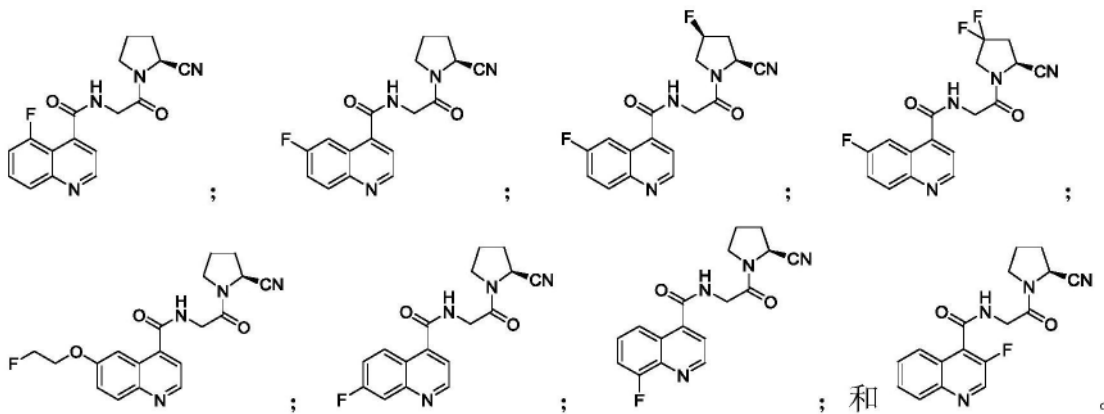
R_{1x} 、 R_{2x} 和 R_{3x} 各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基；

R_{4x} 选自由以下组成的组：H、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{q4}$ -芳基和羟基取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基，其中 $q4$ 是选自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数；

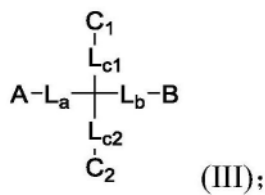
R_{5x} 和 R_{6x} 各自独立地是H、卤素或 $-O-(CH_2)_{z3}-X_a$ ，其中 $z1$ 是从0到4的整数， $z2$ 是从0到2的整数， $z3$ 是从1到6的整数，并且 X_a 是卤素，条件是 R_{5x} 和 R_{6x} 两者不能同时是H；

以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

52. 根据权利要求51所述的化合物，其中所述式(II)的化合物选自：



53. 一种式(III)的化合物：



其中：

A是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 的靶向部分；

B不存在或者是FAP- α 的靶向部分，其中A和B能够相同或不同；

C_1 能够不存在或存在，并且当存在时， C_1 是螯合基团；

C_2 是辅基；

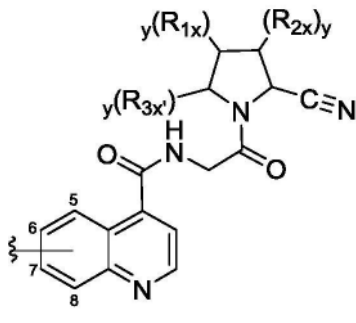
L_a 和 L_b 各自是能够彼此之间以及与A、B、 C_1 和 C_2 形成化学键的双官能化连接体；

L_{c1} 和 L_{c2} 各自独立地是能够彼此之间以及与A、B、 L_a 和 L_b 形成化学键的双官能化连接体；

其中如果 C_1 不存在，则 L_{c1} 也不存在，并且其中如果B不存在，则 L_b 也不存在；

以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

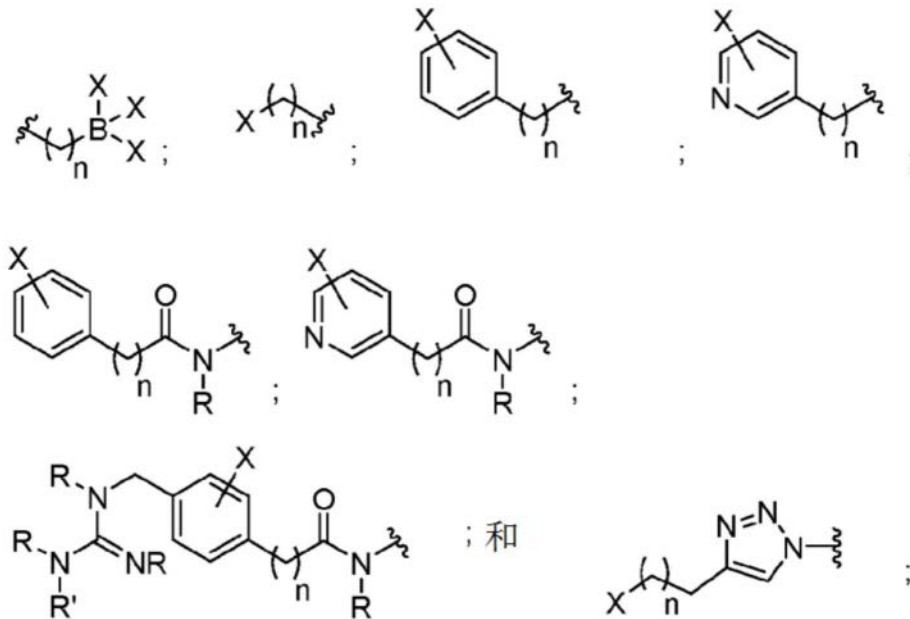
54. 根据权利要求53所述的化合物,其中A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者如果B存在,则A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



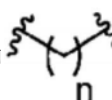
其中§——指示FAP- α 结合配体与所述连接体 L_a 和/或 L_b 的附接点,其中所述附接点能够通过其喹啉基环的碳原子5、6、7或8中的任何一个;以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

55. 根据权利要求53所述的化合物,其中 C_2 是辅基,所述辅基包含选自由 ^{18}F 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 组成的组的放射性同位素。

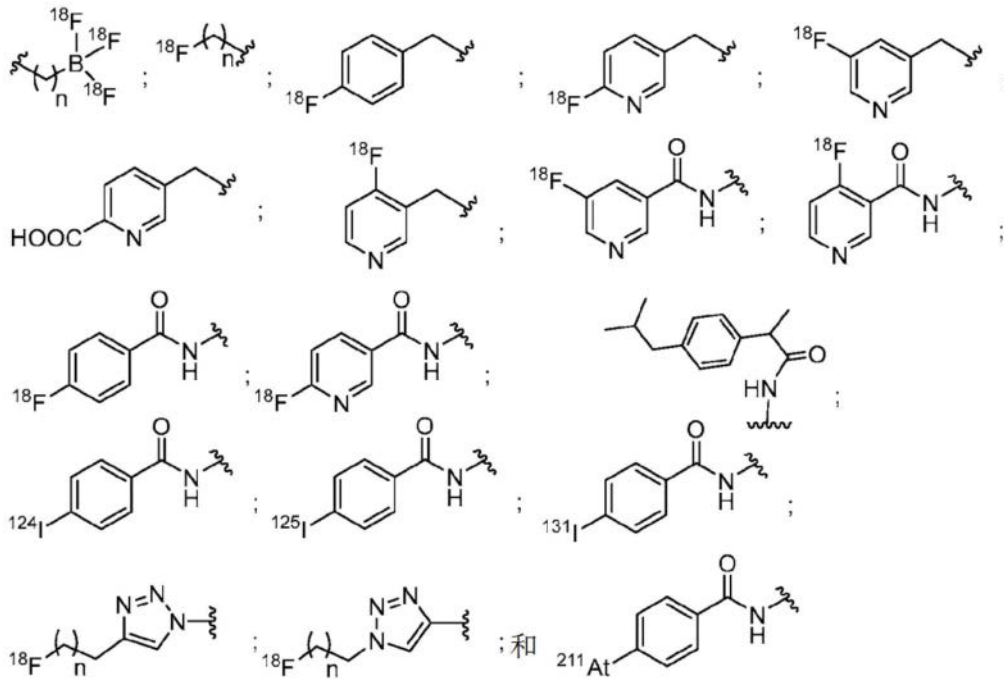
56. 根据权利要求53所述的化合物,其中所述辅基选自由以下组成的组:



其中每个X独立地选自直链或支链的 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{20}$,其中 R_{20} 是H或 C_1 - C_4 烷基,以及选自由 ^{18}F 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 组成的组的放射性同位素;每个R和R'是上文所定义的;并且每个n独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、

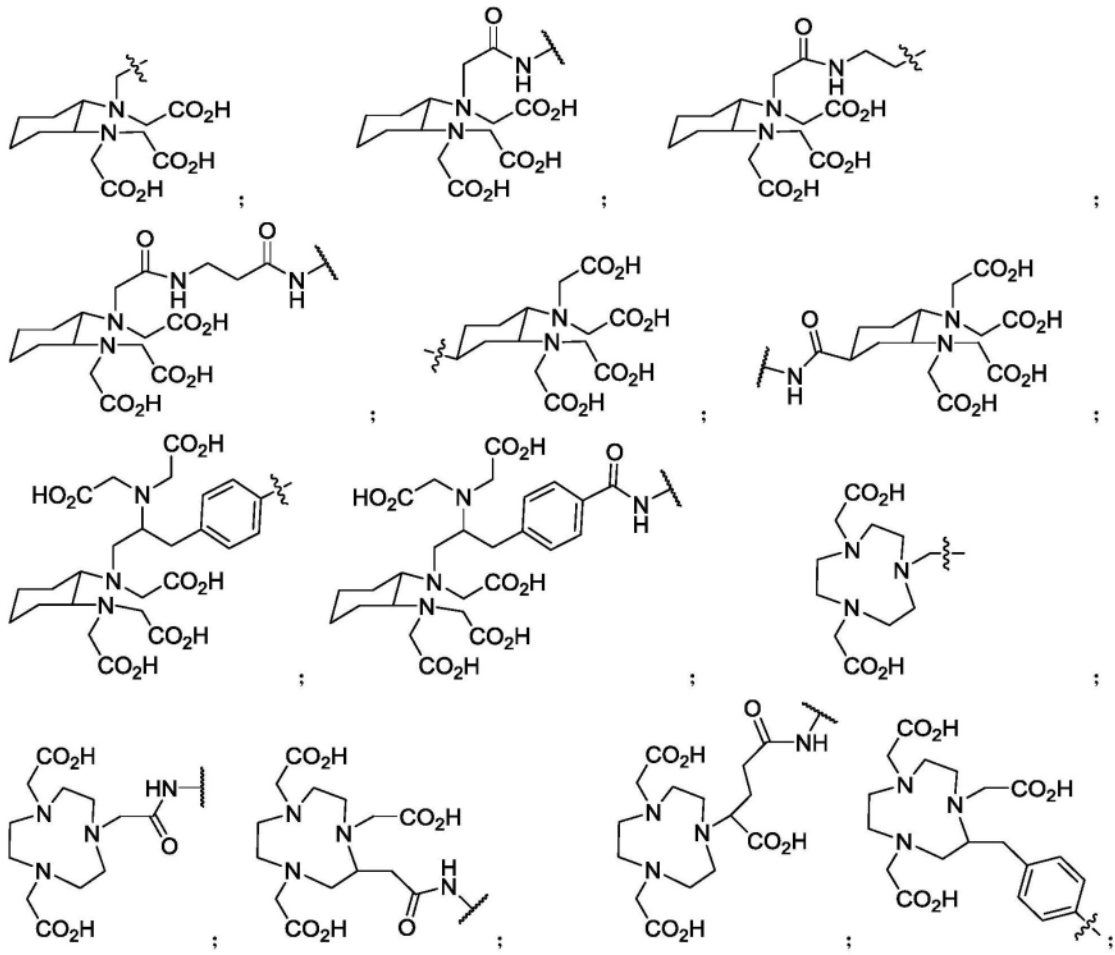
17、18、19和20组成的组的整数,其中亚烷基链中的每个碳能够被 C_1 - C_4 烷基取代。

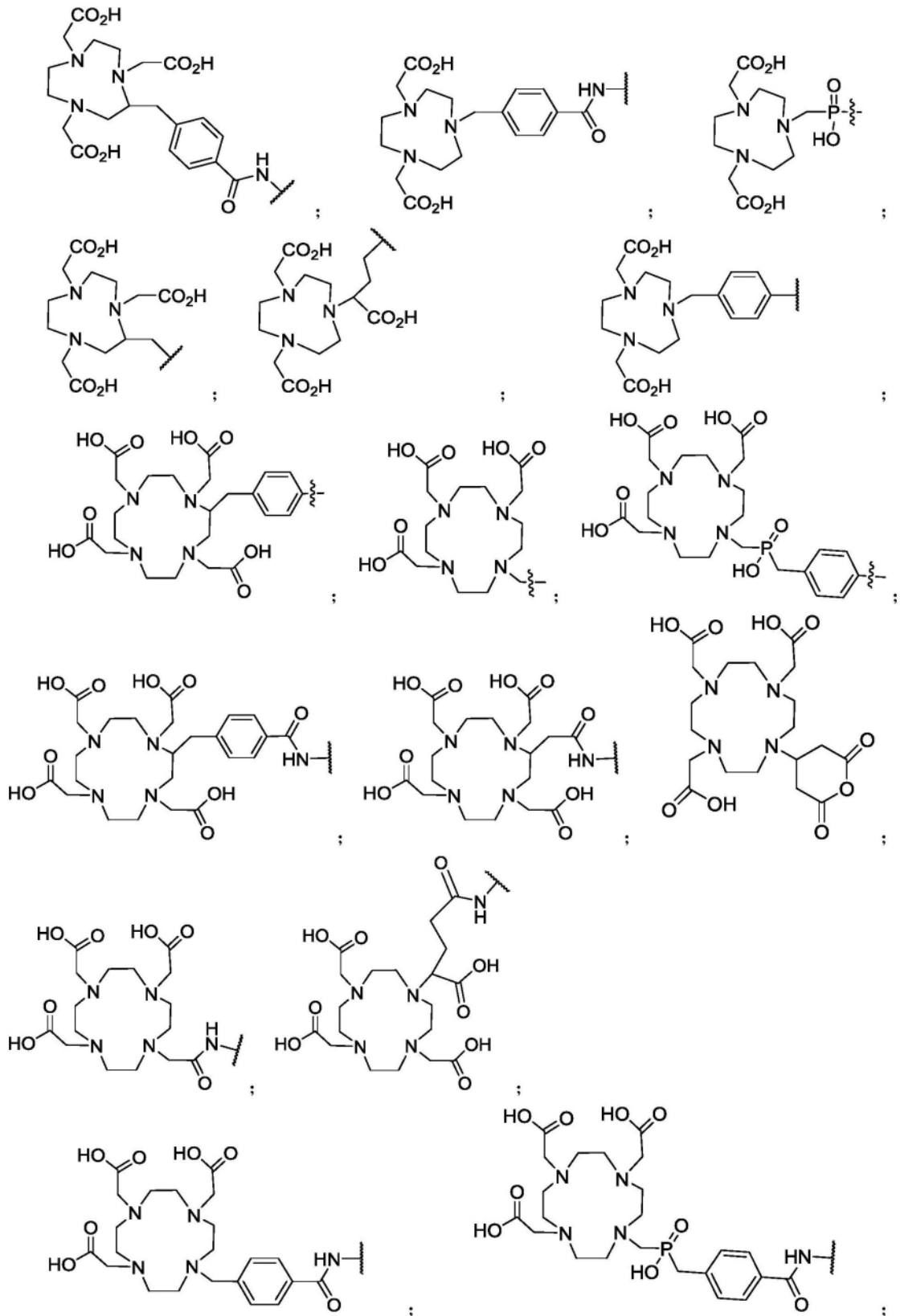
57. 根据权利要求56所述的化合物,其中所述辅基选自由以下组成的组:

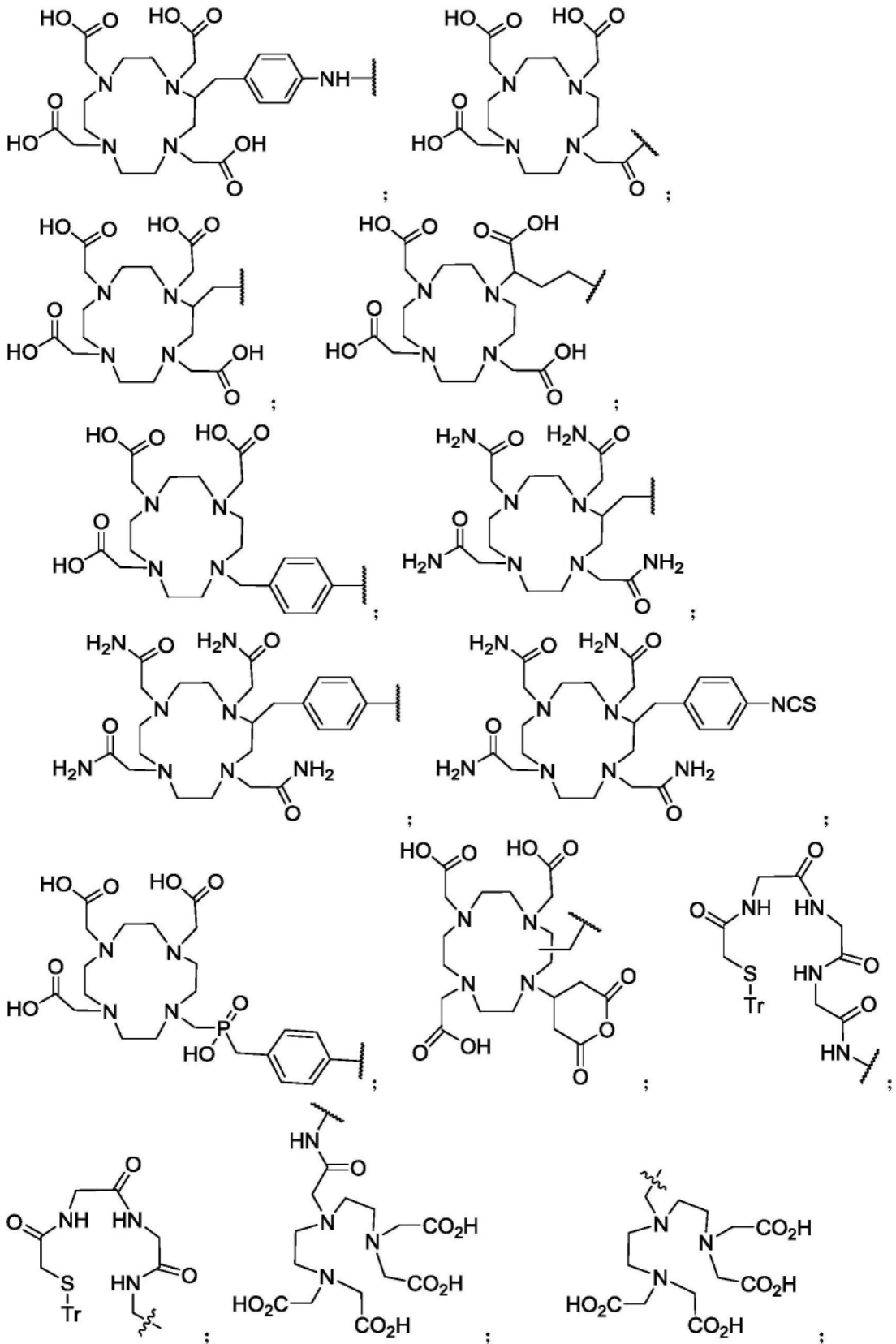


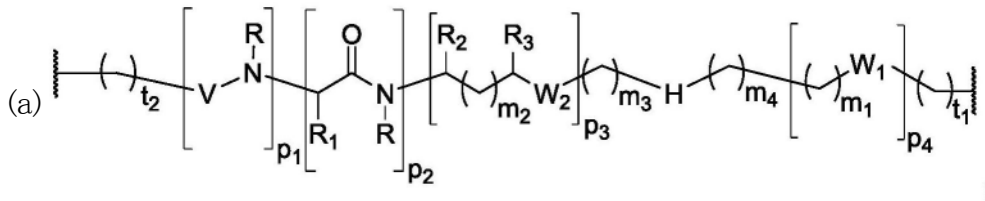
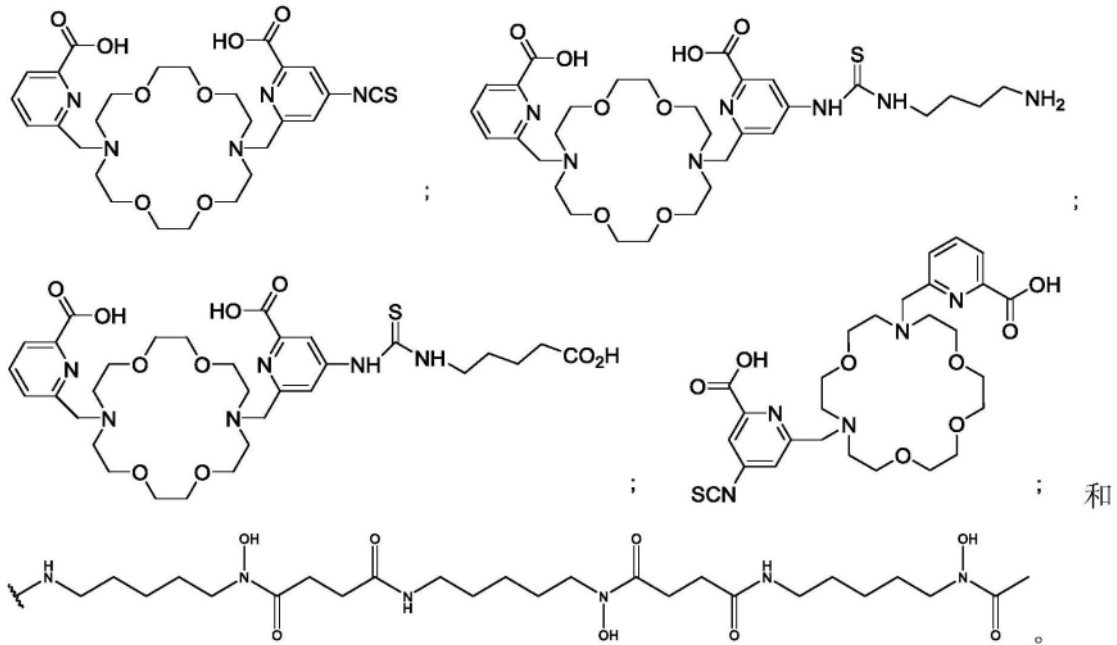
58. 根据权利要求53所述的化合物,其中 C_1 包括螯合剂,所述螯合剂选自由以下组成的组:DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-D02A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA(2-[(羧甲基)][5-(4-硝基苄基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基)氨基]乙酸)、TCMC(2-(4-异硫氰基苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰基苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH₂-Bn-氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A(1,8-N,N'-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷甲酸))、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸))、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯);NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)、NOTAGA((1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸)、DFO(去铁胺)、NETA({4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N''-三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷)、Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环(6,6,6)二十烷-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar(1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和BaBaSar。

59. 根据权利要求53所述的化合物,其中 C_1 是螯合剂,所述螯合剂选自由以下组成的组:









其中:

p₁、p₂、p₃和p₄能够处于任何顺序;

t₁和t₂各自是选自自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

p₁、p₃和p₄各自独立地是0或1;

p₂是选自自由0、1、2和3组成的组的整数,并且当p₂是2或3时,每个R₁相同或不同;

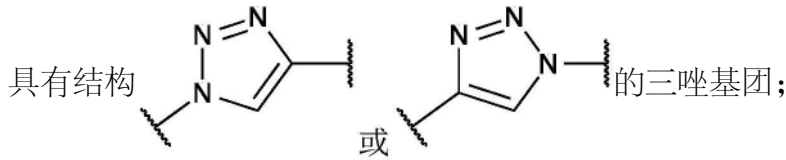
m₁、m₂、m₃和m₄各自是独立地选自自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

W₁选自自由以下组成的组:键、-S-、-C(=O)-、-C(=O)-NR-和-NR-C(=O)-;

W₂选自自由以下组成的组:键、-S-、-CH₂-C(=O)-NR-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-NR'C(=O)-、-NR-、-NRC(=S)NR'₂-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NR-C(=O)-、-C(=O)O-、-(O-CH₂-CH₂)_q-和-(CH₂-CH₂-O)_q,其中q选自自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

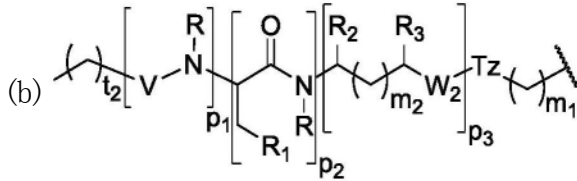
每个R或R'独立地是H、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、杂环烷基、被取代的杂环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基和-OR₄,其中R₄选自自由以下组成的组:H、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、杂环烷基和被取代的杂环烷基,其中q是按照紧接的上文所定义的;

H能够存在或不存在,并且当存在时,H选自含氮亚杂烷基链、环状或双环杂烷基基团和



每个R₁独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂芳基、-(CH₂)_q-C₃-C₁₂芳基、-C₄-C₁₆烷基芳基或-(CH₂)_q-C₄-C₁₆烷基芳基；R₂和R₃各自独立地是H、-(CH₂)_q-C₃-C₁₂芳基和-CO₂R₅，其中R₅选自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂芳基和C₄-C₁₆烷基芳基组成的组，其中R₂和R₃能够相同或不同，其中q选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组；

V选自由以下组成的组：-C(O)-、-C(S)-、-NRC(O)-、-NRC(S)-和-OC(O)-；



其中p₁、p₂、p₃、m₁、m₂、Tz、W₂、R、R₁、R₂、R₃和V是按照上文所定义的；

(c) -L₁-、-L₂-L₃-或-L₁-L₂-L₃-，其中：

L₁是-NR-(CH₂)_q-[O-CH₂-CH₂-O]_q-C(=O)-；

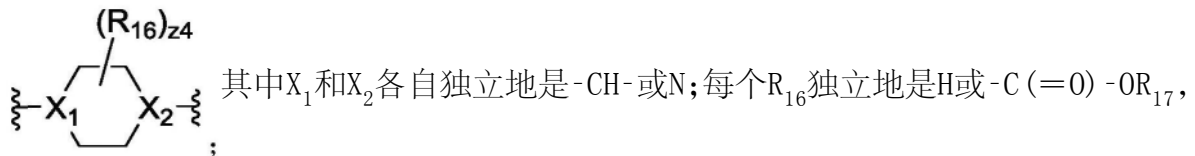
L₂是-NR-(CH₂)_q-C(COOR₅)-NR-；并且

L₃是-(O=C)-(CH₂)_q-C(=O)-；

其中每个q独立地是选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数；并且R和R₅是按照上文所定义的；以及

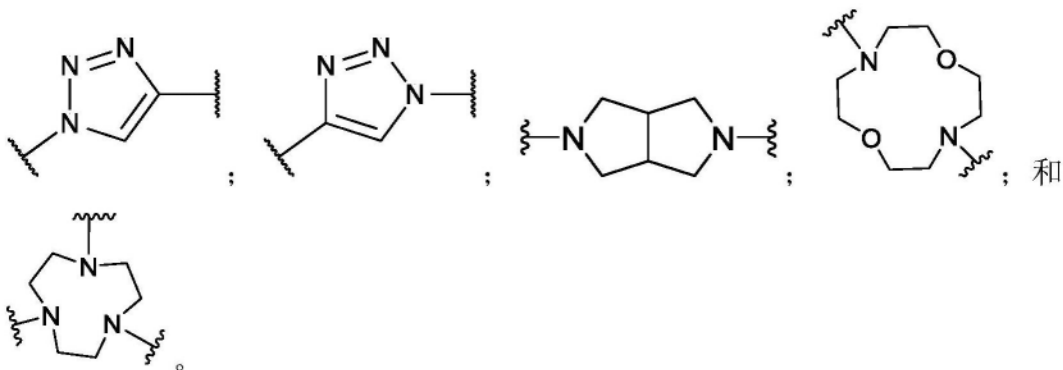
(d) -(CR₆H)_q-(CH₂)_q-C(=O)-NR-(CH₂)_q-O-或-NR-(CH₂)_q-O-；其中每个q和R是上文所定义的；并且R₆是H或-COOR₅。

63. 根据权利要求62所述的化合物，其中H选自：



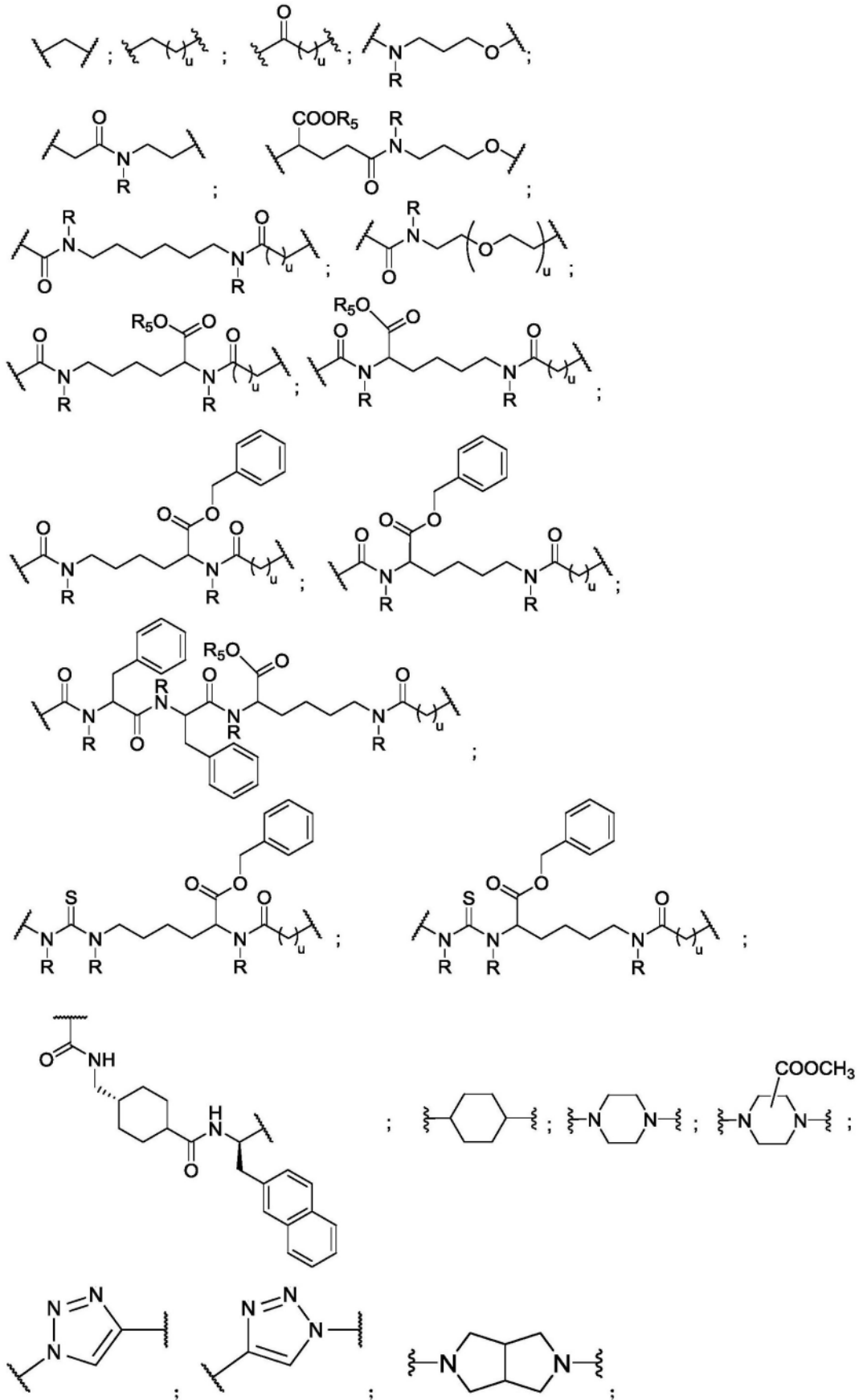
其中R₁₇是C₁-C₄烷基；

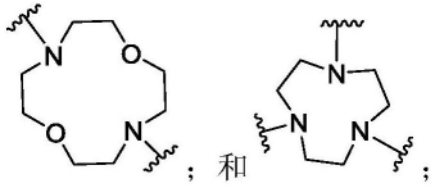
-N(R₁₈)-(CH₂)_{z5}-N(R₁₉)-；其中R₁₈和R₁₉各自独立地是H或C₁-C₄烷基，并且z5是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数；



64. 根据权利要求62所述的化合物，其中L_a、L_b、L_{c1}和L_{c2}中的一个或更多个包括一个或

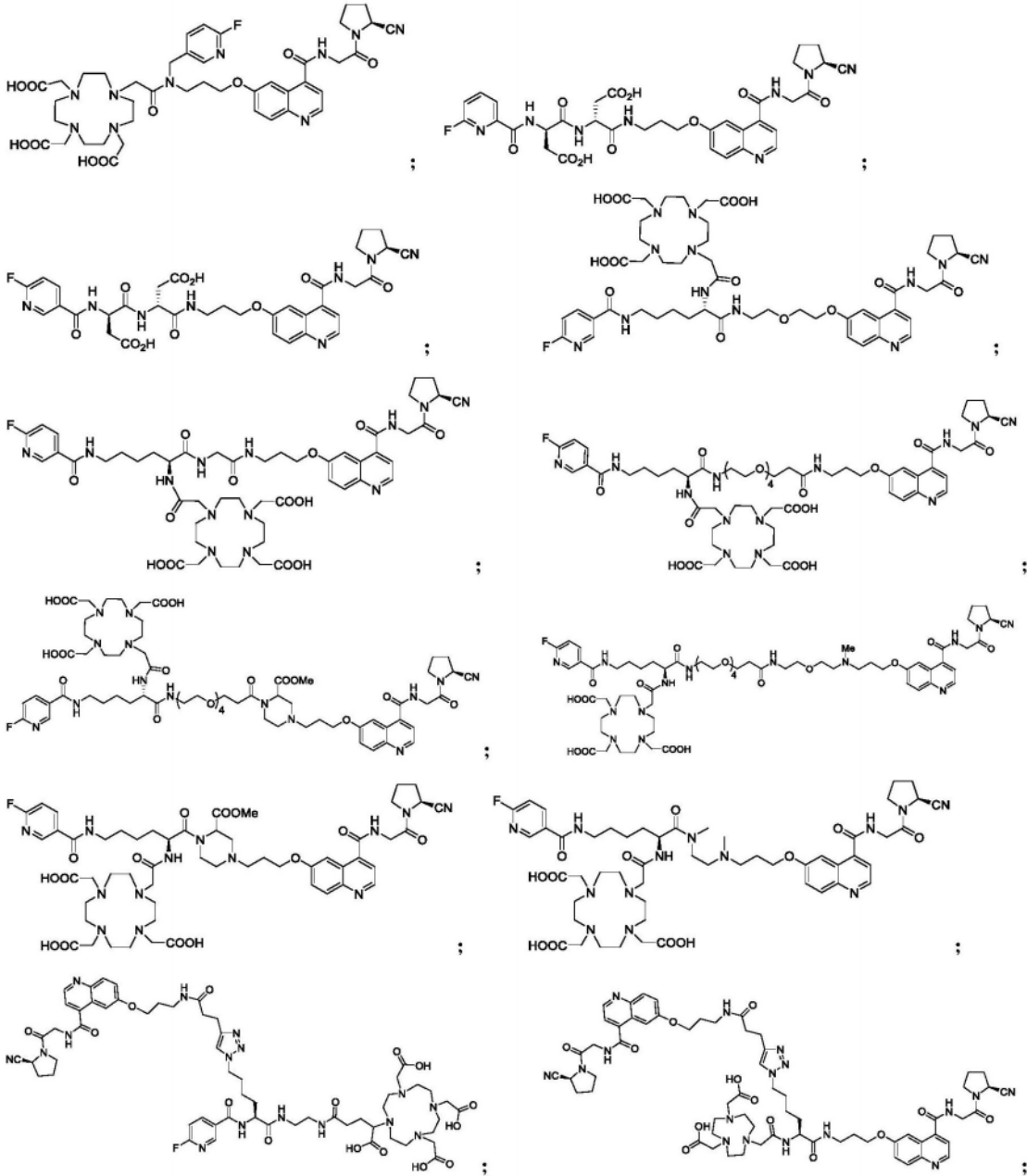
更多个选自以下的单元：

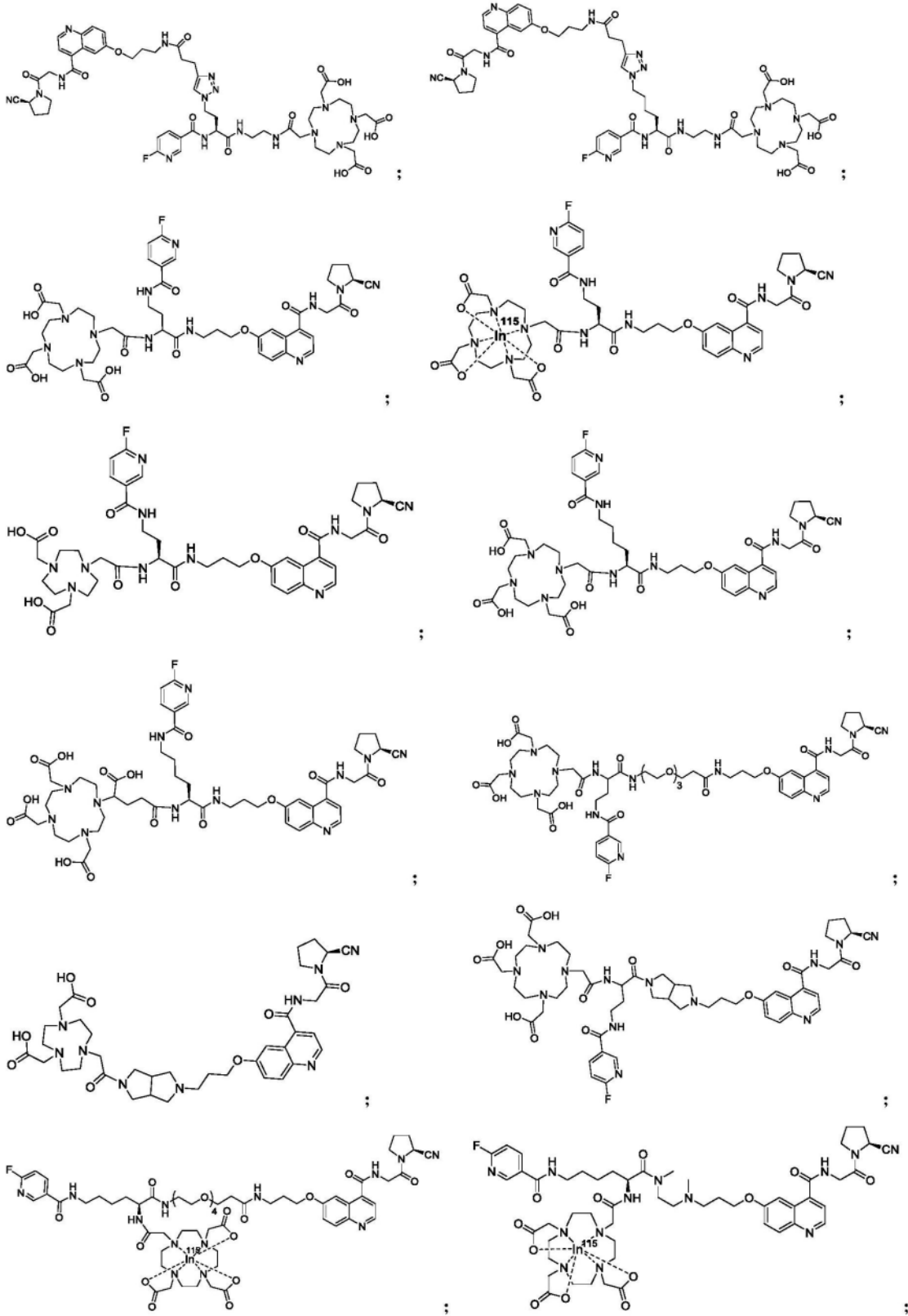


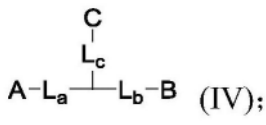
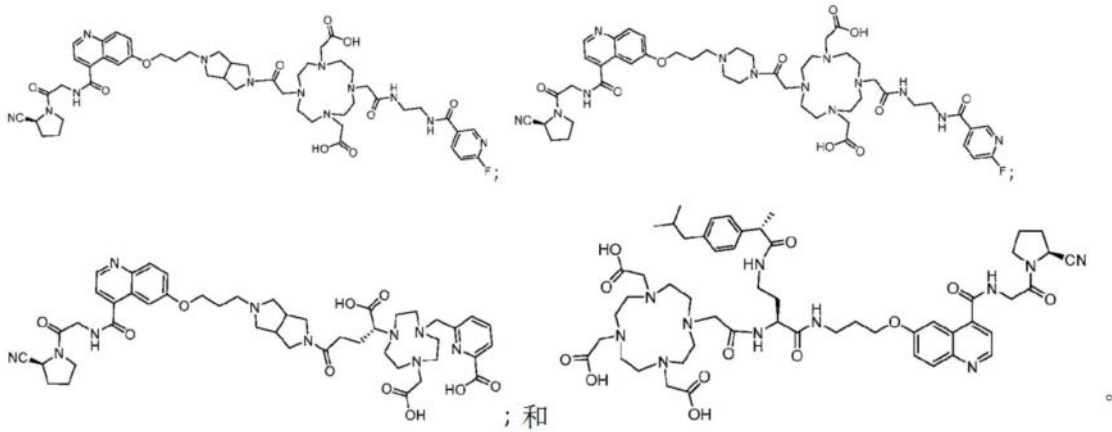
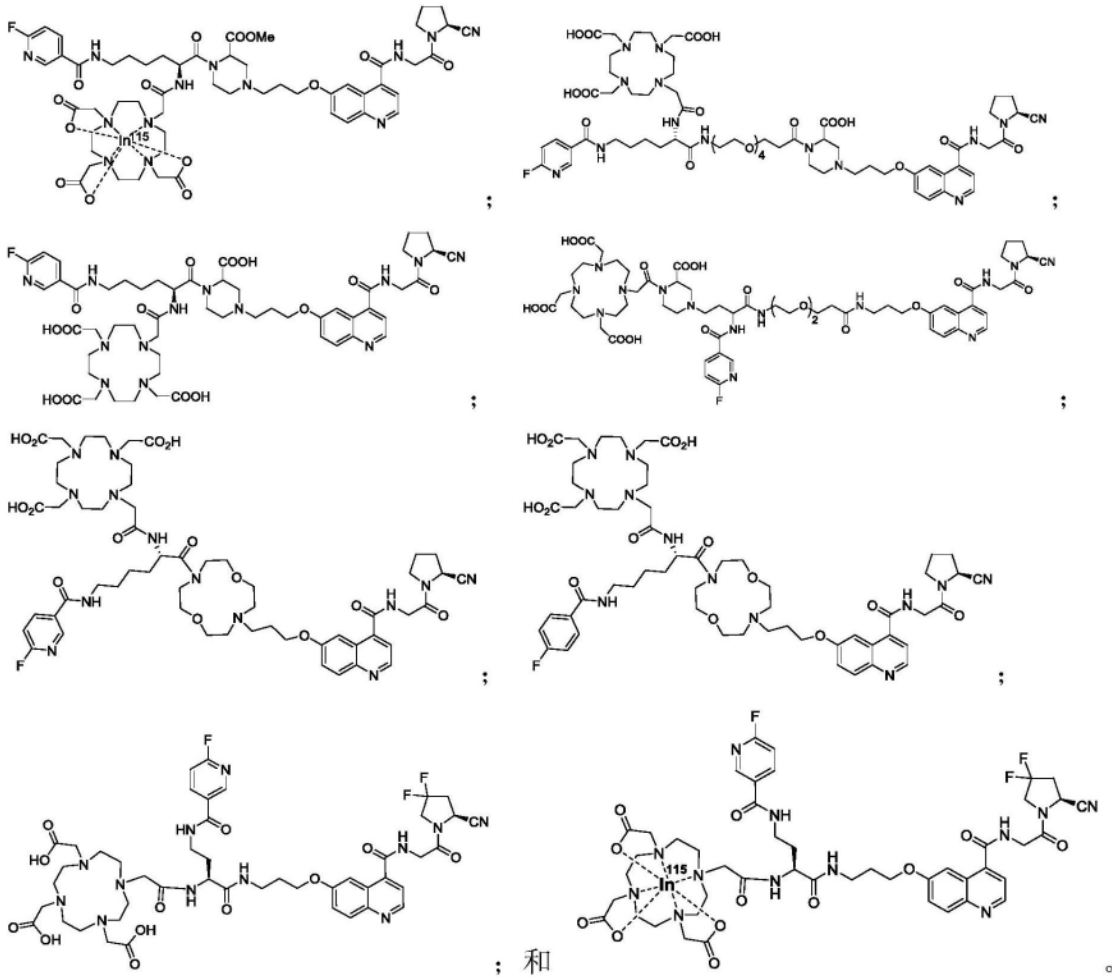


其中u是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数；并且R和R₅是按照上文所定义的。

65. 根据权利要求53所述的化合物，其中所述式(III)的化合物选自：





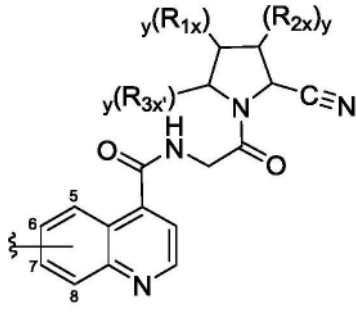


其中:
 A是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 的靶向部分;
 B是前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的靶向部分;

C是适合于光学成像、光声成像、正电子发射断层扫描 (PET) 成像、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像或放射疗法的任何光学或放射性标记的官能团; 并且

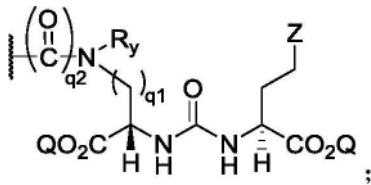
L_a 、 L_b 和 L_c 各自是能够彼此之间以及分别与A、B和C形成化学键的双官能化连接体; 以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

69. 根据权利要求68所述的化合物, 其中A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



其中 \S ——指示FAP- α 结合配体与所述连接体 L_a 和/或 L_b 的附接点, 其中所述附接点能够通过其喹啉基环的碳原子5、6、7或8中的任何一个; 以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

70. 根据权利要求68所述的化合物, 其中B是具有以下结构的PSMA的靶向部分:



其中:

Z是四唑或 CO_2Q ;

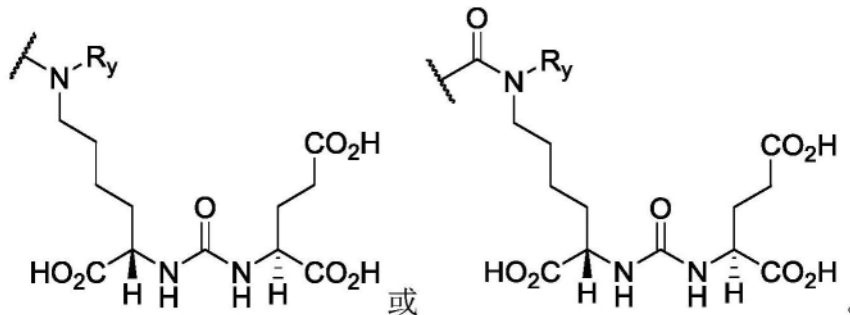
Q是H或保护基团;

q_1 是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;

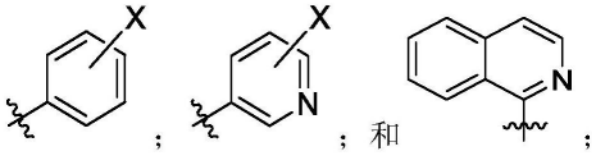
q_2 是选自由0或1的整数; 并且

R_y 独立地是H或 $-(CH_2)_{q_3}-R_{y1}$, 其中 q_3 是选自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数, 并且 R_{y1} 选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组。

71. 根据权利要求70所述的化合物, 其中B是具有以下结构的PSMA靶向部分:



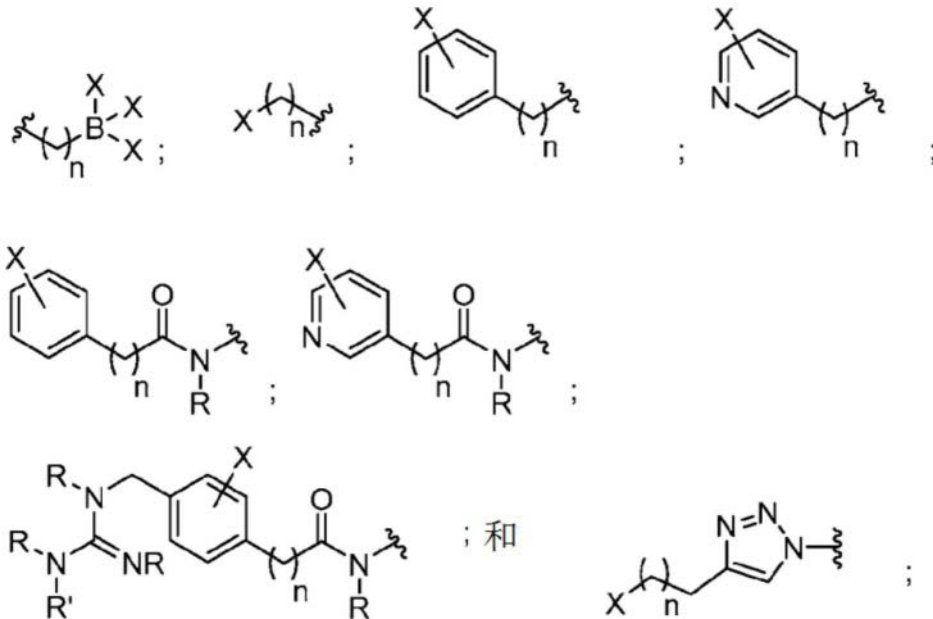
72. 根据权利要求71所述的化合物, 其中 R_{y1} 选自由以下组成的组:



其中X独立地选自由以下组成的组: Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、^{80m}Br、⁸²Br、I、¹²⁴I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、At和²¹¹At。

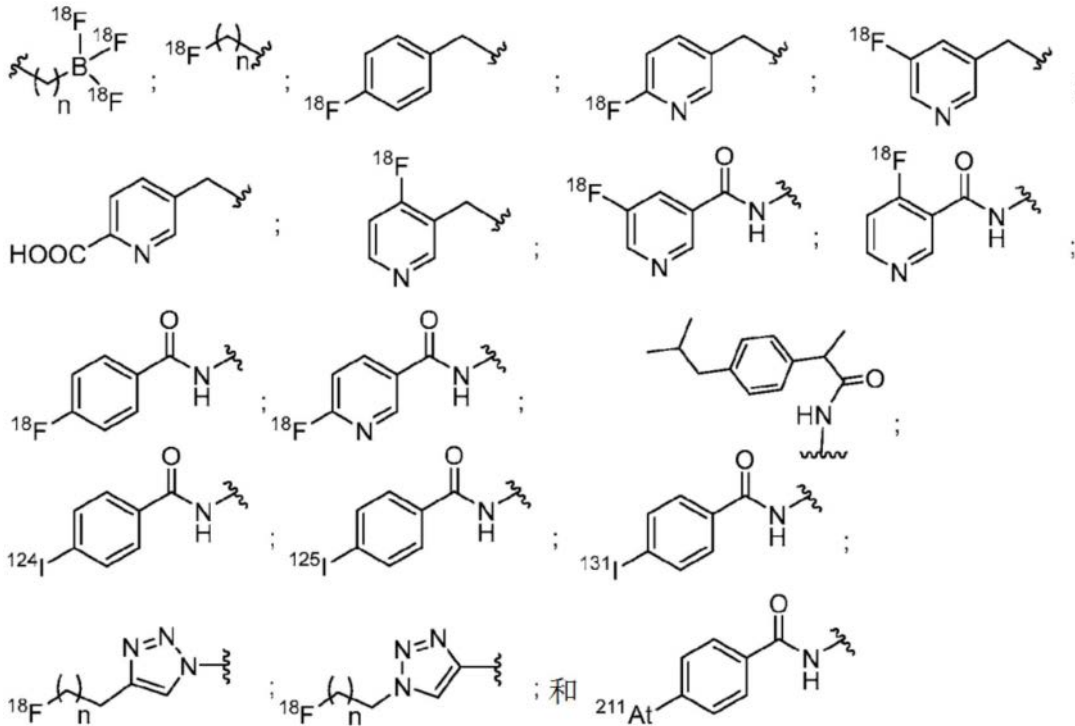
73. 根据权利要求68所述的化合物, 其中C是放射性标记的辅基, 所述放射性标记的辅基包含选自由¹⁸F、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I和²¹¹At组成的组的放射性同位素。

74. 根据权利要求73所述的化合物, 其中所述放射性标记的辅基选自由以下组成的组:



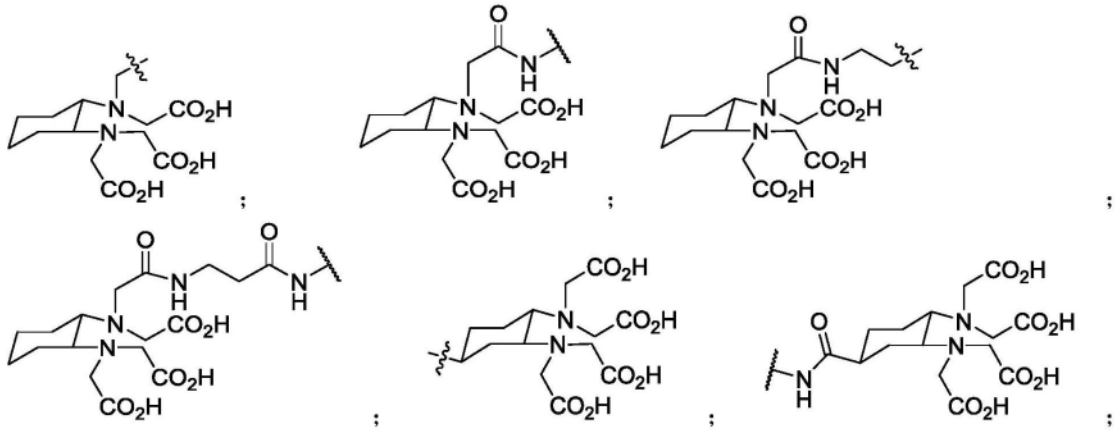
其中每个X独立地是选自由¹⁸F、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I和²¹¹At组成的组的放射性同位素; 每个R和R' 是上文所定义的; 并且每个n独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20组成的组的整数。

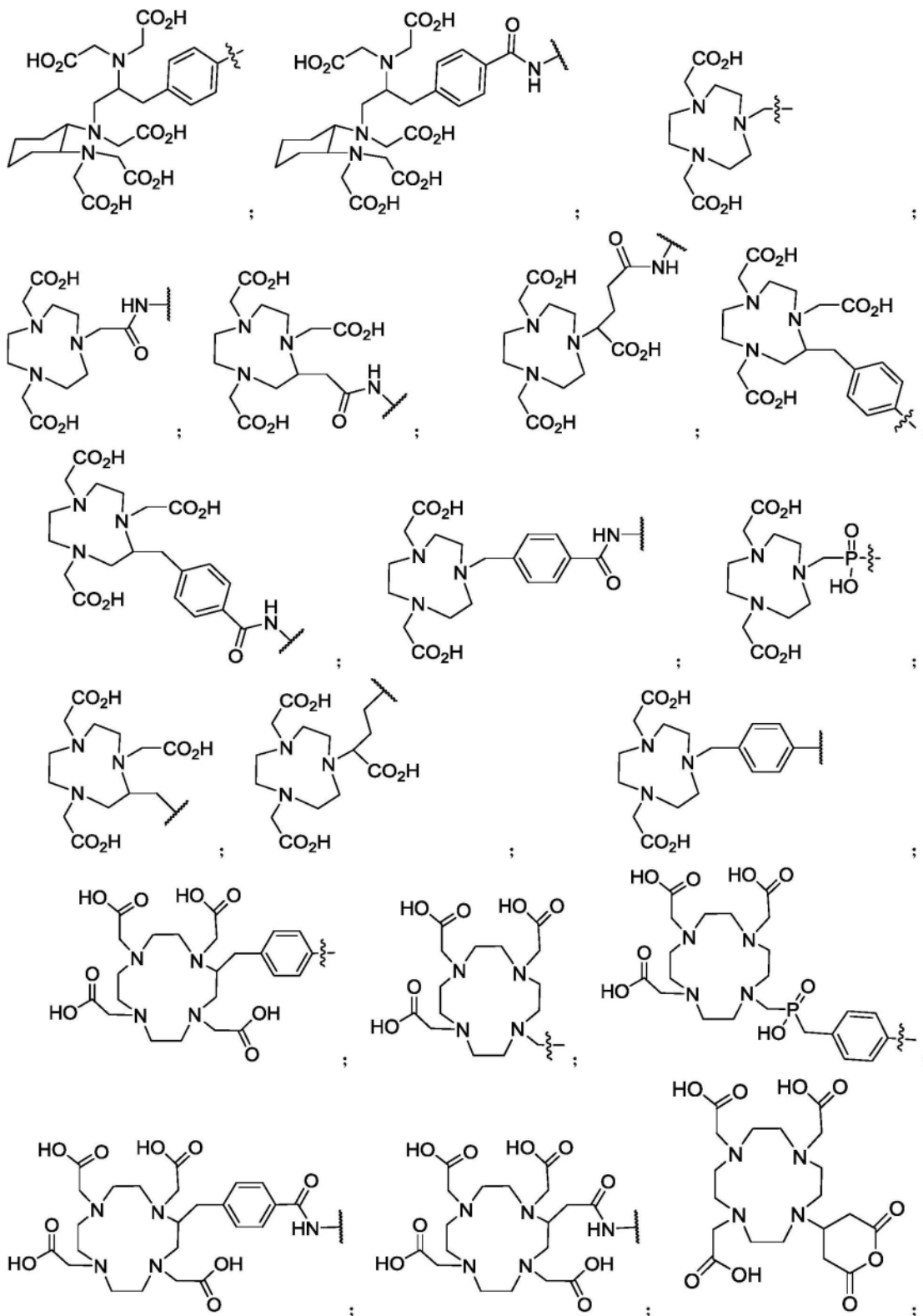
75. 根据权利要求74所述的化合物, 其中所述放射性标记的辅基选自由以下组成的组:

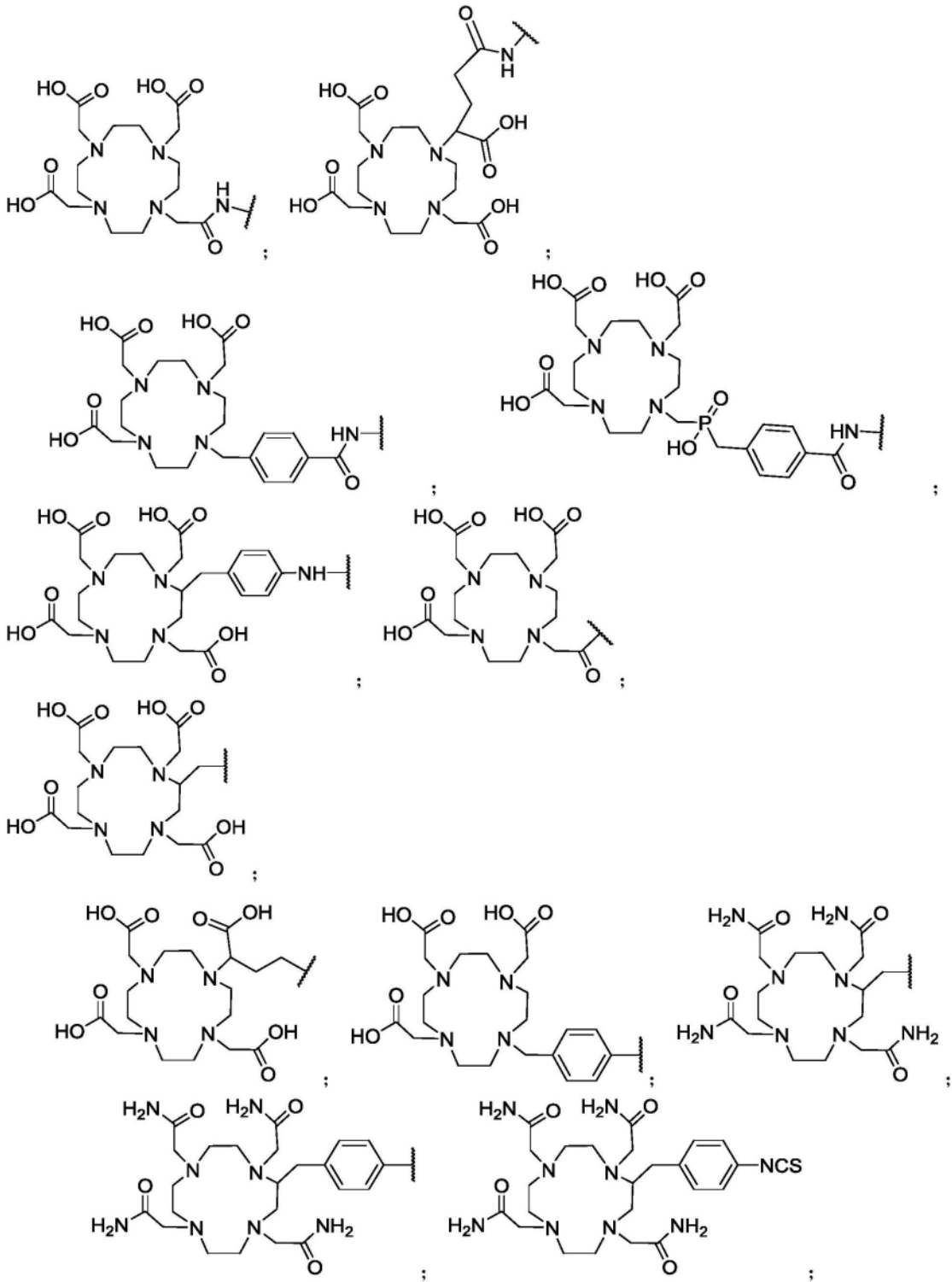


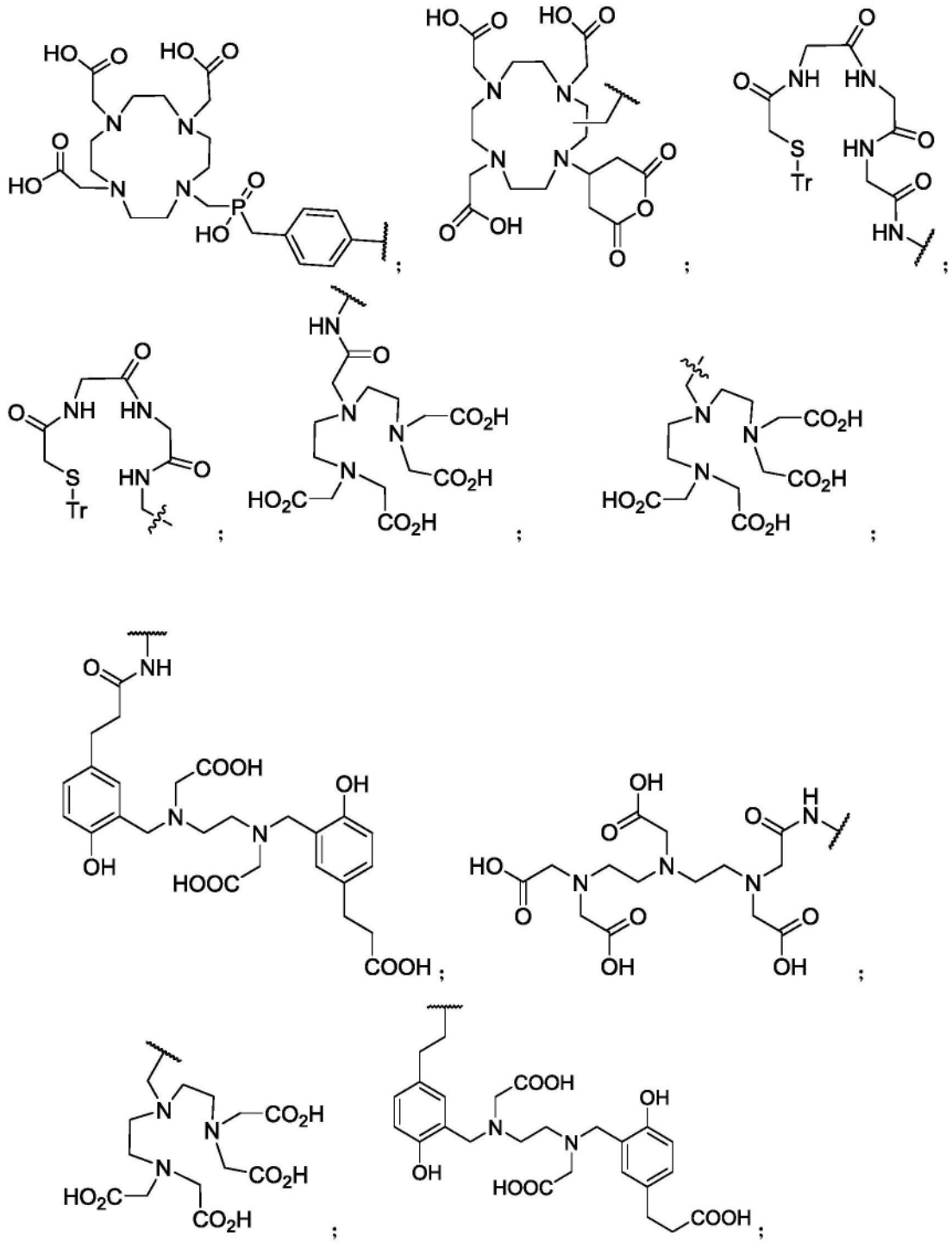
76. 根据权利要求68所述的化合物,其中C包括螯合剂,所述螯合剂选自由以下组成的组:DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA(2-[羧甲基][5-(4-硝基苄基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基)氨基]乙酸)、TCMC(2-(4-异硫氰基苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-DO3A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰基苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH₂-Bn-氧代-DO3A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A(1,8-N,N'-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷甲酸))、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸))、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯);NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)、NOTAGA((1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸)、DFO(去铁胺)、NETA({4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N''-三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷)、Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环(6,6,6)二十烷-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar(1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和BaBaSar。

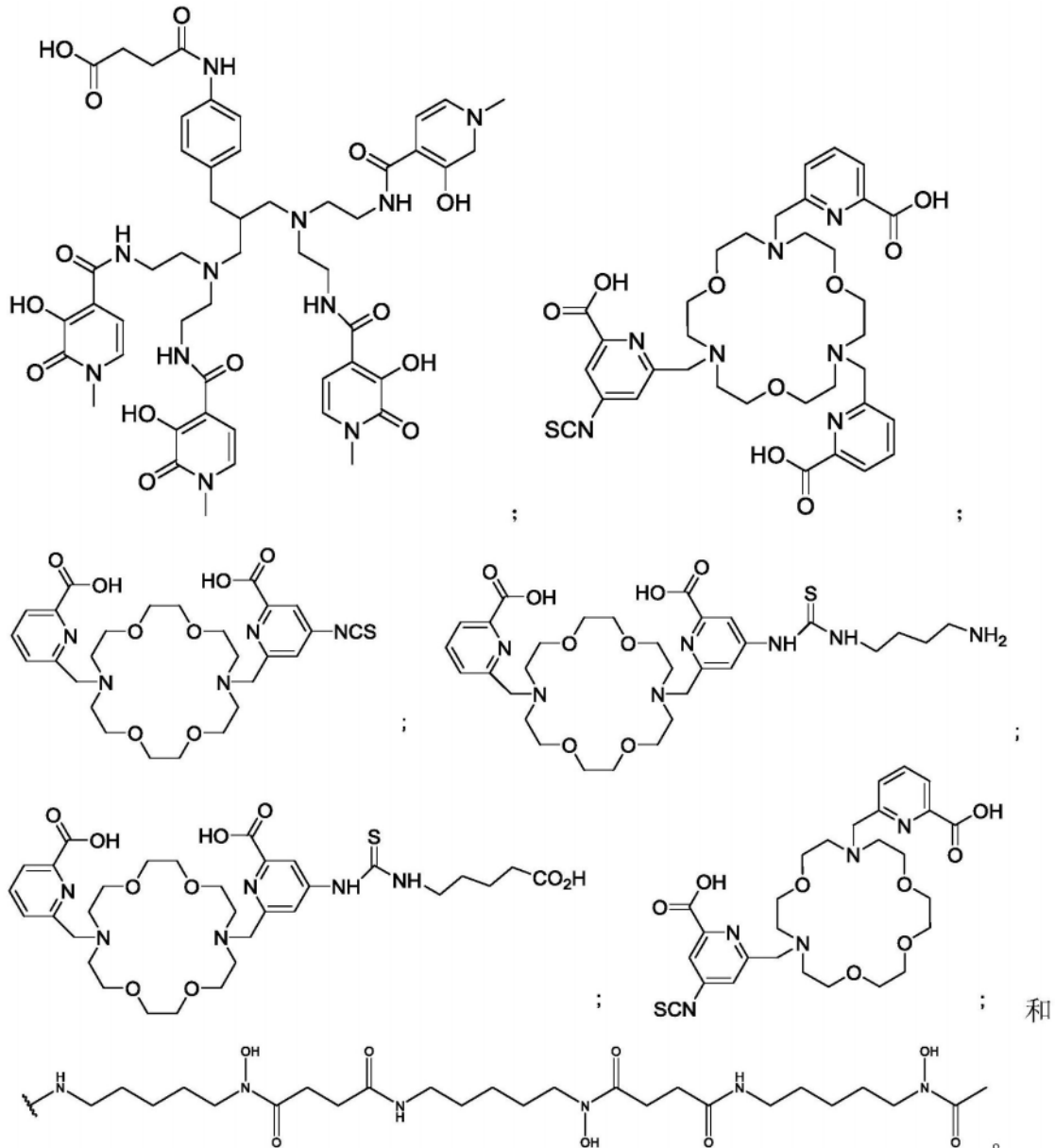
77. 根据权利要求68所述的化合物,其中C1是螯合剂,所述螯合剂选自由以下组成的组:











78. 根据权利要求68所述的化合物,其中所述螯合剂还包括放射性金属。

79. 根据权利要求78所述的化合物,其中所述放射性金属选自由以下组成的组: ^{60}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{149}Tb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{115}In 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Zr 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{67}Ga 、 ^{47}Sc 、 ^{166}Ho 、 ^{43}Sc 、 ^{223}Ra 、 $^{226/227}\text{Th}$ 、 $\text{Al-}^{18}\text{F}$ 和 $\text{Sc-}^{18}\text{F}$ 。

80. 根据权利要求68所述的化合物,其中C包括光学染料。

81. 根据权利要求80所述的化合物,其中所述光学染料包括荧光染料。

82. 根据权利要求81所述的化合物,其中所述荧光染料包括在近红外光谱区域中发射的荧光染料。

83. 根据权利要求81所述的化合物,其中所述荧光染料选自由以下组成的组:多次甲基染料、香豆素染料、咕吨染料和硼-二吡咯亚甲基(BODIPY)染料。

84. 根据权利要求83所述的化合物,其中所述多次甲基染料选自由以下组成的组:碳菁染料、吡啶碳菁染料、氧杂碳菁染料、硫杂碳菁染料和吩菁染料。

85. 根据权利要求83所述的化合物,其中所述咕吨染料选自由荧光素染料和香豆素染

料组成的组。

86. 根据权利要求83所述的化合物,其中所述荧光染料选自由以下组成的组:

BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TR、BODIPY TMR、BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650和BODIPY 650/665;

Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7和Cy7.5;

VivoTag-645、VivoTag-680、VivoTag-S680、VivoTag-S750、VivoTag-800;

Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750和AlexaFluor790;

Dy677、Dy676、Dy682、Dy752、Dy780;

DyLight 350、DyLight 405、DyLight 488、DyLight 547、DyLight 550、DyLight 594、DyLight 633、DyLight 647、DyLight 650、DyLight 680、DyLight 755和DyLight 800;

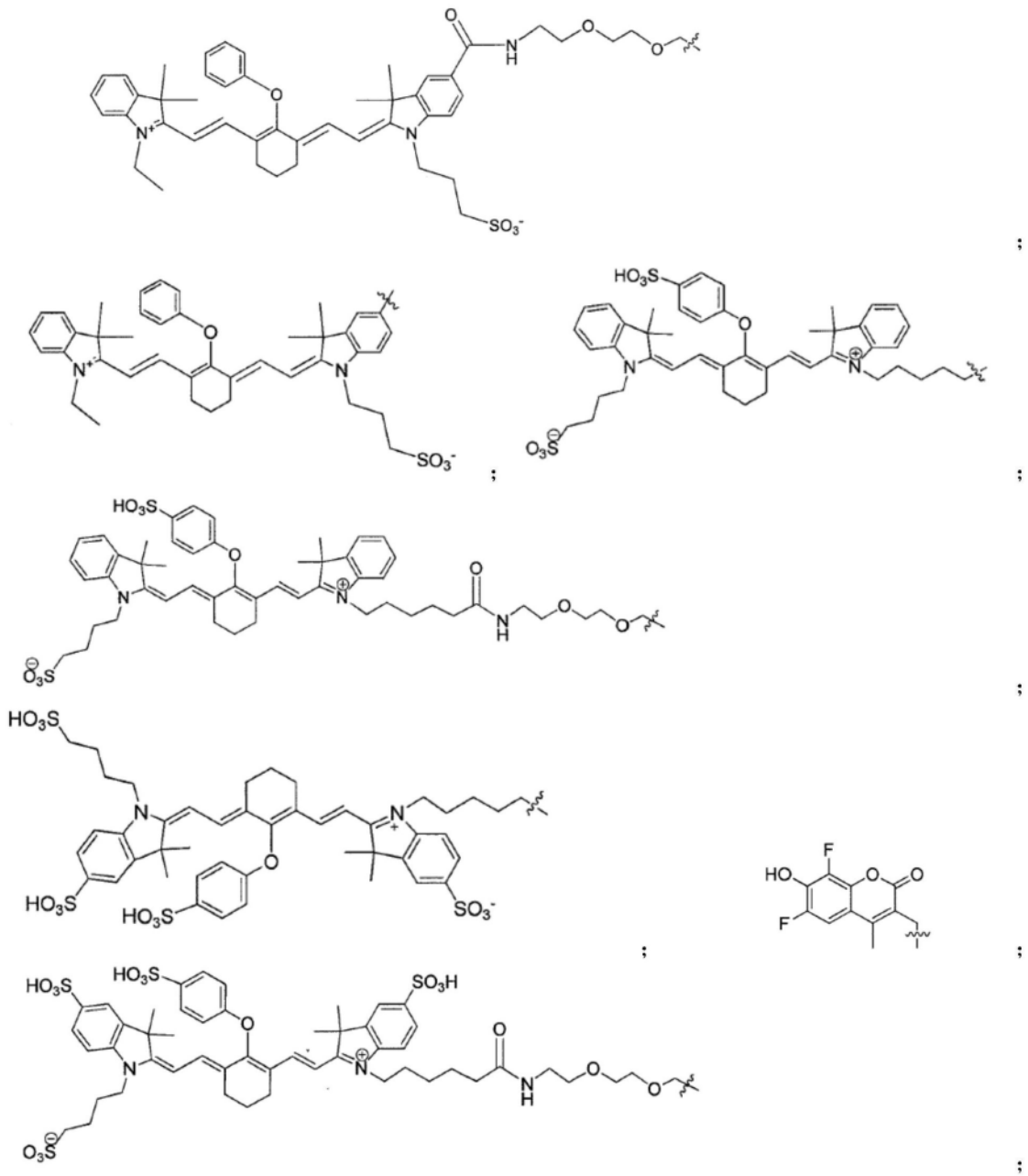
HiLyte Fluor 405、HiLyte Fluor 488、HiLyte Fluor 532、HiLyte Fluor 555、HiLyteTM Fluor 594、HiLyte Fluor 647、HiLyte Fluor 680、HiLyte Fluor 750;

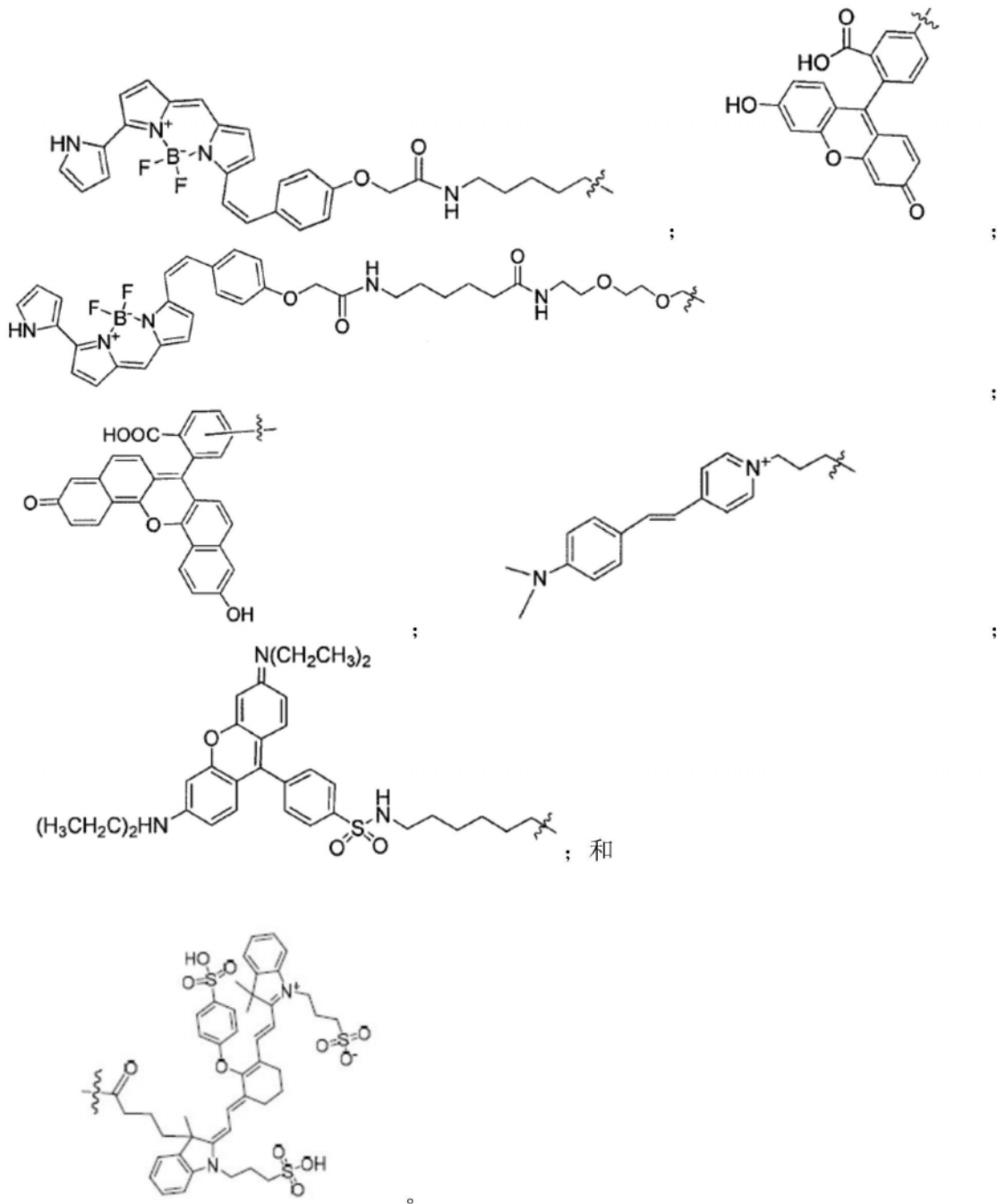
IR800(二甲基{4-[1,5,5-三(4-二甲基氨基苯基)-2,4-亚戊二烯基]-2,5-环己二烯-1-亚基}高氯酸铵),

IRDye 650、IRDye 680RD、IRDye 680LT、IRDye 700、IRDye 700DX、IRDye 750、IRDye800、IRDye 800CW、IRDye 800RS;以及

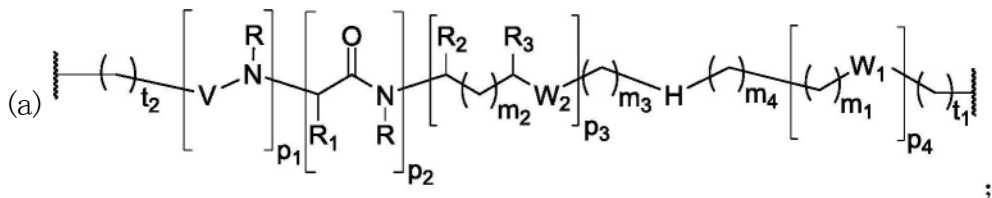
ADS1065A、ADS1075A、ADS775MI、ADS775MP、ADS775PI、ADS775PP、ADS780HO、ADS780WS、ADS785WS、ADS790WS、ADS795WS、ADS798SM、ADS800AT、ADS815EI、ADS830AT、ADS830WS、ADS832WS、ADS845MC和ADS920MC。

87. 根据权利要求80所述的化合物,其中所述光学染料选自由以下组成的组:





88. 根据权利要求68所述的化合物, 其中 L_a 、 L_b 和 L_c 各自单独地选自由(a)、(b)、(c)或(d)组成的组:



其中:

p_1 、 p_2 、 p_3 和 p_4 能够处于任何顺序;

t_1 和 t_2 各自是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

p_1 、 p_3 和 p_4 各自独立地是0或1;

p_2 是选自0、1、2和3组成的组的整数,并且当 p_2 是2或3时,每个 R_1 相同或不同;

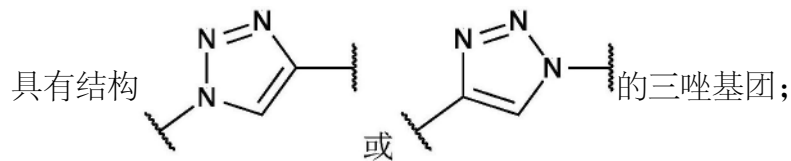
m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 各自是独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

W_1 选自自由以下组成的组:键、-S-、-C(=O)-、-C(=O)-NR-和-NR-C(=O)-;

W_2 选自自由以下组成的组:键、-S-、-CH₂-C(=O)-NR-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-NR'C(=O)NR-、-NRC(=S)NR'-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NR-C(=O)-、-C(=O)O-、-(O-CH₂-CH₂)_q-和-(CH₂-CH₂-O)_q,其中q选自自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

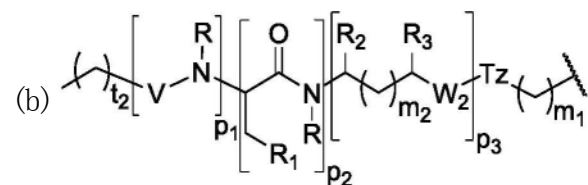
每个R或R'独立地是H、烃基、被取代的烃基、环烃基、被取代的环烃基、杂环烃基、被取代的杂环烃基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基和-OR₄,其中R₄选自自由以下组成的组:H、烃基、被取代的烃基、环烃基、被取代的环烃基、杂环烃基和被取代的杂环烃基,其中q是按照紧接的上文所定义的;

H能够存在或不存在,并且当存在时,H选自含氮亚杂烃基链、环状或双环杂烃基基团和



每个 R_1 独立地是H、C₁-C₆烃基、C₃-C₁₂芳基、-(CH₂)_q-C₃-C₁₂芳基、-C₄-C₁₆烃基芳基或-(CH₂)_q-C₄-C₁₆烃基芳基; R_2 和 R_3 各自独立地是H、-(CH₂)_q-C₃-C₁₂芳基和-CO₂R₅,其中R₅选自自由H、C₁-C₆烃基、C₃-C₁₂芳基和C₄-C₁₆烃基芳基组成的组,其中 R_2 和 R_3 能够相同或不同,其中q选自自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

V选自自由以下组成的组:-C(O)-、-C(S)-、-NRC(O)-、-NRC(S)-和-OC(O)-;



其中 p_1 、 p_2 、 p_3 、 m_1 、 m_2 、Tz、 W_2 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 和V是按照上文所定义的;

(c) -L₁-、-L₂-L₃-或-L₁-L₂-L₃-,其中:

L₁是-NR-(CH₂)_q-[O-CH₂-CH₂-O]_q-(CH₂)_q-C(=O)-;

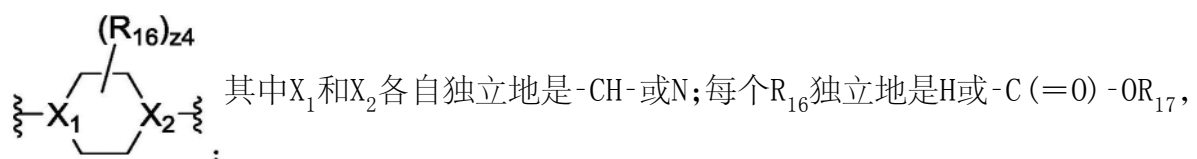
L₂是-NR-(CH₂)_q-C(COOR₅)-NR-;并且

L₃是-(O=C)-(CH₂)_q-C(=O)-;

其中每个q独立地是选自自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;并且R和R₅是按照上文所定义的;以及

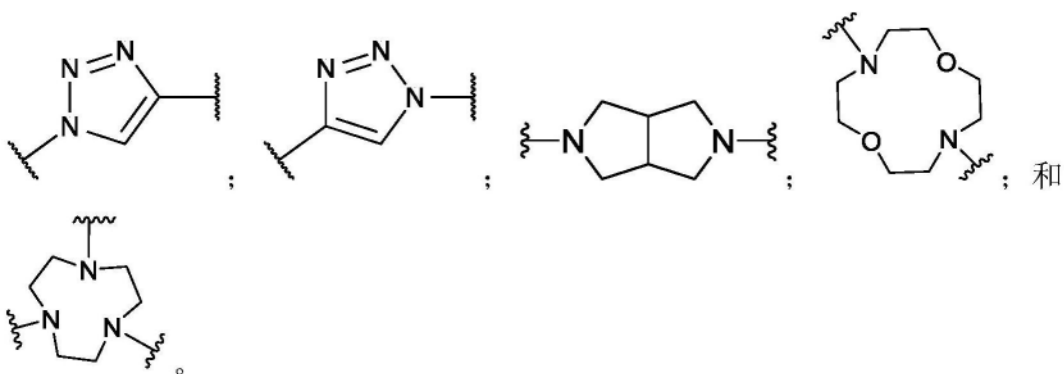
(d) -(CR₆H)_q-(CH₂)_q-C(=O)-NR-(CH₂)_q-O-或-NR-(CH₂)_q-O-;其中每个q和R是上文所定义的;并且R₆是H或-COOR₅。

89. 根据权利要求88所述的化合物,其中H选自:

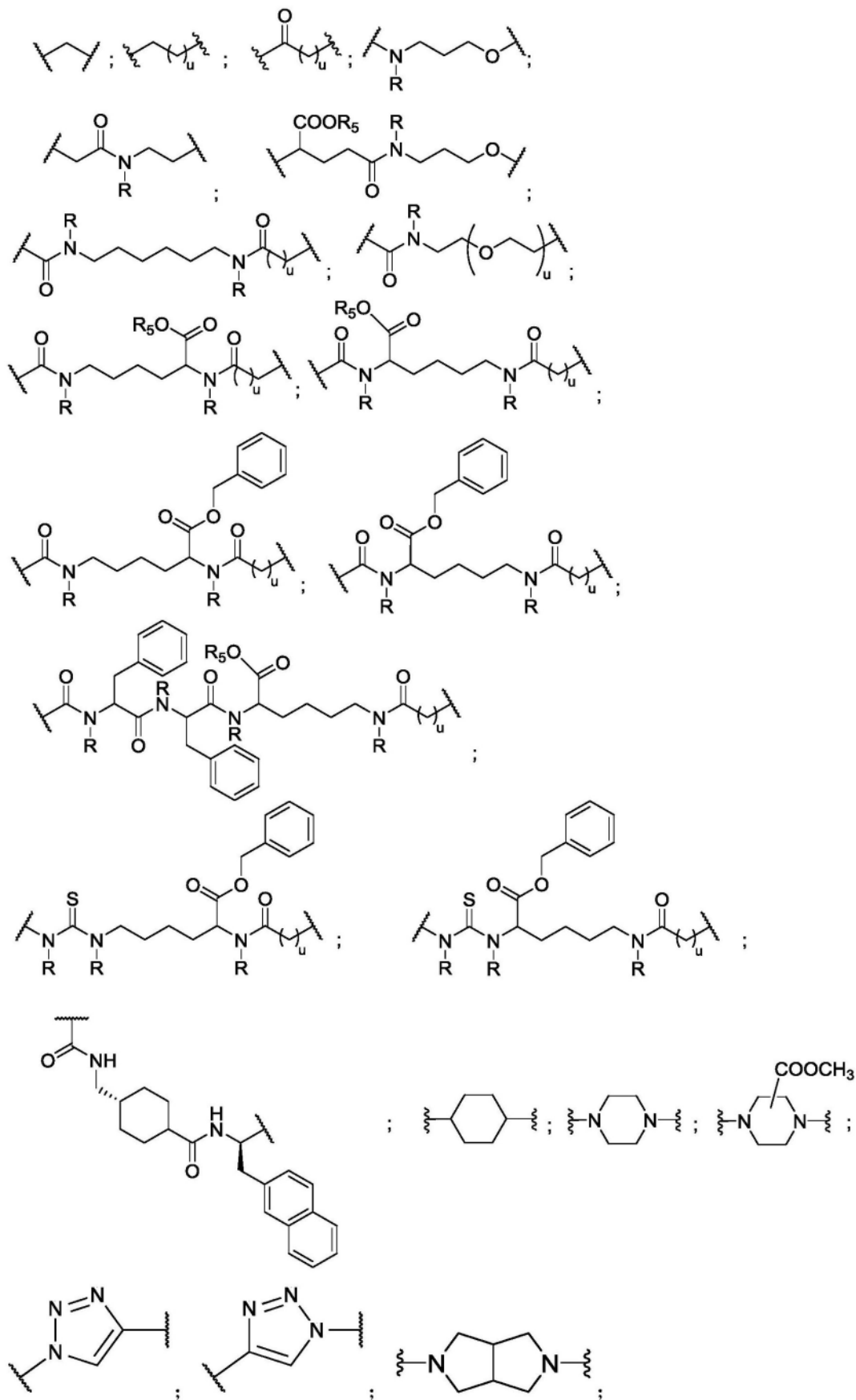


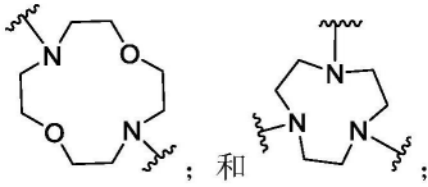
其中R₁₇是C₁-C₄烃基;

-N(R₁₈)-(CH₂)_{Z5}-N(R₁₉)-; 其中R₁₈和R₁₉各自独立地是H或C₁-C₄烷基, 并且Z5是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数;



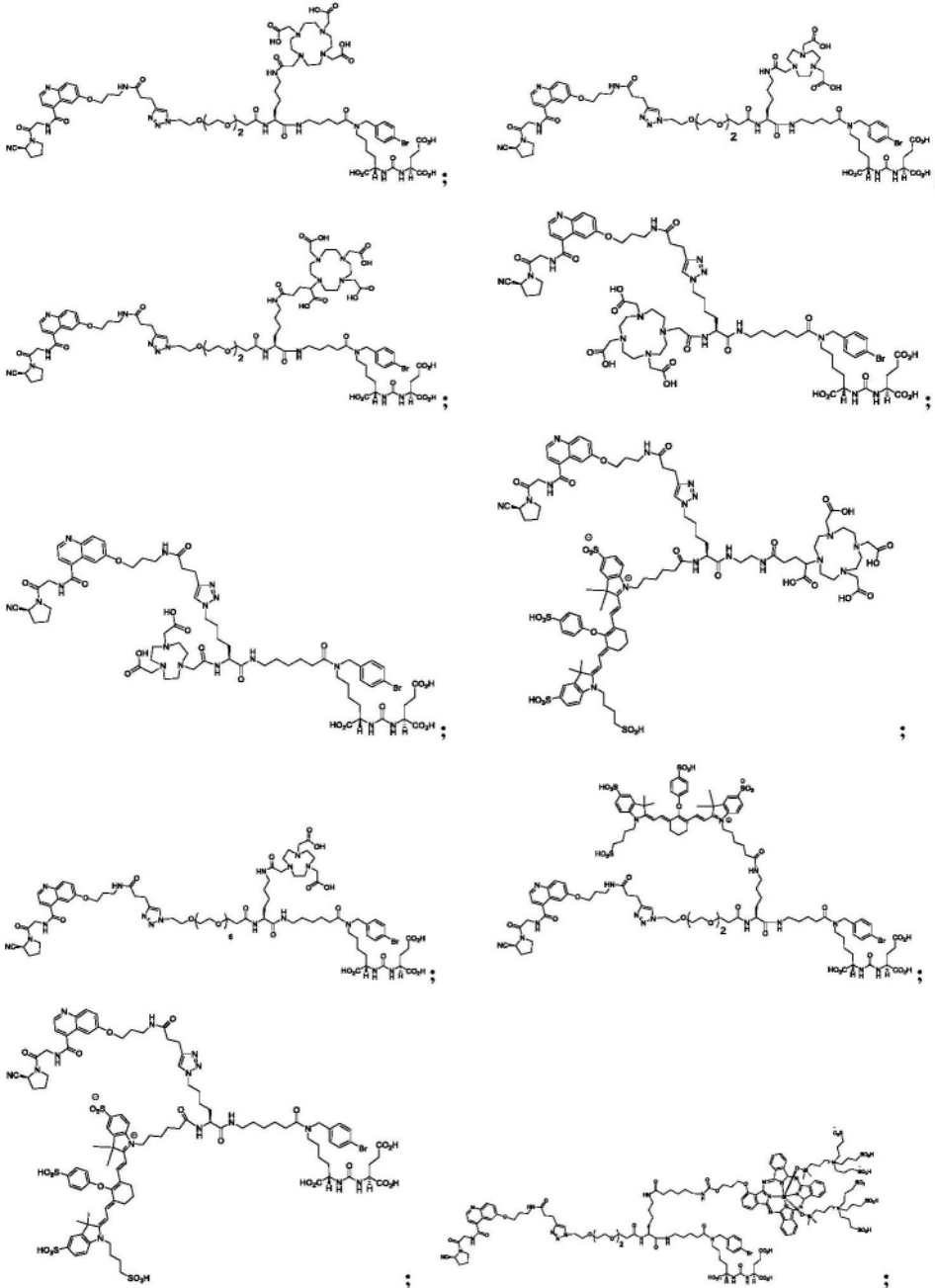
90. 根据权利要求88所述的化合物, 其中L_a、L_b和L_c中的一个或更多个包括一个或更多个选自以下的单元:

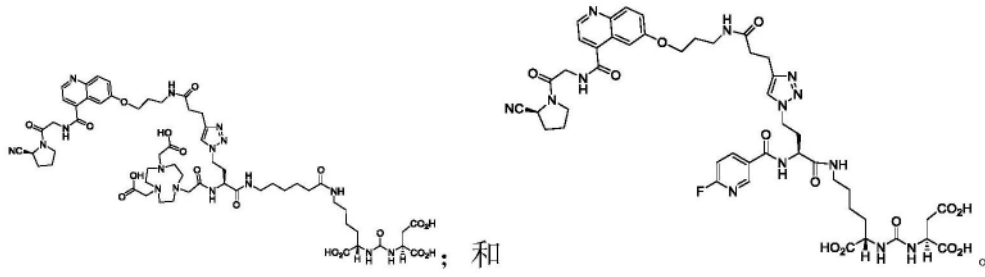




其中u是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数；并且R和R₅是按照上文所定义的。

91. 根据权利要求68所述的化合物，其中所述式 (IV) 的化合物选自由以下组成的组。





靶向成纤维细胞活化蛋白 α 和/或前列腺特异性膜抗原的异二价剂和同二价剂

[0001] 政府利益声明

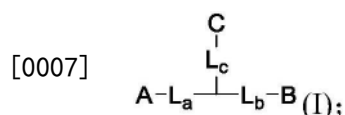
[0002] 本发明根据由美国国立卫生研究院 (National Institute of Health) 授予的批准 CA134675 和 EB024495 在政府支持下进行。政府在本发明中具有某些权利。

[0003] 背景

[0004] 前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 可以充当多种癌症, 包括前列腺癌和透明细胞肾癌的靶。除了在肿瘤上皮中表达之外, PSMA 还在基本上所有实体瘤的新生血管 (neovasculature) 中表达。在另一方面, 成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 在癌症相关的成纤维细胞中表达, 癌症相关的成纤维细胞是恶性表型的重要启动子并且同样存在于几乎所有癌症中。因此, PSMA 和 FAP- α 可以用作用于癌症的不同方面, 即上皮和肿瘤微环境的标志物。同时靶向 PSMA 和 FAP- α 两者的平台将不仅能够成像, 而且如果用治疗剂适当地官能化, 还将能够以优于任何一种单独的剂的方式治疗与 PSMA 和 FAP- α 相关的癌症。

[0005] 概述

[0006] 在一些方面中, 本发明公开的主题提供了式 (I) 的化合物:



[0008] 其中:

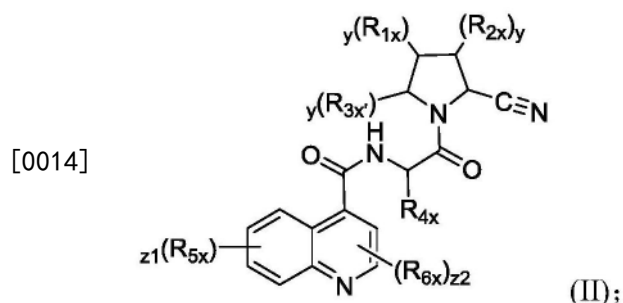
[0009] A 是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 的靶向部分;

[0010] B 是前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 或 FAP- α 的靶向部分, 其中如果 A 和 B 各自是 FAP- α 的靶向部分, 则它们可以相同或不同;

[0011] C 是适合于光学成像、光声成像、正电子发射断层扫描 (PET) 成像、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像或放射疗法的任何光学或放射性标记的官能团; 并且

[0012] L_a 、 L_b 和 L_c 各自是能够彼此之间以及分别与 A、B 和 C 形成化学键的双官能化连接体。

[0013] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了式 (II) 的化合物:



[0015] 其中每个 y 独立地是选自由 0、1 和 2 组成的组的整数;

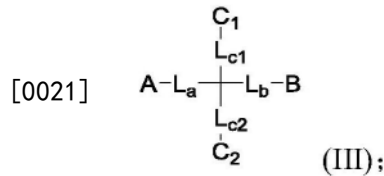
[0016] R_{1x} 、 R_{2x} 和 R_{3x} 各自独立地选自由以下组成的组: H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0017] R_{4x} 选自由以下组成的组: H、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{q4}$ -芳基和羟基取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基, 其中 $q4$ 是选自由 0、1、2、3、4、5 和 6 组成的组的整数;

[0018] R_{5x} 和 R_{6x} 各自独立地是 H、卤素或 $-O-(CH_2)_{z3}-X_a$, 其中 $z1$ 是从 0 到 4 的整数, $z2$ 是从 0 到 2 的整数, $z3$ 是从 1 到 6 的整数, 并且 X_a 是卤素, 条件是 R_{5x} 和 R_{6x} 两者不能同时是 H; 以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0019] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了式 (III) 的化合物:

[0020] 在其他实施方案中, 本发明公开的主题提供了式 (III) 的化合物:



[0022] 其中:

[0023] A 是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 的靶向部分;

[0024] B 不存在或者是 FAP- α 的靶向部分, 其中 A 和 B 可以相同或不同;

[0025] C_1 可以不存在或存在, 并且当存在时, C_1 是螯合基团;

[0026] C_2 是辅基;

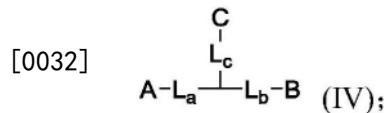
[0027] L_a 和 L_b 各自是能够彼此之间以及与 A、B、 C_1 和 C_2 形成化学键的双官能化连接体;

[0028] L_{c1} 和 L_{c2} 各自独立地是能够彼此之间以及与 A、B、 L_a 和 L_b 形成化学键的双官能化连接体;

[0029] 其中如果 C_1 不存在, 则 L_{c1} 也不存在, 并且其中如果 B 不存在, 则 L_b 也不存在;

[0030] 以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0031] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了式 (IV) 的化合物:



[0033] 其中:

[0034] A 是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α) 的靶向部分;

[0035] B 是前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的靶向部分;

[0036] C 是适合于光学成像、光声成像、正电子发射断层扫描 (PET) 成像、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像或放射疗法的任何光学或放射性标记的官能团; 并且

[0037] L_a 、 L_b 和 L_c 各自是能够彼此之间以及分别与 A、B 和 C 形成化学键的双官能化连接体; 以及

[0038] 其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0039] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了包含式 (I-IV) 的化合物的药物组合物。在一些方面中, 药物组合物包含药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或辅料中的一种或更多种。

[0040] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了用于对与成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱进行成像的方法, 该方法包括施用式 (I-IV) 的化合物或其药物组合物, 其中式 (I-IV) 的化合物包含适合于光学成像、光声成像、PET 成像或 SPECT 成像的光学或放射性标记的官能团; 以及获得图像。

[0041] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了用于抑制成纤维细胞活化蛋白- α (FAP-

α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的方法, 该方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的式 (I-IV) 的化合物或其药物组合物。

[0042] 在其他方面中, 本发明公开的主题提供了用于治疗成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱的方法, 该方法包括向有相应治疗需要的受试者施用有效量的式 (I-IV) 的化合物或其药物组合物, 其中式 (I-IV) 的化合物包含适合于放射疗法的放射性标记的官能团。

[0043] 在一些方面中, (FAP- α) 相关的疾病或紊乱选自自由以下组成的组: 增生性疾病; 以组织重塑和/或慢性炎症为特征的疾病; 涉及内分泌功能障碍的紊乱; 以及凝血障碍。

[0044] 在某些方面中, 增生性疾病选自自由以下组成的组: 乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、肾脏癌症、肺癌、黑素瘤、纤维肉瘤、骨和结缔组织肉瘤、肾细胞癌、巨细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌。

[0045] 在某些方面中, 前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱选自自由以下组成的组: 前列腺癌、肾癌、头癌、颈癌、头颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、白血病/淋巴瘤、子宫癌、皮肤癌、内分泌癌、泌尿系统癌、胰腺癌、胃肠癌、卵巢癌、宫颈癌、腺瘤和肿瘤新生血管。在特定方面中, 前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱包括前列腺癌。

[0046] 上文已经陈述了本发明公开的主题的某些方面, 其全部或部分由本发明公开的主题所解决, 当结合下文的如本文最佳描述的所附实施例和附图时, 其他方面随着描述进行将变得明显。

[0047] 附图简述

[0048] 本专利或申请文件包含至少一幅以彩色展示的附图。具有彩色附图的本专利或专利申请公布的副本将在请求和支付必要费用后由主管局提供。

[0049] 已经以一般术语如此描述了本发明公开的主题, 现在将参考附图, 附图不一定按比例绘制, 并且其中:

[0050] 图1是式 (I) 的代表性化合物的化学结构, 例如, [M]-SB-FAP-01, 其中M是 ^{68}Ga 、 ^{225}Ac 、 ^{177}Lu 和 ^{64}Cu , 所述化学结构具有PSMA和FAP的双重模式;

[0051] 图2是用于FAP-Acetylene1的合成的方案;

[0052] 图3是用于SB-FAP-01的合成的方案;

[0053] 图4是针对SB-FAP-01的HPLC报告;

[0054] 图5是针对SB-FAP-01的HRMS报告;

[0055] 图6示出了 ^{68}Ga -SB-FAP-01的HPLC色谱图; 在31.1min处的放射性峰(下图), 在29.9min($\lambda=254\text{nm}$)处的UV峰与未结合的配体SB-FAP-01相关(上图);

[0056] 图7展示了化合物SB-FAP-01, 一种用于正电子发射断层扫描 (PET) 的异二价 (heterobivalent) ^{68}Ga 标记的成像剂, 能够对衍生自FAP+HT-1080人类纤维化细胞的肿瘤进行成像, 但不能对不是衍生自FAP+HT-1080人类纤维化细胞, 即野生型的肿瘤进行成像, 所述FAP+HT-1080人类纤维化细胞被工程化以过表达FAP。在对该镜像实验模型静脉内施用之后60分钟进行小动物PET/CT成像; 以及

[0057] 图8是SB-FAP-01在PSMA+PIP细胞(蓝色)和PSMA-flu细胞(红色)中的细胞结合数据(摄取量被计算为每100万个细胞的孵育剂量百分比 (percent incubated dose))

(ID%)。

[0058] 图9A和图9B示出了临床相关的FAP靶向支架(图9A)以及⁶⁴Cu-FP-L1和⁶⁴Cu-FP-L2(图9B)的结构;

[0059] 图10A和图10B示出了(图10A)在37℃时,U87、SK-MEL-24和同基因PSMA+/PSMA-PC3PIP/f1u、PSMA+/PSMA-786-0细胞中的⁶⁴Cu-FP-L1的细胞内(In cellulo)结合特异性(平均值±SD,n=3)。数据是在两个独立的实验中获得的,其中数据由一个实验呈现。通过10μM FAPI-04(用于FAP阻断)或10μM ZJ43用于PSMA阻断)的共孵育来进行受体阻断研究,以评估结合特异性;(图10B)通过基于抗体的流式细胞术进行的细胞表面FAP和PSMA表达,通过以下细胞系的阳性FAP和/或PSMA表达细胞的百分比来说明:人类U87神经胶质瘤(PSMA无染色,FAP高染色);人类SK-MEL-24黑素瘤(PSMA中度染色,FAP高染色);PC3 PIP(PSMA高染色,FAP无染色);PC3 f1u(PSMA无染色,FAP无染色)、PSMA+786-0(PSMA高染色,FAP低/无染色)和786-0载体(PSMA无染色,FAP无染色)。数据是在三个独立的实验中获得的,其中数据由一个实验呈现;

[0060] 图11A、图11B、图11C、图11D、图11E和图11F示出了:图11A.实验1:方案;图11B、图11C.⁶⁴Cu-FP-L1(在150μL盐水中的7.4MBq)在U87荷瘤小鼠(n=3/时间点)中的定量PET/CT成像及感兴趣区域(ROI)分析。图11D.生物分布数据被示出为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g),平均值±SD;图11E.每只小鼠使用10nmol FAPI-04(FAP阻断)或ZJ43(PSMA阻断)的体内特异性,共注射,在150μL盐水中的0.74Mebq(n=4);图11F.来自同一群组(cohort)小鼠的U87肿瘤切片的头对头比较(Head-to-head comparison)H&E和IHC(以10×放大率)表现出高FAP(棕色染色)表达和无PSMA(无染色)表达,并且在PSMA+PC3 PIP肿瘤中具有中等FAP表达和高PSMA表达。显著性通过非配对t检验确定;

[0061] 图12A、图12B、图12C、图12D、图12E和图12F示出了:图12A.实验2:方案;图12B.⁶⁴Cu-FAP-L1在SK-MEL-24荷瘤小鼠(n=4/组)中的定量PET成像和感兴趣区域(ROI)分析。肿瘤摄取用黑色箭头指示。图12C.受体阻断:肿瘤(红色)、肾脏(黄色)虚线区域[在30min时进行PSMA靶向的ZJ43的共注射或FAP靶向的FAPI-04的共注射或FP-L1的自动阻断(每只小鼠10nmol)]。施用ZJ43或非放射性标记的FP-L1后肾摄取的缺乏指示PSMA结合特异性;图12D.PET/CT数据的定量描绘;图12E.在成像之后2h对小鼠实施安乐死用于生物分布研究。生物分布数据被示出为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g),平均值±SD。图12F.来自本实验中使用的同一群组小鼠的形态学的H&E(以10×放大率)以及FAP和PSMA表达的棕色染色(IHC),示出高FAP表达和无PSMA表达;

[0062] 图13A、图13B、图13C、图13D和图13E示出了使用⁶⁴Cu-FP-L1的KPC小鼠的全身PET成像,示出胰腺病变的定位。图13A.实验3:方案;图13B.在2h之后的年龄匹配的健康同窝仔(左)和KPC小鼠(右)。腹部区域(红色箭头)、肾脏(黄色虚线区域)和唾液腺(红色圆圈)中的强摄取;图13C.(左)在施用IRDye800-FP-L1之后2h选定组织的离体近红外荧光成像,示出胰腺(黄色虚线区域)、转移性病变(黄色箭头)中的强摄取,以及(右)组织的白光照片;图13D.左到右:获取H&E(全组织并且以40×放大率),展示了存在PDAC和PanIN病变;PDAC的FAP阳性IHC(10×放大率);以及FAP阴性的健康组织。图13E.健康胰腺和肾脏以及肿瘤组织切片的PSMA特异性染色;

[0063] 图14A、图14B和图14C示出了:图14A.PSMA+786-0(n=2)荷瘤小鼠中的⁶⁴Cu-FP-L1

的PET/CT成像示出了在肿瘤(红色)和肾脏(黄色)虚线区域中的强摄取;图14B.生物分布数据被示出为每克组织注射剂量的百分比(% ID/g),平均值 \pm SD(n=4);图14C.左到右:来自同一群组小鼠的肿瘤组织的H&E和IHC显微图像,示出清晰细胞形态学(10 \times 放大率)以及来自同一群组小鼠的FAP和PSMA表达的阳性(棕色)染色,10 \times 放大率;

[0064] 图15是用于FP-L1的合成方案的示意图;

[0065] 图16是用于FP-L2的合成方案的示意图;

[0066] 图17示出了在存在针对FAP、PREP和DPPIV的对应重组酶和针对PSMA的LNCaP细胞裂解物的情况下FP-L1和FPL2分别针对PSMA (NAAG)、FAP和PREP (Z-Gly-Pro-AMC) 以及DPPIV (H-Gly-Pro-AMC) 的指定底物的剂量依赖性响应 (S形曲线);

[0067] 图18示出了在施用 ^{64}Cu -FP-L1之后注射后1h-4h期间U87荷瘤小鼠的静态PET成像。还使用50nmol的FAPI-04的共注射进行阻断研究,示出肿瘤和非特异性组织摄取的显著减少。本研究是由在2h时进行生物分布研究的患有小肿瘤的小鼠批次进行的;

[0068] 图19示出了在24h时 ^{64}Cu -FPL2的顺序PET成像和生物分布研究;

[0069] 图20示出了IR800Dye-FP-L1的合成;以及

[0070] 图21示出了KPC小鼠的肺、肝和胆囊的H&E染色。

[0071] 详述

[0072] 现在将在下文中参照附图更全面地描述本发明公开的主题,在附图中示出本发明的一些但不是全部的实施方案。相同的数字始终指的是相同的要素。本发明公开的主题可以以许多不同的形式来体现并且不应当被解释为限于本文阐述的实施方案;而是,提供这些实施方案使得本公开内容将满足适用的法律要求。事实上,受益于先前描述和相关的附图中呈现的教导,本文阐述的本发明公开的主题的许多修改和其他实施方案将被本发明公开的主题所属领域中的技术人员所想到。因此,应理解,本发明公开的主题不限于所公开的具体实施方案,并且修改和其他实施方案意图被包括在所附权利要求的范围内。

[0073] I. 靶向成纤维细胞活化蛋白 α 和/或前列腺特异性膜抗原的异二价剂和同二价剂

[0074] 成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 是脯氨酰寡肽酶家族的II型整合膜丝氨酸蛋白酶,其以它们切割Pro-AA肽键(其中AA代表任何氨基酸)的能力为特征。FAP- α 作为同源二聚体存在,以实施其酶促功能。已经示出其通过经由这种酶促活性修饰生物活性信号传导肽在癌症中发挥作用(Kelly等人,2005;Edosada等人,2006)。已经在大于90%的上皮癌(包括但不限于恶性乳腺癌、结肠直肠癌、皮肤癌、前列腺癌、胰腺癌等)和炎症疾病(包括但不限于关节炎、纤维化等)周围的基质中的成纤维细胞的表面上检测到FAP- α 表达,而在健康组织中几乎没有表达。已经报告了选择性地靶向FAP- α 的抑制剂(Lo等人,2009;Tsai等人,2010;Ryabtsova等人,2012;Poplawski等人,2013;Jansen,等人,2013;Jansen,等人,2014)。

[0075] 更特别地,已经在所检查的>90%的上皮癌(包括恶性乳腺癌、结肠直肠癌、皮肤癌、前列腺癌和胰腺癌)周围的基质中的成纤维细胞的表面上检测到FAP- α 表达。(Garin-Chesa等人,1990;Rettig等人,1993;Tuxhorn等人,2002;Scanlan等人,1994)。它是癌相关的成纤维细胞(CAF)的特征性标志物,其在促进血管生成、增生、侵袭和抑制肿瘤细胞死亡中起关键作用。(Allinen等人,2004;Franco等人,2010)。在健康成人组织中,FAP- α 表达仅限于组织重塑或伤口愈合的区域。(Scanlan等人,1994;Yu等人,2010;Bae等人,2008;

Kraman等人,2010)。此外,在慢性炎症、关节炎和纤维化的区域中以及在软组织和骨肉瘤中在胚胎发生期间观察到FAP- α 阳性细胞。(Scanlan等人,1994;Yu等人,2010)。这些特性使得FAP- α 成为癌症和炎症疾病的潜在成像和放射治疗靶。

[0076] 由于FAP- α 在肿瘤基质中表达,抗FAP抗体已经被研究用于恶性肿瘤的放射免疫靶向,包括鼠F19、西罗珠单抗(sibrotuzumab)(F19抗体的人源化形式)、ESC11、ESC14以及其他。(Welt等人,1994;Scott等人,2003;Fischer等人,2012)。抗体还展示出对炎症诸如类风湿性关节炎进行成像的可行性。(Laverman等人,2015)。然而,抗体作为分子成像剂的用途受到药代动力学限制,包括缓慢的血液和非靶组织清除(通常2天-5天或更长时间)以及非特异性器官摄取。低分子量(LMW)剂在施用之后临床上方便的时间内展示出较快的药代动力学和较高的特异性信号。它们还可以更容易地以放射性标记的形式合成,并且可以提供较短的监管批准的途径。(Coenen等人,2010;Coenen等人,2012;Reilly等人,2015)。然而,迄今为止,还没有报告LMW配体具有用于FAP- α 的核成像的理想性质。

[0077] 同样,前列腺特异性膜抗原(PSMA)是在前列腺肿瘤的表面上表达的II型整合膜蛋白,特别是在去势抵抗性、晚期和转移性疾病中(Huang,2004;Schuelke,2003)。PSMA还在大多数实体瘤诸如肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌和皮肤黑素瘤的新生血管内皮中表达,但在正常脉管系统中不表达(Liu,1997;Chang,1999),这使得其成为用于这些癌症的成像和靶向疗法的优异的靶。

[0078] 本发明公开的主题部分地提供了包含FAP- α 选择性靶向部分和PSMA选择性靶向部分的化合物,所述化合物可以用光学染料、放射性金属螯合复合物和其他放射性标记的辅基进行修饰,从而提供用于靶向FAP- α 和PSMA的成像和放射疗法的平台。

[0079] 放射性核素分子成像,包括正电子发射断层扫描(PET),是最成熟的分子成像技术,没有组织穿透限制。由于其高灵敏度和可定量的优势,放射性核素分子成像在临床和临床前研究中起重要作用(Youn等人,2012;Chen等人,2014)。许多放射性核素,主要是 β 发射体和 α 发射体,已经被研究用于靶向放射免疫疗法,并且包括放射性卤素和放射性金属两者(代表性治疗性放射性核素参见表1)。

表 1. 代表性治疗性放射性核素	
[0080] β 粒子发射体	^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{212}Pb
α 粒子发射体	^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{212}Pb
俄歇电子发射体	^{125}I , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In

[0081] 适合于用于本发明公开的主题的放射性同位素还包括但不限于 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{51}Cr 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{130}La 、 ^{140}La 、 ^{175}Yb 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{88}Y 、 ^{149}Pm 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{177}Lu 、 ^{47}Sc 、 ^{142}Pr 、 ^{159}Gd 、 ^{212}Bi 、 ^{72}As 、 ^{72}Se 、 ^{97}Ru 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{101}mRh 、 ^{119}Sb 、 ^{128}Ba 、 ^{124}I 、 ^{197}Hg 、 ^{151}Eu 、 ^{153}Eu 、 ^{169}Eu 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{64}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 和 ^{199}Ag 。

[0082] 适合于用于本发明公开的主题的荧光染料包括但不限于咕吨、吖啶、噁嗪、菁蓝、苯乙烯基染料、香豆素、卟吩、荧光蛋白质、花、硼-二吡咯亚甲基和酞菁。

[0083] 靶向FAP- α 和PSMA的高度有效且特异性的结合部分使得其能够用于核成像和放射疗法。本发明公开的主题提供了基于这种FAP- α 和PSMA的双靶向部分的核成像和放射疗法的剂的首次合成。

[0084] 因此,在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了与光学染料或放射性标记基团(包括金属螯合剂和金属络合物)缀合的FAP- α 的有效且选择性的低分子量(LMW)配体,即FAP- α 选择性抑制剂以及PSMA选择性抑制剂,其使得能够实现体内光学成像、核成像(光学、PET和SPECT)以及靶向FAP- α 和PSMA的放射疗法。

[0085] 重要的是,本发明公开的化合物可以被修饰,例如与标记基团缀合,而不显著损失它们的效能。本发明公开的方法允许用光学染料和PET或SPECT同位素(包括但不限于 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{18}F 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{125}I 、 ^{124}I)方便地标记FAP- α 配体和PSMA配体,用于FAP- α 和/或PSMA相关成像应用。此外,本发明公开的方法允许用放射治疗同位素(包括但不限于 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{211}At 、 ^{111}In 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 和 ^{67}Ga)放射性标记FAP- α 和PSMA靶向化合物,用于FAP- α 和/或PSMA相关的放射疗法。

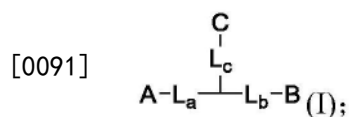
[0086] A. 化合物

[0087] 本发明公开的主题提供了靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)和成纤维细胞活化蛋白(FAP)的异二价化合物,其可以用作用于成像和治疗癌症的平台。成像和治疗剂是靶向这些癌症相关的蛋白质中的每一种独立开发的。不希望局限于任何一种特定理论,认为有必要将靶向PSMA和FAP的剂组合到一个平台中,因为它们描绘了肿瘤及其微环境的不同方面。

[0088] 成像方面可以涉及多种模式,例如包括近红外光学成像、正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和磁共振成像(MRI)。

[0089] 治疗方面可以涉及多种治疗性核素,包括但不限于 ^{177}Lu 、 ^{211}At 、 ^{225}Ac 等等。化学毒素也可以被附着到平台。

[0090] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了式(I)的化合物:



[0092] 其中:

[0093] A是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α)的靶向部分;

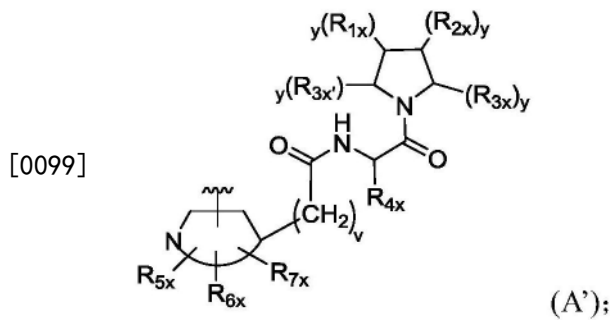
[0094] B是前列腺特异性膜抗原(PSMA)的靶向部分或FAP- α 的靶向部分,其中如果A和B各自是FAP- α 的靶向部分,则它们可以相同或不同;

[0095] C是适合于光学成像、光声成像、正电子发射断层扫描(PET)成像、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)成像或放射疗法的任何光学或放射性标记的官能团;并且

[0096] L_a 、 L_b 和 L_c 各自是能够彼此之间以及分别与A、B和C形成化学键的双官能化连接体。

[0097] 在2019年5月2日公布的Yang等人的关于Imaging and Radiotherapeutic Agents Targeting Fibroblast-Activation Protein- α (FAP- α)的国际PCT专利申请公布第W02019/083990A2号中提供了合适的FAP- α 特异性靶向部分,该国际PCT专利申请公布通过引用以其整体并入本文。

[0098] 在某些实施方案中,成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α)的靶向部分具有以下结构:



[0100] 其中每个y独立地是选自由0、1和2组成的组的整数；

[0101] R_{1x} 、 R_{2x} 和 R_{3x} 各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基；

[0102] R_{3x} 选自由以下组成的组：H、 $-CN$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-C=C-C(O)$ 芳基、 $-C=C-S(O)_2$ 芳基、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-PO_3H_2$ 和5-四唑基；

[0103] R_{4x} 选自由以下组成的组：H、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{q4}$ -芳基和羟基取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基，其中 $q4$ 是选自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数；

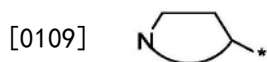
[0104] R_{5x} 、 R_{6x} 和 R_{7x} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 $-OH$ 、氧代、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_{8x}R_{9x}$ 、 $-OR_{12x}$ 、 $-Het_2$ 和 $-Ar_2$ ； C_{1-6} 烷基中的每一个任选地被从1个至3个选自 $-OH$ 和卤素的取代基取代；

[0105] R_{8x} 、 R_{9x} 和 R_{12x} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 $-OH$ 、卤代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基和 $-Ar_3$ ；

[0106] R_{10x} 、 R_{11x} 、 R_{13x} 和 R_{14x} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 $-OH$ 、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基； Ar_1 、 Ar_2 和 Ar_3 各自独立地是任选地包含1个或2个选自O、N和S的杂原子的5元或6元芳香族单环； Ar_1 、 Ar_2 和 Ar_3 中的每一个任选地且独立地被从1个至3个选自 $-NR_{10x}R_{11x}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代；

[0107] Het_2 是任选地包含1个或2个选自O、N和S的杂原子的5元或6元非芳香族单环； Het_2 任选地被从1个至3个选自 $-NR_{13x}R_{14x}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-S-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代；

[0108] v是0、1、2或3；并且



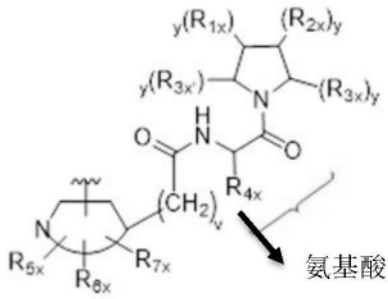
[0110] 代表5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；

[0111] 其中*指示FAP- α 结合配体与连接体 L_3 的附接点，其中所述附接点可以通过其5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环的碳原子中的任何一个；


[0112] 及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0113] 在一些实施方案中，在5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环和吡咯烷环之间的连接体衍生自氨基酸，例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、丝氨酸和苏氨酸：

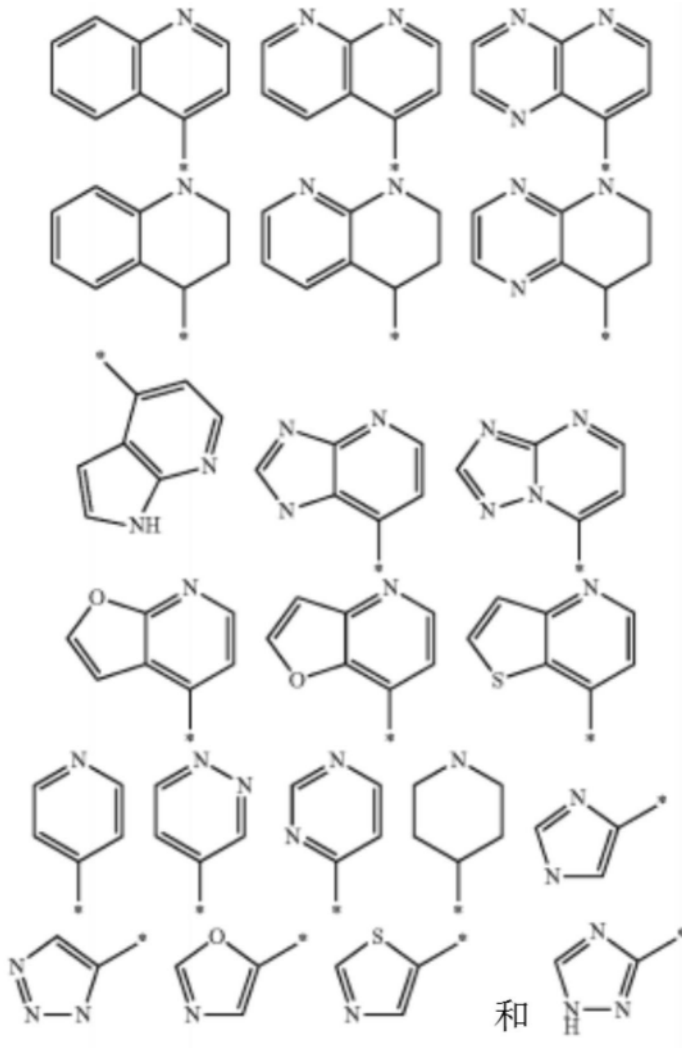
[0114]



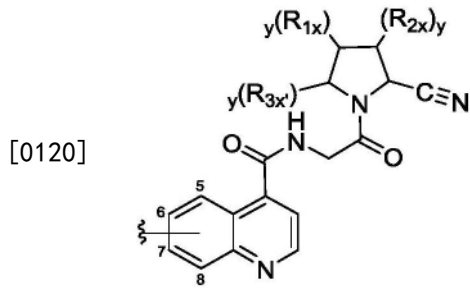
[0115] 在特定的实施方案中, R_{4x} 选自由以下组成的组: H (甘氨酸)、 $-CH_3$ (丙氨酸)、 $-CH_2-$ 苯基 (苯丙氨酸)、 $-CH(CH_3)_2$ (缬氨酸)、 $-CH_2-OH$ (丝氨酸) 和 $-CH(OH)CH_3$ (苏氨酸)。

[0116] 在某些实施方案中,  选自由以下组成的组:

[0117]

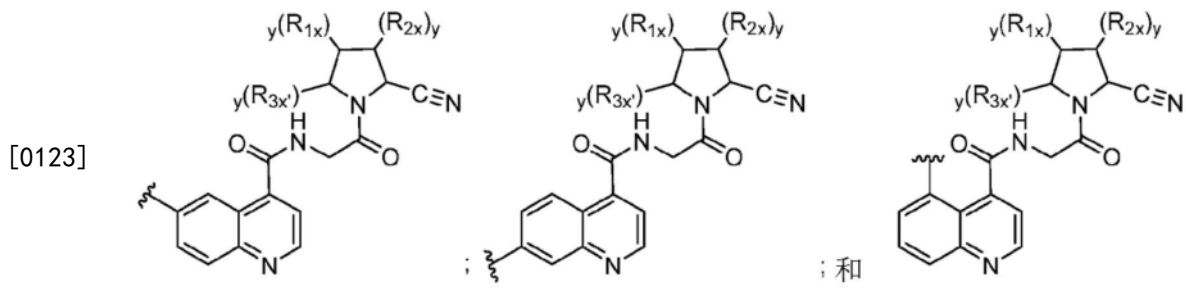


[0118] 其中*指示5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环与 $-(CH_2)_v-$ 的附接点。
 [0119] 在更多的某些实施方案中, A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者A和B是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:

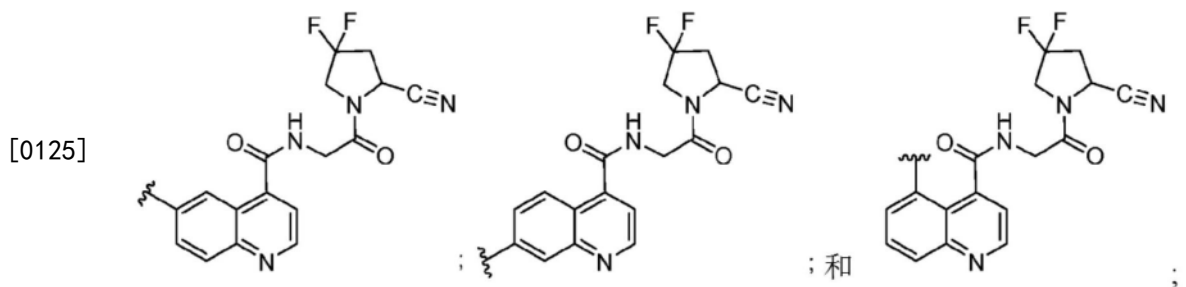


[0121] 其中 指示FAP- α 结合配体与连接体L₃的附接点,其中所述附接点可以通过其喹啉基环的碳原子5、6、7或8中的任何一个;以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0122] 在又更多的某些实施方案中,A选自由以下组成的组或者A和B各自选自由以下组成的组:

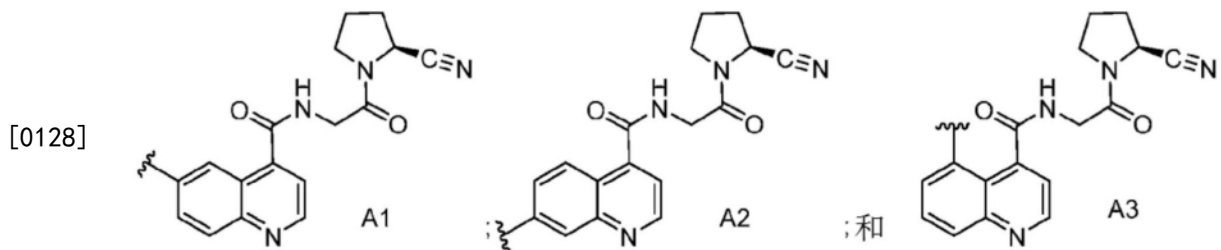


[0124] 在甚至又更多的某些实施方案中,A选自由以下组成的组或者A和B各自选自由以下组成的组:

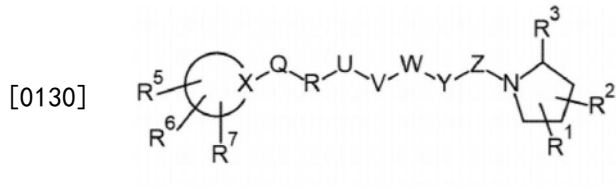


[0126] 及其立体异构体。

[0127] 在甚至又更多的某些实施方案中,A选自由以下组成的组或者A和B各自选自由以下组成的组:



[0129] 在2019年8月15日公布的Haberkorn等人的关于FAP抑制剂的国际PCT专利申请第W02019/154886号中公开了合适的FAP抑制剂,该国际PCT专利申请通过引用以其整体并入本文。代表性的FAP配体、连接体和报告部分包括式(I)的化合物:



[0131] 其中:

[0132] Q、R、U、V、W、Y、Z单独地存在或不存在,条件是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在;

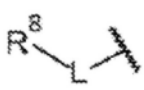
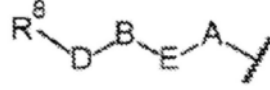
[0133] Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自由以下组成的组:O、CH₂、NR⁴、C=O、C=S、C=NR⁴、HCR⁴和R⁴CR⁴,条件是两个氧原子彼此不直接相邻;

[0134] R¹和R²独立地选自由以下组成的组:-H、-OH、卤代、C₁₋₆-烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-S-C₁₋₆-烷基;

[0135] R³选自由以下组成的组:-H、-CN、-B(OH)₂、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C=C-C(O)-芳基、-C=C-S(O)₂-芳基、-CO₂H、-SO₃H、-SO₂H₂、-PO₃H₂和5-四唑基;

[0136] R⁴选自由以下组成的组:-H、-C₁₋₆-烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-S-C₁₋₆-烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C₁₋₆-芳烃基,所述-C₁₋₆-烷基中的每一个任选地被从1个至3个选自-OH、氧代、卤代的取代基取代,并且任选地连接至Q、R、U、V、W、Y或Z;

[0137] R⁵选自由以下组成的组:-H、卤代和C₁₋₆-烷基;

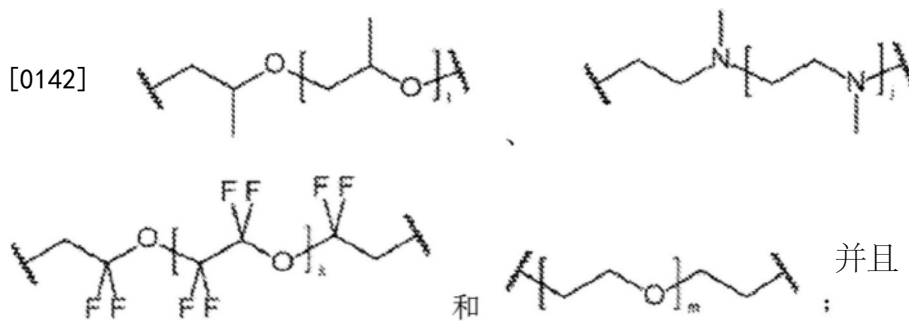
[0138] R⁶和R⁷独立地选自由以下组成的组:-H、 和  条件是

R⁶和R⁷不同时是H,其中L是连接体,其中D、A、E和B单独地存在或不存在,优选地其中至少A、E和B存在,其中当存在时:

[0139] D是连接体;

[0140] A选自由以下组成的组:NR⁴、O、S和CH₂;

[0141] E选自由以下组成的组:C₁₋₆烷基、



[0143] 其中i是1、2或3;

[0144] 其中j是1、2或3;


[0145] 其中k是1、2或3;

[0146] 其中m是1、2或3;

[0147] B选自由以下组成的组:S、NR⁴、NR⁴-O、NR⁴-C₁₋₆-烷基、NR⁴-C₁₋₆-烷基-NR⁴和5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环,优选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子,优选地还包含1个或2个氮原子,优选地其中NR⁴-C₁₋₆-烷基-NR⁴和含N杂环被1个至3个选自由

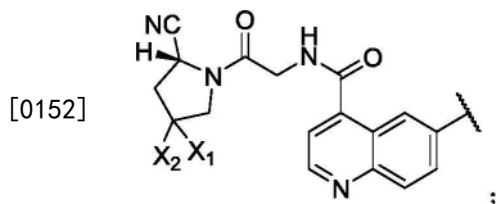
C₁₋₆-烷基、芳基、C₁₋₆-芳烃基组成的组的取代基取代；并且

[0148] R⁸选自自由以下组成的组：放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合；

[0149]  是1-萘基部分或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，其中在N原子和X之间存在2个环原子；所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；并且X是C原子；

[0150] 或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐。

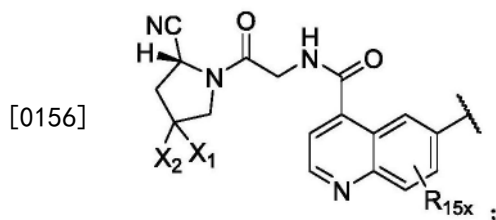
[0151] 在某些实施方案中，A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或配体：



[0153] 其中X₁和X₂各自独立地是H或F。

[0154] 在特定的实施方案中，在通过引用并入本文的W02019/154886中公开的FAP抑制剂是包括在表1、表2、表3、表4和表5中的一个或多个中公开的FAP配体、连接体和报告部分的化合物或者在第44页第1行至第75页第6行中公开的任何化合物，包括但不限于FAPI-1、FAPI-2、FAPI-3、FAPI-4、FAPI-5、FAPI-6、FAPI-7、FAPI-8、FAPI-9、FAPI-10、FAPI-11、FAPI-12、FAPI-13、FAPI-14、FAPI-15、FAPI-16、FAPI-17、FAPI-18、FAPI-19、FAPI-20、FAPI-21、FAPI-22、FAPI-23、FAPI-24、FAPI-25、FAPI-26、FAPI-27、FAPI-28、FAPI-29、FAPI-30、FAPI-31、FAPI-32、FAPI-33、FAPI-34、FAPI-35、FAPI-36、FAPI-37、FAPI-38、FAPI-39、FAPI-40、FAPI-41、FAPI-42、FAPI-43、FAPI-44、FAPI-45、FAPI-46、FAPI-47、FAPI-48、FAPI-49、FAPI-50、FAPI-51、FAPI-52、FAPI-53、FAPI-54、FAPI-55、FAPI-56、FAPI-57、FAPI-58、FAPI-60、FAPI-61、FAPI-62、FAPI-63、FAPI-64、FAPI-65、FAPI-66、FAPI-67、FAPI-68、FAPI-69、FAPI-70、FAPI-71、FAPI-72、FAPI-73、FAPI-74、FAPI-75、FAPI-76、FAPI-77、FAPI-78和FAPI-79，其中的每一个通过引用并入本文。

[0155] 在一些实施方案中，FAP- α 配体包括在Jansen等人, Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. ACS Med Chem Lett. 2013年3月18日; 4(5):491-6; Jansen等人, Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl) glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein (FAP). J Med Chem. 2014年4月10日; 57(7):3053-74中公开的被取代的(4-喹啉酰基)-甘氨酸基-2-氰基吡咯烷支架，其中的每一个通过引用以其整体并入。这样的FAP- α 配体包括以下结构：

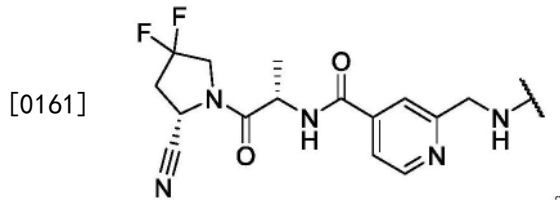


[0157] 其中:

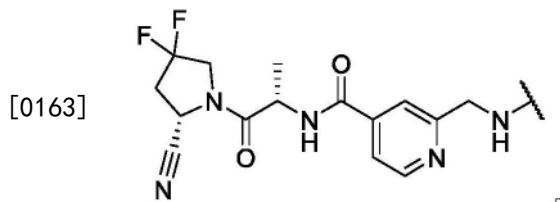
[0158] X_1 和 X_2 各自独立地是H或F;并且

[0159] R_{15x} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代甲氧基、 C_{1-6} 烷氧基和4-甲氧基苯基。

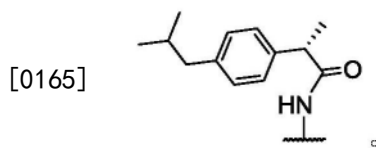
[0160] 还包括在通过引用以其整体并入本文的Roy等人,Design and validation of fibroblast activation protein alpha targeted imaging and therapeutic agents, Theranostics 2020,10(13),5778-5789中公开的FAP配体,包括但不限于:



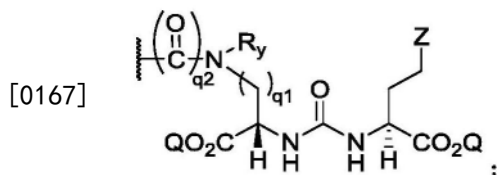
[0162] 在某些实施方案中,A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分或者A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



[0164] 在其他实施方案中,B是具有以下结构的FAP- α 的靶向部分:



[0166] 在某些实施方案中,B是具有以下结构的PSMA靶向部分:



[0168] 其中:

[0169] Z是四唑或 CO_2Q ;

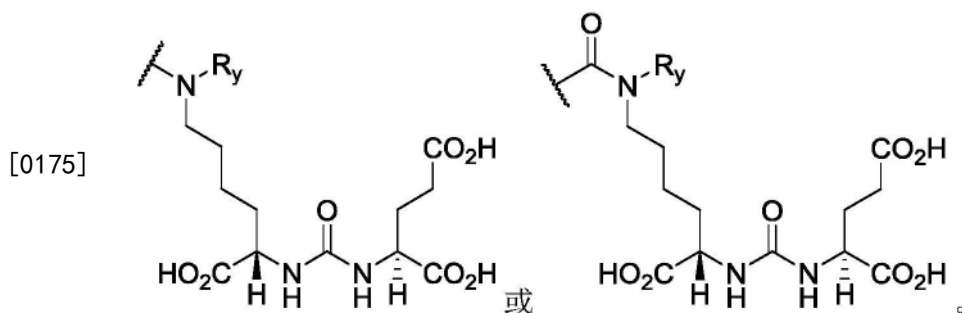
[0170] Q是H或保护基团;

[0171] q_1 是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数;

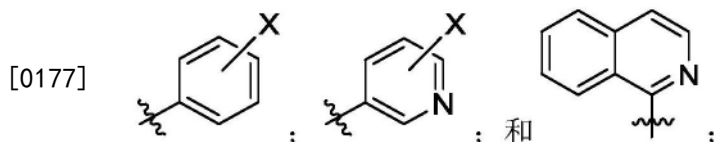
[0172] q_2 是选自由0或1的整数;并且

[0173] R_y 独立地是H或 $-(CH_2)_{q_3}-R_{y1}$,其中 q_3 是选自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数,并且 R_{y1} 选自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组;

[0174] 在更多的某些实施方案中,B是具有以下结构的PSMA靶向部分:



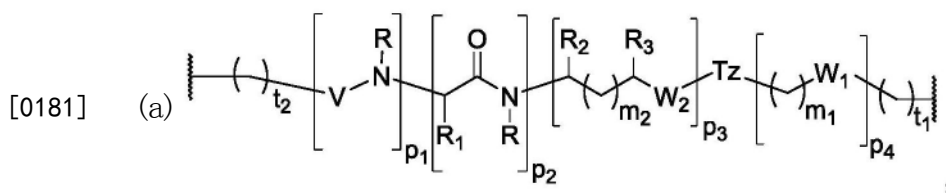
[0176] 在某些实施方案中, R_{y1} 选自由以下组成的组:



[0178] 其中X独立地选自由以下组成的组: Br、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{82}Br 、I、 ^{124}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、At和 ^{211}At 。

[0179] 合适的连接体在2011年3月17日公布的Pomper等人的关于“Labeled Inhibitors of Prostate Specific Membrane Antigen(PSMA), Biological Evaluation, and Use as Imaging Agents”的美国专利申请公布第US2011/0064657A1号和2012年1月12日公布的Pomper等人的关于“PSMA-Targeting Compounds and Uses Thereof”的美国专利申请公布第US2012/0009121A1号中公开, 其中的每一个通过引用以其整体并入。

[0180] 在某些实施方案中, L_a 、 L_b 和 L_c 各自单独地选自由(a)、(b)、(c)或(d)组成的组:



[0182] 其中:

[0183] p_1 、 p_2 、 p_3 和 p_4 可以处于任何顺序;

[0184] t_1 和 t_2 各自是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

[0185] p_1 、 p_3 和 p_4 各自独立地是0或1;

[0186] p_2 是选自由0、1、2和3组成的组的整数, 并且当 p_2 是2或3时, 每个 R_1 相同或不同;

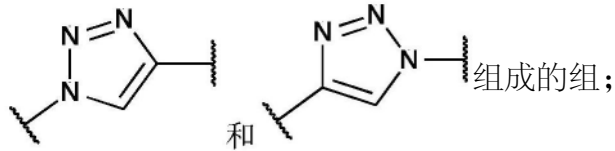
[0187] m_1 和 m_2 各自是独立地选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

[0188] W_1 选自由以下组成的组: 键、-S-、-C(=O)-、-C(=O)-NR-和-NR-C(=O)-;

[0189] W_2 选自由以下组成的组: 键、-S-、-CH₂-C(=O)-NR-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-NR'C(=O)NR-、-NRC(=S)NR'₂-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NR-C(=O)-、-C(=O)O-、-(O-CH₂-CH₂)_q-和-(CH₂-CH₂-O)_q, 其中q选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

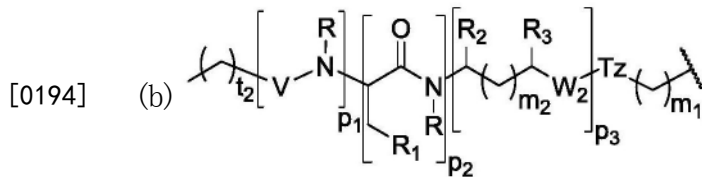
[0190] 每个R或R'独立地是H、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、杂环烷基、被取代的杂环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基和-OR₄, 其中R₄选自由以下组成的组: H、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、杂环烷基和被取代的杂环烷基, 其中q是按照紧接的上文所定义的;

[0191] Tz是三唑基团,所述三唑基团可以存在或不存在,并且如果存在,则选自由



[0192] 每个 R_1 独立地是H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-C_4-C_{16}$ 烷基芳基或 $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$ 烷基芳基; R_2 和 R_3 各自独立地是H和 $-CO_2R_5$,其中 R_5 选自由H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基和 C_4-C_{16} 烷基芳基组成的组,其中当 R_2 或 R_3 中的一个是 CO_2R_5 时,则另一个是H;

[0193] V选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRC(S)-$ 和 $-OC(O)-$;



[0195] 其中 p_1 、 p_2 、 p_3 、 m_1 、 m_2 、Tz、 W_2 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 和V是按照上文所定义的;

[0196] (c) $-L_1-$ 、 $-L_2-L_3-$ 或 $-L_1-L_2-L_3-$,其中:

[0197] L_1 是 $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-(CH_2)_q-C(=O)-$;

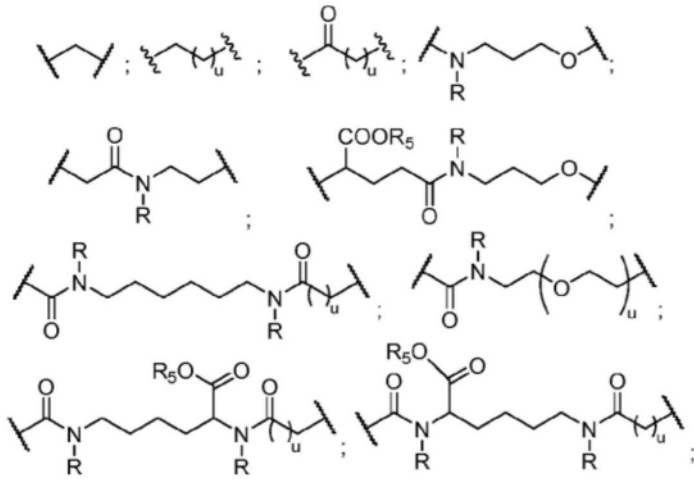
[0198] L_2 是 $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$;并且

[0199] L_3 是 $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$;

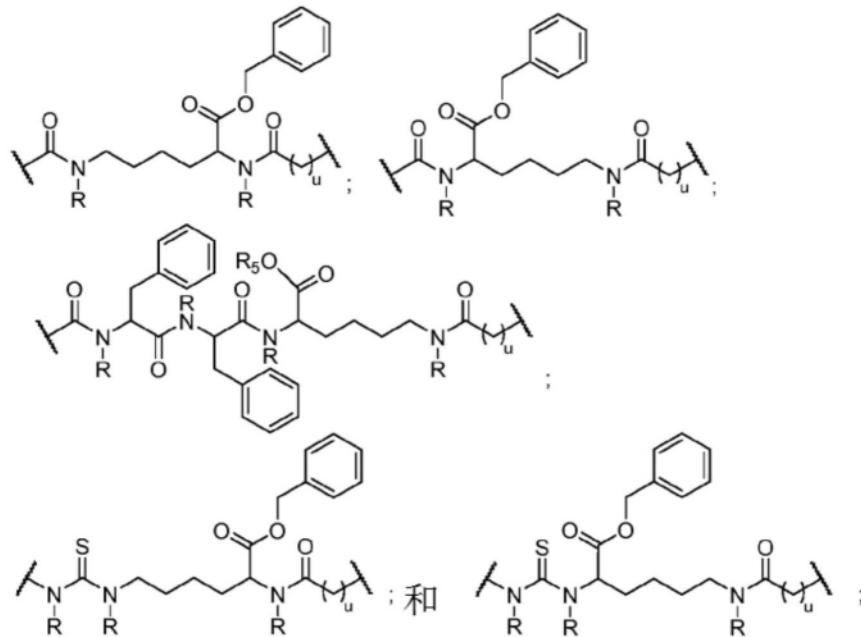
[0200] 其中每个q独立地是选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;并且R和 R_5 是按照上文所定义的;以及

[0201] (d) $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$ 或 $-NR-(CH_2)_q-O-$;其中每个q和R是上文所定义的;并且 R_6 是H或 $-COOR_5$ 。

[0202] 在更多的某些实施方案中, L_a 、 L_b 和 L_c 中的一个或更多个选自由以下组成的组:



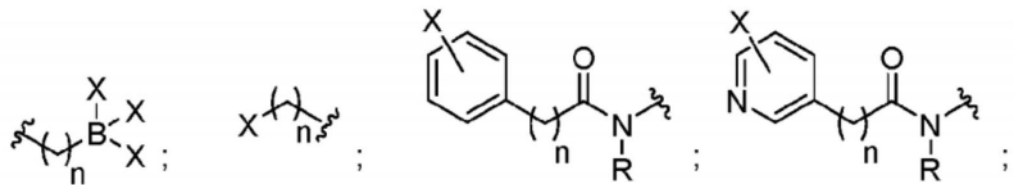
[0203]



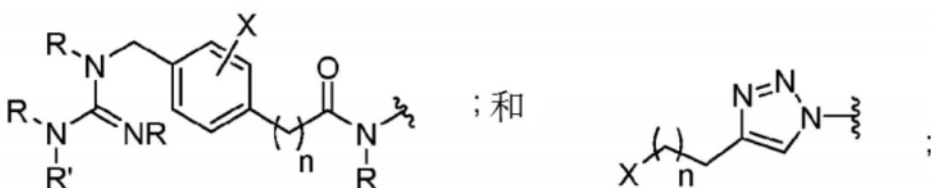
[0204] 其中u是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数；并且R和R₅是按照上文所定义的。

[0205] 在某些实施方案中，C是放射性标记的辅基，所述放射性标记的辅基包含选自自由¹⁸F、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I和²¹¹At组成的组的放射性同位素。

[0206] 在更多的某些实施方案中，放射性标记的辅基选自由以下组成的组：



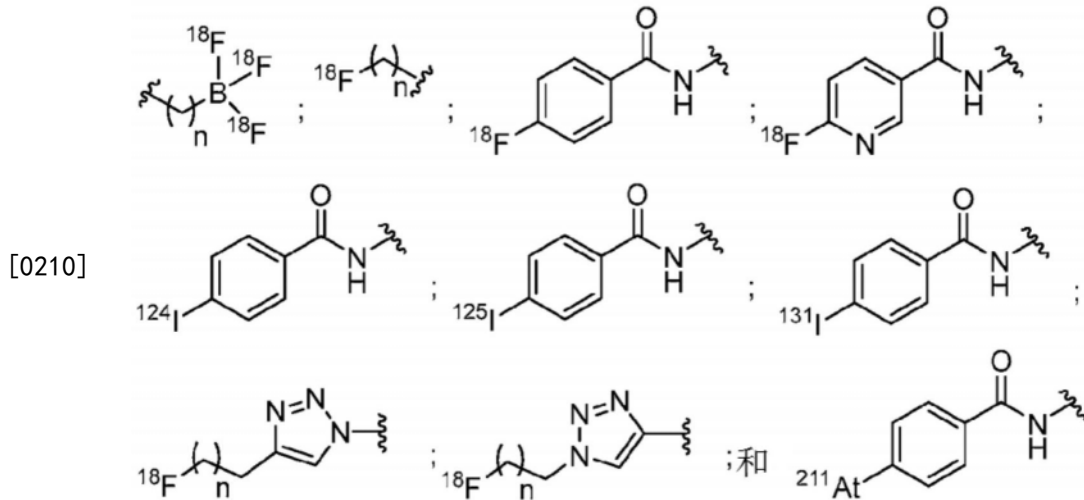
[0207]



[0208] 其中每个X独立地是选自自由¹⁸F、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I和²¹¹At组成的组的放射性同位素；每

个R和R' 是上文所定义的;并且每个n独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20组成的组的整数。

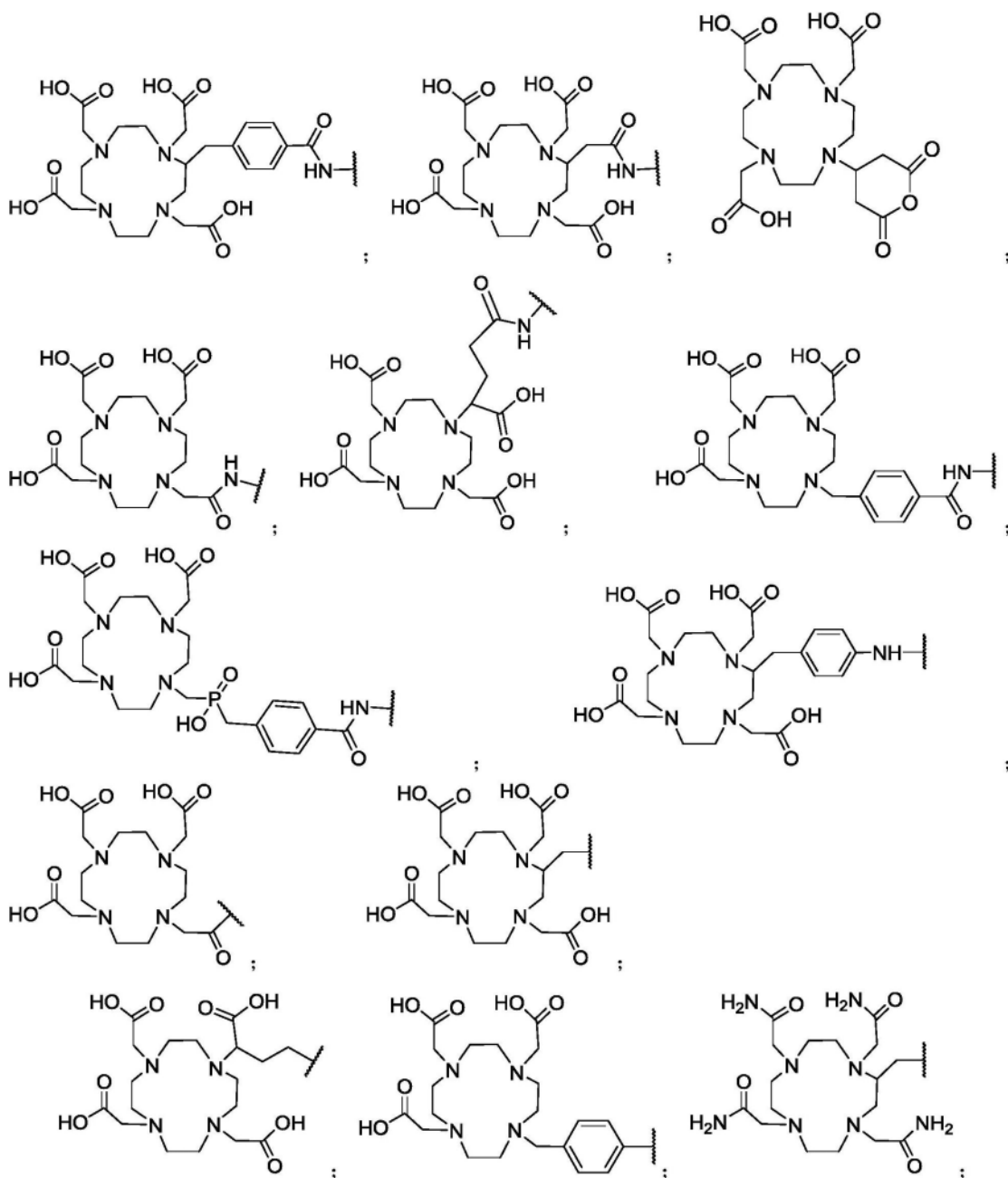
[0209] 在又更多的某些实施方案中,放射性标记的辅基选自由以下组成的组:

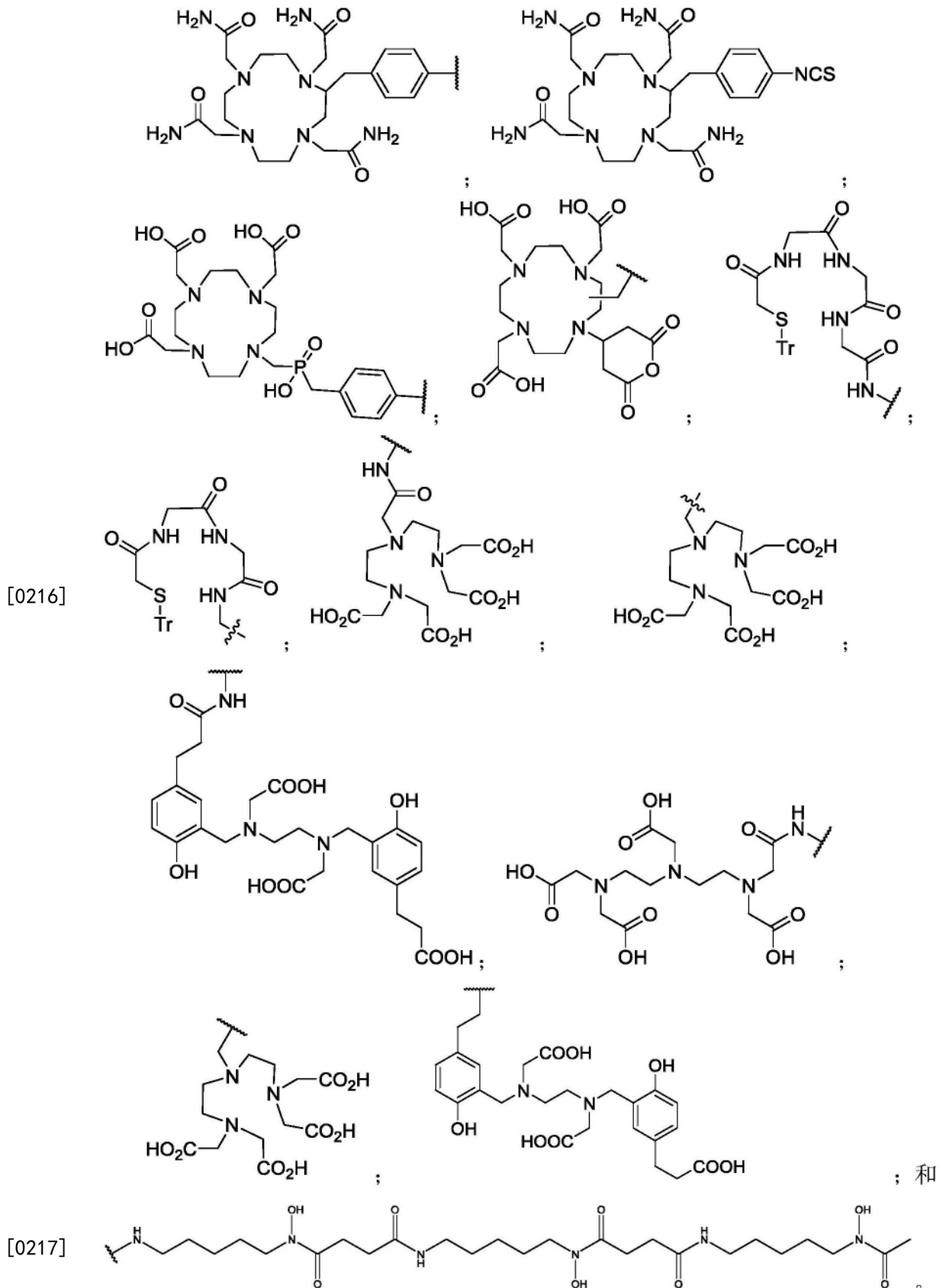


[0211] 在某些实施方案中,C包括螯合剂。在更多的某些实施方案中,螯合剂选自由以下组成的组:DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-D02A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA(2-[羧甲基][5-(4-硝基苄基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基)氨基]乙酸)、TCMC(2-(4-异硫氰基苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰基苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH₂-Bn-氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A(1,8-N,N'-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷甲酸))、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸))、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯);NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)、NOTAGA((1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸)、DFO(去铁胺)、NETA({4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N''-三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷)、Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar(1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和BaBaSar。

[0212] 在又更多的某些实施方案中,螯合剂选自由以下组成的组:

[0215]





[0218] 本领域普通技术人员将理解,可商购的螯合剂可以包括活化剂,例如可以与伯胺反应的剂。这样的剂包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺(sulfo-NHS)、酸酐、马来酰亚胺、N-苄基、4-异硫氰基苄基(p-NCS-Bz)、NH₂-MPAA、炔丙基、

TA、N-(2-氨基乙基)乙酰胺、NH₂-PEG4和与四氟苯基(TFP)酯结合的亲水性dPEG间隔物。这些剂可以与连接体的一部分结合或者形成连接体的一部分,所述连接体的一部分与螯合剂结合。

[0219] 在某些实施方案中,螯合剂还包括放射性金属。在特定的实施方案中,放射性金属选自由以下组成的组:⁶⁰Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、²⁰³Pb、²¹²Pb、²²⁵Ac、¹⁷⁷Lu、^{99m}Tc、⁶⁸Ga、¹⁴⁹Tb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、¹¹¹In、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm、⁸⁹Zr、²¹³Bi、²¹²Bi、²¹²Pb、⁶⁷Ga、⁴⁷Sc和¹⁶⁶Ho。

[0220] 在某些实施方案中,C包括光学染料。在更多的某些实施方案中,光学染料包括荧光染料。在又更多的某些实施方案中,荧光染料包括在近红外光谱区域中发射的荧光染料。在特定的实施方案中,荧光染料选自由以下组成的组:多次甲基染料、香豆素染料、咕吨染料和硼-二吡咯亚甲基(BODIPY)染料。

[0221] 在某些实施方案中,多次甲基染料选自由以下组成的组:碳菁染料、吡啶碳菁染料、氧杂碳菁染料、硫杂碳菁染料和吩菁染料。在某些实施方案中,咕吨染料选自由荧光素染料和香豆素染料组成的组。在特定的实施方案中,荧光染料选自由以下组成的组:

[0222] BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TR、BODIPY TMR、BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650和BODIPY 650/665;

[0223] Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7和Cy7.5;

[0224] VivoTag-645、VivoTag-680、VivoTag-S680、VivoTag-S750、VivoTag-800;

[0225] Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750和AlexaFluor790;

[0226] Dy677、Dy676、Dy682、Dy752、Dy780;

[0227] DyLight 350、DyLight 405、DyLight 488、DyLight 547、DyLight 550、DyLight 594、DyLight 633、DyLight 647、DyLight 650、DyLight 680、DyLight 755和DyLight 800;

[0228] HiLyte Fluor 405、HiLyte Fluor 488、HiLyte Fluor 532、HiLyte Fluor 555、HiLyteTM Fluor 594、HiLyte Fluor 647、HiLyte Fluor 680、HiLyte Fluor 750;

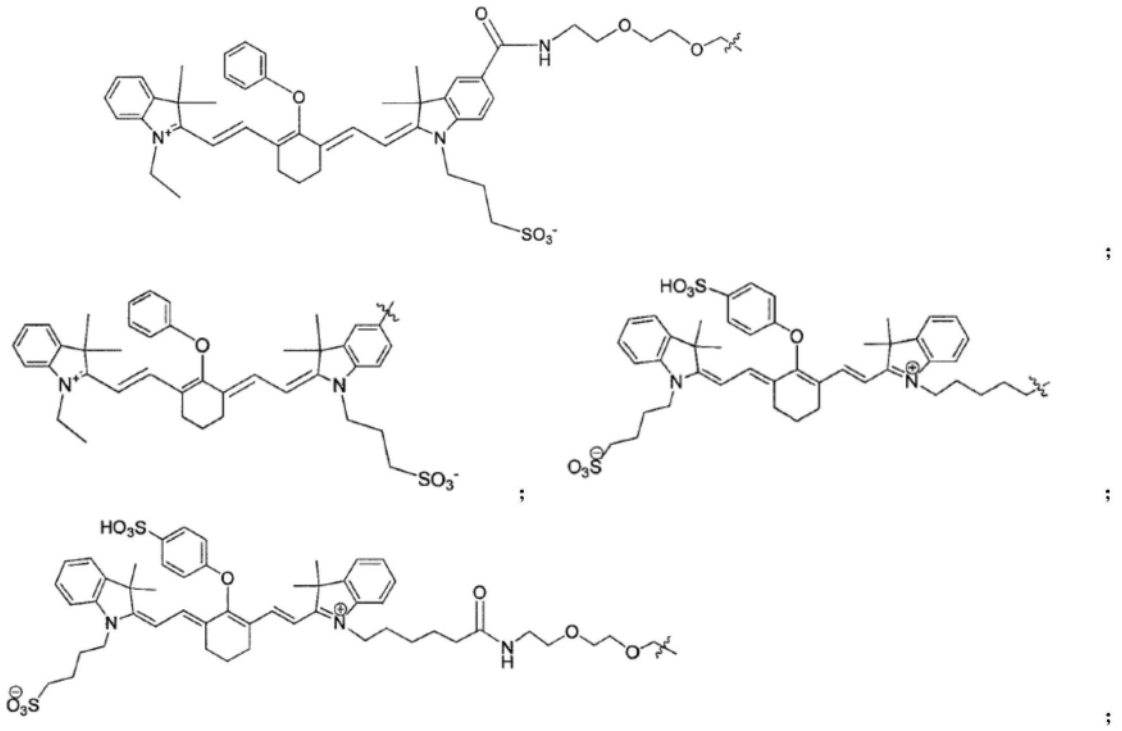
[0229] IR800(二甲基{4-[1,5,5-三(4-二甲基氨基苯基)-2,4-亚戊二烯基]-2,5-环己二烯-1-亚基}高氯酸铵),

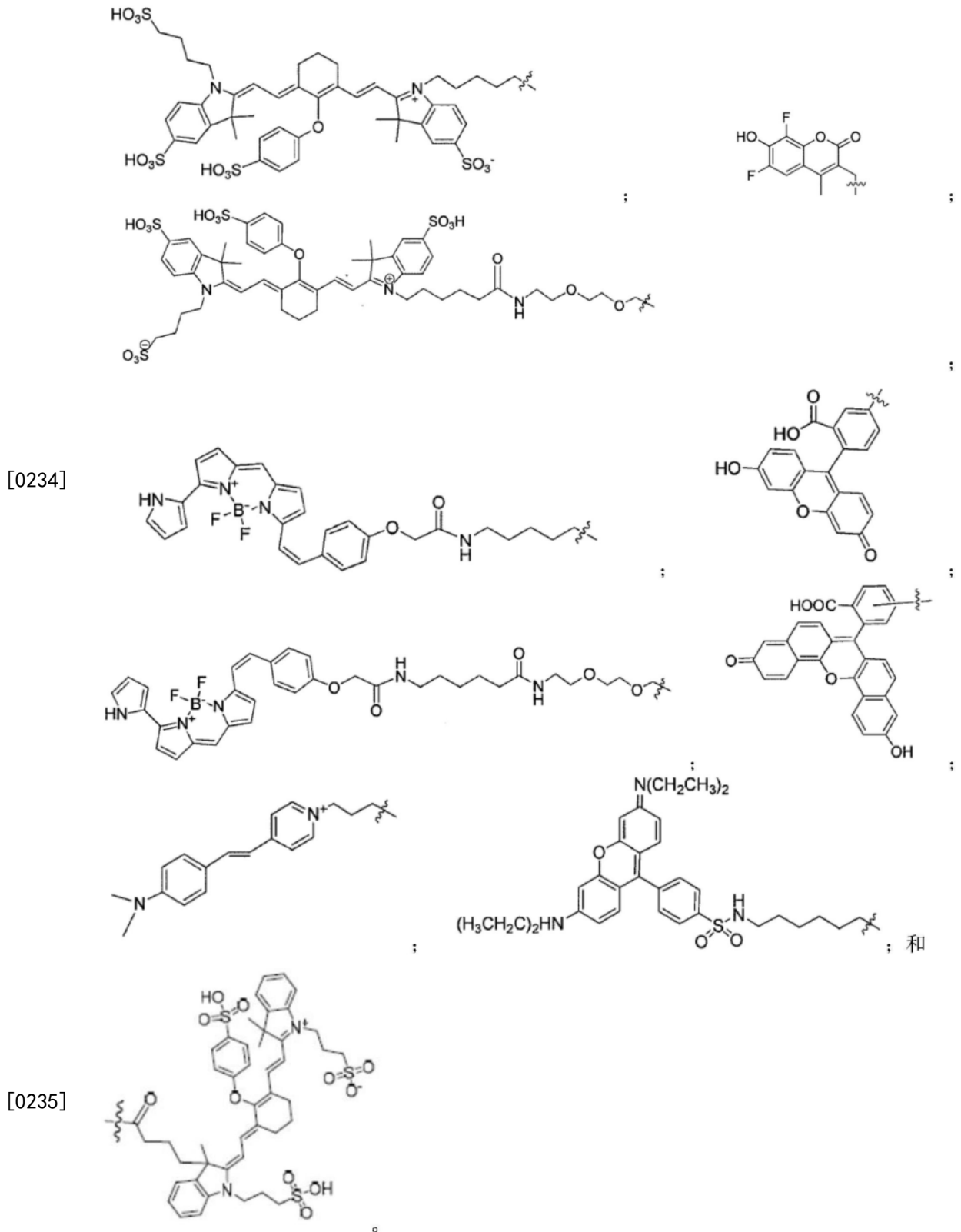
[0230] IRDye 650、IRDye 680RD、IRDye 680LT、IRDye 700、IRDye 700DX、IRDye 750、IRDye 800、IRDye 800CW、IRDye 800RS;以及

[0231] ADS1065A、ADS1075A、ADS775MI、ADS775MP、ADS775PI、ADS775PP、ADS780HO、ADS780WS、ADS785WS、ADS790WS、ADS795WS、ADS798SM、ADS800AT、ADS815EI、ADS830AT、ADS830WS、ADS832WS、ADS845MC和ADS920MC。

[0232] 在更特定的实施方案中,光学染料选自由以下组成的组:

[0233]





使用的前列腺特异性膜抗原配体可以如2010年9月23日公布的Pomper等人的国际PCT专利申请公布第W02010/108125号中所描述地合成,该国际PCT专利申请公布以其整体并入本文。

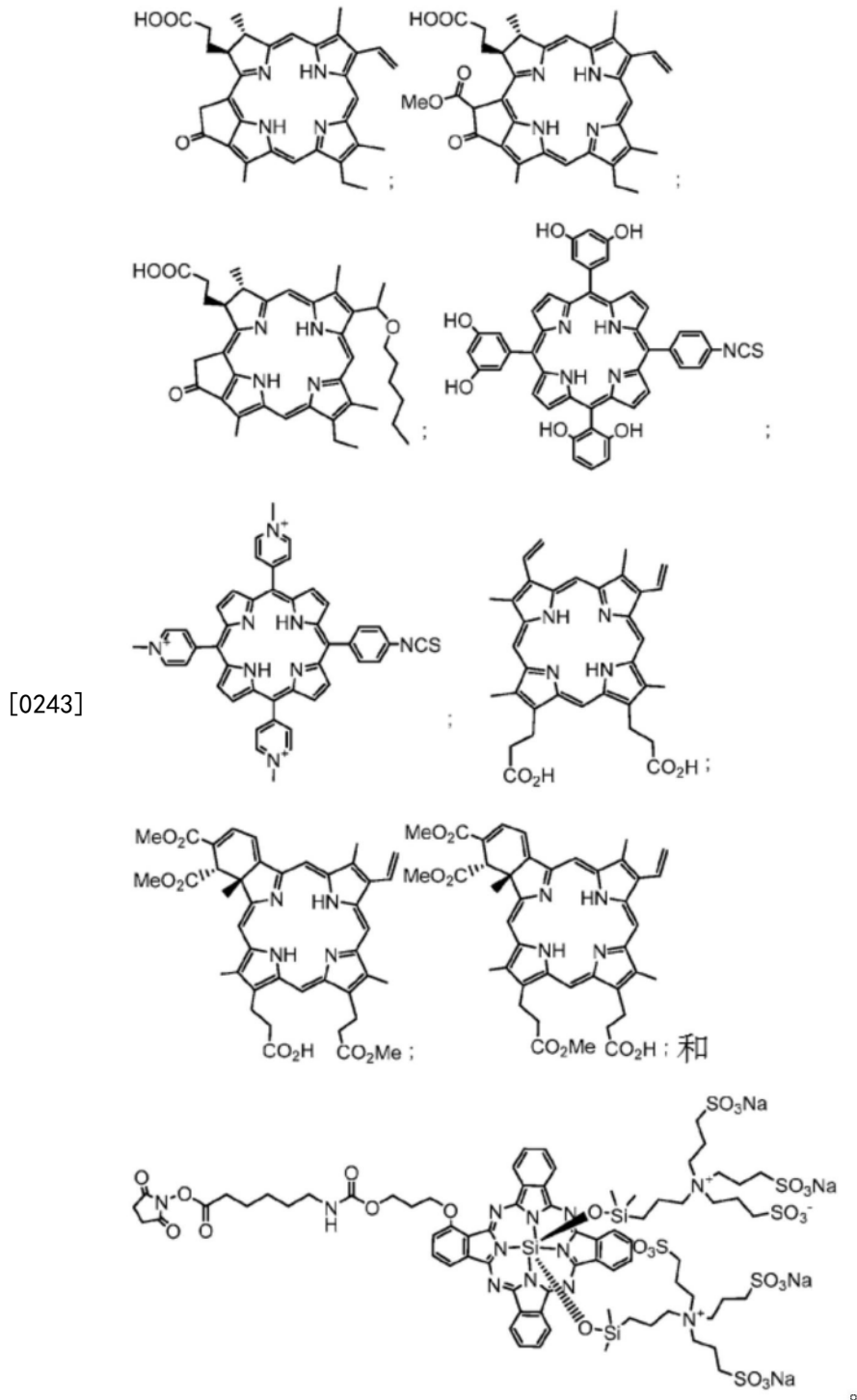
[0238] 化合物可以通过不同组分之间的反应组装,以形成键诸如脲(-NRC(O)NR-)、硫脲(-NRC(S)NR-)、酰胺(-C(O)NR-或-NRC(O)-)或酯(-C(O)O-或-OC(O)-)。脲键可以容易地通过胺和异氰酸酯之间的反应或者胺和活化的碳酰胺(-NRC(O)-)之间的反应来制备。硫脲可以容易地由胺与异硫氰酸酯的反应制备。酰胺(-C(O)NR-或-NRC(O)-)可以容易地通过胺和活化的羧酸或酯诸如酰卤或N-羟基琥珀酰亚胺酯之间的反应来制备。羧酸也可以原位活化,例如用偶联试剂诸如碳二亚胺或羰基二咪唑(CDI)。酯可以通过醇和20种活化的羧酸之间的反应来形成。三唑容易地通过叠氮化物和炔烃之间的反应制备,任选地在铜(Cu)催化剂存在的情况下。

[0239] 前列腺特异性膜抗原配体也可以通过将组分依次添加到预形成的脲,诸如Banerjee等人(J. Med. Chem. 第51卷,第4504-4517页,2008)中描述的赖氨酸-脲-谷氨酸化合物中来制备。其他基于脲的化合物也可以用作构建模块。在本发明公开的组合物中使用的近IR染料、闭链染料、磺基-菁蓝染料的示例性合成描述于美国专利第6,887,854号和美国专利第6,159,657号中,并且以其整体并入本文。此外,本发明公开的主题的一些IR染料、闭链染料、磺基-菁蓝染料是可商购的,包括DyLight™ 800(ThermoFisher)。

[0240] 在一些实施方案中,本发明公开的化合物包含荧光染料并且用于肿瘤的光声成像。参见,例如,Zhang等人,Prostate-specific membrane antigen-targeted photoacoustic imaging of prostate cancer in vivo, J. of Biophotonics, 2018;11: e201800021。因此,在某些实施方案中,C包括适合于用于光声成像的染料。

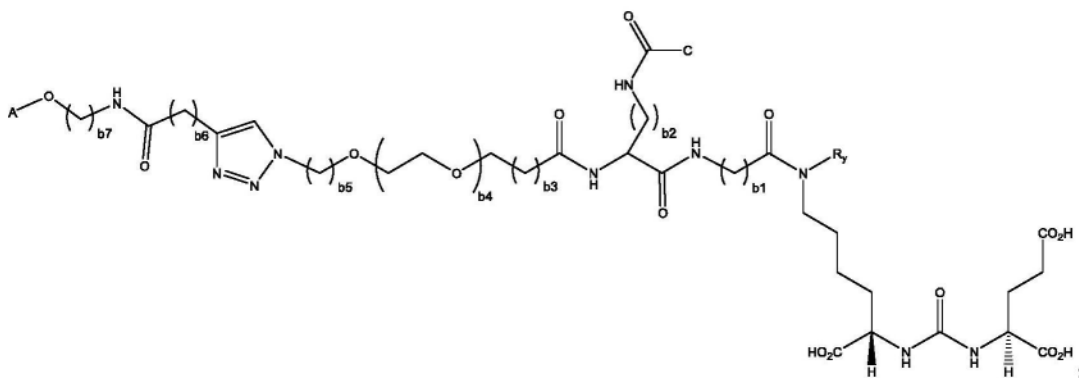
[0241] 在某些实施方案中,C包括光敏剂。光动力疗法(PDT)是一种微创的癌症治疗并且已经在临床上用于改善癌症患者的生活质量和存活时间。然而,缺乏光敏剂的特异性递送是PDT的重大限制。非靶向的常规光动力疗法不能将光敏剂特异性地递送到肿瘤,并且光敏剂通常在治疗之后长时间在体内循环并且引起对光的敏感性持续若干个月。

[0242] 靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)用于表达PSMA的肿瘤和癌症的成像和靶向疗法的基于脲的光敏剂公开于2015年4月23日公布的Pomper等人的关于Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Photosensitizers for Photodynamic Therapy的国际PCT专利申请第W02015057692号以及2019年3月19日公布授权的Pomper等人的关于Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Photosensitizers for Photodynamic Therapy的美国专利第10,232,058号中,其中的每一个通过引用以其整体并入。



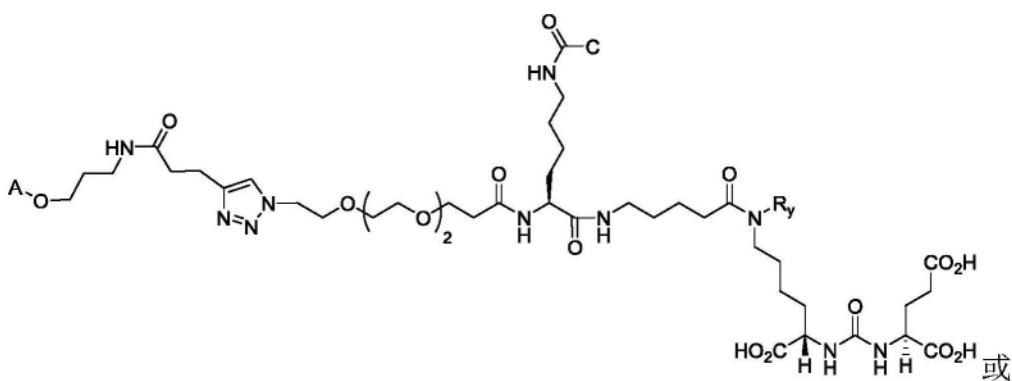
[0244] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有以下结构:

[0245]

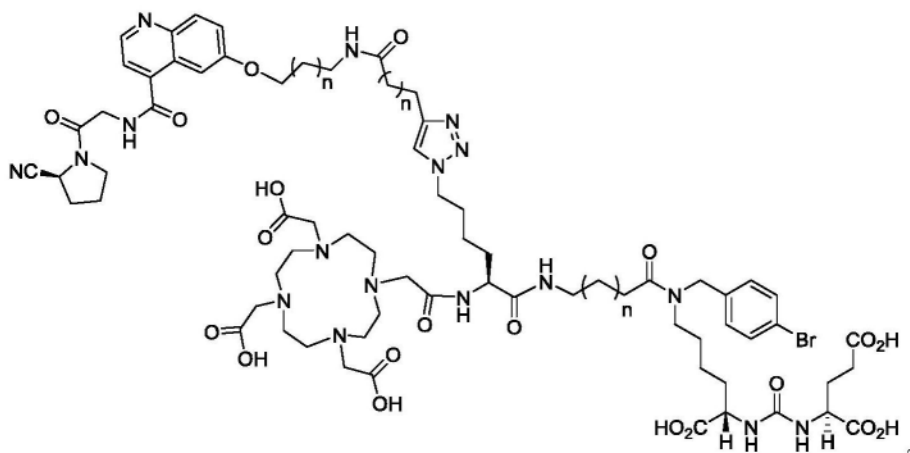


[0246] 其中b1、b2、b3、b4、b5、b6和b7各自独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数。

[0247] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物具有以下结构:

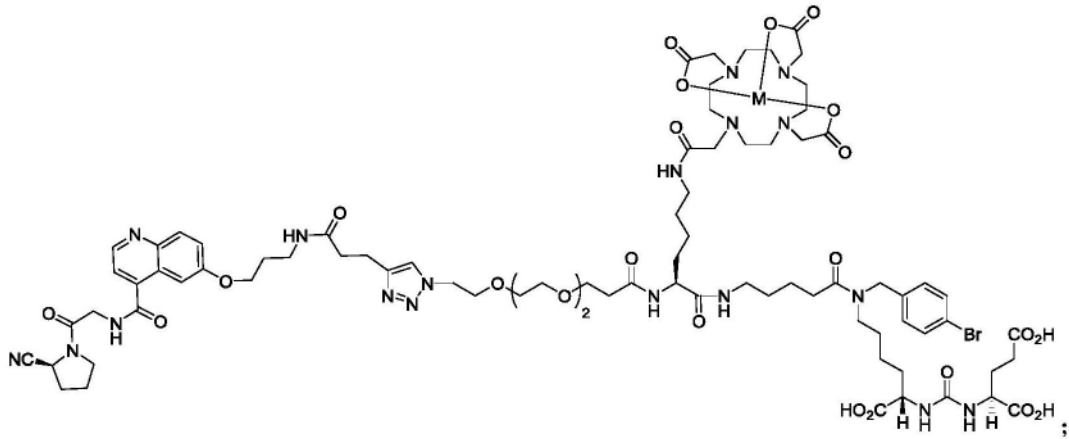


[0248]



[0249] 在更特定的实施方案中,式(I)的化合物是:

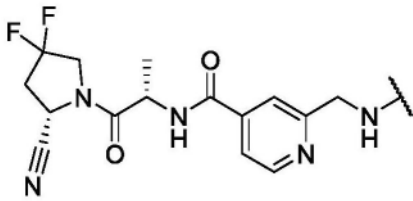
[0250]



[0251] 其中M选自由以下组成的组：⁶⁸Ga、²²⁵Ac、¹⁷⁷Lu和⁶⁴Cu。

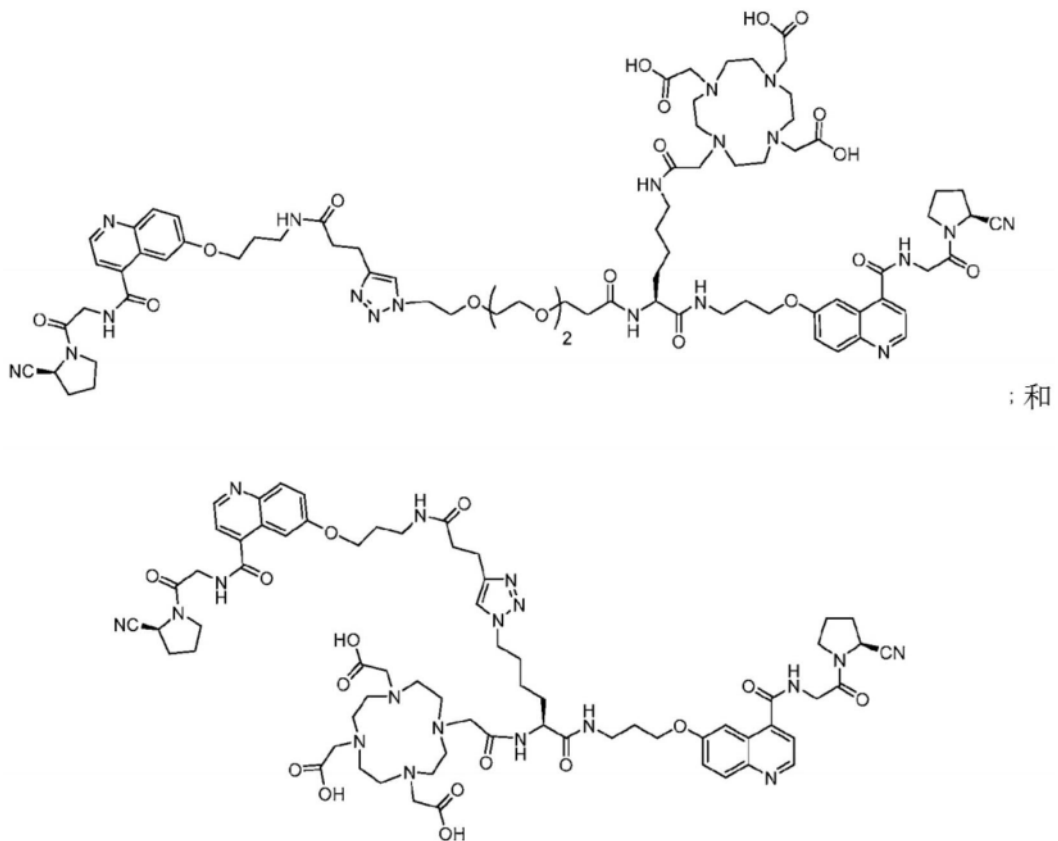
[0252] 在一些实施方案中,A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分：

[0253]



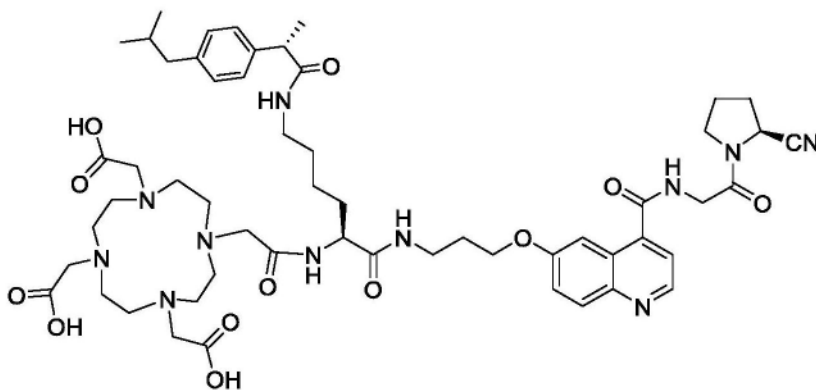
[0254] 在特定的实施方案中,化合物选自由以下组成的组：

[0255]



[0256] 在某些实施方案中,化合物是：

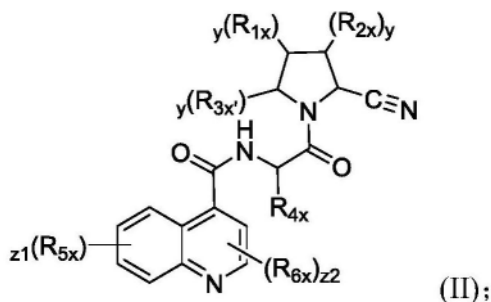
[0257]



[0258] 在其他实施方案中,本发明公开的主题提供了包含式(I)的化合物的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或辅料中的一种或更多种。

[0259] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了式(II)的化合物:

[0260]



[0261] 其中每个y独立地是选自0、1和2组成的组的整数;

[0262] R_{1x} 、 R_{2x} 和 R_{3x} 各自独立地选自以下组成的组:H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基和-S- C_{1-6} 烷基;

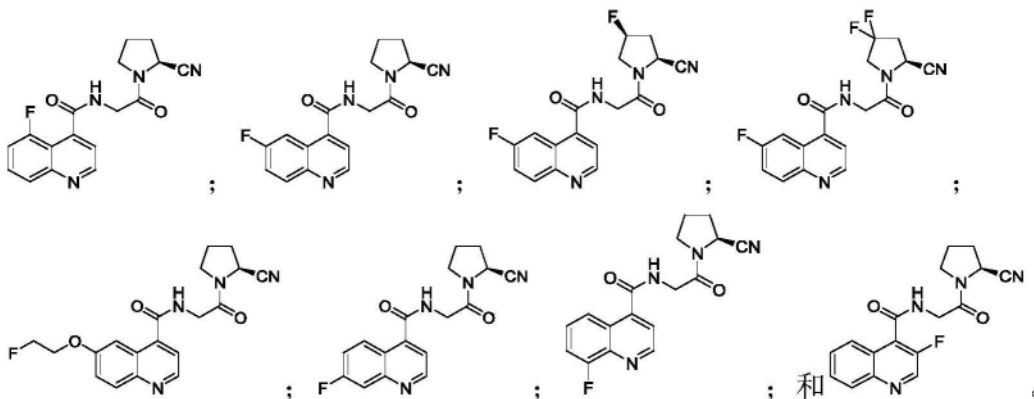
[0263] R_{4x} 选自以下组成的组:H、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、-(CH_2) $_{q4}$ -芳基和羟基取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基,其中 $q4$ 是选自0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数;

[0264] R_{5x} 和 R_{6x} 各自独立地是H、卤素或-O-(CH_2) $_{z3}$ - X_a ,其中 $z1$ 是从0到4的整数, $z2$ 是从0到2的整数, $z3$ 是从1到6的整数,并且 X_a 是卤素,条件是 R_{5x} 和 R_{6x} 两者不能同时是H;

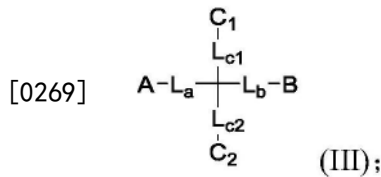
[0265] 及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0266] 在一些实施方案中,式(II)的化合物选自:

[0267]



[0268] 在其他实施方案中,本发明公开的主题提供了式(III)的化合物:



[0270] 其中:

[0271] A是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α)的靶向部分;

[0272] B不存在或者是FAP- α 的靶向部分,其中A和B可以相同或不同;

[0273] C_1 可以不存在或存在,并且当存在时, C_1 是螯合基团;

[0274] C_2 是辅基;

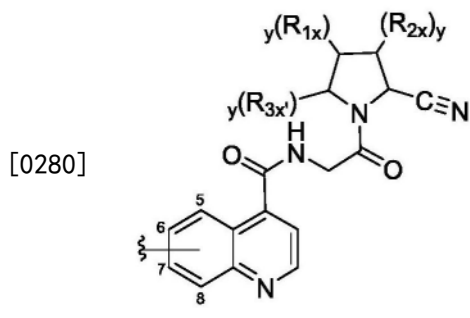
[0275] L_a 和 L_b 各自是能够彼此之间以及与A、B、 C_1 和 C_2 形成化学键的双官能化连接体;

[0276] L_{c1} 和 L_{c2} 各自独立地是能够彼此之间以及与A、B、 L_a 和 L_b 形成化学键的双官能化连接体;

[0277] 其中如果 C_1 不存在,则 L_{c1} 也不存在,并且其中如果B不存在,则 L_b 也不存在;

[0278] 以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

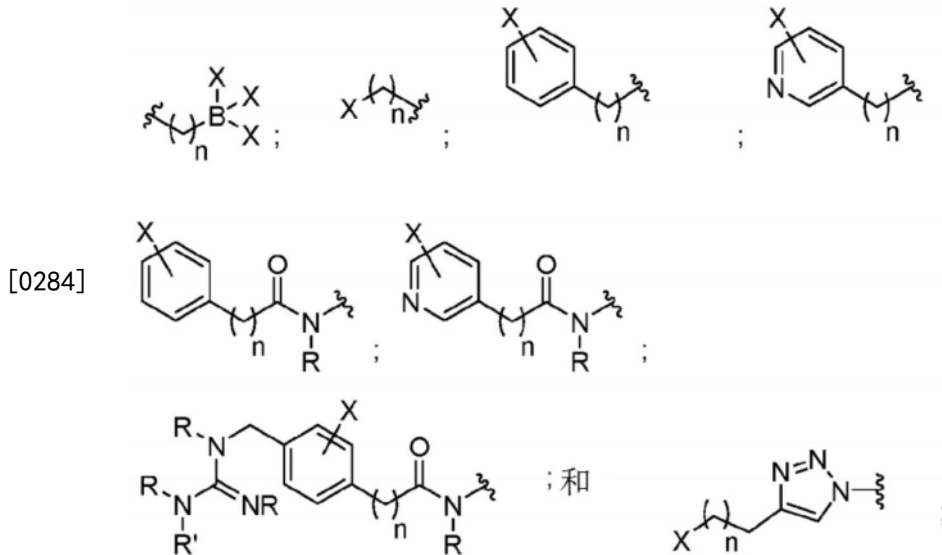
[0279] 在一些实施方案中,A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分,或者如果B存在,则A和B各自是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



[0281] 其中 ξ —指示FAP- α 结合配体与连接体 L_a 和/或 L_b 的附接点,其中所述附接点可以通过其喹啉基环的碳原子5、6、7或8中的任何一个;以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

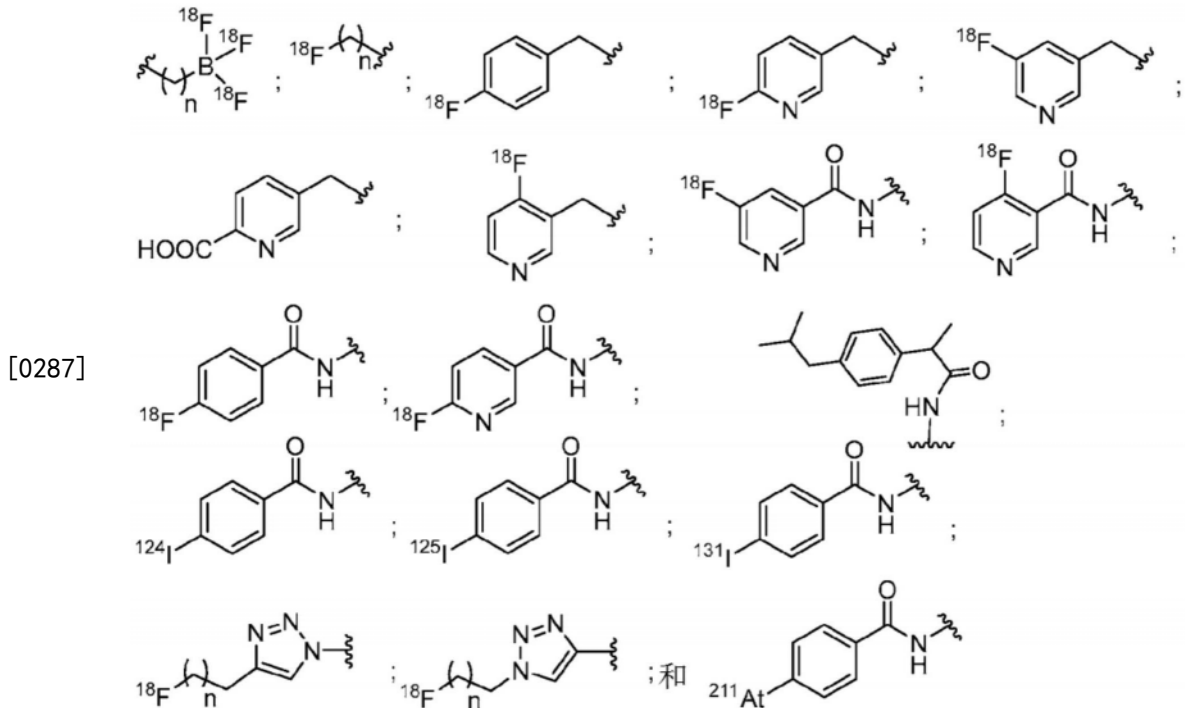
[0282] 在一些实施方案中, C_2 是辅基,所述辅基包含选自由 ^{18}F 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 组成的组的放射性同位素。

[0283] 在一些实施方案中,辅基选自由以下组成的组:



[0285] 其中每个X独立地选自直链或支链的C₁-C₈烷基、-SO₂-、-C(=O)-、-C(=O)OR₂₀,其中R₂₀是H或C₁-C₄烷基,以及选自由¹⁸F、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I和²¹¹At组成的组的放射性同位素;每个R和R'是上文所定义的;并且每个n独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20组成的组的整数,其中 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ 亚烷基链的每个碳可以被C₁-C₄烷基取代。

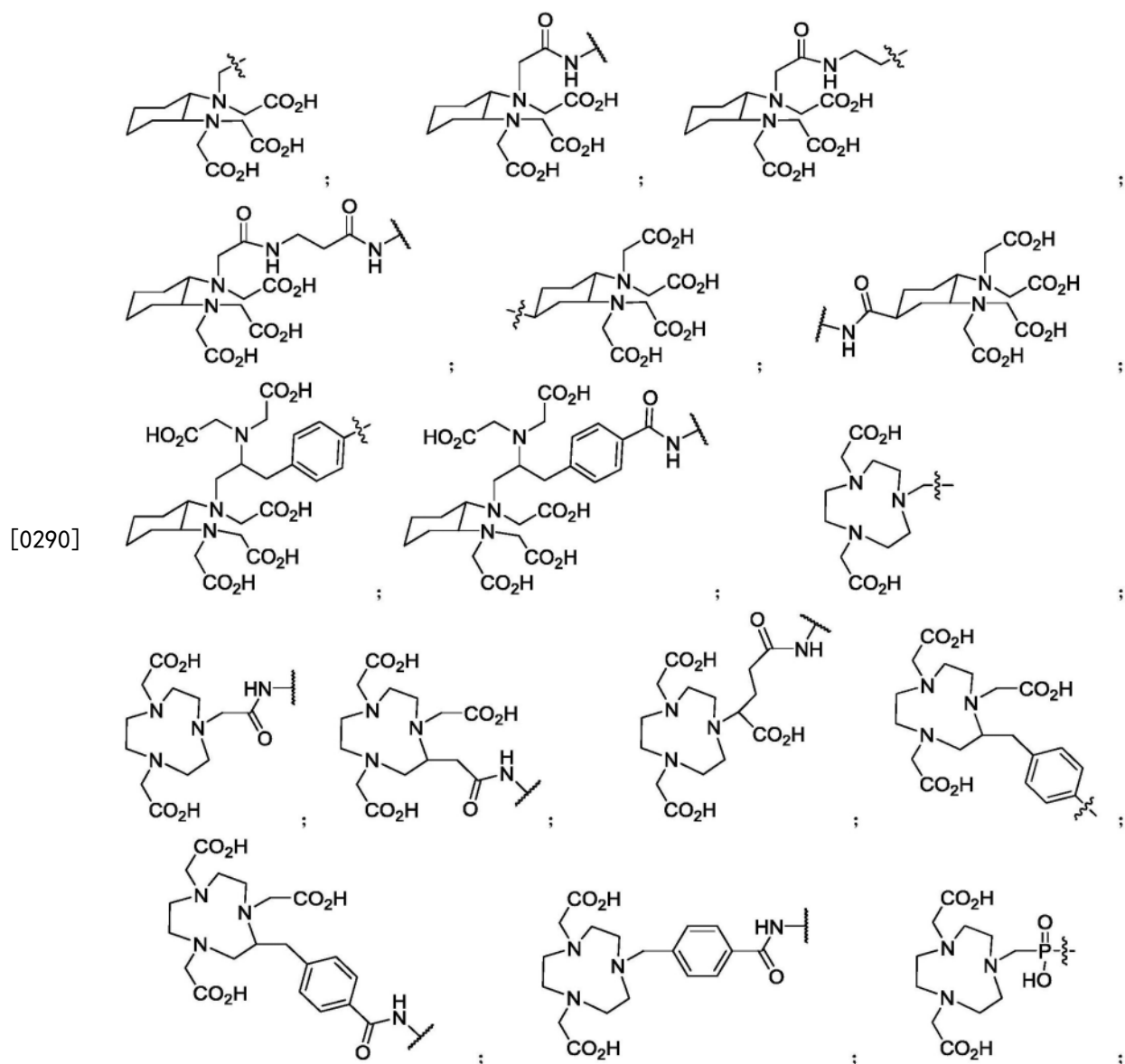
[0286] 在一些实施方案中,辅基选自由以下组成的组:



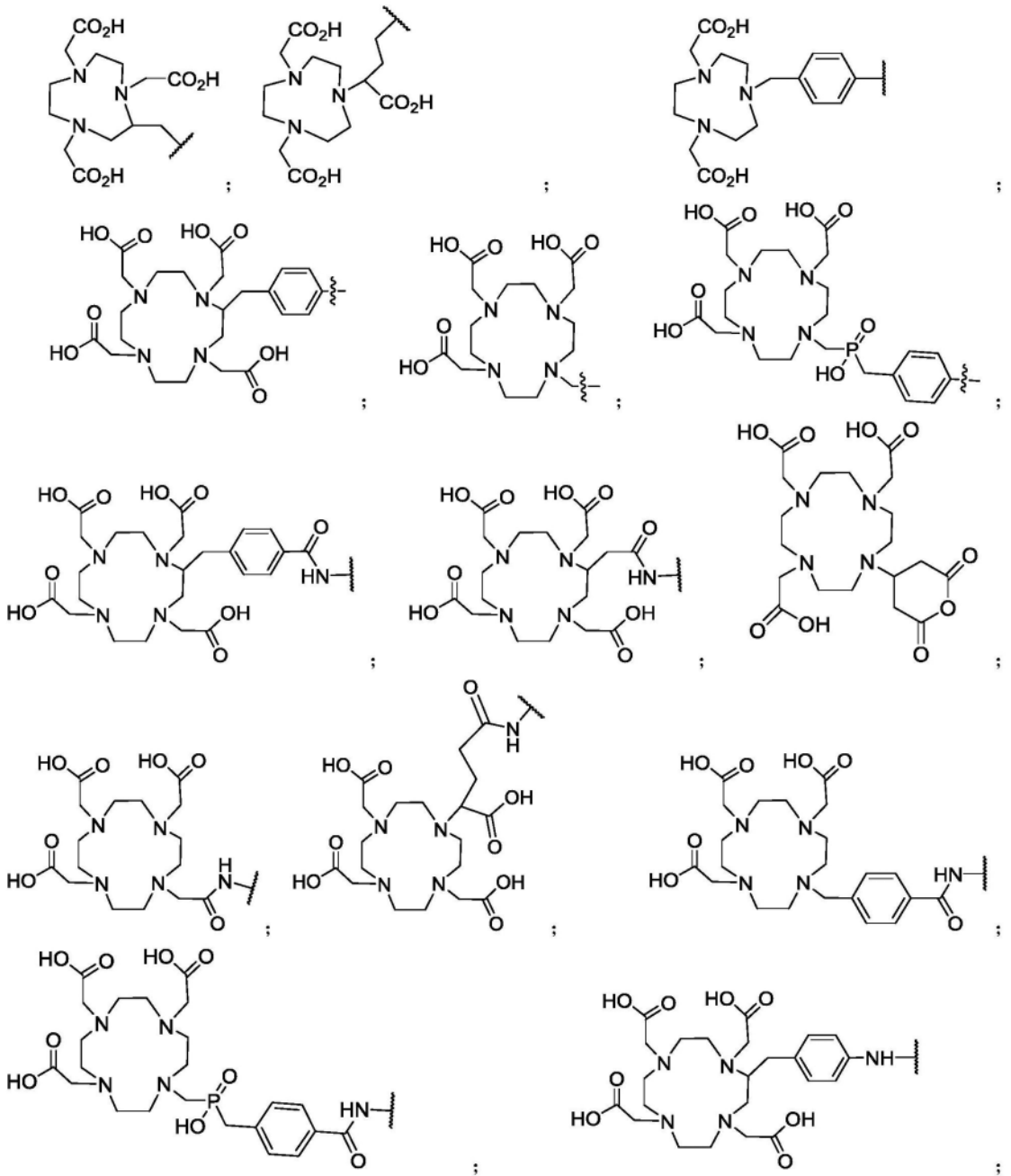
[0288] 在一些实施方案中,C₁包括螯合剂,所述螯合剂选自由以下组成的组:DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-D02A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基

氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA(2-[(羧甲基)][5-(4-硝基苄基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基)氨基]乙酸)、TCMC(2-(4-异硫氰基苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰基苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH₂-Bn-氧代-D03A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A(1,8-N,N'-双-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷甲酸))、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸))、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯);NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)、NOTAGA((1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸)、DFO(去铁胺)、NETA({4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N''-三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷)、Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环(6,6,6)二十烷-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar(1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和BaBaSar。

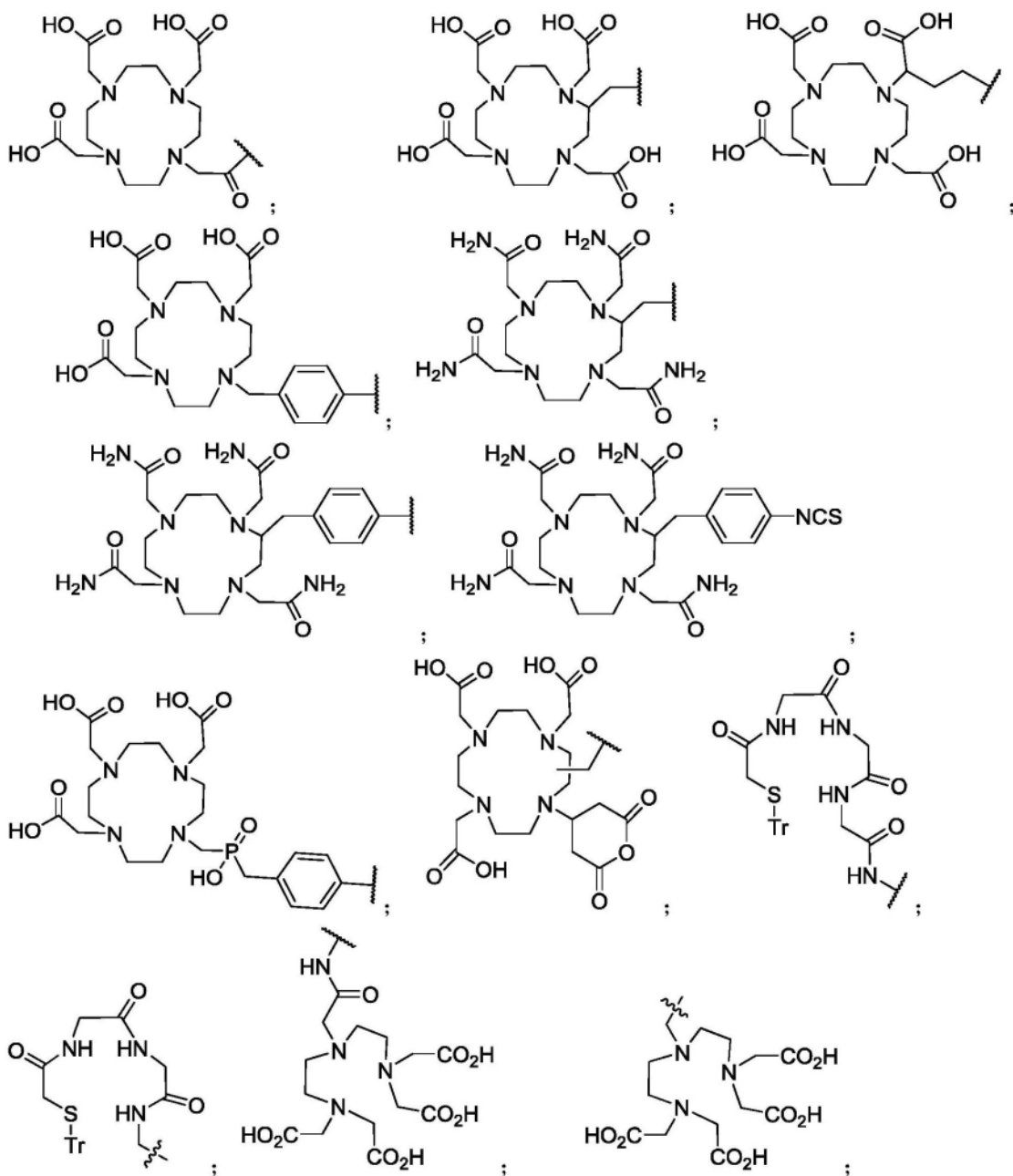
[0289] 在一些实施方案中,C₁是螯合剂,所述螯合剂选自自由以下组成的组:

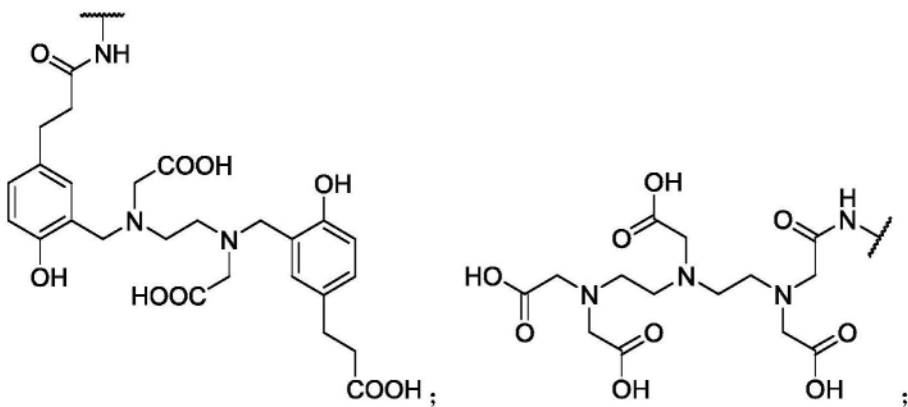


[0291]

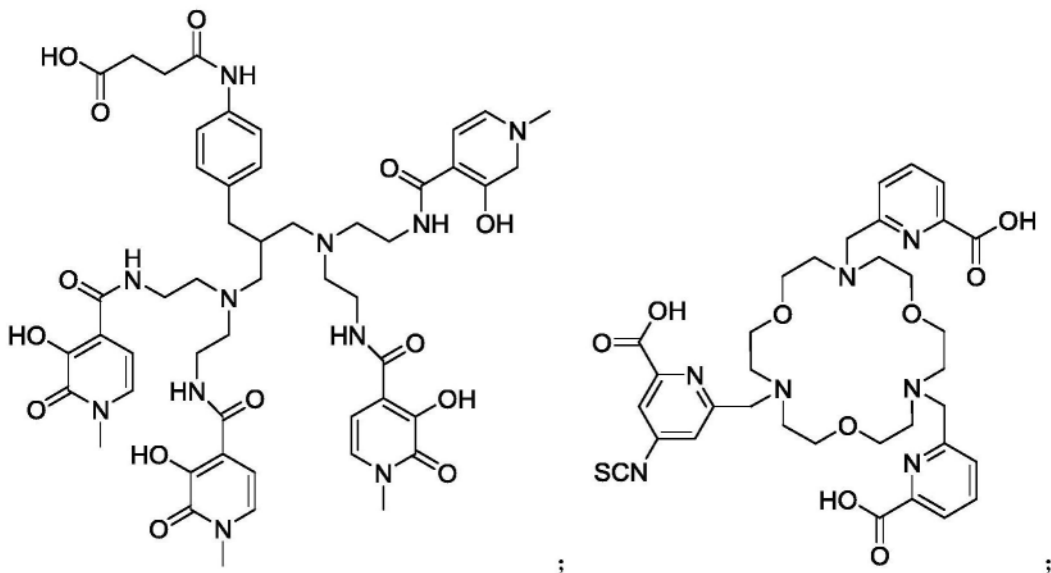
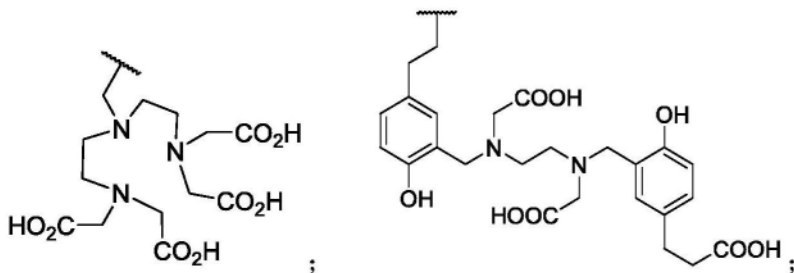


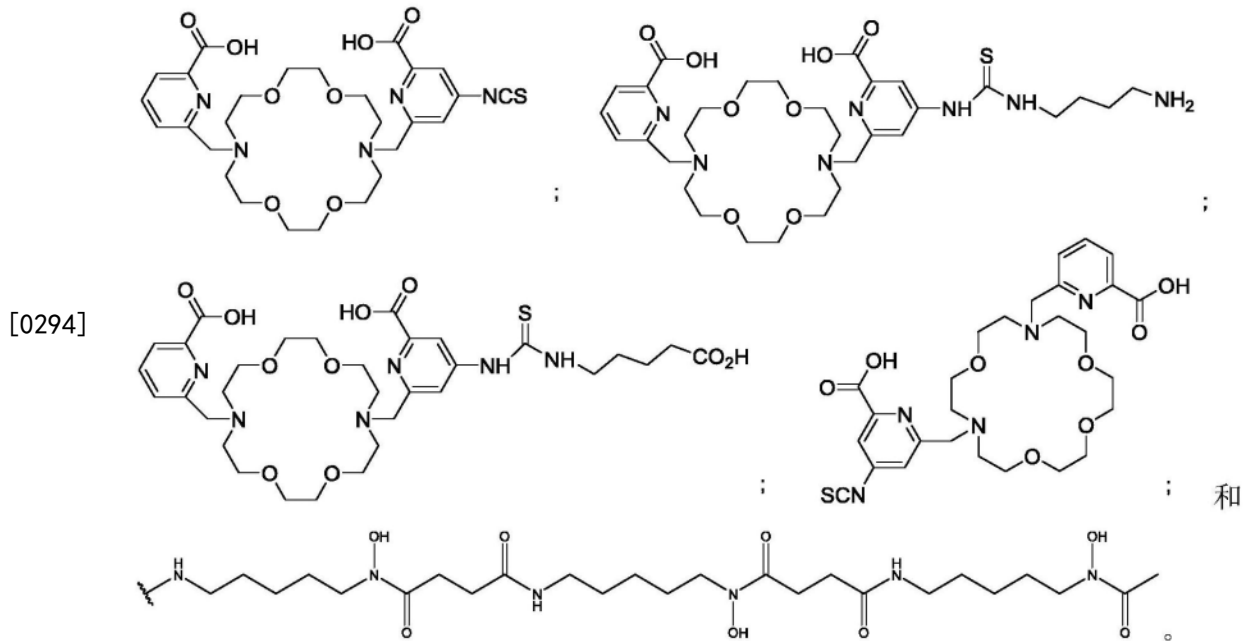
[0292]





[0293]

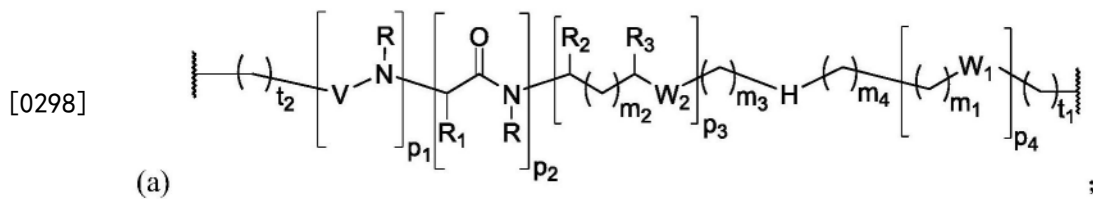




[0295] 在一些实施方案中,螯合剂还包括放射性金属。

[0296] 在一些实施方案中,放射性金属选自由以下组成的组: ^{60}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{149}Tb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{115}In 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Zr 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{67}Ga 、 ^{47}Sc 、 ^{166}Ho 、 ^{43}Sc 、 ^{223}Ra 、 $^{226/227}\text{Th}$ 、 $\text{Al-}^{18}\text{F}$ 和 $\text{Sc-}^{18}\text{F}$ 。

[0297] 在一些实施方案中, L_a 、 L_b 、 L_{c1} 和 L_{c2} 各自单独地选自由(a)、(b)、(c)或(d)组成的组:



[0299] 其中:

[0300] p_1 、 p_2 、 p_3 和 p_4 可以处于任何顺序;

[0301] t_1 和 t_2 各自是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

[0302] p_1 、 p_3 和 p_4 各自独立地是0或1;

[0303] p_2 是选自由0、1、2和3组成的组的整数,并且当 p_2 是2或3时,每个 R_1 相同或不同;

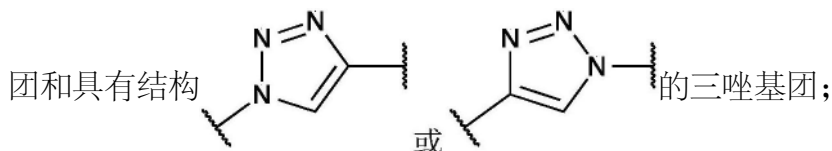
[0304] m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 各自是独立地选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

[0305] W_1 选自由以下组成的组:键、-S-、-C(=O)-、-C(=O)-NR-和-NR-C(=O)-;

[0306] W_2 选自由以下组成的组:键、-S-、-CH₂-C(=O)-NR-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-NR'C(=O)NR-、-NRC(=S)NR'₂-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NR-C(=O)-、-C(=O)O-、-(O-CH₂-CH₂)_q-和-(CH₂-CH₂-O)_q,其中q选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

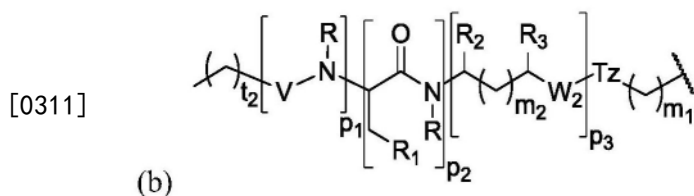
[0307] 每个R或R'独立地是H、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、杂环烷基、被取代的杂环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基和-OR₄,其中R₄选自由以下组成的组:H、烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、杂环烷基和被取代的杂环烷基,其中q是按照紧接的上文所定义的;

[0308] H可以存在或不存在,并且当存在时,H选自含氮亚杂烃基链、环状或双环杂烃基基



[0309] 每个 R_1 独立地是H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-C_4-C_{16}$ 烷基芳基或 $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$ 烷基芳基; R_2 和 R_3 各自独立地是H、 $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-CO_2R_5$,其中 R_5 选自由H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基和 C_4-C_{16} 烷基芳基组成的组,其中 R_2 和 R_3 可以相同或不同,其中q选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

[0310] V选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRC(S)-$ 和 $-OC(O)-$;



[0312] 其中 p_1 、 p_2 、 p_3 、 m_1 、 m_2 、Tz、 W_2 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 和V是按照上文所定义的;

[0313] (c) $-L_1-$ 、 $-L_2-L_3-$ 或 $-L_1-L_2-L_3-$,其中:

[0314] L_1 是 $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-C(=O)-$;

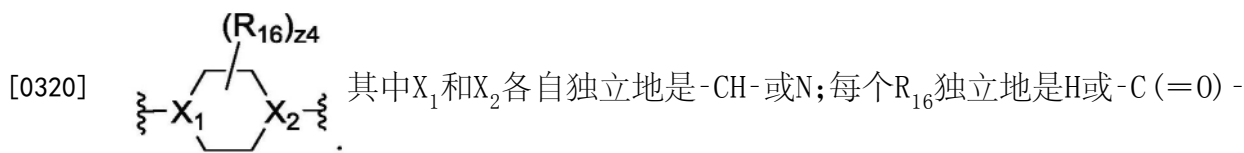
[0315] L_2 是 $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$;并且

[0316] L_3 是 $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$;

[0317] 其中每个q独立地是选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;并且R和 R_5 是按照上文所定义的;以及

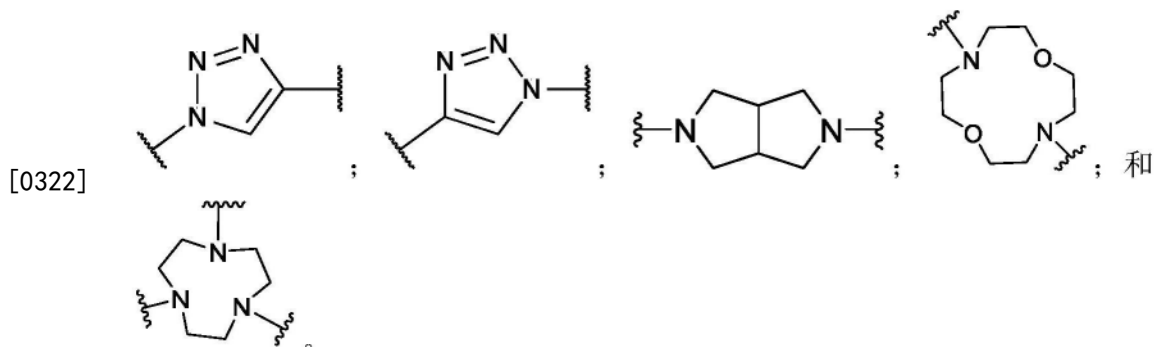
[0318] (d) $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$ 或 $-NR-(CH_2)_q-O-$;其中每个q和R是上文所定义的;并且 R_6 是H或 $-COOR_5$ 。

[0319] 在一些实施方案中,H选自:



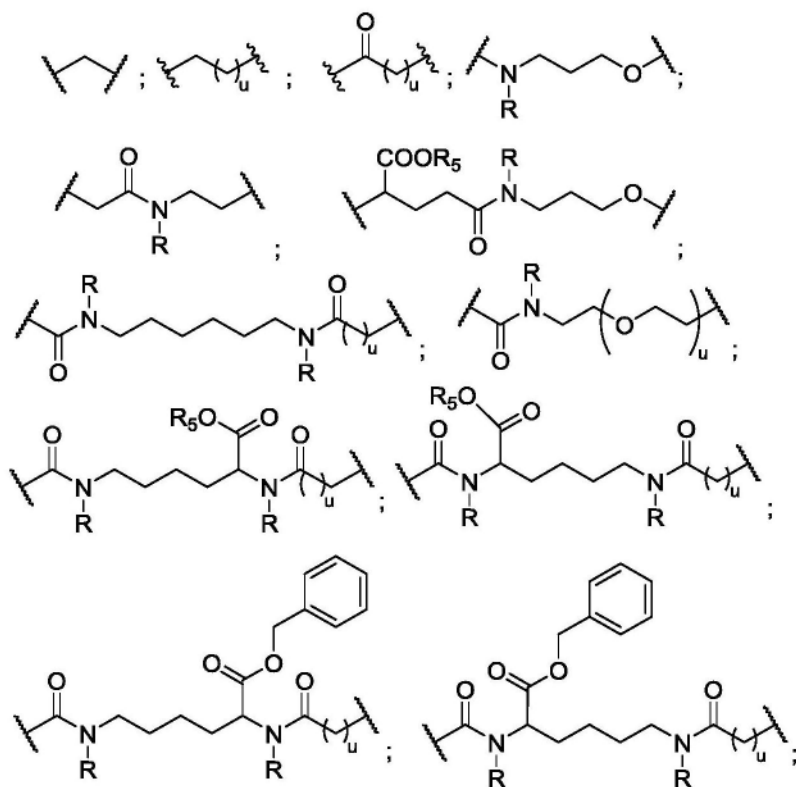
OR_{17} ,其中 R_{17} 是 C_1-C_4 烷基;

[0321] $-N(R_{18})-(CH_2)_{z5}-N(R_{19})-$;其中 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基,并且 Z_5 是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数;

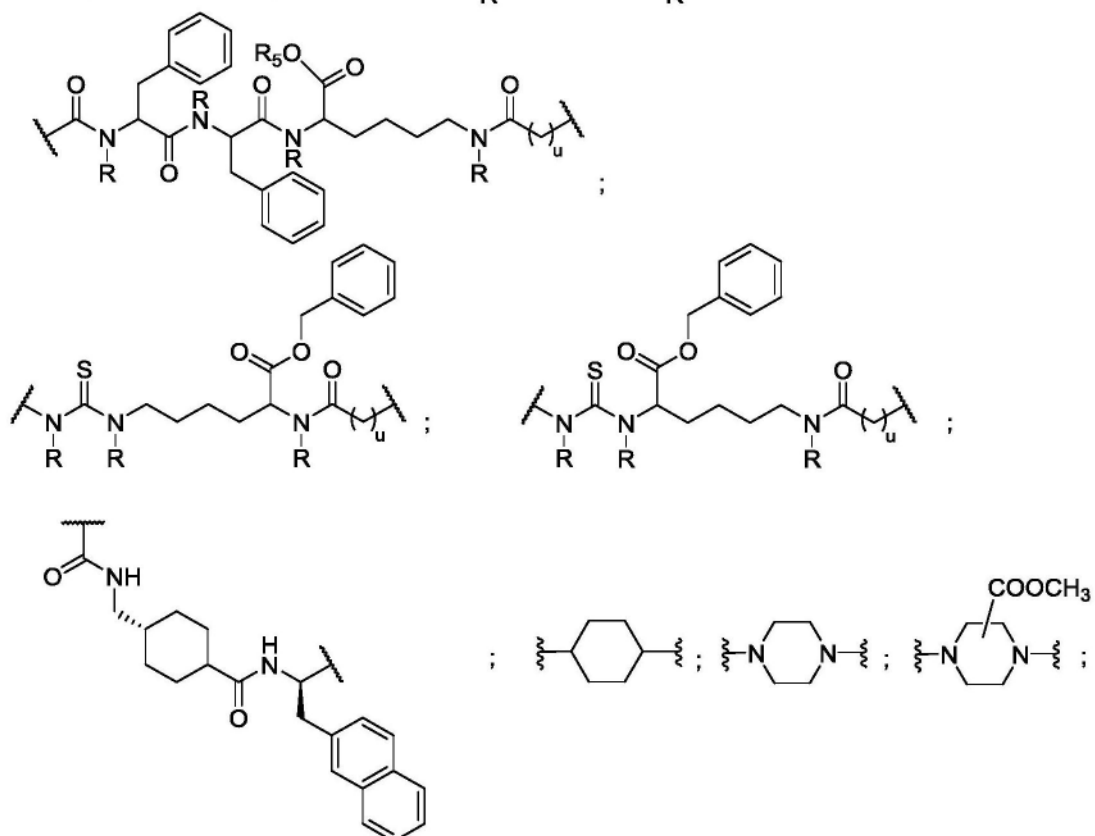


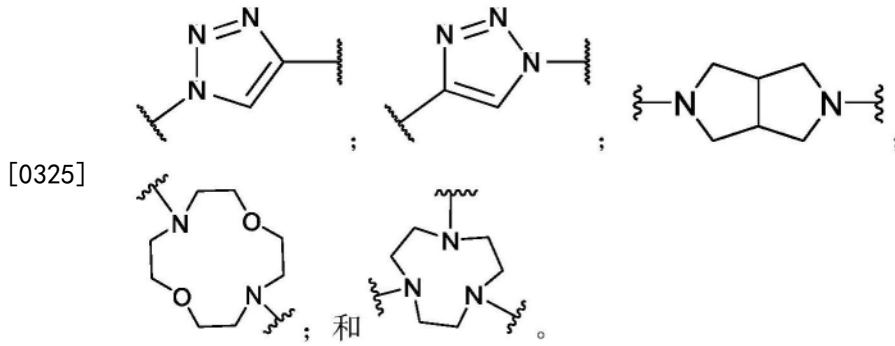
[0323] 在一些实施方案中, L_a 、 L_b 、 L_{c1} 和 L_{c2} 中的一个或更多个包括一个或更多个选自以下

的单元:



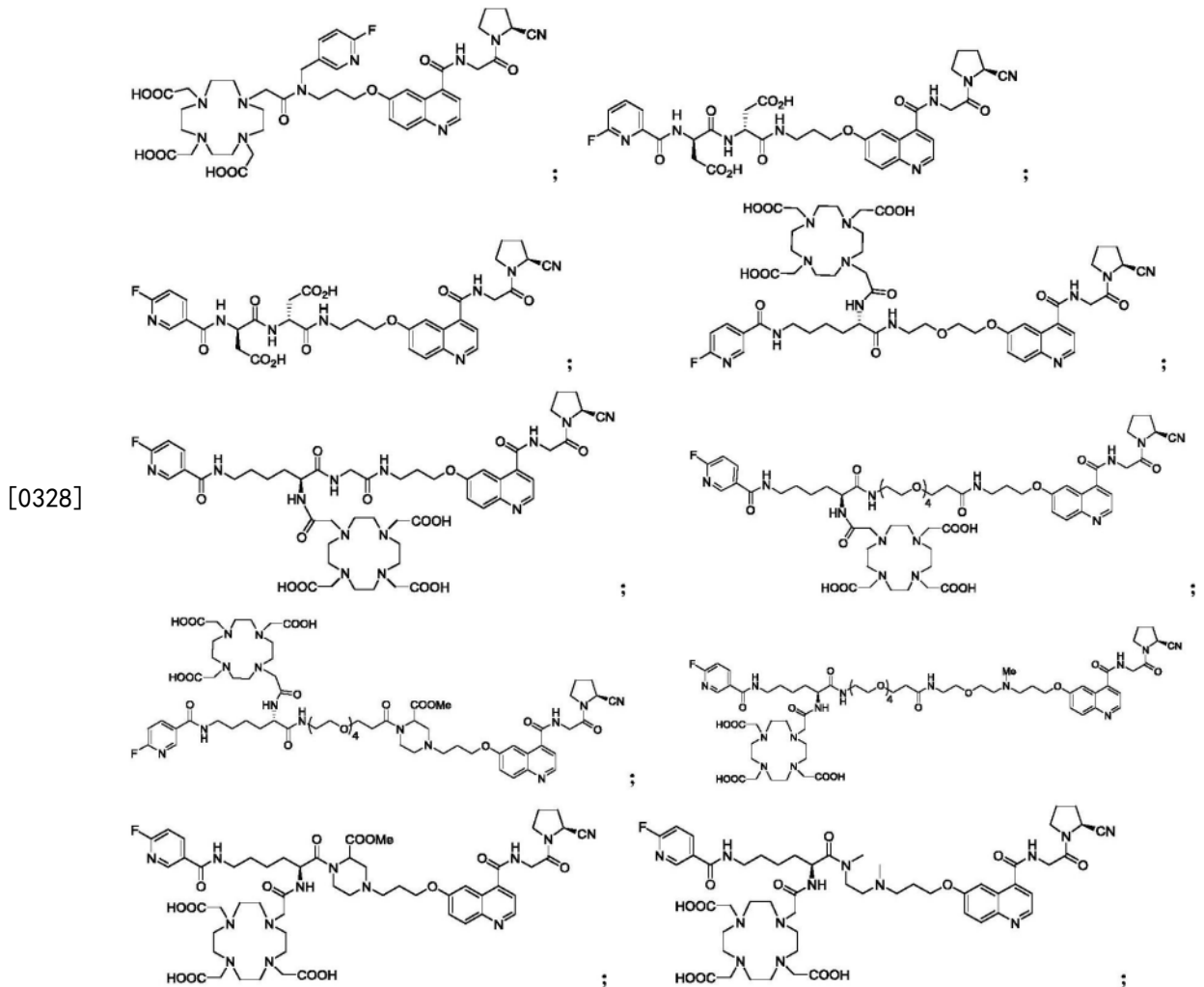
[0324]

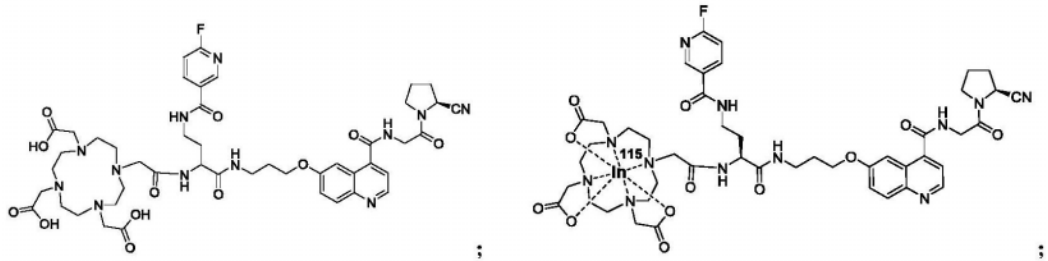
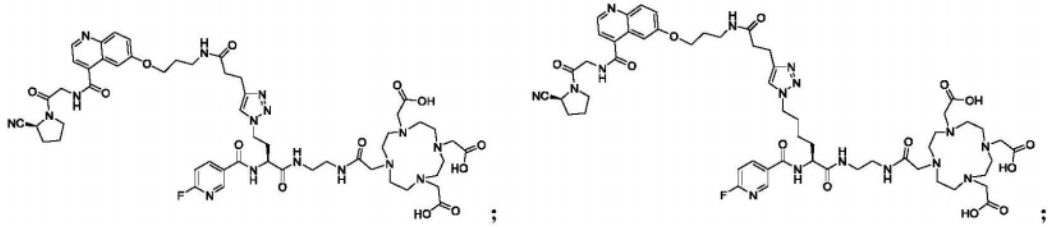
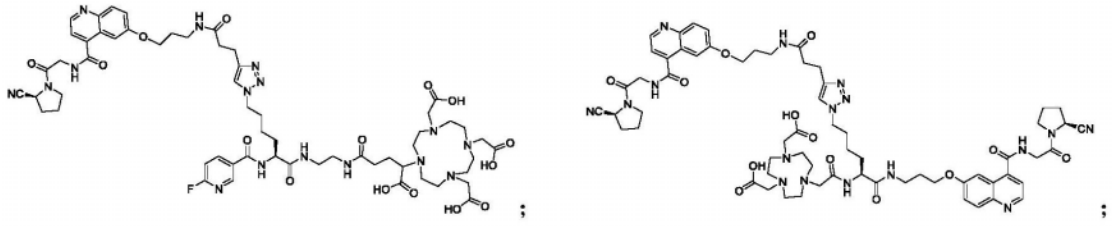




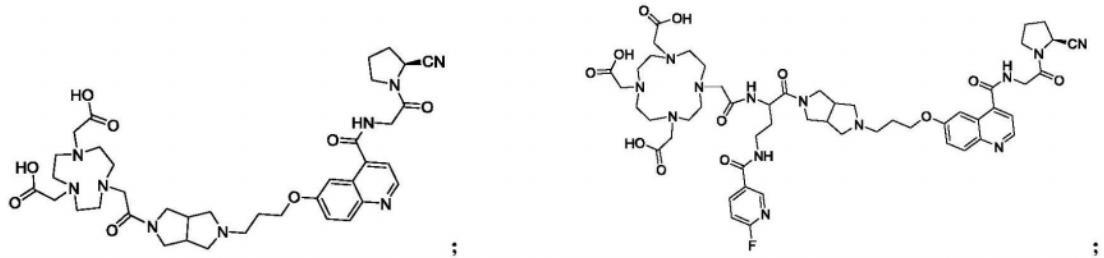
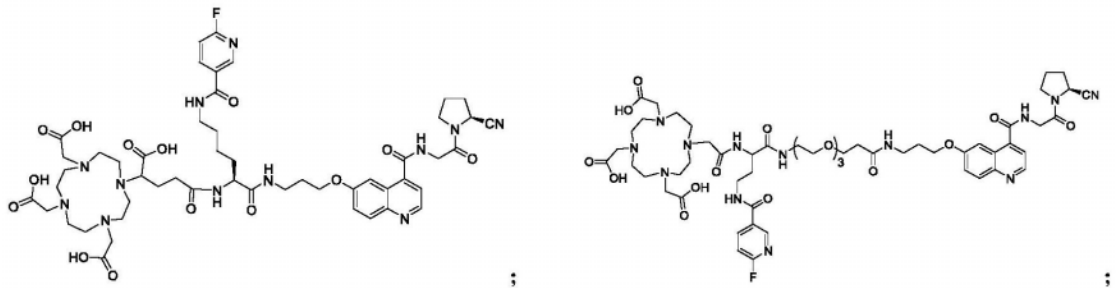
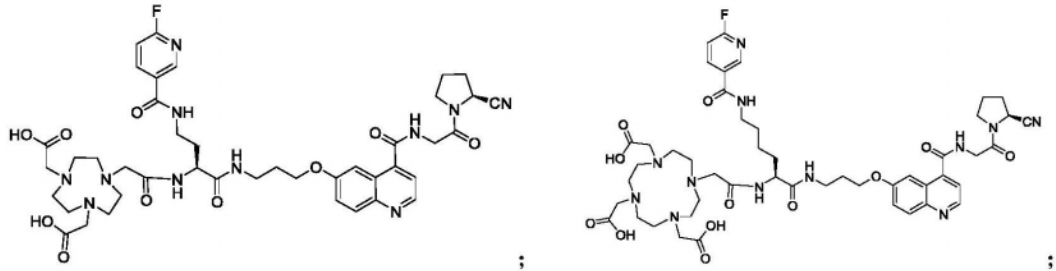
[0326] 其中u是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数；并且R和R₅是按照上文所定义的。

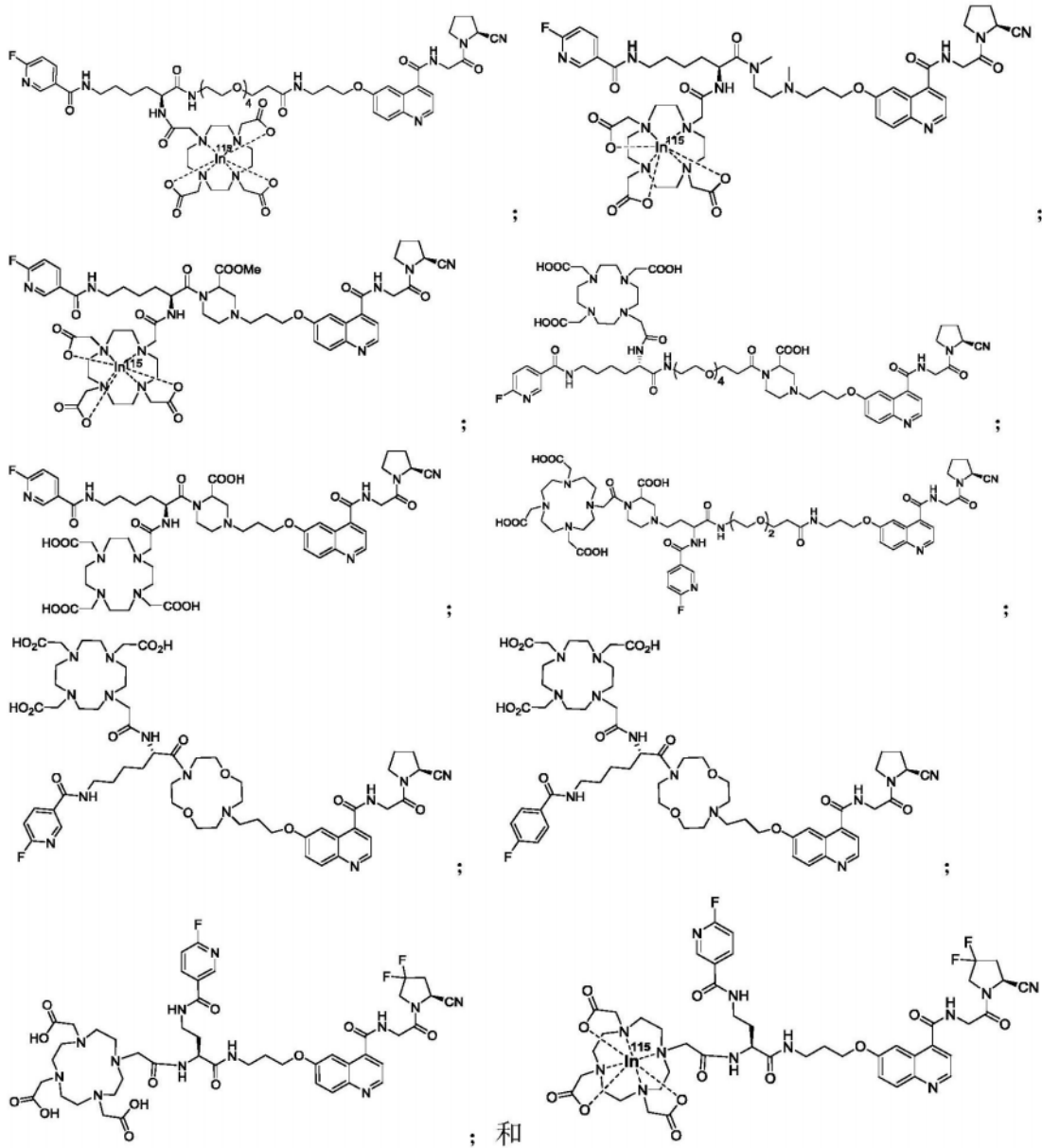
[0327] 在一些实施方案中，式(III)的化合物选自：





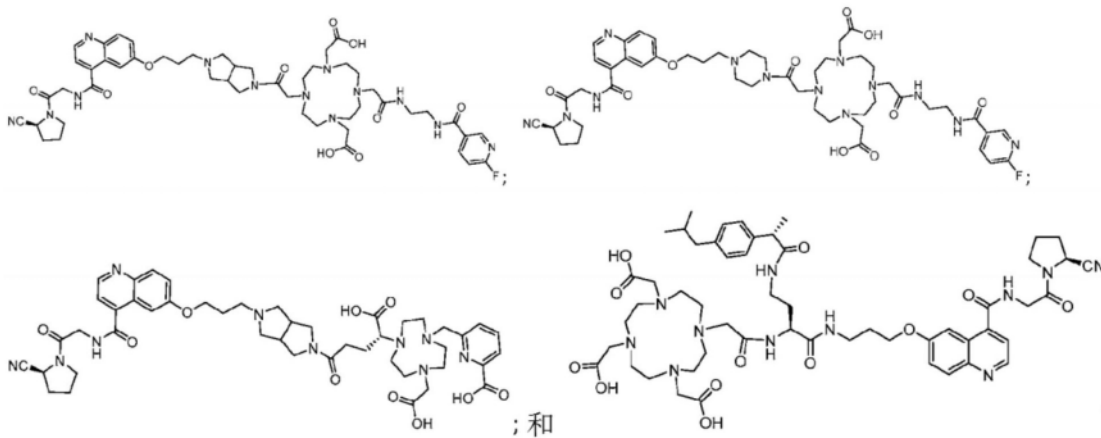
[0329]



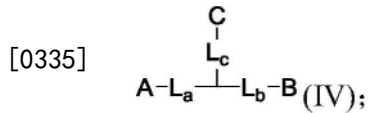


[0331] 在一些实施方案中,辅基C₂与螯合基团C₁共价结合。

[0332] 在一些实施方案中,化合物选自:



[0334] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了式 (IV) 的化合物:



[0336] 其中:

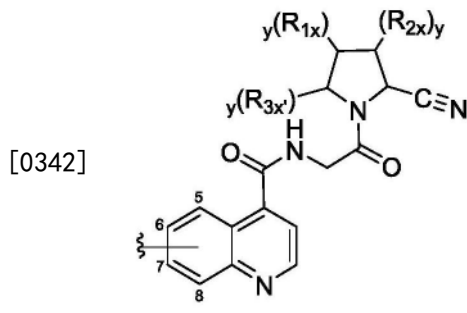
[0337] A是成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α)的靶向部分;

[0338] B是前列腺特异性膜抗原 (PSMA)的靶向部分;

[0339] C是适合于光学成像、光声成像、正电子发射断层扫描 (PET) 成像、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像或放射疗法的任何光学或放射性标记的官能团;并且

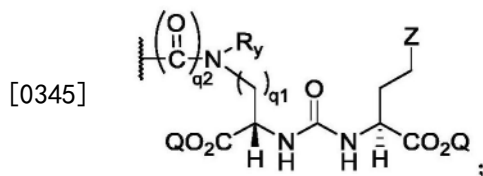
[0340] L_a 、 L_b 和 L_c 各自是能够彼此之间以及分别与A、B和C形成化学键的双官能化连接体; 以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0341] 在一些实施方案中,A是具有以下结构的FAP- α 靶向部分:



[0343] 其中 $\{$ —指示FAP- α 结合配体与连接体 L_a 和/或 L_b 的附接点,其中所述附接点可以通过其喹啉基环的碳原子5、6、7或8中的任何一个;以及其立体异构体和药学上可接受的盐。

[0344] 在一些实施方案中,B是具有以下结构的PSMA的靶向部分:



[0346] 其中:

[0347] Z是四唑或 CO_2Q ;

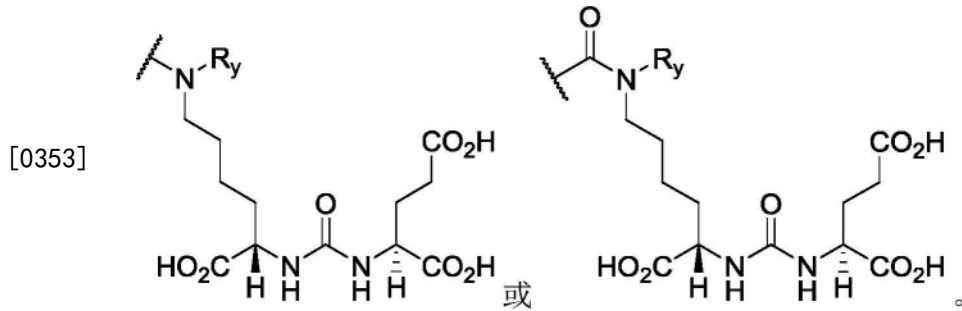
[0348] Q是H或保护基团;

[0349] q_1 是选自自由1、2、3、4和5组成的组的整数;

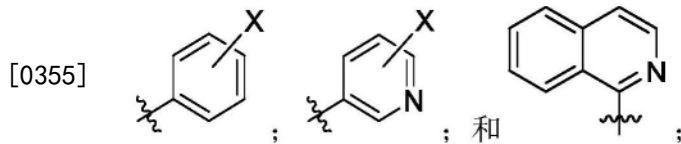
[0350] q_2 是选自0或1的整数;并且

[0351] R_y 独立地是H或 $-(\text{CH}_2)_{q_3}-R_{y1}$,其中 q_3 是选自自由0、1、2、3、4、5和6组成的组的整数,并且 R_{y1} 选自自由被取代的芳基、被取代的吡啶和未被取代的异喹啉组成的组;

[0352] 在一些实施方案中,B是具有以下结构的PSMA靶向部分:



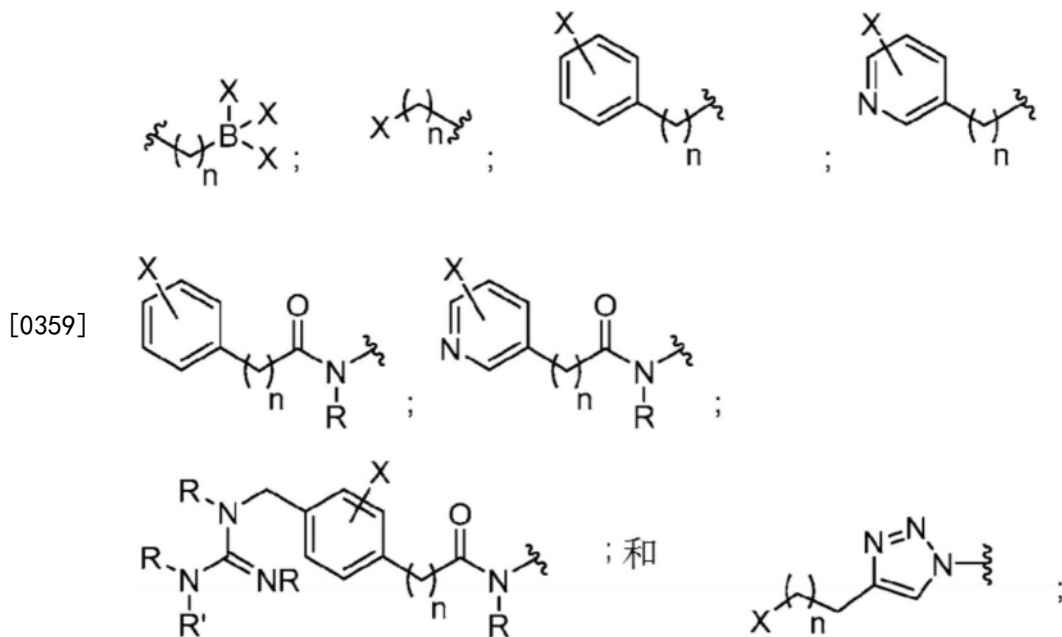
[0354] 在一些实施方案中, R_{y1} 选自由以下组成的组:



[0356] 其中X独立地选自由以下组成的组: Br、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{82}Br 、I、 ^{124}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、At和 ^{211}At 。

[0357] 在一些实施方案中,C是放射性标记的辅基,所述放射性标记的辅基包含选自由 ^{18}F 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 组成的组的放射性同位素。

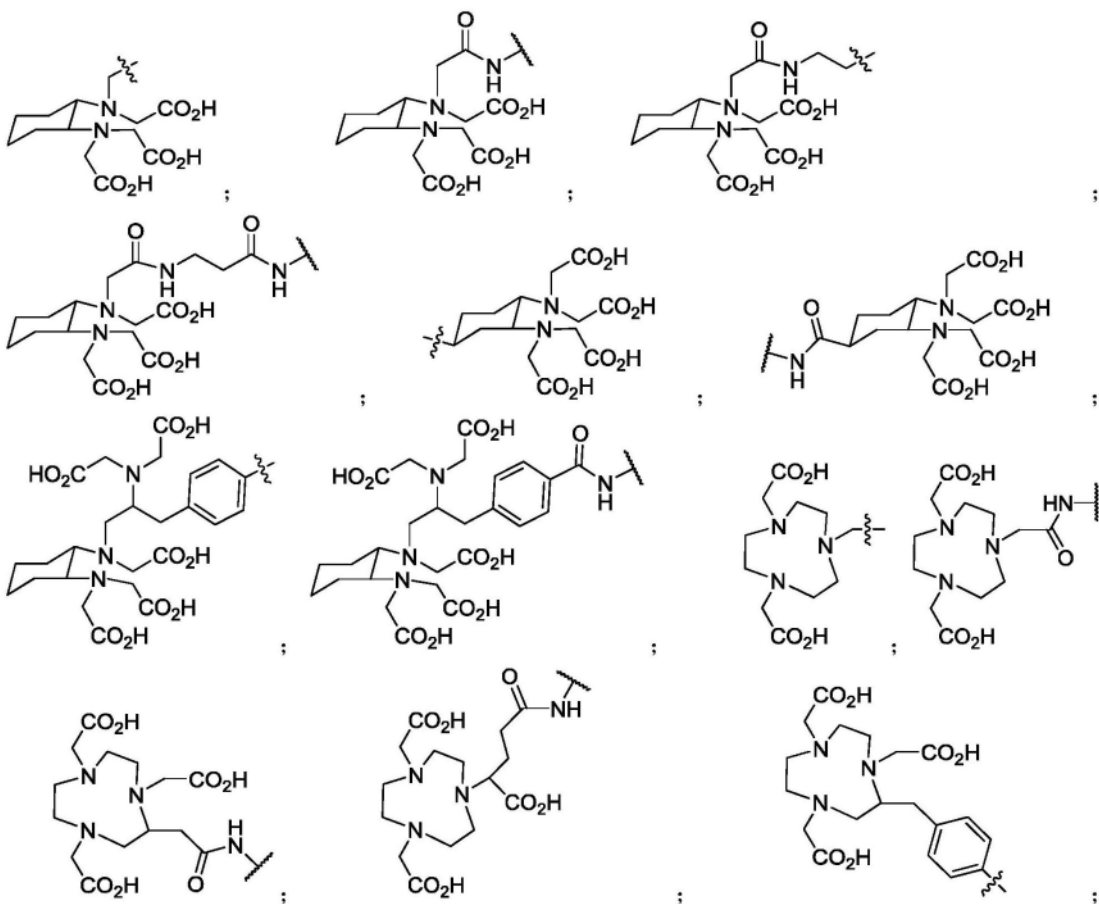
[0358] 在一些实施方案中,放射性标记的辅基选自由以下组成的组:



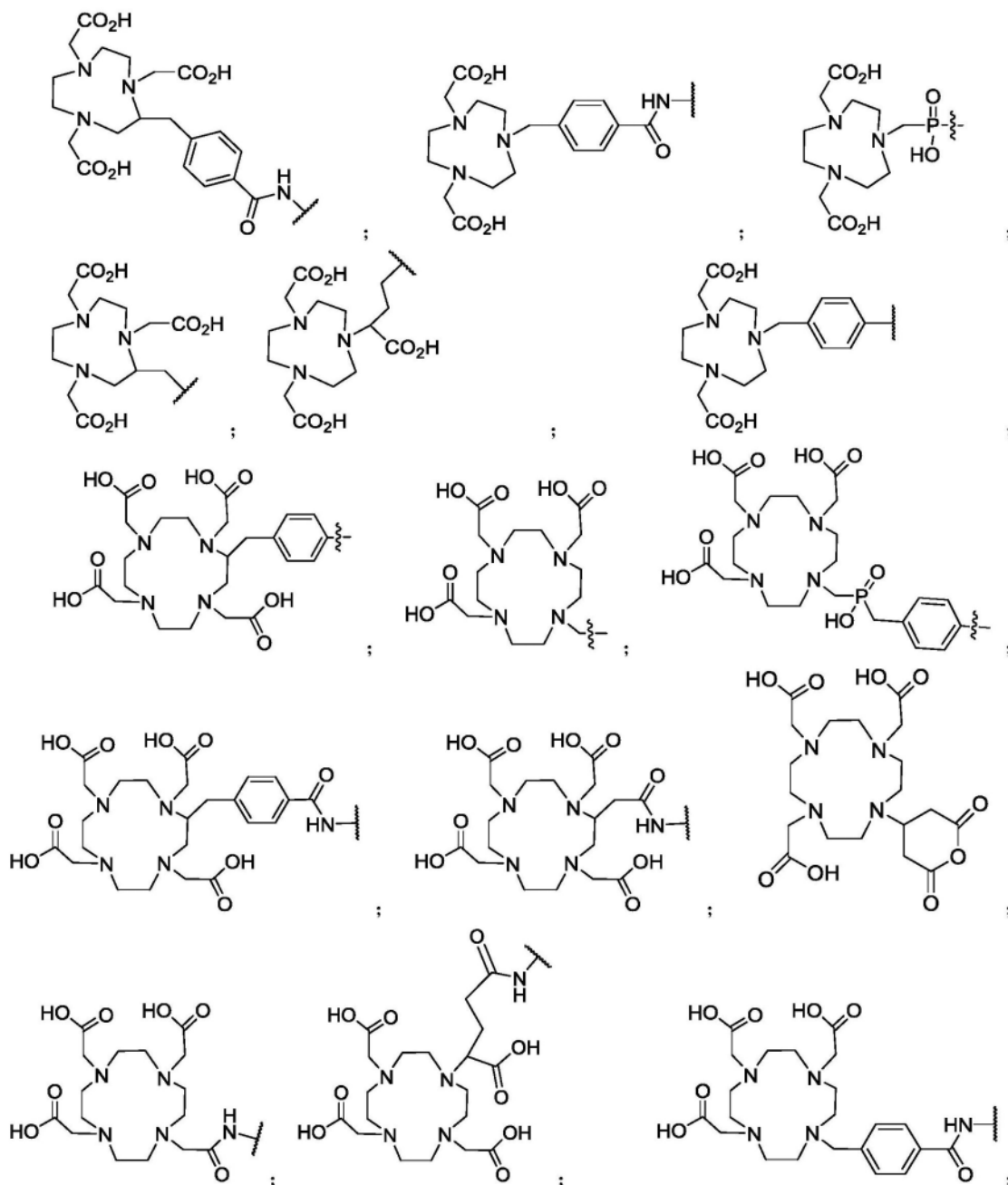
[0360] 其中每个X独立地是选自由 ^{18}F 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 组成的组的放射性同位素;每个R和R' 是上文所定义的;并且每个n独立地是选自由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20组成的组的整数。

[0361] 在一些实施方案中,放射性标记的辅基选自由以下组成的组:

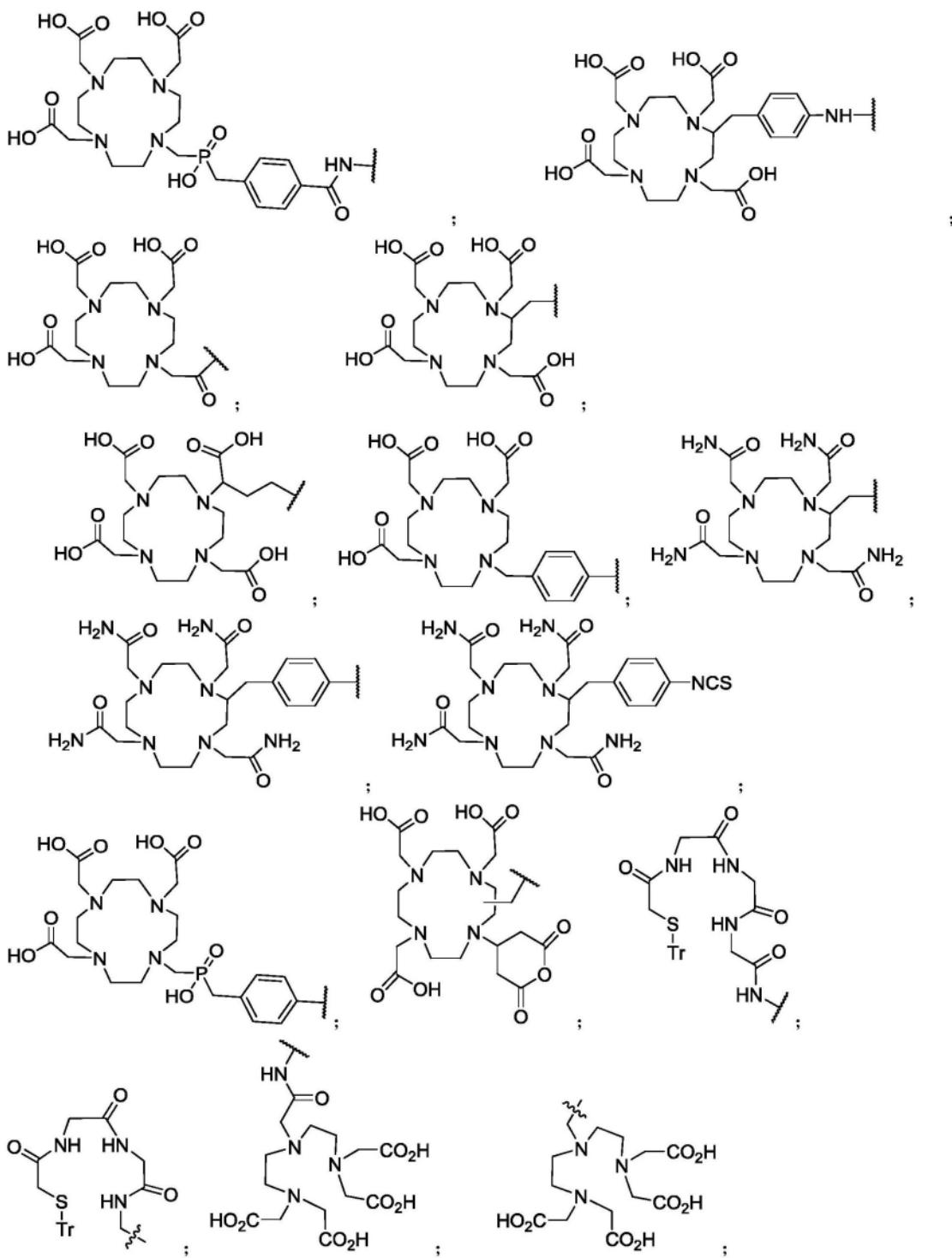
[0365]

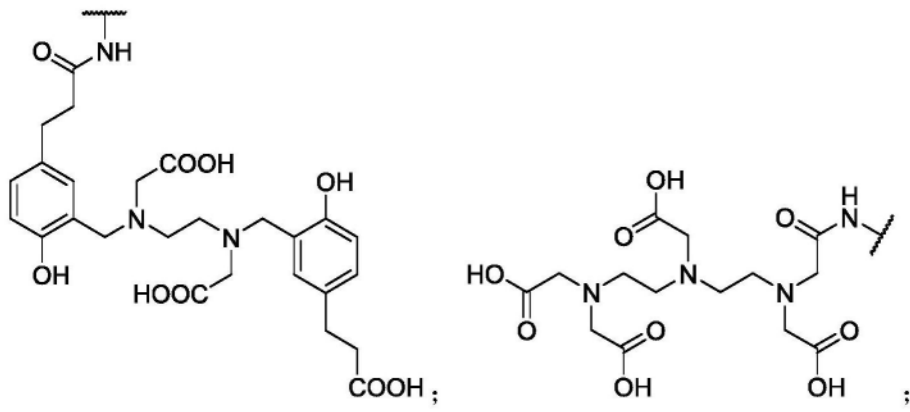


[0366]

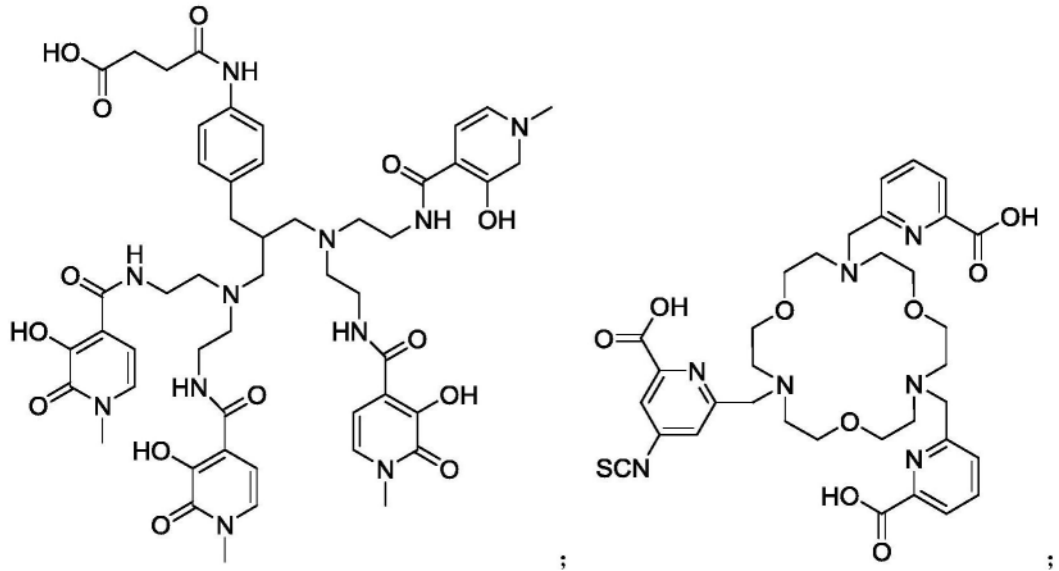
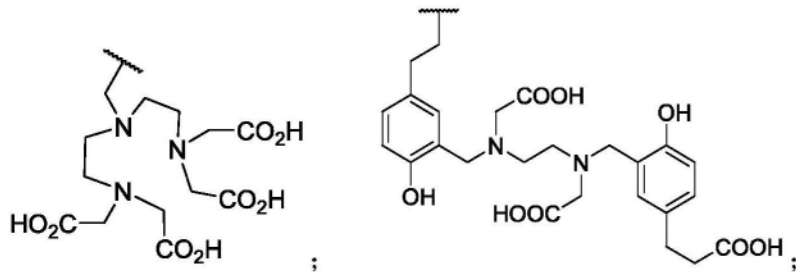


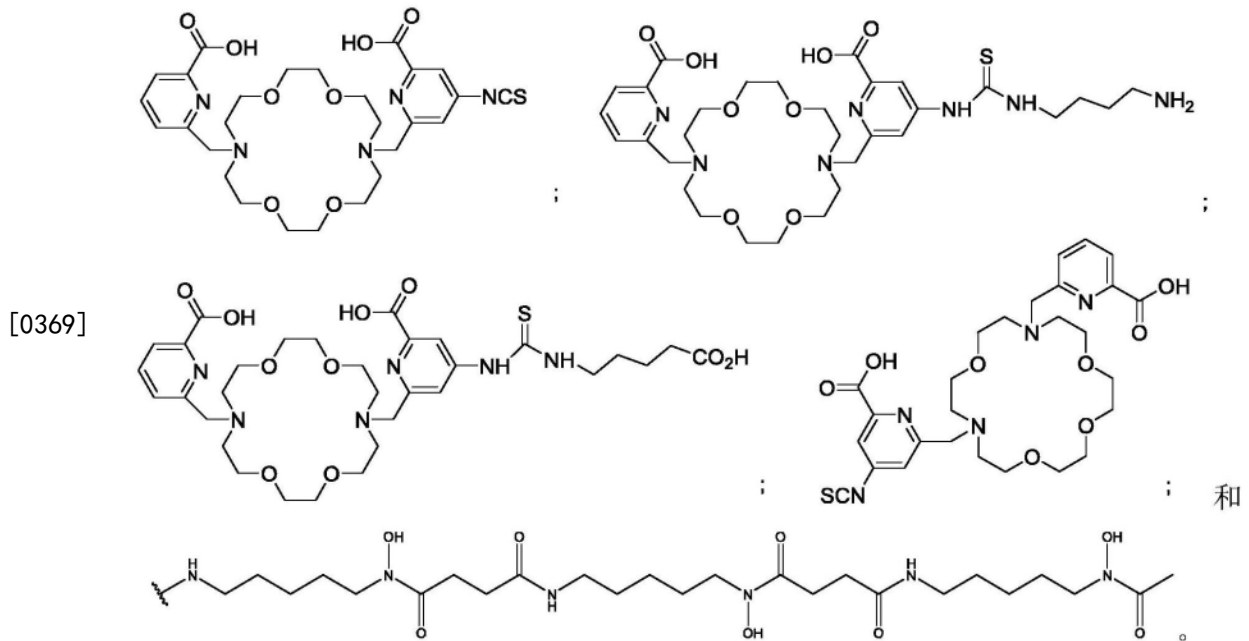
[0367]





[0368]





[0370] 在一些实施方案中,螯合剂还包括放射性金属。

[0371] 在一些实施方案中,放射性金属选自由以下组成的组: ^{60}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{149}Tb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{115}In 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Zr 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{67}Ga 、 ^{47}Sc 、 ^{166}Ho 、 ^{43}Sc 、 ^{223}Ra 、 $^{226/227}\text{Th}$ 、 ^{18}F 和 ^{18}F 。

[0372] 在一些实施方案中,C包括光学染料。

[0373] 在一些实施方案中,光学染料包括荧光染料。

[0374] 在一些实施方案中,荧光染料包括在近红外光谱区域中发射的荧光染料。

[0375] 在一些实施方案中,荧光染料选自由以下组成的组:多次甲基染料、香豆素染料、咕吨染料和硼-二吡咯亚甲基(BODIPY)染料。

[0376] 在一些实施方案中,多次甲基染料选自由以下组成的组:碳菁染料、吡啶碳菁染料、氧杂碳菁染料、硫杂碳菁染料和吩菁染料。

[0377] 在一些实施方案中,咕吨染料选自由荧光素染料和香豆素染料组成的组。

[0378] 在一些实施方案中,荧光染料选自由以下组成的组:

[0379] BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TR、BODIPY TMR、BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650和BODIPY 650/665;

[0380] Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7和Cy7.5;

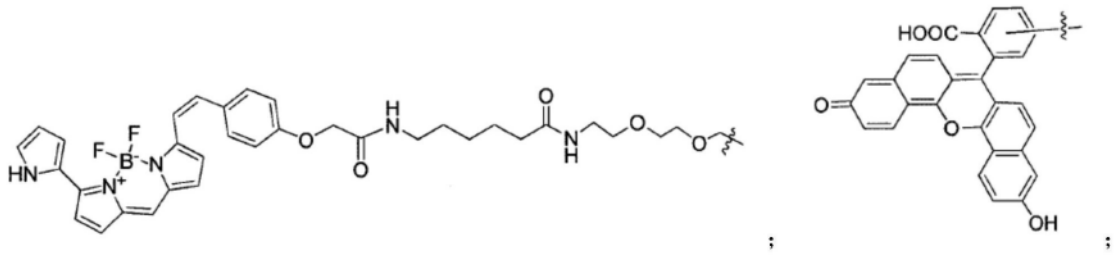
[0381] VivoTag-645、VivoTag-680、VivoTag-S680、VivoTag-S750、VivoTag-800;

[0382] Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750和Alexa Fluor 790;

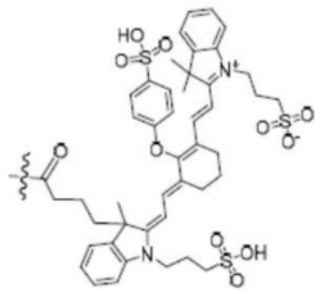
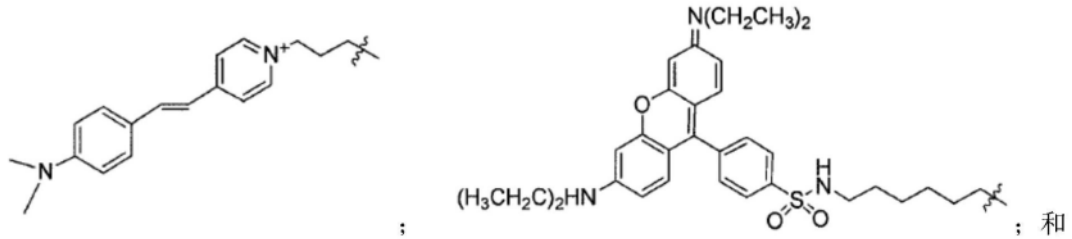
[0383] Dy677、Dy676、Dy682、Dy752、Dy780;

[0384] DyLight 350、DyLight 405、DyLight 488、DyLight 547、DyLight 550、DyLight 594、DyLight 633、DyLight 647、DyLight 650、DyLight 680、DyLight 755和DyLight 800;

[0385] HiLyte Fluor 405、HiLyte Fluor 488、HiLyte Fluor 532、HiLyte Fluor 555、

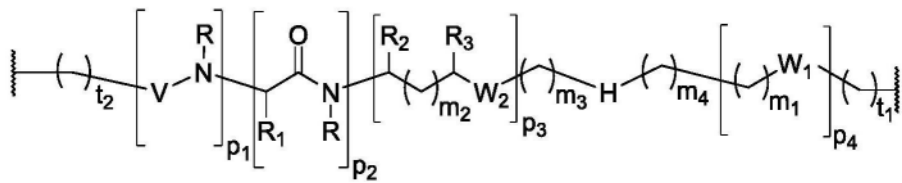


[0392]



[0393] 在一些实施方案中, L_a、L_b和L_c各自单独地选自由(a)、(b)、(c)或(d)组成的组:

[0394]



(a)

[0395] 其中:

[0396] p₁、p₂、p₃和p₄可以处于任何顺序;

[0397] t₁和t₂各自是选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

[0398] p₁、p₃和p₄各自独立地是0或1;

[0399] p₂是选自由0、1、2和3组成的组的整数,并且当p₂是2或3时,每个R₁相同或不同;

[0400] m₁、m₂、m₃和m₄各自是独立地选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;

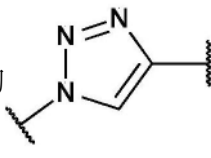
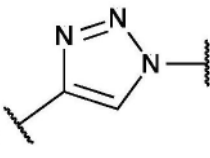
[0401] W₁选自由以下组成的组:键、-S-、-C(=O)-、-C(=O)-NR-和-NR-C(=O)-;

[0402] W₂选自由以下组成的组:键、-S-、-CH₂-C(=O)-NR-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-NR'C(=O)NR-、-NRC(=S)NR'₂-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NR-C(=O)-、-C(=O)O-、-(O-CH₂-CH₂)_q-和-(CH₂-CH₂-O)_q,其中q选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

[0403] 每个R或R'独立地是H、烃基、被取代的烃基、环烃基、被取代的环烃基、杂环烃基、被取代的杂环烃基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基和-OR₄,其中R₄选自由以下组成的组:H、烃基、被取代的烃基、环烃基、被取代的环烃基、杂环烃基和被取代的杂环烃基;

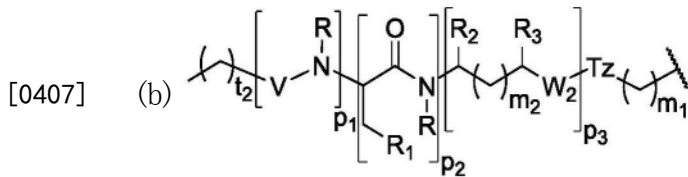
基,其中q是按照紧接的上文所定义的;

[0404] H可以存在或不存在,并且当存在时,H选自含氮亚杂烃基链、环状或双环杂烃基基

团和具有结构  或  的三唑基团;

[0405] 每个 R_1 独立地是H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-C_4-C_{16}$ 烷基芳基或 $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$ 烷基芳基; R_2 和 R_3 各自独立地是H、 $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-CO_2R_5$,其中 R_5 选自由H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 芳基和 C_4-C_{16} 烷基芳基组成的组,其中 R_2 和 R_3 可以相同或不同,其中q选自由0、1、2、3、4、5、6、7和8组成的组;

[0406] V选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRC(S)-$ 和 $-OC(O)-$;



[0408] 其中 p_1 、 p_2 、 p_3 、 m_1 、 m_2 、Tz、 W_2 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 和V是按照上文所定义的;

[0409] (c) $-L_1-$ 、 $-L_2-L_3-$ 或 $-L_1-L_2-L_3-$,其中:

[0410] L_1 是 $-NR-(CH_2)_q-[O-CH_2-CH_2-O]_q-C(=O)-$;

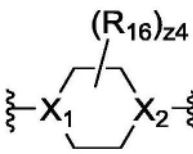
[0411] L_2 是 $-NR-(CH_2)_q-C(COOR_5)-NR-$;并且

[0412] L_3 是 $-(O=C)-(CH_2)_q-C(=O)-$;

[0413] 其中每个q独立地是选自由1、2、3、4、5、6、7和8组成的组的整数;并且R和 R_5 是按照上文所定义的;以及

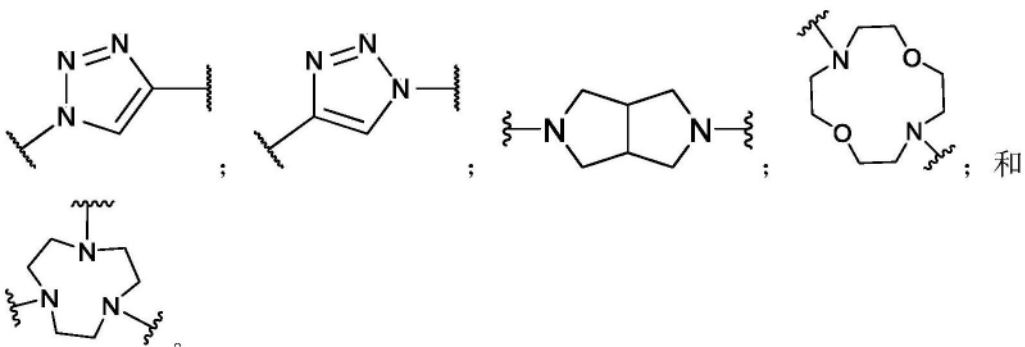
[0414] (d) $-(CR_6H)_q-(CH_2)_q-C(=O)-NR-(CH_2)_q-O-$ 或 $-NR-(CH_2)_q-O-$;其中每个q和R是上文所定义的;并且 R_6 是H或 $-COOR_5$ 。

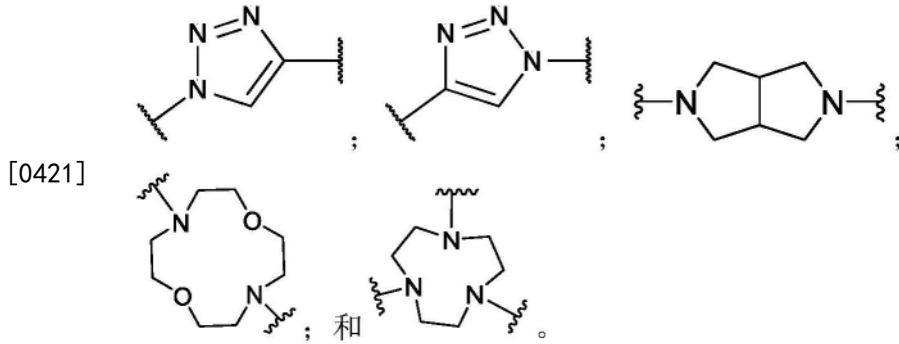
[0415] 在一些实施方案中,H选自:

[0416]  其中 X_1 和 X_2 各自独立地是 $-CH-$ 或N;每个 R_{16} 独立地是H或 $-C(=O)-$

OR₁₇,其中 R_{17} 是 C_1-C_4 烷基;

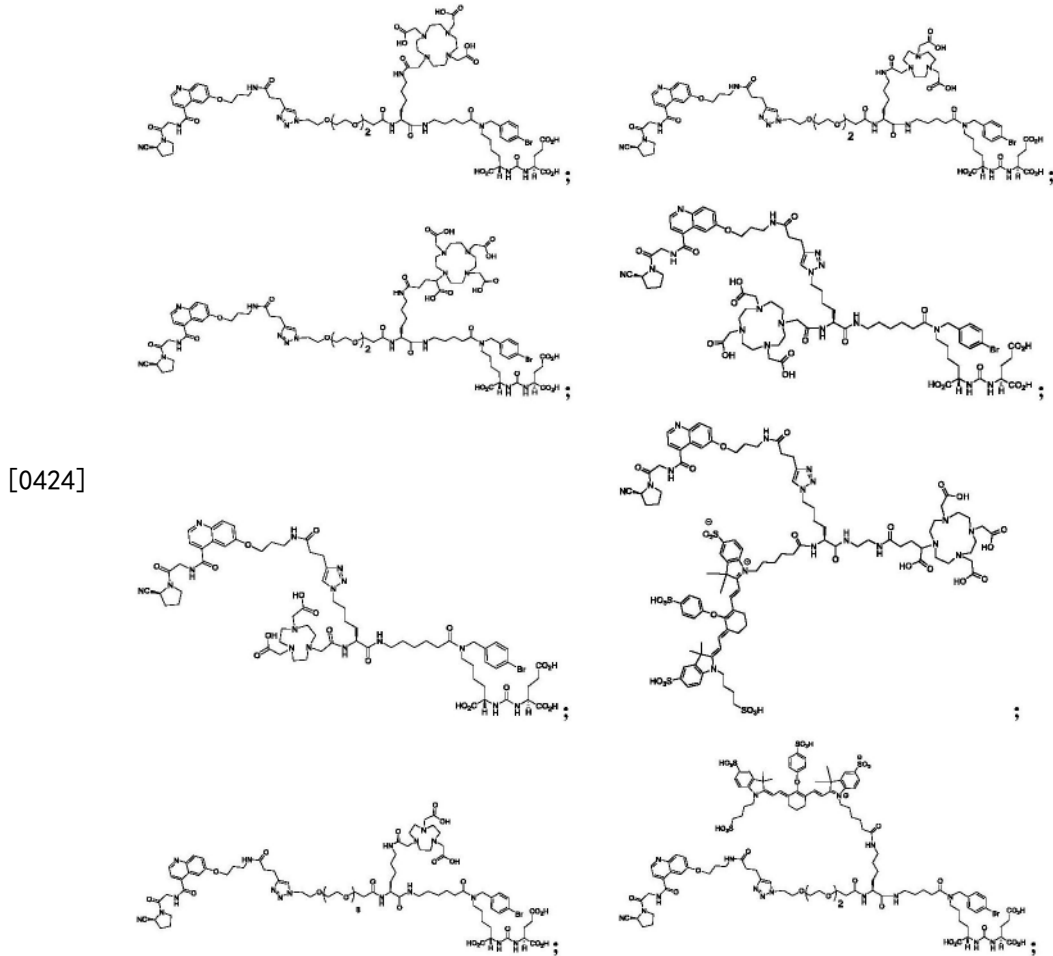
[0417] $-N(R_{18})-(CH_2)_{z5}-N(R_{19})-$;其中 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基,并且 Z_5 是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数;

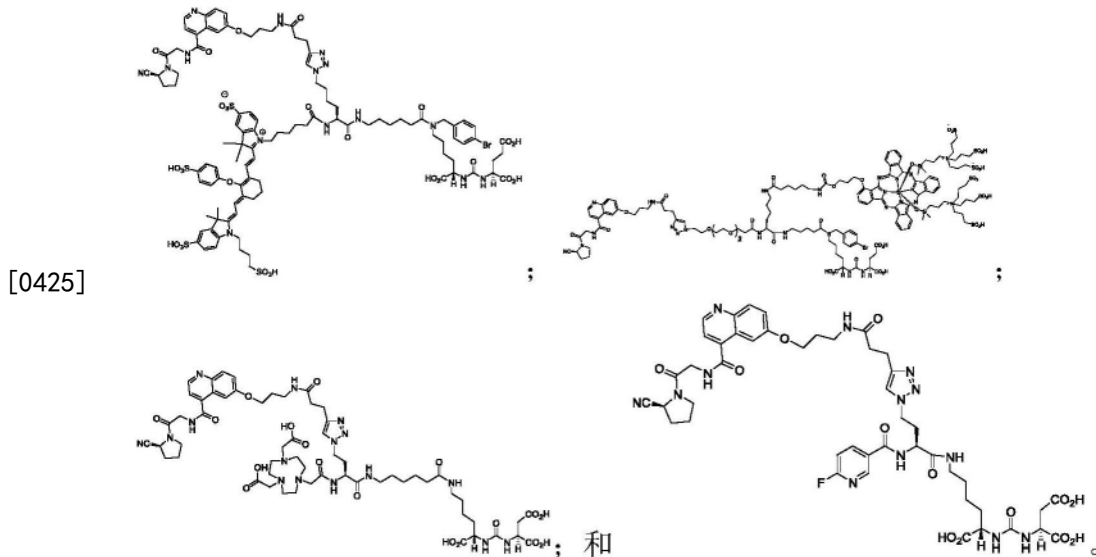
[0418]  ; 和



[0422] 其中u是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数；并且R和R₅是按照上文所定义的。

[0423] 在一些实施方案中，式(IV)的化合物选自由以下组成的组：





[0426] B. 使用方法

[0427] B.1. 成像方法

[0428] 在其他实施方案中,本发明公开的主题提供了用于对与成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 和/或前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 相关的疾病或紊乱进行成像的方法,该方法包括施用式 (I-IV) 的化合物或其药物组合物,其中式 (I-IV) 的化合物包含适合于光学成像、光声成像、PET成像或SPECT成像的光学或放射性标记的官能团;以及获得图像。

[0429] 因此,在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了用于对一个或多个细胞、器官或组织进行成像的方法,该方法包括将细胞暴露于或向受试者施用有效量的具有适合于成像的光学或放射性同位素标记的式 (I-IV) 的化合物。在一些实施方案中,一个或多个器官或组织包括前列腺组织、肾脏组织、脑组织、血管组织或肿瘤组织。

[0430] 本发明的成像方法适合于对涉及FAP- α 和/或PSMA的任何生理学过程或特征进行成像,例如识别表现出或表达高浓度的FAP- α 和/或PSMA的组织或靶的区域。

[0431] 涉及FAP- α 的生理学过程包括但不限于:(a) 增生疾病(包括但不限于癌症);(b) 组织重塑和/或慢性炎症(包括但不限于纤维化疾病、伤口愈合、瘢痕疙瘩形成、骨关节炎、类风湿性关节炎和涉及软骨退化的相关紊乱);以及(c) 内分泌紊乱(包括但不限于葡萄糖代谢紊乱)。

[0432] 在某些实施方案中,放射性标记的化合物在体内是稳定的。

[0433] 在某些实施方案中,放射性标记的化合物通过正电子发射断层扫描 (PET) 或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 来检测。

[0434] 在某些实施方案中,光学报告部分通过荧光诸如荧光显微镜来检测。

[0435] 在某些实施方案中,本发明公开的化合物从身体组织中快速排泄,以防止长时间暴露于施用至受试者的放射性标记的化合物的辐射。典型地,本发明公开的化合物在少于约24小时内从体内消除。更典型地,本发明公开的化合物在少于约16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、2小时、90分钟或60分钟内从体内消除。示例性化合物在约60分钟和约120分钟之间被消除。在某些实施方案中,本发明公开的化合物在体内是稳定的,使得大体上所有的,例如超过约50%、60%、70%、80%或90%的注射的化合物在排泄之前不被身体代谢。

[0436] 此外,对于体外应用,诸如体外诊断和研究应用,以上受试者的体液和细胞样品将

适合于使用,诸如哺乳动物(特别是灵长类动物,诸如人类)的血液、尿液或组织样品,或者提及用于兽医应用的动物的血液、尿液或组织样品。

[0437] 其他实施方案提供了包含式(I-IV)的化合物的试剂盒。在某些实施方案中,试剂盒提供了包含药学上可接受的载体和式(I-IV)的化合物的包装的药物组合物。在某些实施方案中,包装的药物组合物将包含在与放射性标记的前体组合后产生式(I-IV)的化合物所必需的反应前体。其他包装的药物组合物还包含指示标记(indicia),该指示标记包含以下中的至少一种:用于由所供应的前体制备式(I-IV)的化合物的使用说明、用于使用该组合物对表达FAP- α 或PSMA的细胞或组织进行成像的使用说明。

[0438] 在某些实施方案中,提供了包含与药学上可接受的载体组合的从约1mCi至约30mCi的上文描述的放射性核素标记的成像剂的试剂盒。成像剂和载体可以以溶液或冻干形式提供。当试剂盒的成像剂和载体处于冻干形式时,试剂盒可以任选地包含无菌的且生理学上可接受的重构介质,诸如水、盐水、缓冲盐水等。试剂盒可以提供呈溶液或冻干形式的式(I-IV)的化合物,并且试剂盒的这些组分可以任选地包含稳定剂,诸如NaCl、硅酸盐、磷酸盐缓冲剂、抗坏血酸、龙胆酸等。在该实施方案中,可以提供试剂盒组分的另外的稳定化,例如通过提供呈抗氧化形式的还原剂。这样的稳定剂和稳定化方法的确定和优化完全在本领域的技术水平内。

[0439] 在某些实施方案中,试剂盒提供待与放射性标记的试剂现场组合的非放射性标记的前体。

[0440] 成像剂可以由本领域技术人员根据本发明公开的方法使用。可以凭借在位点处积聚的成像剂当与FAP- α 和/或PSMA接触时的空间分布的差异来产生图像。可以使用适合于特定标记的任何手段来测量空间分布,例如 γ 照相机、PET设备、SPECT设备等。可以使用用于定量放射性发射或荧光的已知方法来定量成像剂的积聚程度。特别有用的成像方法采用多于一种成像剂来进行同时研究。

[0441] 通常,可检测到地有效量的本发明的成像剂被施用至受试者。成像剂的“可检测到地有效量”被定义为使用可用于临床使用的设备足以产生可接受的图像的量。可检测到地有效量的成像剂可以以多于一次的注射被施用。本发明的成像剂的可检测到地有效量可以根据诸如个体的易感性程度,个体的年龄、性别和体重,个体的特殊反应,以及剂量测定的因素而变化。成像剂的可检测到地有效量也可以根据仪器和底片(film)相关因素而变化。这样的因素的优化完全在本领域的技术水平内。用于诊断目的的成像剂的量和成像研究的持续时间将取决于用于标记所述剂的放射性核素、患者的体重、所治疗的状况的性质和严重程度、患者所经历的治疗性治疗的性质以及患者的特殊反应。最终,主治医师将决定施用至每个个体患者的成像剂的量和成像研究的持续时间。D. 使用式(I-IV)的化合物或其药物组合物治疗FAP- α 和/或PSMA相关的疾病或紊乱的方法

[0442] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了用于抑制成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α)和/或前列腺特异性膜抗原(PSMA)的方法,该方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的式(I-IV)的化合物或其药物组合物。

[0443] 在其他实施方案中,本发明公开的主题提供了用于治疗成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α)和/或前列腺特异性膜抗原(PSMA)相关的疾病或紊乱的方法,该方法包括向有相应治疗需要的受试者施用有效量的式(I-IV)的化合物或其药物组合物,其中式(I-IV)的化合

物包含适合于放射疗法的放射性标记的官能团。

[0444] 在一些实施方案中,本发明公开的式(I-IV)的化合物可以用于治疗患有的一种或更多种FAP- α 相关的疾病或紊乱的受试者,所述FAP- α 相关的疾病或紊乱包括但不限于:(a)增生疾病(包括但不限于癌症);(b)组织重塑和/或慢性炎症(包括但不限于纤维化疾病、伤口愈合、瘢痕疙瘩形成、骨关节炎、类风湿性关节炎和涉及软骨退化的相关紊乱);以及(c)内分泌紊乱(包括但不限于葡萄糖代谢紊乱)。

[0445] 因此,在一些实施方案中,一种或更多种FAP- α 相关的疾病或紊乱选自自由以下组成的组:增生性疾病,包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、肾脏癌、肺癌、黑色素瘤、纤维肉瘤、骨和结缔组织肉瘤、肾细胞癌、巨细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌;以组织重塑和/或慢性炎症为特征的疾病;涉及内分泌功能障碍的紊乱;以及凝血障碍。

[0446] 在某些实施方案中,前列腺特异性膜抗原(PSMA)相关的疾病或紊乱选自自由以下组成的组:前列腺癌、肾癌、头癌、颈癌、头颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、白血病/淋巴瘤、子宫癌、皮肤癌、内分泌癌、泌尿系统癌、胰腺癌、胃肠癌、卵巢癌、宫颈癌、腺瘤和肿瘤新生血管。在特定的实施方案中,前列腺特异性膜抗原(PSMA)相关的疾病或紊乱包括前列腺癌。

[0447] 一般来说,活性剂或药物递送装置的“有效量”指的是引发期望的生物学响应所必需的量。如本领域普通技术人员将理解的,剂或装置的有效量可以取决于这样的因素如期望的生物学终点、待递送的剂、药物组合物的组成、靶组织等而变化。

[0448] 术语“组合(combination)”以其最广泛的意义使用,并且意指受试者被施用至少两种剂,更特别地本文描述的化合物和至少一种其他治疗剂。更特别地,术语“组合(in combination)”指的是两种(或更多种)活性剂的伴随施用,用于治疗例如单一疾病状态。如本文使用的,活性剂可以被组合并以单一剂型施用,可以作为单独的剂型同时施用,或者可以作为在相同或分开的日期交替地或依次地施用的单独的剂型施用。在本发明公开的主题的一种实施方案中,活性剂被组合并以单一剂型施用。在另一种实施方案中,活性剂以单独的剂型施用(例如,其中合意的是改变一种而不是另一种的量)。单一剂型可以包含用于治疗疾病状态的另外的活性剂。

[0449] 此外,本文描述的化合物可以单独地或与增强化合物的稳定性的辅料组合施用,单独地或与一种或更多种治疗剂(包括其他活性成分)组合施用,所述治疗剂在某些实施方案中促进包含它们的药物组合物的施用、提供增加的溶出度或分散、增加抑制活性、提供辅助疗法等。有利地,这样的组合疗法利用较低剂量的常规治疗剂,从而避免当这些剂作为单一疗法使用时引起的可能的毒性和不良副作用。

[0450] 本文描述的化合物和至少一种另外的治疗剂的施用时间可以改变,只要实现这些剂的组合的有益作用。因此,措辞“与……组合”指的是同时地、依次地(或其组合)施用本文描述的化合物和至少一种另外的治疗剂。因此,施用了本文描述的化合物和至少一种另外的治疗剂的组合的受试者可以同时(即,同时地)或在不同的时间(即,在同一天或在不同天、以任一顺序依次地)接收化合物和至少一种另外的治疗剂,只要在受试者中实现两种剂的组合的作用。

[0451] 当依次地施用,剂可以在彼此的1分钟、5分钟、10分钟、30分钟、60分钟、120分钟、180分钟、240分钟或更长的时间内被施用。在其他实施方案中,被依次地施用的剂可以

在彼此的1天、5天、10天、15天、20天或更多天内被施用。在本文描述的化合物和至少一种另外的治疗剂被同时地施用的情况下,它们可以作为单独的药物组合物被施用至受试者,每种药物组合物包含化合物或至少一种另外的治疗剂,或者它们可以作为包含两种剂的单一药物组合物被施用至受试者。

[0452] 当组合施用时,引起特定生物学响应的剂中的每一种的有效浓度可以小于每种剂在单独施用时的有效浓度,从而允许剂中的一种或更多种的剂量相对于如果该剂作为单一的剂被施用将需要的剂量的减少。多个剂的作用可以,但不需要是,加性的或协同的。剂可以被施用多次。

[0453] 在一些实施方案中,当组合施用时,两种或更多种剂可以具有协同作用。如本文使用的,术语“协同作用(synergy)”、“协同的(synergistic)”、“协同地(synergistically)”及其派生词,诸如在“协同作用(synergistic effect)”或“协同组合(synergistic combination)”或“协同组合物(synergistic composition)”中,指的是本文描述的化合物和至少一种另外的治疗剂的组合的生物活性大于当单独地施用时的相应的剂的生物活性的总和的情况。

[0454] 协同作用可以用“协同指数(SI)”来表示,该“协同指数(SI)”通常可以通过由F.C.Kull等人,Applied Microbiology 9,538(1961)所描述的方法,由通过以下确定的比率来确定:

[0455] $Q_a/Q_A + Q_b/Q_B = \text{协同指数(SI)}$

[0456] 其中:

[0457] Q_A 是单独作用的组分A的浓度,其产生与组分A相关的终点;

[0458] Q_a 是呈混合物的组分A的浓度,其产生终点;

[0459] Q_B 是单独作用的组分B的浓度,其产生与组分B相关的终点;并且

[0460] Q_b 是呈混合物的组分B的浓度,其产生终点。

[0461] 通常,当 Q_a/Q_A 和 Q_b/Q_B 的总和大于1时,指示拮抗作用。当总和等于1时,指示可加性。当总和小于1时,展示出协同作用。SI越低,该特定混合物示出的协同作用越大。因此,“协同组合”具有的活性高于基于单独的组分当单独使用时观察到的活性所能预期的活性。此外,组分的“协同有效量”指的是在例如组合物中存在的另一种治疗剂中引发协同作用所必需的组分的量。

[0462] 在其他实施方案中,方法可以通过以下在体外或离体被实践:在受控环境诸如培养皿或培养管中引入并且优选地混合化合物和一种或更多种细胞或一种或更多种肿瘤。方法可以在体内实践,在该情况下接触意味着使受试者的靶暴露于本发明公开的主题的至少一种化合物,诸如经由任何适合的途径将化合物施用至受试者。根据本发明公开的主题,接触可以包括在远离待接触的细胞的位点处使化合物引入、暴露等,并且允许受试者的身体机能,或流体的天然的(例如,扩散)或人为引入的(例如,旋转)运动,以导致化合物与靶的接触。

[0463] 通过本发明公开的方法在其许多实施方案中治疗的受试者期望地是人类受试者,尽管应当理解,本文描述的方法对于所有脊椎动物物种是有效的,所有脊椎动物物种意图被包括在术语“受试者”中。因此,“受试者”可以包括人类受试者用于医学目的,诸如用于现有状况或疾病的治疗或者用于防止状况或疾病的发作的预防性治疗;或者包括动物(非人

类)受试者,用于医学目的、兽医目的或开发目的。合适的动物受试者包括哺乳动物,哺乳动物包括但不限于,灵长类动物,例如人类、猴、猿等;牛科动物,例如家牛(cattle)、公牛(oxen)等;绵羊类(ovines),例如绵羊(sheep)等;山羊类(caprines),例如山羊(goat)等;猪类(porcines),例如猪(pig)、肉猪(hog)等;马类(equines),例如马、驴、斑马等;猫科动物,包括野猫和家猫;犬科动物,包括犬;兔类动物,包括家兔、野兔等;和啮齿动物,包括小鼠、大鼠等。动物可以是转基因动物。在一些实施方案中,受试者是人类,包括但不限于胎儿、新生儿、婴儿、青少年和成人受试者。此外,“受试者”可以包括患有或怀疑患有状况或疾病的患者。因此,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换地使用。在一些实施方案中,受试者是人类。在其他实施方案中,受试者是非人类。

[0464] 如本文使用的,术语“治疗”可以包括逆转这样的术语所适用的疾病或状况或者这样的疾病或状况的一种或更多种症状或表现,减轻这样的术语所适用的疾病或状况或者这样的疾病或状况的一种或更多种症状或表现,抑制这样的术语所适用的疾病或状况或者这样的疾病或状况的一种或更多种症状或表现的进展,预防这样的术语所适用的疾病或状况或者这样的疾病或状况的一种或更多种症状或表现,或降低这样的术语所适用的疾病或状况或者这样的疾病或状况的一种或更多种症状或表现的可能性。

[0465] “预防”指的是使疾病、状况,或者这样的疾病、状况的症状或表现,或者这样的疾病、状况的严重程度的恶化不发生。因此,本发明公开的化合物可以被预防性地施用,以预防或减少疾病或状况的发生率或复发。

[0466] C. 药物组合物和施用

[0467] 本公开内容提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的赋形剂混合的单独的或与一种或更多种另外的治疗剂组合的式(I-IV)的化合物。本领域技术人员将认识到,药物组合物包含上文描述的化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐通常是本领域普通技术人员熟知的,并且包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文描述的化合物上存在的特定取代基部分。当本公开内容的化合物包含相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使这样的化合物的中性形式与足量的期望的碱(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得,或通过离子交换来获得,由此离子复合物中的一种碱性抗衡离子(碱)取代另一种碱性抗衡离子(碱)。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐,或类似的盐。

[0468] 当本公开内容的化合物包含相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使这样的化合物的中性形式与足量的期望的酸(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得,或通过离子交换来获得,由此离子复合物中的一种酸性抗衡离子(酸)取代另一种酸性抗衡离子(酸)。药学上可接受的酸加成盐的实例包括来源于无机酸的那些,无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸(monohydrogen carbonic acid)、磷酸、一氢磷酸(monohydrogen phosphoric acid)、二氢磷酸(dihydrogen phosphoric acid)、硫酸、一氢硫酸(monohydrogen sulfuric acid)、氢碘酸或亚磷酸及类似物,以及来源于相对无毒的有机酸的盐,有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸(p-tolylsulfonic acid)、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸及类似物。还包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐及类似物,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸的盐及类似物(参见,例如,Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,

66,1-19)。本公开内容的某些特定的化合物包含碱性官能团和酸性官能团两者,其允许化合物被转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0469] 因此,适合于用于本发明公开的主题的药学上可接受的盐包括,例如,但不限于,乙酸盐、苯磺酸盐 (benzenesulfonate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐 (esylate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯基砷酸盐 (glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐 (hexylresorcinat)、海巴明 (hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐 (双羟萘酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐或茶氯酸盐。其他药学上可接受的盐可以在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版) Lippincott, Williams & Wilkins (2000) 中找到。在治疗和/或诊断应用中,本公开内容的化合物可以被配制用于多种施用模式,包括全身施用和局部或局部化施用。技术和制剂通常可以在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版) Lippincott, Williams & Wilkins (2000) 中找到。

[0470] 取决于所治疗的具体状况,这样的剂可以被配制成液体剂型或固体剂型,并且全身地或局部地施用。剂可以例如以如本领域技术人员已知的定时缓慢释放或持续缓慢释放的形式被递送。用于配制和施用的技术可以在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版) Lippincott, Williams & Wilkins (2000) 中找到。合适的途径可以包括口服、含服、通过吸入喷雾、舌下、直肠、经皮、阴道、经粘膜、鼻或肠施用;肠胃外递送,包括肌肉内、皮下、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、静脉内、关节内、胸骨内、滑膜内、肝内、病灶内、颅内、腹膜内、鼻内或眼内注射或其他递送模式。

[0471] 对于注射,本公开内容的剂可以在水溶液中,诸如在生理学上相容的缓冲液诸如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液中被配制和稀释。对于这样的经粘膜施用,适于待渗透的屏障的渗透剂被用于制剂中。这样的渗透剂通常是本领域已知的。

[0472] 药学上可接受的惰性载体用于将本文公开的用于实践本公开内容的化合物配制成适合于全身施用的剂量的用途在本公开内容的范围内。在适当选择载体和合适的制造实践的情况下,本公开内容的组合物,特别是那些配制为溶液的组合物,可以被肠胃外地施用,诸如通过静脉内注射。化合物可以使用本领域熟知的药学上可接受的载体容易地配制成适合于口服施用的剂量。这样的载体使得本公开内容的化合物能够被配制为片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液及类似物,用于由待治疗的受试者(例如,患者)口服摄入。

[0473] 对于鼻递送或吸入递送,本公开内容的剂还可以通过本领域技术人员已知的方法配制,并且可以包括例如但不限于增溶、稀释或分散物质诸如盐水;防腐剂,诸如苄醇;吸收促进剂;和碳氟化合物的实例。

[0474] 适合用于本公开内容的药物组合物包括其中活性成分以有效量被包含以实现其预期目的的组合物。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力内,特别是根据本文提供的详细公开内容。通常,根据本公开内容的化合物在宽剂量范围内是有效的。例如,在成人的治疗中,每天从0.01mg至1000mg、从0.5mg至100mg、从1mg至50mg以及每天从5mg至40mg的

剂量是可以使用的剂量的实例。非限制性剂量是每天10mg至30mg。确切的剂量将取决于施用的途径,化合物被施用的形式,待治疗的受试者,待治疗的受试者的体重,一种或更多种化合物的生物利用度,一种或更多种化合物的吸附、分布、代谢和排泄(ADME)毒性,以及主治医师的偏好和经验。

[0475] 除了活性成分之外,这些药物组合物可以包含合适的药学上可接受的载体,所述药学上可接受的载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性化合物加工成可以在药学上被使用的制品。被配制用于口服施用的制品可以呈片剂、糖衣丸、胶囊或溶液的形式。

[0476] 用于口服使用的药物制品可以通过以下来获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得到的混合物,并且如果需要,在添加合适的助剂之后加工颗粒剂的混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂特别地为填充剂诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制品,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)。如果需要,可以添加崩解剂,诸如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐诸如海藻酸钠。

[0477] 糖衣丸芯被提供有合适的包衣。为了此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石粉(talc)、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以被添加至片剂或糖衣丸包衣,用于识别或为了表征活性化合物剂量的不同组合。

[0478] 可以口服使用的药物制品包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊,以及由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨糖醇制成的软的、密封的胶囊。推入配合胶囊可以包含与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以被溶解或悬浮在合适的液体,诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG)中。此外,可以添加稳定剂。

[0479] D. 定义

[0480] 尽管本文使用了特定术语,但它们仅用于一般的和描述性的意义,而非用于限制的目的。除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与这个本发明描述的主题所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0481] 虽然关于式(I-IV)的化合物的以下术语被认为是本领域普通技术人员充分理解的,但以下定义被阐述以帮助解释本发明公开的主题。这些定义意图补充和说明而非排除对于本领域普通技术人员在阅读本公开内容之后将明显的定义。

[0482] 如本文使用的,无论是否前面加上术语“任选地”,术语被取代的(substituted)和取代基(substituent)指的是如该领域技术人员所理解的将分子上的一个官能团改变为另一官能团的能力,条件是保持所有原子的化合价。当任何给定结构中的多于一个位置可以被选自特定基团的多于一个取代基取代时,取代基在每个位置处可以相同或不同。取代基还可以被进一步取代(例如,芳基基团取代基可以被另一个取代基,诸如另一个芳基基团取代,该另一个芳基基团在一个或更多个位置处被进一步取代)。

[0483] 在取代基基团或连接体团由其从左至右书写的常规化学式指定的情况下,它们同样涵盖从右至左书写结构将产生的化学上相同的取代基,例如,-CH₂O-等同于-OCH₂-;-C(=O)O-等同于-OC(=O)-;-OC(=O)NR-等同于-NRC(=O)O-,等等。

[0484] 当使用术语“独立地选择的”时,被提及的取代基(例如,R基团诸如基团 R_1 、 R_2 等,或变量诸如“m”和“n”)可以相同或不同。例如, R_1 和 R_2 两者均可以是取代的烷基,或者 R_1 可以是氢,并且 R_2 可以是取代的烷基,等等。

[0485] 当提及本文中的取代基的组使用时,术语“一(a)”、“一(an)”或“一(一)(a(n))”意指至少一个。例如,在化合物被“一(an)”烷基或芳基取代的情况下,该化合物任选地被至少一个烷基和/或至少一个芳基取代。此外,在部分被R取代基取代的情况下,该基团可以被称为“R-取代的”。在部分为R-取代的情况下,该部分被至少一个R取代基取代,并且每个R取代基任选地是不同的。

[0486] 命名的“R”或基团将通常具有在本领域中公认为对应于具有该名称的基团的结构,除非本文另外指定。为了说明的目的,如上文阐述的某些代表性的“R”基团在下文定义。

[0487] 本公开内容的化合物的描述受本领域技术人员已知的化学键合原理所限制。因此,在基团可以被许多取代基中的一个或多个取代的情况下,选择这样的取代以便符合化学键合原理,并且给出并非固有不稳定的和/或对于本领域普通技术人员将已知在环境条件诸如含水、中性和若干种已知的生理学条件下可能不稳定的化合物。例如,遵照本领域技术人员已知的化学键合原理,杂环烷基或杂芳基经由环杂原子接至分子的剩余部分,从而避免固有不稳定的化合物。

[0488] 除非另外明确定义,否则如本文使用的“取代基基团”包括选自本文定义的以下部分中的一个或多个的官能团:

[0489] 如本文使用的术语烃(hydrocarbon)指的是包含氢和碳的任何化学基团。烃可以是取代的或未被取代的。如本领域技术人员将已知的,在进行任何取代时必须满足所有化合价。烃可以是不饱和的、饱和的、支链的、非支链的、环状的、多环的或杂环的。说明性的烃在下文进一步定义,并且包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、烯丙基、乙烯基、正丁基、叔丁基、乙炔基、环己基及类似物。

[0490] 除非另外陈述,否则术语“烷基(alkyl)”本身或作为另一个取代基的一部分意指直链(即,非支链)或支链、无环或环状烷基基团或其组合,其可以是完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的,并且可以包括具有所指定的碳原子数目(即, C_{1-10} 意指一个至十个碳,包括1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个和10个碳)的二价基团和多价基团。在特定的实施方案中,术语“烷基”指的是 C_{1-20} (包括 C_1 和 C_{20}),包括1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个和20个碳的线性(linear)(即,“直链(straight-chain)”)、支链的或环状的、饱和的或至少部分不饱和的和在一些情况下完全不饱和的(即,烯基和炔基)烷基基团,其通过去除单个氢原子来源于包含一个和二十个之间的碳原子的烃部分。

[0491] 代表性的饱和烷基基团包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一烷基、十二烷基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基及其同系物和异构体。

[0492] “支链的”指的是其中低级烷基基团诸如甲基、乙基或丙基被接至线性烷基链的烷基基团。“低级烷基”指的是具有1个至约8个碳原子(即, C_{1-8} 烷基),例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子的烷基基团。“高级烷基”指的是具有约10个至约20个碳原子,例如10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个碳原子的烷基基团。

在某些实施方案中，“烃基”特别地指的是 C_{1-8} 直链烃基。在其他实施方案中，“烃基”特别地指的是 C_{1-8} 支链烃基。

[0493] 烃基基团可以任选地被一个或更多个烃基基团取代基取代(“被取代的烃基”),所述取代基可以相同或不同。术语“烃基基团取代基”包括但不限于烃基、被取代的烃基、卤素、芳基氨基、酰基、羟基、芳氧基、炔氧基、炔基硫基、芳基硫基、芳炔基氧基、芳炔基硫基、羧基、炔氧基羰基、氧代和环烃基。可以沿着烃基链任选地插入一个或更多个氧、硫、或被取代的或未被取代的氮原子(其中氮取代基是氢、低级烃基(在本文中也称为“烃基氨基烃基”))、或芳基。

[0494] 因此,如本文使用的,术语“被取代的烃基(substituted alkyl)”包括如本文定义的烃基基团,其中该烃基基团的一个或更多个原子或官能团被另一个原子或官能团代替,所述另一个原子或官能团包括例如,烃基、被取代的烃基、卤素、芳基、被取代的芳基、炔氧基、羟基、硝基、氨基、烃基氨基、二烃基氨基、硫酸酯(sulfate)、氰基和巯基。

[0495] 除非另外陈述,否则术语“杂烃基(heteroalkyl)”本身或与另一术语组合意指由至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si及S组成的组的杂原子组成的具有从1个至20个碳原子或杂原子的稳定的直链或支链或具有从3个至10个碳原子和杂原子的环状烃基团或其组合,并且其中氮、磷和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。一个或更多个杂原子O、N、P和S以及Si可以位于杂烃基基团的任何内部位置处或位于烃基基团被附接至分子的剩余部分的位置处。实例包括但不限于 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 和 $-CN$ 。多达两个或三个杂原子可以是连续的,诸如,例如, $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。

[0496] 如上文描述的,如本文使用的杂烃基基团包括通过杂原子附接至分子剩余部分的那些基团,诸如 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R$ 和/或 $-S(O)_2R'$ 。在叙述“杂烃基”,随后叙述具体的杂烃基基团诸如 $-NR'R''$ 或类似基团的情况下,应理解,术语杂烃基和 $-NR'R''$ 不是冗余的或相互排斥的。而是,叙述具体的杂烃基基团以增加清楚性。因此,术语“杂烃基”在本文中不应该被解释为排除具体的杂烃基基团,诸如 $-NR'R''$ 或类似基团。

[0497] “环状的”和“环烃基(cycloalkyl)”指的是约3个至约10个碳原子,例如3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个碳原子的非芳香族单环或多环体系。环烃基基团可以任选地是部分不饱和的。环烃基基团还可以任选地被如本文定义的烃基基团取代基、氧代和/或亚烃基(alkylene)取代。可以沿着环状烃基链任选地插入一个或更多个氧、硫、或被取代的或未被取代的氮原子,其中氮取代基是氢、未被取代的烃基、被取代的烃基、芳基或被取代的芳基,由此提供杂环基团。代表性的单环状环烃基环包括环戊基、环己基和环庚基。多环状环烃基环包括金刚烷基、八氢萘基(octahydronaphthyl)、十氢化萘、樟脑(camphor)、苈烷和正金刚烷基(noradamantyl)、以及稠环体系,诸如二氢化萘和四氢化萘及类似物。

[0498] 如本文使用的术语“环烃基烃基(cycloalkylalkyl)”指的是如上文定义环烃基基团,其通过也如上文定义的亚烃基部分,例如 C_{1-20} 亚烃基部分附接至母体分子部分。环烃基烃基基团的实例包括环丙基甲基和环戊基乙基。

[0499] 术语“环杂烃基(cycloheteroalkyl)”或“杂环烃基(heterocycloalkyl)”指的是包括一个或更多个杂原子的非芳香族环体系、不饱和的或部分不饱和的环体系,诸如3元至

10元被取代的或未被取代的环烷基环体系,并且任选地可以包括一个或更多个双键,所述杂原子可以相同或不同,并且选自氮(N)、氧(O)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)组成的组。

[0500] 环杂烷基环可以任选地被稠合至或以其他方式附接至其他环杂烷基环和/或非芳香族环。杂环包括具有从一个至三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的那些杂环,其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。在某些实施方案中,术语杂环指的是非芳香族5元、6元或7元环或多环基团,其中至少一个环原子是选自O、S和N的杂原子(其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化),包括但不限于双环基团或三环基团,包括具有一个和三个之间独立地选自氧、硫和氮的杂原子的稠合六元环,其中(i)每个5元环具有0至2个双键,每个6元环具有0至2个双键,并且每个7元环具有0至3个双键,(ii)氮和硫杂原子可以任选地被氧化,(iii)氮杂原子可以任选地被季铵化,以及(iv)上文杂环中的任一种可以与芳基环或杂芳基环稠合。代表性的环杂烷基环体系包括,但不限于吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、噻二嗪烷基(thiadiazinanyl)、四氢呋喃基(tetrahydrofuranlyl)及类似物。

[0501] 除非另外陈述,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其他术语组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环被附接至分子的剩余部分的位置。环烷基的实例包括,但不限于,环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基及类似物。杂环烷基的实例包括,但不限于,1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基及类似物。术语“亚环烷基(cycloalkylene)”和“亚杂环烷基(heterocycloalkylene)”分别指的是环烷基和杂环烷基的二价衍生物。

[0502] 不饱和烃具有一个或更多个双键或三键。不饱和烃基团的实例包括,但不限于,乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基(3-butynyl)、以及更高级的同系物和异构体。限于烃基团的烃基基团被称为“同烃基(homoalkyl)”。

[0503] 更特别地,如本文使用的术语“烯基”指的是通过去除单个氢分子具有至少一个碳-碳双键的来源于 C_{2-20} (包括 C_2 和 C_{20})的直链或支链烃部分的单价基团。烯基基团包括,例如,乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、戊烯基、己烯基、辛烯基、丙二烯基(allenyl)和丁二烯基。

[0504] 如本文使用的术语“环烯基”指的是包含至少一个碳-碳双键的环状烃。环烯基基团的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯、环己烯基、1,3-环己二烯、环庚烯基、环庚三烯基和环辛烯基。

[0505] 如本文使用的术语“炔基”指的是包含至少一个碳-碳三键的指定碳原子数目的来源于直链或支链 C_{2-20} 烃的单价基团。“炔基”的实例包括乙炔基基团、2-丙炔基(2-propynyl)(炔丙基(propargyl))基团、1-丙炔基基团、戊炔基(pentynyl)基团、己炔基(hexynyl)基团和庚炔基(heptynyl)基团及类似物。

[0506] 术语“亚烃基”本身或作为另一个取代基的一部分指的是来源于具有从1个至约20个碳原子,例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19或20个碳原子的烃基基团的直链或支链二价脂肪族烃基团。亚烃基

基团可以是直链、支链或环状的。亚烃基基团还可以任选地是不饱和的和/或被一个或更多个“烃基基团取代基”取代。可以沿着亚烃基基团任选地插入一个或更多个氧、硫、或被取代的或未被取代的氮原子(在本文中也称为“烃基氨基烃基”),其中氮取代基是如先前描述的烃基。示例性的亚烃基基团包括亚甲基(-CH₂-);亚乙基(-CH₂-CH₂-);亚丙基(-(CH₂)₃-);亚环己基(-C₆H₁₀-);-CH=CH-CH=CH-;-CH=CH-CH₂-;-CH₂CH₂CH₂CH₂-,-CH₂CH=CHCH₂-,-CH₂CsCCH₂-,-CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂-,-(CH₂)_q-N(R)-(CH₂)_r-,其中q和r中的每一个独立地是从0至约20的整数,例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20,并且R是氢或低级烃基;亚甲基二氧基(methylenedioxy)(-O-CH₂-O-);和亚乙基二氧基(ethylenedioxy)(-O-(CH₂)₂-O-)。亚烃基基团可以具有约2个至约3个碳原子,并且还可以具有6个-20个碳。通常,烃基(或亚烃基)基团将具有从1个至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团是本公开内容的一些实施方案。“低级烃基”或“低级亚烃基”是较短链的烃基或亚烃基基团,通常具有八个或更少的碳原子。

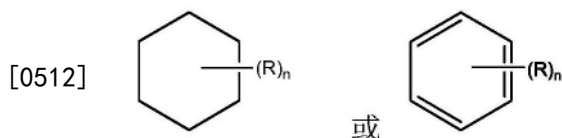
[0507] 术语“亚杂烃基(heteroalkylene)”本身或作为另一个取代基的一部分意指来源于杂烃基的二价基团,如所例示的,但不限于-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。对于亚杂烃基基团,杂原子也可以占据链末端的任一个或两个(例如,亚烃基氧代、亚烃基二氧代、亚烃基氨基、亚烃基二氨基及类似物)。更进一步,对于亚烃基和亚杂烃基连接体团,连接体团的取向不被连接体团的式被书写的方向所暗示。例如,式-C(O)OR'-表示-C(O)OR'-和-R'OC(O)-两者。

[0508] 除非另外陈述,否则术语“芳基”意指芳香族烃取代基,其可以是单环或稠合在一起或共价地连接的多环(诸如从1个至3个环)。术语“杂芳基”指的是包含从一个至四个选自N、O和S的杂原子(在多个环的情况下在每个单独的环中)的芳基基团(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化,并且一个或更多个氮原子任选地被季铵化。杂芳基基团可以通过碳或杂原子附接至分子的剩余部分。芳基基团和杂芳基基团的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。用于上文提到的芳基和杂芳基环体系中的每一种的取代基选自下文描述的可接受的取代基的组。术语“亚芳基”和“亚杂芳基”分别指的是芳基和杂芳基的二价形式。

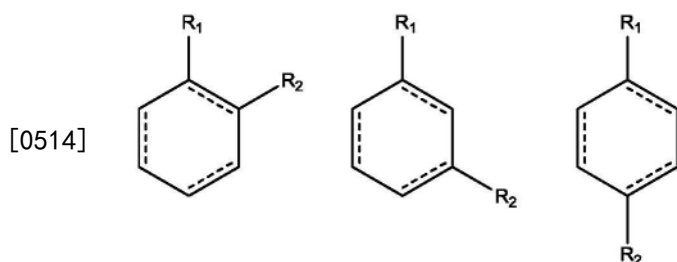
[0509] 为简洁起见,当与其他术语组合使用时(例如,芳氧基、芳基硫代氧基、芳基烃基),术语“芳基”包括如上文定义的芳基环和杂芳基环两者。因此,术语“芳基烃基”和“杂芳基烃基”意在包括这样的基团:其中芳基基团或杂芳基基团被附接至烃基基团(例如,苄基、苯乙基、吡啶基甲基、呋喃基甲基及类似物),包括附接至其中碳原子(例如,亚甲基基团)已经被例如氧原子代替的那些烃基基团(例如,苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基及类似物)。然而,如本文使用的术语“卤代芳基”意在仅涵盖被一个或更多个卤素取代的芳基。

[0510] 在杂烃基、杂环烃基或杂芳基包括具体数目的成员(例如“3元至7元”)的情况下,术语“成员”指的是碳或杂原子。

[0511] 此外,如本文使用的通常由下式表示的结构:




[0513] 指的是环结构,例如,但不限于3-碳、4-碳、5-碳、6-碳、7-碳等,脂肪族和/或芳香族环状化合物,包括饱和的环结构、部分饱和的环结构和不饱和的环结构,包含取代基R基团,其中R基团可以存在或不存在,并且当存在时,一个或多个R基团可以各自被取代在环结构的一个或多个可用的碳原子上。R基团的存在或不存在和R基团的数目由变量“n”的值确定,变量“n”为通常具有范围从0至环上可用于取代的碳原子数目的值的整数。如果R基团多于一个,则每个R基团被取代在环结构的可用碳上而不是被取代在另一个R基团上。例如,其中n为0至2的上文结构将包括这样的化合物基团,包括但不限于:



[0515] 及类似物。

[0516] 代表环结构中的键的虚线指示,该键可以存在或不存在于环中。也就是说,代表环结构中的键的虚线指示,该环结构选自由以下组成的组:饱和的环结构、部分饱和的环结构和不饱和的环结构。

[0517] 符号()表示部分与分子的剩余部分的附接点。

[0518] 当芳香族环或杂环芳香族环的命名的原子被定义为“不存在”时,命名的原子被直接键代替。

[0519] 上文术语(例如,“烃基”、“杂烃基”、“环烃基”和“杂环烃基”、“芳基”、“杂芳基”、“膦酸酯(phosphonate)”和“磺酸酯(sulfonate)”以及其二价衍生物)中的每一个意在包括所指示的基团的被取代的形式和未被取代的形式两者。下文提供了每种类型的基团的任选的取代基。

[0520] 用于烃基、杂烃基、环烃基、杂环烃基单价和二价衍生基团(包括通常被称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是以数目范围从零至 $(2m' + 1)$ 的选自但不限于以下的多种基团中的一种或更多种: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 、 CF_3 、氟化 C_{1-4} 烃基和 $-NO_2$,其中 m' 是这样的基团中的碳原子总数。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自可以独立地指的是氢、被取代的或未被取代的杂烃基、被取代的或未被取代的环烃基、被取代的或未被取代的杂环烃基、被取代的或未被取代的芳基(例如,被1个-3个卤素取代的芳基)、被取代的或未被取代的烃基、羟氧基或硫代羟氧基基团或芳基烃基基团。如本文使用的,“羟氧基”基团是通过二价氧与分子的剩余部分附接的烃基。当本公开内容的化合物包括多于一个R基团时,例如,当存在

多于一个这些基团时,R基团中的每一个如每个R'、R''、R'''和R''''基团一样被独立地选择。当R'和R''被附接至同一氮原子时,它们可以与氮原子组合以形成4元、5元、6元或7元环。例如,-NR'R''意在包括,但不限于,1-吡咯烷基和4-吗啉基。从取代基的上文讨论中,本领域技术人员将理解,术语“烃基”意在包括包含与除了氢基团之外的基团结合的碳原子的基团,诸如卤代烃基(例如,-CF₃和-CH₂CF₃)和酰基(例如,-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)CH₂OCH₃及类似物)。

[0521] 类似于对于上文烃基基团所描述的取代基,用于芳基基团和杂芳基基团(以及它们的二价衍生物)的示例性取代基是不同的,并且以数目范围从零至芳香族环体系上开放化合价的总数目选自,例如:卤素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR' -C(O)NR''R'''、-NR''C(O)OR'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-CN和-NO₂、-R'、-N₃、-CH(Ph)₂、氟代(C₁₋₄)烃氧代以及氟代(C₁₋₄)烃基;并且其中R'、R''、R'''和R''''可以独立地选自氢、被取代的或未被取代的烃基、被取代的或未被取代的杂烃基、被取代的或未被取代的环烃基、被取代的或未被取代的杂环烃基、被取代的或未被取代的芳基和被取代的或未被取代的杂芳基。当本公开内容的化合物包括多于一个R基团时,例如,当存在多于一个这些基团时,R基团中的每一个如每个R'、R''、R'''和R''''基团一样被独立地选择。

[0522] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地形成式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地是-NR-、-O-、-CRR'-或单键,并且q是从0至3的整数。可选择地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式-A-(CH₂)_r-B-的取代基代替,其中A和B独立地是-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r是从1至4的整数。

[0523] 如此形成的新环的单键中的一个可以任选地被双键代替。可选择地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式-(CRR')_s-X'-(C''R''')_d-的取代基代替,其中s和d独立地是从0至3的整数,并且X'是-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''可以独立地选自氢、被取代的或未被取代的烃基、被取代的或未被取代的环烃基、被取代的或未被取代的杂环烃基、被取代的或未被取代的芳基和被取代的或未被取代的杂芳基。

[0524] 如本文使用的,术语“酰基”指的是有机酸基团,其中羧基基团的-OH已经被另一个取代基代替并且具有通式RC(=O)-,其中R是如本文定义的烷基、烯基、炔基、芳基、碳环、杂环或芳香族杂环基团。因此,术语“酰基”特别地包括芳基酰基基团,诸如2-(呋喃-2-基)乙酰基)-和2-苯基乙酰基基团。酰基基团的特定实例包括乙酰基和苯甲酰基。酰基基团还意图包括酰胺-RC(=O)NR'、酯-RC(=O)OR'、酮-RC(=O)R'和醛-RC(=O)H。

[0525] 术语“烷氧基(alkoxy)”或“烃氧基(alkoxy)”在本文中可互换地使用,并且指的是通过氧原子被附接至母体分子部分的饱和的(即,烷基-0-)或不饱和的(即,烯基-0-和炔基-0-)基团,其中术语“烷基(alkyl)”、“烯基”和“炔基”如先前描述的,并且可以包括C₁₋₂₀(包括C₁和C₂₀)的线性、支链或环状的、饱和或不饱和的氧代烃链,包括例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基和正戊氧基、新戊氧基、正己氧基及类似物。

[0526] 如本文使用的术语“烷氧基烷基(alkoxyalkyl)”指的是烃基-0-烃基醚,例如,甲

氧基乙基或乙氧基甲基基团。

[0527] “芳氧基”指的是芳基-O-基团,其中芳基基团如先前描述的,包括被取代的芳基。如本文使用的术语“芳氧基”可以指的是苯基氧基或己基氧基和烃基、被取代的烃基、卤素或烃氧基取代的苯基氧基或己基氧基。

[0528] “芳烃基”指的是芳基-烃基-基团,其中芳基和烃基如先前描述的,并且包括被取代的芳基和被取代的烃基。示例性的芳烃基基团包括苄基、苯基乙基和萘基甲基。

[0529] “芳烃基氧基”指的是芳烃基-O-基团,其中芳烃基基团如先前描述的。示例性的芳烃基氧基基团是苄氧基,即 $C_6H_5-CH_2-O-$ 。芳烃基氧基基团可以任选地被取代。

[0530] “烃氧基羰基”指的是烃基-O-C(=O)-基团。示例性的烃氧基羰基基团包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0531] “芳氧基羰基”指的是芳基-O-C(=O)-基团。示例性的芳氧基羰基基团包括苯氧基-羰基和萘氧基-羰基。

[0532] “芳烃氧基羰基”指的是芳烃基-O-C(=O)-基团。示例性的芳烃氧基羰基基团是苄氧基羰基。

[0533] “氨基甲酰基”指的是式 $-C(=O)NH_2$ 的酰胺基团。“烃基氨基甲酰基”指的是 $R'RN-C(=O)-$ 基团,其中R和R'中的一个为氢,并且R和R'中的另一个是如先前描述的烃基和/或被取代的烃基。“二烃基氨基甲酰基”指的是 $R'RN-C(=O)-$ 基团,其中R和R'中的每一个独立地是如先前描述的烃基和/或被取代的烃基。

[0534] 如本文使用的术语羰基二氧基指的是式 $-O-C(=O)-OR$ 的碳酸酯基团。

[0535] “酰基氧基”指的是酰基-O-基团,其中酰基是如先前描述的。

[0536] 术语“氨基”指的是 $-NH_2$ 基团,并且还指的是通过用有机基团代替一个或多个氢基团的来源于氨的如本领域已知的含氮基团。例如,术语“酰基氨基”和“烃基氨基”分别指的是具有酰基和烃基取代基基团的特定的N-取代的有机基团。

[0537] 如本文使用的“氨基烃基”指的是与亚烃基连接体共价地结合的氨基基团。更特别地,如本文使用的术语烃基氨基、二烃基氨基和三烃基氨基分别指的是通过氮原子附接至母体分子部分的一个、两个或三个如先前定义的烃基基团。术语烃基氨基指的是具有结构 $-NHR'$ 的基团,其中R'是如先前定义的烃基基团;而术语二烃基氨基指的是具有结构 $-NR'R''$ 的基团,其中R'和R''各自独立地选自自由烃基基团组成的组。术语三烃基氨基指的是具有结构 $-NR'R''R'''$ 的基团,其中R'、R''和R'''各自独立地选自自由烃基基团组成的组。另外,R'、R''和/或R'''一起可以任选地是 $-(CH_2)_k-$,其中k是从2至6的整数。实例包括,但不限于,甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、二乙基氨基羰基、甲基乙基氨基、异丙基氨基、哌啶基(piperidino)、三甲基氨基和丙基氨基。

[0538] 氨基基团是 $-NR'R''$,其中R'和R''通常选自氢、被取代的或未被取代的烃基、被取代的或未被取代的杂烃基、被取代的或未被取代的环烃基、被取代的或未被取代的杂环烃基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。

[0539] 术语烃基硫醚和硫代烃氧基指的是通过硫原子附接至母体分子部分的饱和的(即,烷基-S-)或不饱和的(即,烯基-S-和炔基-S-)基团。硫代烃氧基部分的实例包括,但不限于,甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基及类似物。

[0540] “酰基氨基”指的是酰基-NH-基团,其中酰基是如先前描述的。“芳酰基氨基”指的

是芳酰基-NH-基团,其中芳酰基是如先前描述的。

[0541] 术语“羰基”指的是-C(=O)-基团,并且可以包括由通式R-C(=O)H表示的醛基团。

[0542] 术语“羧基”指的是-COOH基团。这样的基团在本文也被称为“羧酸”部分。

[0543] 术语“氰基”指的是-C≡N基团。

[0544] 如本文使用的术语“卤代(halo)”、“卤化物”或“卤素”指的是氟代、氯代、溴代和碘代基团。另外,术语诸如“卤代烃基”意在包括单卤代烃基和多卤代烃基。例如,术语“卤代(C₁₋₄)烃基”意在包括,但不限于,三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及类似物。

[0545] 术语“羟基”指的是-OH基团。

[0546] 术语“羟基烃基”指的是被-OH基团取代的烃基基团。

[0547] 术语“巯基”指的是-SH基团。

[0548] 如本文使用的术语“氧代”意指与碳原子或另一种元素双键键合的氧原子。

[0549] 术语“硝基”指的是-NO₂基团。

[0550] 术语“硫代(thio)”指的是其中碳或氧原子被硫原子代替的本文先前描述的化合物。

[0551] 术语“硫酸酯”指的是-SO₄基团。

[0552] 如本文使用的术语硫代羟基或硫醇指的是式-SH的基团。

[0553] 更特别地,术语“硫化物”指的是具有式-SR的基团的化合物。

[0554] 术语“磺”指的是具有磺酰基基团-S(O₂)R的化合物。

[0555] 术语“亚磺”指的是具有亚磺酰基基团-S(O)R的化合物。

[0556] 术语脲基指的是式-NH-CO-NH₂的脲基团。

[0557] 在整个说明书和权利要求中,给定的化学式或名称应涵盖所有互变异构体、同系物(congener)、以及光学异构体和立体异构体、以及其中这样的异构体和混合物存在的外消旋混合物。

[0558] 本公开内容的某些化合物可以拥有不对称碳原子(光学中心或手性中心)或双键;可以在绝对立体化学方面定义为(R)-异构体或(S)-异构体或者对于氨基酸的D-异构体或L-异构体的对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式,以及单独的异构体被涵盖在本公开内容的范围内。本公开内容的化合物不包括本领域已知的太不稳定以至不能合成和/或分离的那些化合物。本公开内容意在包括呈外消旋形式、非外消旋(scalemic)形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-异构体和(S)-异构体或者D-异构体和L-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分。当本文描述的化合物包含烯键或其他几何不对称中心时,并且除非另外指定,意图是化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0559] 除非另外陈述,否则本文描绘的结构也意在包括该结构的所有立体化学形式;即,对于每个不对称中心的R构型和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本公开内容的范围内。

[0560] 对本领域技术人员将明显的是,本公开内容的某些化合物可以以互变异构形式存在,化合物的所有这样的互变异构形式在本公开内容的范围内。如本文使用的术语“互变异构体”指的是两种或更多种结构异构体中的一种,该两种或更多种结构异构体平衡地存在

并且容易从一种异构体形式转化为另一种异构体形式。

[0561] 除非另外陈述,否则本文描绘的结构还意在包括仅在一个或更多个同位素富集的原子的存在方面不同的化合物。例如,在用氘或氚代替氢或者用¹³C-或¹⁴C-富集的碳代替碳的情况下具有本发明结构的化合物在本公开内容的范围内。

[0562] 本公开内容的化合物还可以在构成这样的化合物的一个或更多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素诸如例如氘(³H)、碘-125(¹²⁵I)或碳-14(¹⁴C)进行放射性标记。本公开内容的化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,都被涵盖在本公开内容的范围内。

[0563] 本公开内容的化合物可以作为盐存在。本公开内容包括这样的盐。适用的盐形式的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及与氨基酸诸如谷氨酸的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备。还包括碱加成盐,诸如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐,或类似的盐。当本公开内容的化合物包含相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使这样的化合物的中性形式与足量的期望的酸(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得,或通过离子交换来获得。可接受的酸加成盐的实例包括来源于无机酸的那些,无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸及类似物,以及来源于有机酸的盐,有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸及类似物。还包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐及类似物,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸的盐及类似物。本公开内容的某些特定的化合物包含碱性官能团和酸性官能团两者,其允许化合物被转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0564] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质诸如在极性溶剂中的溶解度方面不同于多种盐形式。

[0565] 本公开内容的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,溶剂化形式等价于非溶剂化形式,并且被涵盖在本公开内容的范围内。本公开内容的某些化合物可以以多晶形式或无定形式存在。通常,所有物理形式对于本公开内容所预期的用途是等同的并且意图在本公开内容的范围内。

[0566] 除了盐形式之外,本公开内容提供了呈前药形式的化合物。本文描述的化合物的前药是在生理学条件下容易经历化学变化以提供本公开内容的化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学方法或生物化学方法转化为本公开内容的化合物。例如,当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂储库中时,前药可以被缓慢地转化为本公开内容的化合物。

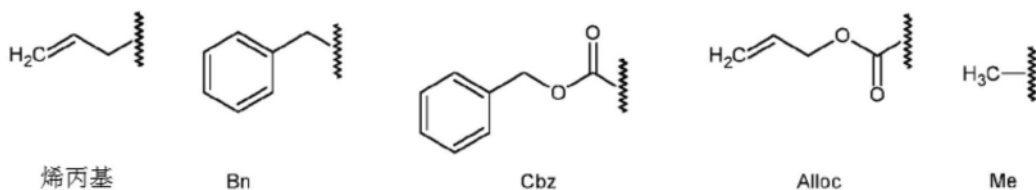
[0567] 术语“保护基团”指的是阻断化合物的一些或所有反应性部分并阻止这样的部分参与化学反应直到保护基团被去除的化学部分,例如T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版John Wiley&Sons(1999)中列出和描述的那些部分。在不同的保护基团被使用的情况下,可以有利的是,每个(不同的)保护基团通过不同的方式是可去除的。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团允许这样的保护基团的有差异的

去除。例如,保护基团可以通过酸、碱和氢解来去除。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定的,并且可以用于在用Cbz基团(其通过氢解是可去除的)和Fmoc基团(其是碱不稳定的)保护的氨基基团存在的情况下保护羧基反应性部分和羟基反应性部分。羧酸反应性部分和羟基反应性部分可以在用酸不稳定的基团诸如氨基甲酸叔丁酯或用氨基甲酸酯(carbamates)(其对酸和碱两者是稳定的但通过水解是可去除的)封端的胺存在的情况下用碱不稳定的基团诸如但不限于甲基、乙基和乙酰基封端。

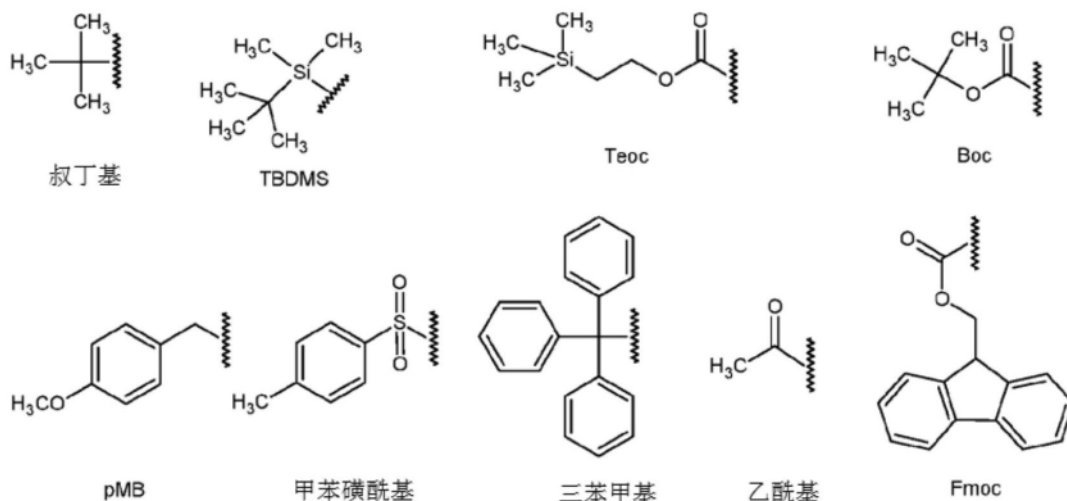
[0568] 羧酸反应性部分和羟基反应性部分还可以用水解可去除的保护基团诸如苄基基团封端,而能够与酸氢键键合的胺基团可以用碱不稳定的基团诸如Fmoc封端。羧酸反应性部分可以用氧化可去除的保护基团诸如2,4-二甲氧基苄基封端,而共存的氨基基团可以用氟化物不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯(silyl carbamate)封端。

[0569] 烯丙基封端基团在酸保护基团和碱保护基团存在的情况下是有用的,因为前者是稳定的并且可以随后通过金属催化剂或 π 酸催化剂(π -acid catalyst)去除。例如,烯丙基封端的羧酸可以在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸酯胺保护基团存在的情况下用钯(0)-催化的反应脱保护。保护基团的另一种形式是化合物或中间体可以被附接至的树脂。只要残基被附接至树脂,官能团就被封端并且不能发生反应。在从树脂释放后,官能团可用于反应。

[0570] 典型的封端/保护基团包括但不限于以下部分:



[0571]



[0572] 根据长期以来的专利法惯例,术语“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”,当在包括权利要求书的本申请中被使用时,指的是“一个或更多个”。因此,例如,提及“受试者(a subject)”包括多于一个受试者,除非上下文清楚地是意思相反的(例如,多于一个受试者)等等。

[0573] 贯穿本说明书和权利要求书,术语“包含(comprise)”、“包含(comprises)”和“包含(comprising)”以非排他性的含义被使用,除了上下文另有要求的情况。同样地,术语“包括(include)”和其语法变体意图是非限制性的,使得列表中项目的列举不排除可以取代或添加至所列项目的其他类似的项目。

[0574] 为了本说明书和所附的权利要求书的目的,除非另外指示,否则说明书和权利要求书中使用的表示量、大小、尺寸、比例、形状、式(formulation)、参数、百分比、数量、特性和其他数值的所有数字在所有情况下应理解为由术语“约”修饰,即使术语“约”可能未明确地与该值、量或范围一起出现。因此,除非相反地指示,否则在以下说明书和所附的权利要求书中阐述的数值参数不是精确的且不需要是精确的,但是如所期望的可以是近似的和/或更大或更小的,反映公差、转换因子、四舍五入、测量误差等,以及本领域技术人员已知的其他因素,这取决于寻求通过本发明公开的主题获得的期望的性质。例如,当术语“约”指的是值时,可以意图涵盖与所指定的量在一些实施方案中 $\pm 100\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 50\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 20\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 10\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 5\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 1\%$ 、在一些实施方案中 $\pm 0.5\%$ 、以及在一些实施方案中 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化对于进行所公开的方法或采用所公开的组合物是适当的。

[0575] 此外,当术语“约”结合一个或多个数字或数值范围使用时,应当被理解为指的是所有这样的数字,包括范围中所有的数字以及通过将边界延伸至高于和低于所阐述的数值的范围的修饰。按端点叙述数值范围包括归入该范围内的所有数字,例如全部整数,包括其分数(例如,1至5的叙述包括1、2、3、4和5,以及其分数例如1.5、2.25、3.75、4.1及类似分数)以及该范围内的任何范围。

实施例

[0576] 以下实施例已经被包括以向本领域普通技术人员提供用于实践本发明公开的主题的代表性实施方案的指导。根据本公开内容和本领域技术人员的一般水平,技术人员可以意识到,以下实施例仅意图是示例性的,并且可以采用许多变化、修改和改变而不偏离本发明公开的主题的范围。随后的合成描述和具体实施例仅意图用于说明的目的,并且不应被解释为以任何方式限制通过其他方法制备本公开内容的化合物。

[0577] 实施例1

[0578] 异价FAP和PSMA配体

[0579] 1.1实验程序和光谱表征

[0580] (6-羟基喹啉-4-羰基)甘氨酸甲酯(2):将6-羟基喹啉-4-甲酸(1)(200mg, 1.05mmol, 1.0当量)、甘氨酸甲酯HCl盐(200mg, 1.58mmol, 1.5当量)和HATU(603mg, 1.58mmol, 1.5当量)溶解在5mL无水DMF中。向溶液中添加DIPEA(0.46mL, 2.64mmol, 2.5当量)。将反应在室温搅拌持续6h。在真空下去除溶剂之后,将混合物装载到25g C18柱体上,并且产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,产物2作为黄色粉末获得,收率为76%(209mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.69(s, 1H), 7.94(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.51(m, 3H), 7.42-7.37(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.81(s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CD_3OD): δ 172.4, 160.9, 145.1, 143.7, 129.7, 129.4, 128.3, 121.8, 119.6, 112.4, 109.1, 56.8, 44.8。ESI-MS:对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 的m/z计算值261.3;实测值261.0。

[0581] (6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)喹啉-4-羰基)甘氨酸甲酯(3):将(6-羟基喹啉-4-羰基)甘氨酸甲酯(2)(100mg,0.38mmol,1.0当量)、3-(Boc-氨基)丙基溴(230mg,0.96mmol,2.5当量)溶解在4mL无水DMF中。将 Cs_2CO_3 (376mg,1.15mmol,3.0当量)添加至溶液,并且将反应在室温搅拌过夜。在过滤之后,在真空下去除溶剂,并且将剩余的混合物装载到25g C18柱体上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,产物3作为黄色粉末获得,收率为54%(86mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.68-8.37(m,2H),8.02(d, $J=9.1\text{Hz}$,1H),7.80(s,1H),7.72-7.64(m,1H),7.40(d, $J=9.1\text{Hz}$,1H),4.94(br s,1H),4.41-4.31(m,2H),4.27-4.18(m,2H),3.85(s,3H),3.44-3.30(m,2H),2.13-2.00(m,2H),1.43(s,9H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 170.1,167.2,158.4,144.7,142.3,128.4,126.1,124.7,119.1,103.7,79.5,60.4,52.5,41.4,37.7,29.3,28.4。ESI-MS:对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ [M+H] $^+$ 的m/z计算值418.5;实测值418.1。

[0582] (S)-(3-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(5):将化合物3(145mg,0.347mmol,1.0当量)和LiOH(58.4mg,1.39mmol,4.0当量)在5mL的 H_2O /THF(1/1)中搅拌持续6小时。在真空下去除大部分THF之后,将混合物装载到25g C18柱体上,并且用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)洗脱以去除盐。在去除溶剂并干燥之后,产物4以定量收率获得。向4(144mg,0.357mmol,1.0当量)在无水DMF(4mL)中的搅拌的溶液中添加(S)-吡咯烷-2-甲腈(56.8mg,0.428mmol,1.2当量)、HATU(163mg,0.428mmol,1.2当量)和DIPEA(125 μL ,0.714mmol,2.0当量)。在6小时之后,在真空下去除溶剂,并且将粗制混合物装载到25g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,获得产物5,收率为80%(135mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.73(s,1H),7.95(d, $J=10.2\text{Hz}$,1H),7.68(br s,1H),7.63-7.56(m,1H),7.56-7.48(m,1H),7.38-7.29(m,1H),5.27(br s,1H),4.84-4.72(m,1H),4.46-4.35(m,1H),4.33-4.20(m,1H),4.17-4.09(m,2H),3.78-3.64(m,1H),3.59-3.46(m,1H),3.36(s,2H),2.38-2.17(m,4H),1.42(s,9H),1.35-1.27(m,2H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 167.6,167.5,157.9,156.2,146.3,130.2,125.7,123.7,119.3,118.0,103.3,79.0,65.9,46.8,45.7,42.2,37.6,29.8,29.3,28.4,25.1。ESI-MS:对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$ [M+H] $^+$ 的m/z计算值482.6;实测值482.2。

[0583] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(戊-4-炔酰氨基)丙氧基)喹啉-4-甲酰胺(FAP-Acetylene1):将化合物5(100mg,0.207mmol)用1mL的TFA/二氯甲烷(1/1)溶液处理持续2h。在真空下去除溶剂,并且将粗制混合物装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,产物6以定量收率获得。向6(10mg,0.026mmol,1.0当量)在DMF(1mL)中的搅拌的溶液中添加2,5-二氧代吡咯烷-1-基戊-4-炔酸酯(7)(5.12mg,0.026mmol,1.0当量)和DIPEA(13.5 μL ,0.078mmol,3.0当量)。在2小时之后,在真空下去除溶剂,并且将粗制混合物装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,获得8.6mg的FAP-Acetylene1,收率为71%。ESI-MS:对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 的m/z计算值462.2;实测值462.1。

[0584] (((S)-5-(5-氨基-N-(4-溴苄基)戊酰氨基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸(9):在室温,向8(214mg,0.326mmol,1.0当量)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基5-((叔丁氧基羰

基)氨基)戊酸酯(102.5mg,0.326mmol,1.0当量)在DMF(2mL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(170 μ L,0.978mmol,3.0当量)。将反应混合物搅拌持续24h并浓缩,以得到粗制产物。在室温,向上文粗品添加2mL的TFA/CH₂Cl₂(1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物9(143mg,75%)。H¹-NMR(500MHz,D₂O): δ 7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.51(d,J=8.5Hz,1H),7.12(dd,J=2.5,8.0Hz,2H),4.59(s,1H),4.51(s,1H),4.29-4.22(m,1H),4.19-4.11(m,1H),3.39-3.29(m,2H),3.05-2.88(m,2H),2.59-2.38(m,4H),2.22-2.10(m,1H),2.02-1.90(m,1H),1.82-1.46(m,8H),1.39-1.24(m,2H)。

[0585] (10S,23S,27S)-10-氨基-18-(4-溴苄基)-2,2-二甲基-4,11,17,25-四氧代-3-氧杂-5,12,18,24,26-五氮杂二十九烷-23,27,29-三甲酸(10):在室温,向9(139mg,0.236mmol,1.0当量)和Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu(133.9mg,0.236mmol,1.0当量)在DMF(2mL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(250 μ L,1.42mmol,6.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩,以得到粗制产物。在室温,向上文粗品添加2mL的在DMF(3mL)中的20%哌啶,并且将混合物搅拌持续1h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物10(125mg,65%)。H¹-NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 8.43-8.32(m,1H),8.08(s,2H),7.93(d,J=7.5Hz,1H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),6.74(t,J=5.0Hz,1H),6.40-6.26(m,2H),4.52(s,1H),4.44(s,1H),4.14-3.98(m,2H),3.23-2.97(m,5H),2.93-2.82(m,2H),2.37(t,J=7.0Hz,1H),2.31-2.15(m,3H),1.96-1.43(m,14H),1.35(s,9H),1.29-1.15(m,4H);对于C₃₅H₅₆BrN₆O₁₁的[M+H]⁺计算值,815.3192;实测值815.3184。

[0586] (11S,24S,28S)-1-叠氮基-19-(4-溴苄基)-11-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-9,12,18,26-四氧代-3,6-二氧杂-10,13,19,25,27-五氮杂三十烷-24,28,30-三甲酸(11):在室温,向10(47.3mg,0.058mmol,1.0当量)和叠氮基-PEG3-NHS酯(20mg,0.058mmol,1.0当量)在DMSO(100 μ L)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(80 μ L,0.464mmol,8.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物11(42mg,70%)。ESI-MS:对于C₄₄H₇₁BrN₉O₁₅[M+H]⁺的m/z计算值1044.4;实测值1044.3。

[0587] (14S,27S,31S)-22-(4-溴苄基)-14-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-1-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-12,15,21,29-四氧代-3,6,9-三氧杂-13,16,22,28,30-五氮杂三十三烷-27,31,33-三甲酸(12):向FAP-Acetylene1(6mg,0.0129mmol,1.0当量)在t-BuOH:H₂O(1:2,300 μ L)中的搅拌的溶液中添加CuSO₄·5H₂O(0.486mg,0.0019mmol,0.15当量)和抗坏血酸钠(1.15mg,0.0058mmol,0.45当量)。向上文反应混合物添加产物11(13.5mg,0.0129mmol,1.0当量)在DMSO(100 μ L)中的溶液并在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物12(16.7mg,86%)。ESI-MS:对于C₆₉H₉₈BrN₁₄O₁₉[M+H]⁺的m/z计算值

1505.6;实测值1505.4。

[0588] (14S,27S,31S)-22-(4-溴苄基)-1-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-12,15,21,29-四氧代-14-(4-(2-(4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酰氨基)丁基)-3,6,9-三氧杂-13,16,22,28,30-五氮杂三十三烷-27,31,33-三甲酸(SB-FAP-01):在室温,向化合物12(9mg,0.0059mmol)添加1mL的TFA/CH₂Cl₂(1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供定量收率的游离胺。在室温,向胺(3.8mg,0.0027mmol,1.0当量)和DOTA-NHS-酯(3.08mg,0.004mmol,1.5当量)在DMSO(50μL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(4.7μL,0.027mmol,10.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用在H₂O中的0.1%TFA和在乙腈中的0.1%TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为白色固体的化合物SB-FAP-01(3.3mg,69%)。[RP-HPLC纯化使用以下实现:Agilent系统,λ254nm,250mm×10mm Phenomenex Luna C18柱,溶剂梯度:90%H₂O(0.1%TFA)和10%ACN(0.1%TFA),在25min内达到90%的ACN,以5mL/min的流量,产物在13.8min时洗脱]。HRMS(ESI)m/z:对于C₈₀H₁₁₄BrN₁₈O₂₄的[M+H]⁺计算值1789.7456;实测值1789.7442。

[0589] 1.2 SB-FAP-01的结合亲和力(Ki)

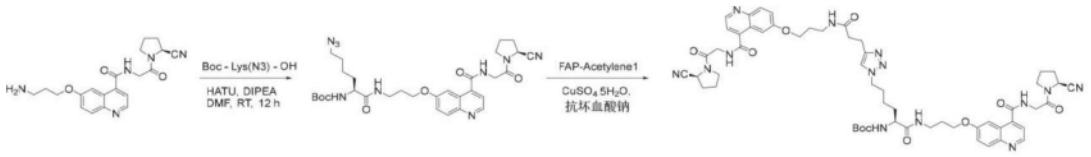
[0590] SB-FAP-01的结合亲和力(Ki)在表2中提供。

表 2. SB-FAP-01 的结合亲和力(Ki)		
[0591]	FAP 结合亲和力	PSMA 结合亲和力
	Ki (nM)	0.36
		16.63
[0592]	Ki (95% CI, nM)	0.25 - 0.51
		7.30 - 37.90

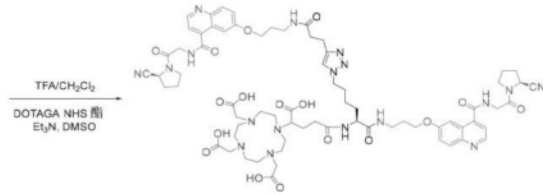
[0593] 实施例2

[0594] 同二价FAP配体

[0595] 在一些实施方案中,同二价FAP配体可以经由以下方案制备:

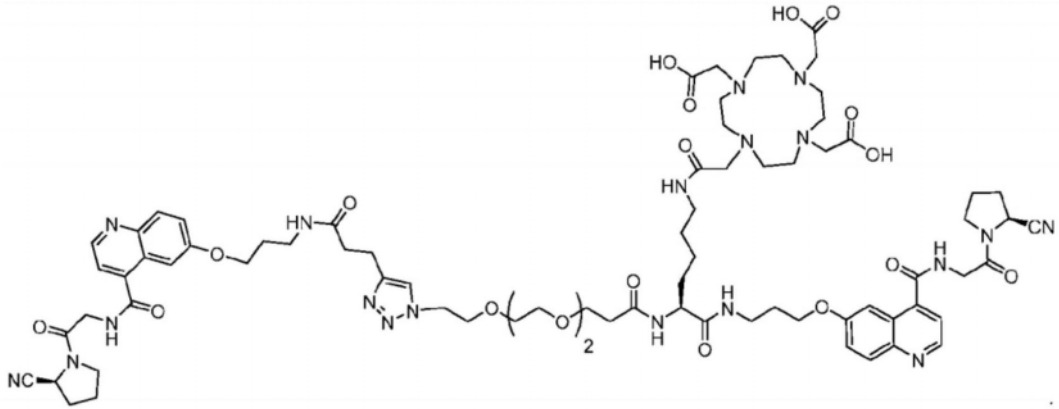


[0596]



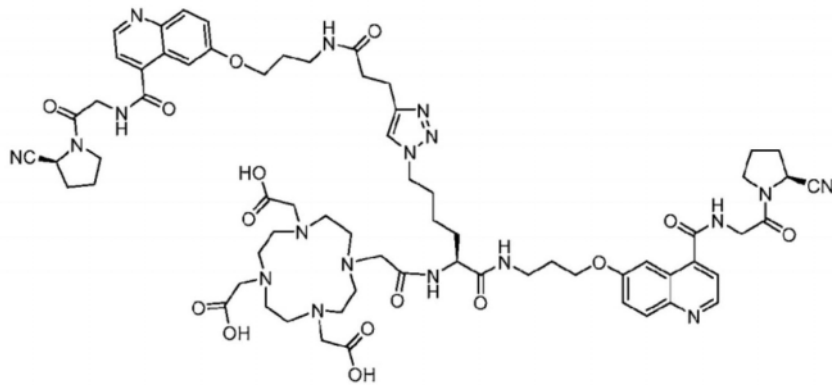
[0597]

在一些实施方案中,同二价FAP化合物选自由以下组成的组:



: 和

[0598]



。

[0599]

实施例3

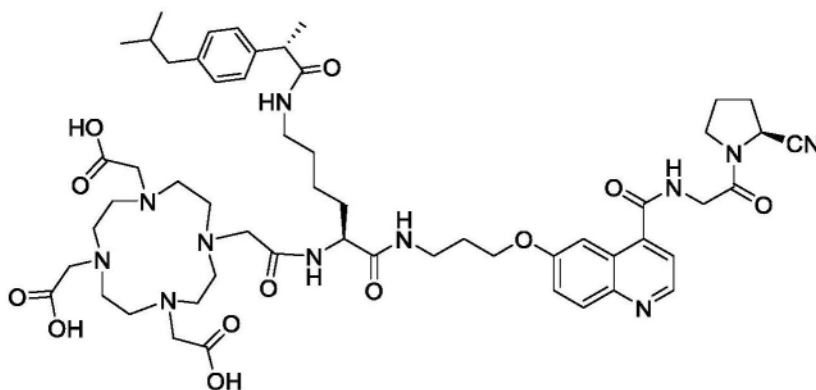
[0600]

异二价FAP配体

[0601]

在其他实施方案中,异二价FAP配体包括具有以下结构的FAP-白蛋白异二价化合物:

[0602]



[0603] 实施例4

[0604] 靶向FAP和PSMA的异二价治疗诊断剂

[0605] 4.1综述

[0606] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了治疗诊断放射性药物,其接合两种关键的细胞表面蛋白酶,即成纤维细胞活化蛋白 α (FAP) 和前列腺特异性膜抗原 (PSMA), 各自在肿瘤微环境 (TME) 中经常过表达。后者也在大多数前列腺肿瘤上皮中表达。为了对更广泛的癌症进行成像和治疗,小分子FAP靶向部分和PSMA靶向部分使用优化的连接体缀合,以提供 ^{64}Cu 标记的化合物。

[0607] 使用附接FAP结合药效团和PSMA结合药效团的两种连接体构建体合成代表性化合物FP-L1和FP-L2。确定了FAP和PSMA的体外抑制常数 (K_i)。在人类神经胶质瘤 (U87)、黑色素瘤 (SK-MEL-24)、前列腺癌 (PSMA+PC3 PIP和PSMA-PC3 f1u) 和透明细胞肾细胞癌系 (PSMA+/PSMA-786-0) 中进行细胞摄取测定和流式细胞术。使用U87、SK-MEL-24、PSMA+PC3PIP和PSMA+786-0实验性异种植物模型和胰腺癌的KPC基因工程化小鼠模型进行定量正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (PET/CT) 和组织生物分布研究。

[0608] ^{64}Cu -FP-L1和 ^{64}Cu -FP-L2以高的放射化学收率和摩尔活性产生。FAP和PSMA两者的 K_i 值在纳摩尔范围内。PET成像和生物分布研究揭示了 ^{64}Cu -FP-L1和 ^{64}Cu -FP-L2对FAP和PSMA的高且特异性靶向。 ^{64}Cu -FP-L1表现出比 ^{64}Cu -FP-L2更有利的药代动力学。 ^{64}Cu -FP-L1在2h时展示出与U87模型中的 ^{64}Cu -FAPI-04类似的肿瘤摄取。在PSMA+PC3 PIP肿瘤中, ^{64}Cu -FP-L1在注射后从1h至24h以每克组织 $>10\%$ 的注射剂量示出高肿瘤摄取和保留。

[0609] 总之, ^{64}Cu -FP-L1展示出FAP和PSMA的高且特异性肿瘤靶向。该化合物应能够对肿瘤细胞表面上或TME内表达FAP、PSMA或两者的病变进行成像。FP-L1可以容易地转化为用于管理异质性肿瘤的治疗诊断剂。

[0610] 4.2背景

[0611] 治疗诊断放射性药物用于治疗患有转移性癌症的患者,具有高效力和低毒性。Herrmann等人,2020;Siva等人,2020;Imlimthan等人,2021;Uijen等人,2021。在过去的十年期间,放射性药物的开发集中在靶向细胞表面受体,这些受体对特定的生物靶具有选择性,一次一个靶。该“一分子,一受体”策略已经取得了相当大的成就。一种成功的低分子量放射治疗诊断剂, ^{68}Ga -/ ^{177}Lu -DOTATATE已经获得监管机构对治疗生长抑素受体阳性的胃肠胰神经内分泌肿瘤的批准。此外,若干种有前景的剂,包括基于前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的治疗诊断放射性药物,正在研发中。Herrmann等人,2020。

[0612] 然而,由于异质性和许多癌症快速发展耐药性的能力,这样的高度选择性剂可能仅提供暂时的缓解。靶向肿瘤微环境(TME)中的适当靶,这些靶在肿瘤细胞、脉管系统和肿瘤基质上差异地表达,可以补充直接肿瘤靶向以增强效力,特别是如果同时进行。Bejarano等人,2021。不希望局限于任何一种特定理论,认为靶向成纤维细胞活化蛋白 α (FAP)和PSMA的异二价剂可以增强癌症检测和疗法,因为成纤维细胞活化蛋白 α (FAP)和PSMA两者都在TME内大量表达,并且后者在前列腺肿瘤细胞上大量表达。FAP在癌症相关的成纤维细胞(CAF)上表达,Garin-Chesa等人,1990,而PSMA在大多数前列腺癌和大多数实体瘤新生血管中表达。Chang等人,1999;Wernicke等人,2017;Spatz等人,2018。已知FAP和PSMA两者都存在于许多侵袭性癌症的疾病进展期间,并在侵袭性和转移性疾病中展示出增加的表达。Cohen等人,2008;Busek等人,2016;López等人,2016;Solano-Iturri等人,2020a;Solano-Iturri等人,2020b;Hofman等人,2021。

[0613] 与转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的标准护理相比,基于PSMA的放射治疗诊断剂已被证明是有益的。Hofman等人,2021;Hofman等人,2020。患有mCRPC的患者的病变具有异质性,并且在一些情况下,没有PSMA表达。Paschalis等人,2019。PSMA阴性的病变,例如神经内分泌前列腺癌(NEPC),可以代表特别侵袭性的、通常代谢活跃的疾病。这一事实已被用于选择PSMA定向疗法的患者,避免其用于在他们的肿瘤中具有¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG)的高摄取的患者。Paschalis等人,2019。

[0614] 最近的免疫组织化学(IHC)研究进一步开始揭示无论遗传亚型、治疗方案或转移位置如何,FAP表达都是mCRPC的特性。Hintz等人,2020;Kesch等人,2021。最近的研究还已经示出,基于FAP的PET成像对检测PSMA阴性转移性病变更比FDG PET/CT更敏感。Isik等人,2021;Kessel等人,2021。基于FAP的PET成像已经成为多种恶性肿瘤的新诊断工具。Kratochwil等人,2019;Mona等人,2021。FAP是在>90%的人类上皮肿瘤中的CAF上过表达的整合膜蛋白酶。Kalluri,2016。它也是若干种恶性肿瘤的独立负面预后因素,Fitzgerald和Weiner,2020,并且存在于细胞表面上并以可溶的循环形式存在于小鼠和人类的血液中。Keane等人,2014。CAF在产生细胞因子、趋化因子、代谢物、酶和细胞外基质分子方面具有重要作用,这些细胞因子、趋化因子、代谢物、酶和细胞外基质分子加强癌细胞的生长。Kalluri,2016。与PSMA一样,FAP允许采用高亲和力抑制剂选择性靶向多种肿瘤,Brennen等人,2012,包括有前景的临床剂⁶⁸Ga-FAPI-04和⁶⁸Ga-FAPI-46(图9)。Loktev等人,2019。与FAP一样,PSMA也是被称为谷氨酸羧肽酶II(GCP II)的蛋白酶,并且在大多数侵袭性实体瘤中增加内皮细胞侵袭和血管生成。Conway等人,2013。

[0615] 铜-64[半衰期($t_{1/2}$)=12.7小时; β^+ :17.4%, E_{β^+} (平均值)=278keV]具有独特的衰变概况,并且主要用于PET成像,而⁶⁷Cu[$t_{1/2}$ =61.9h, β^- =100%, E_{β^-} (平均值)=141keV]是有前景的治疗用放射性同位素。铜-64是短寿命放射性同位素的有吸引力的替代品,用于抗体、肽和小分子的PET成像。Ling等人,2019。最近对⁶⁴Cu-DOTATATE(LUTATHERA[®])的监管机构批准引发了用于若干种分子靶向放射治疗诊断应用的⁶⁴Cu标记的化合物的开发。Ling等人,2019。

[0616] 不希望局限于任何一种特定理论,认为使用两种临床测试的高亲和力的基于FAP和PSMA的靶向部分的异二价化合物将结合给定恶性肿瘤内的多种癌症和癌症亚型,诸如PSMA+mCRPC和PSMA-NEPC,并使得能够对给定恶性肿瘤内的多种癌症和癌症亚型,诸如PSMA+

mCRPC和PSMANEPC进行成像和治疗。这样的化合物还可以增强基于PSMA的放射治疗诊断剂在具有PSMA+新生血管和FAP+肿瘤细胞或CAF的实体恶性肿瘤,例如胶质母细胞瘤中的保留。Ui jen等人,2021;Busek等人,2016;Röhrich等人,2019。在测试这一假设的第一步中,开发了优化的异二价化合物,该异二价化合物具有靶向FAP和PSMA的两个明显结合的药效团。

[0617] 先前优化的小分子FAP靶向部分,Jansen等人,2014;Slania等人,2021,和PSMA靶向平台用于产生高亲和力的异二价化合物。Shallal等人,2014。这些化合物用⁶⁴Cu标记,并且在相关人类异种移植物和胰腺导管腺癌(PDAC)的KPC基因工程化小鼠模型(GEMM)中的临床前成像研究中进行了评价。

[0618] 4.3材料和方法

[0619] 4.3.1试剂、细胞系和动物模型

[0620] 使用了用于体外和体内评价的六种细胞系:U87(胶质母细胞瘤)、SK-MEL-24(黑色素瘤)、PSMA+PC3 PIP、和PSMAPC3 fl_u(前列腺癌)、PSMA+786-0、PSMA-786-0(肾细胞癌)。将六到八周龄的雄性非肥胖糖尿病/shi-scid/IL-2r γ (裸)(NSG)小鼠(Johns Hopkins Animal Resources Core)皮下植入指定的细胞系。

[0621] 4.3.2体外测定

[0622] 4.3.2.1竞争性抑制测定

[0623] 如先前报告的,使用竞争性抑制测定来确定化合物的PSMA结合亲和力。Banerjee等人,2011。FAP、脯氨酰内肽酶(PREP)和二肽基二肽酶4(DPPIV)抑制测定:重组酶(FAP、PREP、DPPIV)购自R&D Systems(Minneapolis,MN)。FAPI-04用作阳性对照。Z-Gly-Pro-AMC用作FAP和PREP的底物。H-Gly-Pro-AMC用作DPPIV的底物。将重组酶(0.4 μ g/mL)与不同量的测试物品在指定底物(80 μ M)存在的情况下在室温孵育持续10min。使用Cytation 5细胞成像多模式读取器(BioTek,Winooski,VT)用380nm激发和460nm发射测量荧光强度。使用s形剂量响应函数获得IC₅₀和K_i值。Cheng和Prusoff,1973。

[0624] 4.3.2.2细胞摄取、流式细胞术和IHC

[0625] 如先前描述的,进行细胞摄取测定、流式细胞术和IHC。Banerjee等人,2019;Nimmagadda等人,2018。PET成像和生物分布进行顺序PET成像和生物分布研究以定量和验证PET成像数据。简言之,荷瘤小鼠经由尾静脉注射被施用在150 μ L盐水中的约7.4MBq的放射性示踪剂。在放射性示踪剂注射之前,将它们随机分成3-4只小鼠的指定组。

[0626] 在实验1中,在雄性NSG小鼠(n=3)中建立U87(右肋腹)肿瘤和PSMA+PC3 PIP(左肋腹)肿瘤的双侧异种移植物,对其进行成像,随后经24h进行生物分布。为了证明FAP或PSMA结合特异性,通过共注射2019年Loktev等人的FAPI-04(对于FAP),或2004年Olszewski等人的ZJ43(对于PSMA),使用U87和PSMA+PC3 PIP双侧异种移植物的单独群组(n=3-4)进行阻断研究。在注射后2h对U87肿瘤进一步进行生物分布研究(n=3),以比较⁶⁴Cu-FP-L1和⁶⁴Cu-FAPI-04的组织分布性质。

[0627] 在实验2中,研究了SK-MEL-24荷瘤小鼠(n=3-4)。

[0628] 在实验3中,使用GEMM[6个月大,雄性,LSL-KrasG12D;LSL-Trp53R173H;Pdx1-Cre(KPC)三突变体],He等人,2020,在注射后1h和2h进行PET研究。使用年龄匹配的同窝仔(雌性)同时进行PET研究。在48h,小鼠被注射近红外荧光(NIRF)化合物IRDye800-FP-L1,其包含与用于FAP和PSMA靶向的FP-L1相同的构建体,用IRDye800CW(LICOR,Lincoln,NE)替换1,

4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (NOTA) 螯合剂。然后在2h处死小鼠,并且进行离体光学成像研究。兽医病理学家 (Brayton博士) 进行了组织病理学评价。

[0629] 实验4由以下组成:在雄性NSG健康小鼠 (n=3) 和荷瘤人类透明细胞肾细胞癌 (ccRCC) PSMA+786-0肿瘤 (n=4) 中在2h时的初步成像 (7.4MBq) (n=2) 和生物分布研究 (0.74MBq)。

[0630] 4.3.3统计学分析

[0631] 使用GraphPad Prism 9.0软件,使用非配对双尾t检验计算统计学显著性。数据被表示为平均值±标准偏差(±SD)。统计学显著性被定义为 $P \leq 0.05$ 。

[0632] 4.4.结果

[0633] 4.4.1化学合成和放射化学合成

[0634] 化合物FP-L1和FP-L2的结构在图9中示出。点击化学用于将FAP靶向部分和PSMA靶向部分与选定的连接体缀合。放射性标记采用快速微波辅助方法以几乎定量的收率产生 ^{64}Cu -FP-L1。高效液相色谱法 (HPLC) 用于去除未反应的配体,以确保高比放射性 ($> 19\text{MBq}/\text{nmol}$)。 ^{64}Cu -FP-L1在37°C在PBS和牛血清白蛋白中稳定持续至少4h。

[0635] 4.4.2体外表征

[0636] 4.4.2.1抑制能力

[0637] FP-L1和FP-L2表现出对FAP的高结合亲和力(表2,图17),这与在与参考化合物相同的测定中研究的FAPI-04的高结合亲和力相当。带有聚乙二醇 (PEG) 连接体的FP-L1的PSMA结合亲和力比带有五亚甲基连接体的FP-L2的PSMA结合亲和力低2倍。这些值低于ZJ43, Olszewski等人,2004,ZJ43是用作测定的标准物的已知的PSMA结合化合物。

表 2. 剂对 FAP、DPPIV、PREP 和 PSMA 的抑制常数(K_i)。

化合物名称	MW (g/mol)	DPPIV K_i (μM)	PREP K_i (μM)	FAP K_i (nM)	PSMA K_i (nM)
[0638] FP-L1	1690.71	1.76	115.7	0.31	18.10
FP-L2	1502.49	3.04	0.21	0.13	7.92
IRDye800-FP-L1	2391.56	0.99	0.25	0.75	5.33
ZJ-43 (PSMA 的标准物)	304.3	ND	ND	ND	1.28
FAPI-04 (FAP 的标准物)	872.93	0.8	8.8	0.8	ND

[0639] 4.4.2.2细胞摄取

[0640] ^{64}Cu -FP-L1示出与PSMA+PIP细胞和PSMA-PC3 flu细胞以及786PSMA+/PSMA-细胞相比在FAP+U87细胞和SK-MEL-24细胞中的最高摄取(图10A)。阻断研究揭示,在与FAPI-04 (FAP阻断) 或ZJ43 (PSMA阻断) 共孵育后摄取的显著 ($P < 0.001$) 降低,指示化合物的结合特异性。细胞摄取与所研究的细胞系的靶蛋白质的表面表达成比例,如通过流式细胞术所揭示的(图10B)。

[0641] 4.4.3体内表征

[0642] 4.4.3.1生物分布和PET成像(实验1)

[0643] 在小鼠异种移植物模型中评价 ^{64}Cu -FP-L1,该小鼠异种移植物模型分别在左上肋腹和右上肋腹中携带PSMA+人类前列腺癌PC3 PIP和FAP+U87肿瘤两者(图11A,图11B)。生物

分布数据(图11C)揭示,肿瘤摄取在FAP+U87肿瘤中是高的(在2h时 $16.96 \pm 5.01\%$ ID/g、在4h时 $19.05 \pm 5.89\%$ ID/g和在24h时 $4.31 \pm 0.75\%$ ID/g)。此外,PSMA+PC3 PIP肿瘤中的摄取仍然是高的,在2h时 $12.06 \pm 0.78\%$ ID/g、在4h时 $18.89 \pm 3.95\%$ ID/g和在24h时 $10.51 \pm 1.82\%$ ID/g。与先前报告的2021年Slania等人的基于FAP的化合物 ^{111}In -QCP02相比, ^{64}Cu -FP-L1的肿瘤摄取和保留在注射后2h之后更高,而非特异性健康组织清除率相似。使用FAPI-04(500nmol/kg)确定结合特异性的阻断研究(图11E)示出在2h时U87肿瘤中摄取的显著降低($2.47 \pm 0.82\%$ ID/g)和PSMA+PC3 PIP肿瘤中增加的摄取($18.56 \pm 2.02\%$ ID/g)。在健康组织中观察到活性的显著降低,特别是在血液、唾液腺和泪腺中。相对高的骨摄取($> 1\%$ ID/g)可能与 ^{64}Cu -FP-L1的初始高的血液和骨髓摄取有关。相反,使用ZJ43(500nmol/kg)的PSMA阻断引起PSMA+PIP肿瘤中的显著降低的摄取($7.48 \pm 0.5\%$ ID/g),指示该剂的PSMA特异性。通过与非阻断剂($8.03 \pm 0.89\%$ ID/g)(一种已知的内源性PSMA表达位点)相比降低 > 2 倍的肾脏摄取($2.97 \pm 0.23\%$ ID/g)来进一步支持特异性。Silver等人,1997。

[0644] 使用 ^{64}Cu -FP-L2评价该模型(FAP+U87和PSMA+PC3 PIP),然而,该剂表现出比 ^{64}Cu -FP-L1显著更高的肾脏摄取(图19)和相对更低的肿瘤摄取,并且没有进一步研究。在注射后2h,还使用小肿瘤(约 $51.9 \pm 16.5\text{mm}^3$)进行使用 ^{64}Cu -FP-L1的生物分布研究,并且与 ^{64}Cu -FAPI-04进行了比较。肿瘤摄取是相当的, ^{64}Cu -FP-L1的 $10.84 \pm 1.02\%$ ID/g和 ^{64}Cu -FAPI-04的 $9.53 \pm 2.55\%$ ID/g(图11F)。 ^{64}Cu -FP-L1在肾脏中的非特异性摄取是高的,而观察到 ^{64}Cu -FAPI-04的高唾液腺摄取。IHC研究证实了U87肿瘤中高FAP表达和无/低PSMA表达以及PSMA+PC3 PIP肿瘤中相对较低的FAP表达和高PSMA表达(图11G)。SK-MEL-24人类黑素瘤模型中的成像和生物分布(实验2)。在FAP+SK-MEL-24肿瘤异种移植物中评价 ^{64}Cu -FPL1($n=4$,图4A-图4E)。在注射后15min发现强的肿瘤积聚,而活性在接下来的2h内清除。在2h时,肿瘤摄取为 $9.66 \pm 1.14\%$ ID/g。在健康组织中,肾脏($9.71 \pm 2.48\%$ ID/g)、肝($3.54 \pm 0.46\%$ ID/g)、唾液腺($3.77 \pm 0.35\%$ ID/g)和骨($2.91 \pm 0.59\%$ ID/g)表现出相对高的摄取。在注射后24h未发现可检测到的肿瘤积聚。其他健康组织的摄取在血液的摄取的范围(内)($1.51 \pm 0.15\%$ ID/g)。使用FAPI-04和ZJ43进行受体阻断研究,并且使用FP-L1进行双重阻断(自动阻断)(图12C)。通过PET监测阻断研究,并且示出与PSMA阻断相比,FAP阻断和双重FAP和PSMA阻断的显著降低的肿瘤摄取。PSMA阻断通过肾脏(一种已知的表达PSMA的组织)中的信号强度降低来揭示。尽管SK-MEL-24表达中-低PSMA,但先前示出这些细胞中的PSMA水平与PSMA+PC3 PIP肿瘤相比低约10倍,Nimmagadda等人,2018,然而,所研究的肿瘤群组表现出低PSMA表达,如IHC研究中所揭示的(图12F)。

[0645] 4.4.3.2胰腺癌的GEMM的成像(实验3)

[0646] 在免疫活性的KPC小鼠中进行 ^{64}Cu -FP-L1的成像(图13)。KPC小鼠的胰腺导管癌(PDAC)进展重述人类PDAC。He等人,2020。在注射后2h,PET在KPC小鼠的腹部区域中展示出比健康小鼠更高的摄取(图13B)。为了确认放射性示踪剂分布,小鼠被注射对应的NIRF成像剂IRDye800-FP-L1(5nmol)(图20),其携带与FP-L1相同的异二价构建体,随后在2h时对解剖器官进行NIRF成像。如图13C所示出的,IRDye800-FP-L1在KPC小鼠的胰腺内特异性积聚,证明其与健康脾之间有明显的边界。相反,对照小鼠的胰腺表现出最小的摄取。由于肾清除,两种小鼠在肾脏中都示出高摄取。组织病理学评价进一步证实了PDAC病变的存在。PDAC病变 $< 2\text{mm}$ 并且与高FAP表达相关,如通过IHC所证实的(图13D)。IHC数据还揭示了TME内中等

PSMA表达(图13D)。还观察到肺转移($<1\text{mm}$),表明放射性示踪剂的高灵敏度(组织学,图21)。 ^{64}Cu -FP-L1和IRDye800-FP-L1可以分别通过PET和NIRF成像描绘PDAC的KPC模型中的胰腺肿瘤和转移。

[0647] 4.4.3.3ccRCC的PSMA+786-0的成像(实验4)

[0648] FAP表达与ccRCC中的肿瘤侵袭性和差的存活率相关。López等人,2016。与健康对照相比患有ccRCC的患者的血浆中可溶性FAP的较低水平预测肿瘤进展。Solano-Iturri等人,2020。为了测试这些临床事件,最近开发了保留ccRCC表型的PSMA+786-0肿瘤模型。该模型与U87和SK-MEL-24相比表现出更低的FAP表达,并且与PSMA+PC3 PIP肿瘤相比表现出更低的PSMA表达,如通过流式细胞术所揭示的(图10B)。与健康小鼠相比,在携带PSMA+786-0异种移植物的NSG小鼠和健康NSG小鼠中使用 ^{64}Cu -FP-L1进行的头对头生物分布展示出高肾摄取(图14B)。在PET成像和生物分布研究中在2h时也注意到高肿瘤摄取($11.97 \pm 1.63\%$ ID/g)。IHC揭示肿瘤切片中高PSMA和FAP表达(图14C)。

[0649] 4.5讨论

[0650] 本发明公开的主题的一个目的是开发能够与用现有剂可能实现的相比检测更广泛的癌症的双靶向放射性配体。由于FAP和PSMA作为癌症生物标志物的医学重要性以及它们在许多癌症中的表达,这两种细胞表面蛋白质被选择用相同的化合物靶向。同样感兴趣的是具有一种多功能剂,其可能能够检测和治疗广泛的前列腺癌,从去势敏感到mCRPC,包括NEPC,其中后者不表达PSMA,但已经被证明通过 ^{68}Ga -FAPI-04可检测到。Kesch等人,2021。与施用包括放射性FAP和PSMA靶向化合物的混合物相比,一种剂将可能具有更均匀的剂量测定和药代动力学,并且推而广之,可能更容易在临床上转化。注意,不一定期望或意图使这些异二价化合物同时结合FAP和PSMA两者。FAP和PSMA在TME内的不同细胞和组织上,或者在PSMA和前列腺癌的情况下,位于肿瘤上皮内。

[0651] 通过靶向特定的起作用的细胞,例如CAF、巨噬细胞或T细胞亚型对TME进行重新编程是治疗癌症和克服耐药性的一种新的和有前景的方法。双重靶向方法具有管理两种生物学上不同的靶的优势,并且可能导致协同作用。在某些癌症中,将相关的CAF以及新生血管两者与治疗性放射性药物接合可能是有益的。一个这样的实例是透明细胞肾细胞癌(ccRCC),其中FAP表达与更具侵袭性和转移性的疾病相关,因为癌细胞经历上皮向间质的转变。Errarte等人,2016。已经示出,通过ccRCC的嵌合新生血管(Delgado-Bellido等人,2017;Zhou等人,2016),可以用PSMA靶向的PET剂(Meyer等人,2019)以良好的优势对ccRCC进行成像,其中肿瘤血管包括内皮细胞和癌细胞两者。抗血管剂用于治疗ccRCC,最近与免疫检查点抑制剂组合使用,Rini等人,2019,这表明靶向新生血管—用放射治疗诊断剂—可能能够实现肿瘤生长控制。高度表达FAP和PSMA的其他这样的癌症(Slanina等人,2021;Nimmagadda等人,2018;Puré和Blomberg,2018)以及对其的双靶向方法可能证明是有帮助的其他这样的癌症包括黑色素瘤、乳腺癌、神经胶质瘤、肺癌、卵巢癌、上呼吸道癌和胰腺癌,最后一种如在KPC小鼠中所展示的(图13)。选择KPC小鼠是因为已知胰腺癌表达FAP和PSMA两者,Stock等人,2017;Pereira等人,2019;Poels等人,2021;Krishnaraju等人,2021,并且众所周知地是难以成像的。如果靶中的一个在特定病变中在药代动力学上不可及或者在与另一个靶不同的疾病阶段表达,则双靶向方法也提供了缺省机制。该策略的实例包括已经获得监管机构对治疗某些癌症的批准的异二价双特异性抗体,Sheridan,2015;异二价

免疫配体也已经证明了PET的增强的肿瘤摄取和保留。Luo等人,2015。本发明公开的主题也采用了异二价方法,然而,其集中于小分子靶向部分。先前示出,通过靶向PSMA和整合蛋白 α v β 3以在靶向肿瘤新生血管中提供协同作用,这样的策略是可能的。Shallal等人,2014。其他人类似地尝试了PSMA和其他细胞表面蛋白质的双重靶向,其他细胞表面蛋白质最显著的是胃泌素释放肽受体(GRPR)。Bandari等人,2021;Eder等人,2014。

[0652] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了两个正交靶,一个针对CAF (FAP) 并且另一个针对新生血管 (PSMA),以提供协同作用,但是此外,在一个靶不存在于病变的情况下,使得能够通过治疗诊断剂实现靶接合。为了测试 ^{64}Cu -FP-L1在相同施用中接合FAP和PSMA的能力,寻求已知两种靶都至少适度地表达的肿瘤细胞系,诸如SK-MEL-24。Nimmagadda等人,2018。

[0653] 然而,没有观察到协同摄取,即从FAP和PSMA两者的接合, ^{64}Cu -FP-L1在该细胞系中的接合(图10)或采用体内靶向(图12),并且与示出来自所研究的肿瘤群组的低PSMA的IHC数据一致。值得注意的是, ^{64}Cu -FP-L1在PC3 PIP肿瘤中的体内肿瘤靶向显著高于在基于PSMA的异二价化合物中报告的体内肿瘤靶向。Bandari等人,2021。来自本发明公开的方法的 ^{64}Cu -FAPI-04的生物分布数据展示出与所报告的数据相似的体内性质。Watabe等人,2020。还应注意的是,相对于在U87模型中体积 $<100\text{mm}^3$ 的肿瘤,较高的肿瘤摄取(% ID/g)与肿瘤体积 $>200\text{mm}^3$ 相关。不希望局限于任何一种特定理论,认为大肿瘤可能在TME内提供另外的基质组织摄取或促结缔组织增生组织摄取。

[0654] 这些研究表明, ^{64}Cu -FP-L1可以在体内检测FAP+肿瘤和PSMA+肿瘤两者,具有最小的非特异性组织积聚。除了检测多种实体瘤的TME中的FAP和PSMA之外, ^{64}Cu -FP-L1或合适的类似物可以使得能够对前列腺癌亚型谱,包括那些不再表达PSMA的亚型进行成像。Isik等人,2021。尽管将检测到更多的病变,但这种方法的局限性在于将不知道病变是通过FAP还是通过PSMA表达(或两者)检测到的,这将需要组织取样来进行决定性的表征。这种局限性被认为被增加的灵敏度所抵消。类似于 ^{64}Cu -FP-L1的剂可以用于获得前列腺癌分期的患者中存在的病变的更全面的图像,或跟踪经历PSMA特异性放射性药物疗法的患者,以了解他们为什么可能没有响应,例如通过定位出现的神经内分泌分化的病变。对应的放射治疗剂 ^{67}Cu -FP-L1可以使得能够同时治疗PSMA+癌症和NEPC癌症两者。

[0655] 4.6总结

[0656] 本发明公开的数据示出 ^{64}Cu -FP-L1可以在相同的体内实验中靶向PSMA表达和FAP表达两者。通过靶向两种普遍的靶,一个靶(FAP)被标榜为泛癌标志物, ^{64}Cu -FP-L1具有检测肿瘤细胞表面上或TME中多于一种类型的细胞的潜力,并且对应的治疗剂可以解决由于肿瘤异质性引起的耐药性问题。

[0657] 实施例5

[0658] 靶向成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 的成像剂与放射治疗剂

[0659] 5.1综述

[0660] 已经在 $>90\%$ 的上皮癌(恶性乳腺癌、结肠直肠癌、皮肤癌、前列腺癌、胰腺癌等)和炎性疾病(关节炎、纤维化等)周围的基质中的成纤维细胞的表面上检测到成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 表达,而在健康组织中几乎没有表达。特异性靶向FAP- α 的成像剂和放射治疗剂具有临床重要性。由于FAP在序列和催化区域方面与二肽基肽酶IV (DPPIV) 和丙基内肽

酶 (PREP) 享有密切的相似性,大多数FAP抑制剂也与DPPIV和PREP结合。在这里,开发了FAP- α 的有效且选择性的低分子量 (LMW) 抑制剂,其靶向部分可用于用放射性标记基团和光学基团修饰。这些化合物使得能够实现体内核成像 (诸如PET和SPECT)、光学成像和靶向FAP- α 的放射疗法。本发明公开的靶向部分可以适用于其他光学染料和放射性同位素,用于靶向FAP- α 的成像和治疗应用。

[0661] 部分地,本发明公开的主题展示了:(1) 与低分子量 (LMW) FAP- α 选择性抑制剂缀合的具有足够半衰期的放射性标记的同位素允许成功的体内和离体成像;(2) 本发明公开的化合物可以用标记基团修饰而不显著损失效能,允许用光学染料、PET和SPECT同位素标记,包括但不限于 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{125}I 、 ^{124}I 、 ^{11}C 、 ^{76}Br ,用于FAP- α 相关的成像应用;(3) 本发明公开的化合物另外允许用放射治疗同位素进行放射性标记,包括但不限于 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{211}At 、 ^{111}In 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{67}Ga 、 ^{77}Br 、 ^{161}Tb ,用于FAP- α 相关的放射疗法;和(4) 本发明公开的化合物通过密切相关的肽酶DPPIV和PREP呈现出与FAP阳性细胞系的特异性结合。

[0662] 5.2背景

[0663] 5.2.1成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α)

[0664] FAP- α 表达与肿瘤微环境有关,并且已经在大于90%的上皮源性癌症及其转移灶周围的基质成纤维细胞的表面上检测到。Garin-Chesa等人,1990;Rettig等人,1993;Tuxhorn等人,2002;Scanlan等人,1994。FAP- α 在促进血管生成、增生、侵袭和抑制肿瘤细胞死亡中起关键作用。Allinen等人,2004;Franco等人,2010。在健康成人组织中,FAP- α 表达仅限于组织重塑或伤口愈合的区域。Scanlan等人,1994;Yu等人,2010;Bae等人,2008;Kraman等人,2010。

[0665] FAP表达在未患病的成人器官中极其难检测,但在组织重塑的部位中大幅上调,包括肺或肝纤维化、关节炎和肿瘤。Scanlan等人,1994;Yu等人,2010。这些特性使得FAP- α 成为癌症和炎症疾病的良好成像和放射治疗靶。

[0666] 5.2.2使用低分子量 (LMW) 剂对FAP- α 成像的意义。

[0667] FAP- α 在肿瘤基质中表达,抗FAP抗体已经被研究用于恶性肿瘤的放射免疫靶向,包括鼠F19、西罗珠单抗 (F19抗体的人源化形式)、ESC11、ESC14等等。Welt等人,1994;Scott等人,2003;Fischer等人,2012。抗体还证明了对炎症诸如类风湿性关节炎进行成像的可行性。Laverman等人,2015。然而,作为分子成像剂的抗体受到药代动力学限制,包括缓慢的血液和非靶组织清除 (通常2-5天或更长时间) 以及非特异性器官摄取。LMW剂在施用之后在临床上方便的时间内展示出较快的药代动力学和较高的特异性信号。它们还可以更容易地以放射性标记的形式合成,并且可能提供较短的监管批准的途径。Coenen等人,2010;Cho等人,2012;Reilly等人,2015。

[0668] FAP- α 是脯氨酰寡肽酶家族的II型跨膜丝氨酸蛋白酶,其以它们切割脯氨酸后肽键的能力为特征。已经示出其通过经由这种酶促活性修饰生物活性信号传导肽在癌症中发挥作用。Kelly,2005;Edosada等人,2006。FAP- α 作为同源二聚体存在,以实施其酶促功能。已经报告了选择性地靶向FAP- α 的抑制剂。Lo等人,2009;Tsai等人,2010;Ryabtsova等人,2012;Poplawski等人,2013;Jansen等人,2013;Jansen等人,2014。DPPIV是FAP的最接近的同源物,具有超过50%的序列相似性和超过70%的催化区域相似性。Juillerat-Jeanneret

等人,2017。脯氨酰内肽酶(PREP)在系统发育上与FAP相关,并且与FAP相似,切割其底物的脯氨酸后肽键。Jambunathan等人,2012。因此,有必要确定FAP的成像化合物相对于DPPIV和PREP的特异性。FAP- α 选择性抑制剂可以潜在地为FAP- α 靶向的成像和疗法提供直接光学剂或放射性同位素的解决方案。

[0669] 本发明公开的主题提供了可用于用光学染料、放射性金属螯合复合物和其他放射性同位素辅基修饰的FAP- α 选择性靶向部分。它为靶向FAP- α 的成像和放射疗法提供了平台。在一些情况下,连接体被选择为使得FAP药效团和标记的辅基,例如用 ^{18}F 标记的辅基,用基于亲水性氨基酸的连接体分离。亲水性连接体减少了非特异性结合并且改善了放射性示踪剂的药代动力学。

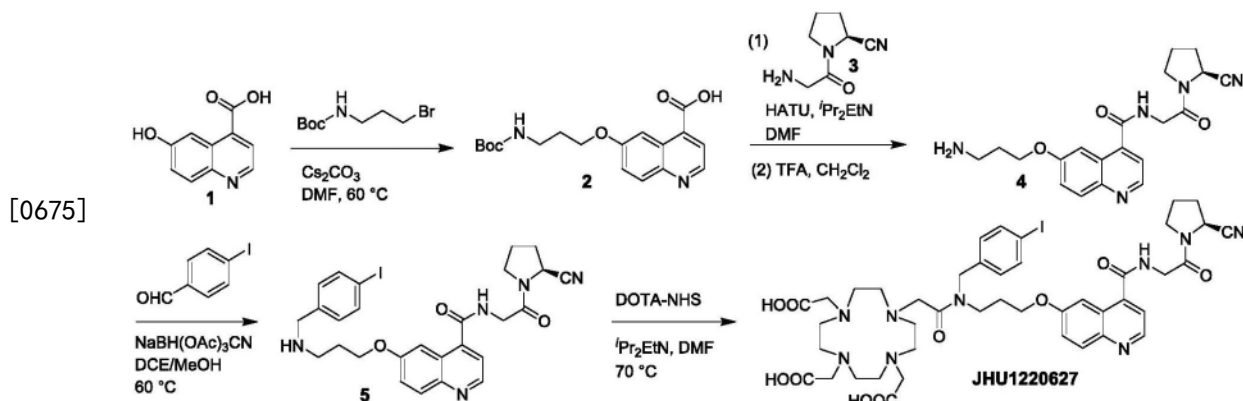
[0670] 5.2.3核成像和放射疗法的意义。

[0671] 包括PET的放射性核素分子成像是最成熟的分子成像技术,没有组织穿透限制。由于其高灵敏度和可定量的优势,放射性核素分子成像在临床和临床前研究中起重要作用。Youn和Hong,2012;Chen等人,2014。

[0672] 许多放射性核素,主要是 β 发射体和 α 发射体,已经被研究用于靶向的放射免疫疗法,并且包括放射性卤素和放射性金属两者(表1)。靶向FAP- α 的高度有效且特异性的结合部分使得其能够进行核成像和放射疗法。在本文中,描述了基于用于核成像的FAP- α 的这种双重靶向部分的核成像剂和放射治疗剂的首次合成。

[0673] 5.3实验部分

[0674] 5.3.1配体的合成:



[0676] 方案1.JHU1220627的合成。

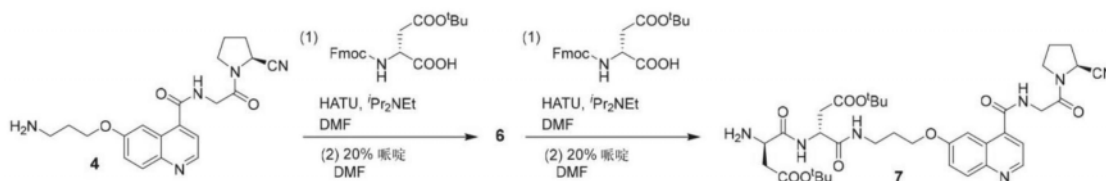
[0677] 6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)喹啉-4-甲酸(2):向6-羟基喹啉-4-甲酸(1)(300mg,1.586mmol,1当量)和碳酸铯(1.55g,4.758mmol,3当量)在5mL DMF中的搅拌的溶液中添加(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(944mg,3.965mmol,2.5当量),并且允许混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。将反应冷却至室温,并且用2mL乙腈和5mL水稀释,随后添加600 μL 的12MNaOH。在室温搅拌持续30min之后,将反应混合物装载到30g C18柱体(Biotage Sfar)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(5/100/0.1至60/10/0.1)纯化。获得312mg的产物2,收率为90%。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.80(d, $J=3.2\text{Hz}$,1H),8.28(s,1H),8.04-7.98(comp,2H),7.51(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),4.19(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),3.29-3.26(comp,2H),2.04(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),1.42(s,9H)。ESI-MS:对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ [M+H] $^+$ 的m/z计算值347.4;实测值347.1。

[0678] (S)-6-(3-氨基丙氧基)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰

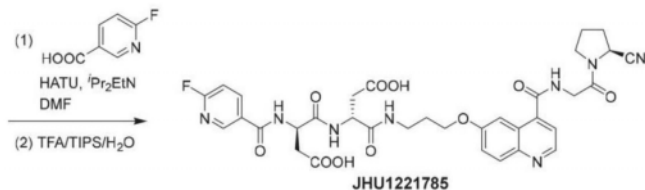
胺(4):在室温,向2(184mg,0.53mmol,1.0当量)、3(122mg,0.795mmol,1.5当量)和HATU(302mg,0.795mmol,1.5当量)在DMF(3mL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(231 μ L,1.325mmol,2.5当量)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下去除溶剂之后,添加2mL的TFA/CH₂Cl₂(1:1)并搅拌持续30min。将反应混合物浓缩并装载到30g C18柱体(Biotage Sfar)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(5/100/0.1至60/10/0.1)纯化。在冻干之后,获得120mg的产物4,收率为74%。NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.93(d,J=4.0Hz,1H),8.17(d,J=2.0Hz,1H),8.10(d,J=7.2Hz,1H),7.81(d,J=4.0Hz,1H),7.67(dd,J=7.6,2.0Hz,iH),4.84-4.78(m,1H),4.47-4.38(comp,2H),4.38-4.28(comp,2H),3.86-3.78(m,1H),3.70-3.62(m,1H),3.24-3.18(comp,2H),2.39-2.18(comp,6H)。ESI-MS:对于C₂₀H₂₄N₅O₃[M+H]⁺的m/z计算值382.4;实测值382.2。

[0679] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-((4-碘苄基)氨基)丙氧基)喹啉-4-甲酰胺(5):向4(40mg,0.105mmol,1.0当量)和4-碘苯甲醛(27mg,0.115mmol,1.1当量)在2mL 1,2-二氯乙烷/CH₃OH(1:1)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(76mg,0.314mmol,3当量),并且在60 $^{\circ}$ C搅拌持续48h。在冷却至室温之后,反应混合物通过用在CH₂Cl₂中的1%至15%CH₃OH洗脱的硅胶快速色谱法纯化。以50%收率获得23mg的产物4。NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.80-8.75(m,1H),8.02-7.96(m,2H),7.80(d,J=6.00Hz,2H),7.58(d,J=3.60Hz,1H),7.45(dd,J=7.20,1.6Hz,1H),7.26(d,J=6.40Hz,2H),4.81-4.75(m,1H),4.40-4.34(comp,2H),4.34-4.28(comp,2H),4.15(s,2H),3.86-3.77(m,1H),3.70-3.61(m,1H),3.28-3.21(comp,2H),2.38-2.17(comp,6H)。ESI-MS:对于C₂₇H₂₈IN₅O₃[M+H]⁺的m/z计算值598.5;实测值598.1。

[0680] 化合物JHU1220627:在室温,向5(7.5mg,11.41 μ mol,1.0当量)和DOTA-NHS-酯(10.4mg,13.69 μ mol,1.2当量)在DMF(250 μ L)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(20 μ L,228.13 μ mol,20当量)。将反应混合物在70 $^{\circ}$ C搅拌持续2h,并且添加另外1.2当量的DOTA-NHS酯并搅拌过夜。然后将溶剂蒸发掉并重新溶解在乙腈/水(1:1)中,并且通过添加TFA将pH调节至约3。产物通过使用以下的制备型HPLC色谱法纯化:Phenomenex 21.2mm \times 250mm Luna, λ 254,10 μ m PREP C18(2)柱和等度洗脱液30%乙腈/70%水/0.1%TFA,以10mL/min的流量。在冻干之后,6.2mg的JHU1220627以55%收率作为白色固体获得。ESI-MS:对于C₄₃H₅₅IN₉O₁₀[M+H]⁺的m/z计算值984.9;实测值984.3。



[0681]

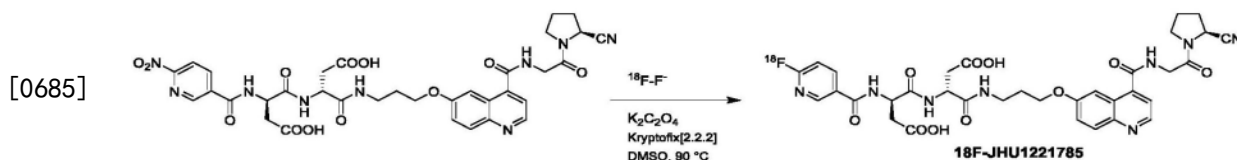


[0682] 方案2.JHU1221785的合成。

[0683] 化合物7:向4(120mg,0.3146mmol,1.0当量)、Fmoc-D-Asp(t-Bu)-OH(388mg,0.9438mmol,3当量)和HATU(359mg,0.9438mmol,3当量)在DMF(3mL)中的搅拌的溶液中添加

DIPEA (219 μ L, 1.2584mmol, 4当量), 并且允许混合物在室温搅拌过夜。在蒸发掉溶剂之后, 将混合物在于DMF中的20%哌啶中搅拌持续30min。然后将反应混合物用EtOAc稀释, 并且用水(3 \times)和盐水洗涤。将合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥、过滤、浓缩并在真空下干燥。然后将粗制中间体溶解在4mL DMF中, 并且添加Fmoc-D-Asp(t-Bu)-OH (388mg, 0.9438mmol, 3当量)、HATU (359mg, 0.9438mmol, 3当量)、DIPEA (219 μ L, 1.2584mmol, 4当量) 并在室温搅拌持续24h。然后将溶剂蒸发掉, 并且将混合物在于DMF中的20%哌啶中搅拌持续30min。然后将反应混合物用EtOAc稀释, 并且用水(3 \times)和盐水洗涤。将合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过用在CH₂Cl₂中的1%至10%CH₃OH洗脱的硅胶快速色谱法纯化。以61%收率获得138mg的产物7。ESI-MS: 对于C₃₆H₅₀N₇O₉[M+H]⁺的m/z计算值724.8; 实测值724.4。

[0684] 化合物JHU1221785: 向7 (25mg, 34.54 μ mol, 1.0当量)、6-氟烟酸 (14.6mg, 103.62 μ mol, 3当量) 和HATU (39.4mg, 103.62 μ mol, 3当量) 在DMF (1mL) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (24 μ L, 135.15 μ mol, 4当量), 并且允许混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用EtOAc稀释, 并且用水(3 \times)和盐水洗涤。将合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩。添加2mL的TFA/CH₂Cl₂ (1:1) 并搅拌持续30min。然后将混合物浓缩并装载到12g C18柱体 (Biotage Sfar) 上。产物用MeCN/水/TFA梯度 (5/100/0.1至50/10/0.1) 纯化。在冻干之后, 10mg的JHU1221785以40%收率作为白色固体获得。NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.00-8.95 (m, 1H), 8.62 (d, J=13.2Hz, 1H), 8.39-8.26 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37-4.26 (comp, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.50-3.41 (comp, 2H), 2.98-2.66 (comp, 5H), 2.37-2.26 (comp, 2H), 2.26-2.17 (comp, 2H), 2.15-2.05 (comp, 2H)。ESI-MS: 对于C₃₄H₃₆FN₈O₁₀[M+H]⁺的m/z计算值735.7; 实测值735.3。



[0686] 方案3. ¹⁸F-JHU1221785的合成。

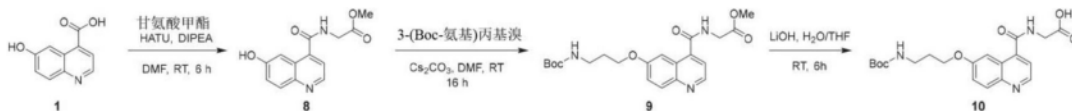
[0687] (6-羟基喹啉-4-羰基) 甘氨酸甲酯 (8): 将6-羟基喹啉-4-甲酸 (1) (200mg, 1.05mmol, 1.0当量)、甘氨酸甲酯HCl盐 (200mg, 1.58mmol, 1.5当量) 和HATU (603mg, 1.58mmol, 1.5当量) 溶解在5mL无水DMF中。向溶液中添加DIPEA (0.46mL, 2.64mmol, 2.5当量)。将反应在室温搅拌持续6h。在真空下去除溶剂之后, 将混合物装载到25g C18柱体上, 并且产物用MeCN/水/TFA梯度 (0/100/0.1至90/10/0.1) 纯化。在冻干之后, 产物2作为黄色粉末获得, 收率为76% (209mg)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。¹³C-NMR (100MHz, CD₃OD): δ 172.4, 160.9, 145.1, 143.7, 129.7, 129.4, 128.3, 121.8, 119.6, 112.4, 109.1, 56.8, 44.8。ESI-MS: 对于C₁₃H₁₃N₂O₄[M+H]⁺的m/z计算值261.3; 实测值261.0。

[0688] (6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)喹啉-4-羰基) 甘氨酸甲酯 (9): 将(6-羟基喹啉-4-羰基) 甘氨酸甲酯 (8) (100mg, 0.38mmol, 1.0当量)、3-(Boc-氨基) 丙基溴 (230mg, 0.96mmol, 2.5当量) 溶解在4mL无水DMF中。将Cs₂CO₃ (376mg, 1.15mmol, 3.0当量) 添加至溶液, 并且将反应在室温搅拌过夜。在过滤之后, 在真空下去除溶剂, 并且将剩余的混合物装

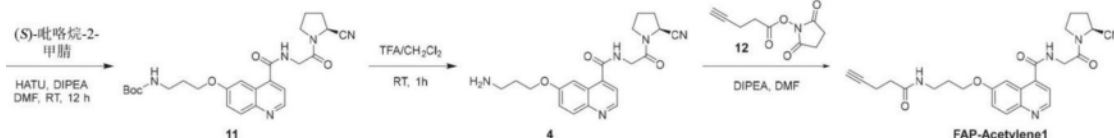
载到25g C18柱体上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,产物3作为黄色粉末获得,收率为54%(86mg)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.68-8.37(m,2H),8.02(d,J=9.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.72-7.64(m,1H),7.40(d,J=9.1Hz,1H),4.94(br s,1H),4.41-4.31(m,2H),4.27-4.18(m,2H),3.85(s,3H),3.44-3.30(m,2H),2.13-2.00(m,2H),1.43(s,9H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃): δ 170.1,167.2,158.4,144.7,142.3,128.4,126.1,124.7,119.1,103.7,79.5,60.4,52.5,41.4,37.7,29.3,28.4。ESI-MS:对于C₂₁H₂₈N₃O₆[M+H]⁺的m/z计算值418.5;实测值418.1。

[0689] (S)-(3-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(11):将化合物9(145mg,0.347mmol,1.0当量)和LiOH(58.4mg,1.39mmol,4.0当量)在5mL的H₂O/THF(1/1)中搅拌持续6小时。在真空下去除大部分THF之后,将混合物装载到25g C18柱体上,并且用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)洗脱以去除盐。在去除溶剂并干燥之后,产物10以定量收率获得。向10(144mg,0.357mmol,1.0当量)在无水DMF(4mL)中的搅拌的溶液中添加(S)-吡咯烷-2-甲腈(56.8mg,0.428mmol,1.2当量)、HATU(163mg,0.428mmol,1.2当量)和DIPEA(125 μ L,0.714mmol,2.0当量)。在6小时之后,在真空下去除溶剂,并且将粗制混合物装载到25g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,获得产物11,收率为80%(135mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.73(s,1H),7.95(d,J=10.2Hz,1H),7.68(br s,1H),7.63-7.56(m,1H),7.56-7.48(m,1H),7.38-7.29(m,1H),5.27(br s,1H),4.84-4.72(m,1H),4.46-4.35(m,1H),4.33-4.20(m,1H),4.17-4.09(m,2H),3.78-3.64(m,1H),3.59-3.46(m,1H),3.36(s,2H),2.38-2.17(m,4H),1.42(s,9H),1.35-1.27(m,2H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃): δ 167.6,167.5,157.9,156.2,146.3,130.2,125.7,123.7,119.3,118.0,103.3,79.0,65.9,46.8,45.7,42.2,37.6,29.8,29.3,28.4,25.1。ESI-MS:对于C₂₅H₃₂N₅O₅[M+H]⁺的m/z计算值482.6;实测值482.2。

[0690] (S)-6-(3-氨基丙氧基)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(4):将化合物11(100mg,0.207mmol)用1mL的TFA/二氯甲烷(1/1)溶液处理持续2h。在真空下去除溶剂,并且将粗制混合物装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,产物6以定量收率获得。¹H NMR(500MHz,D₂O): δ 9.05(dd,J=2.0,5.5Hz,1H),8.24(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),8.13(dd,J=2.0,5.5Hz,1H),7.93-7.80(m,2H),4.84(t,J=4.5Hz,2H),4.58-4.32(m,4H),3.87-3.78(m,1H),3.67(q,J=8.0Hz,1H),3.29(t,J=6.0Hz,2H),2.45-2.12(m,6H),1.34(d,J=6.0Hz,1H)。ESI-MS:对于C₂₀H₂₃N₅O₃[M+H]⁺的m/z计算值382.4;实测值382.2。



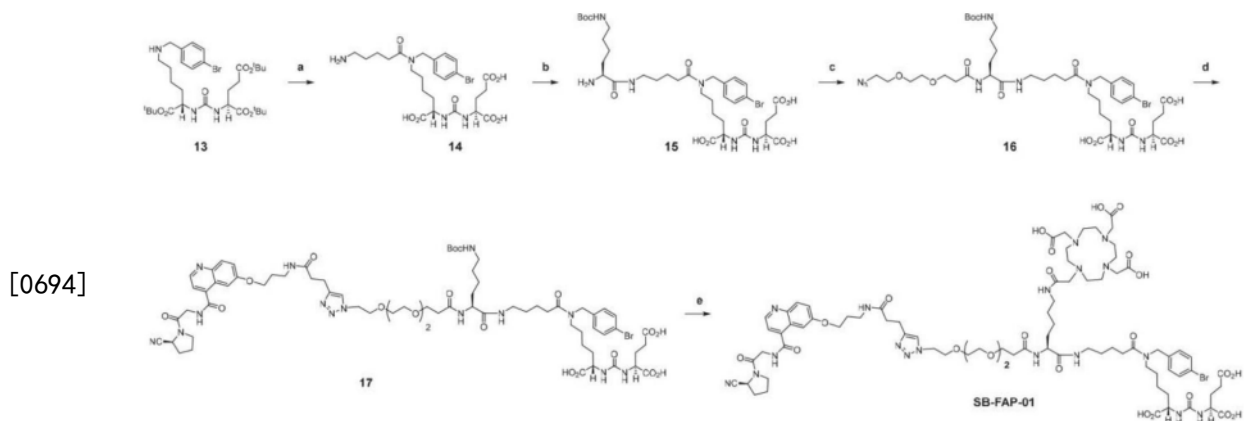
[0691]



[0692] 方案4.FAP-Acetylene 1的合成。

[0693] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(戊-4-炔酰氨基)丙氧基)

喹啉-4-甲酰胺 (FAP-Acetylene1) : 向4 (10mg, 0.026mmol, 1.0当量) 在DMF (1mL) 中的搅拌的溶液中添加2,5-二氧代吡咯烷-1-基戊-4-炔酸酯 (12) (5.12mg, 0.026mmol, 1.0当量) 和DIPEA (13.5 μ L, 0.078mmol, 3.0当量)。在2小时之后, 在真空下去除溶剂, 并且将粗制混合物装载到12g C18柱体 (Silicycle, Canada) 上。产物用MeCN/水/TFA梯度 (0/100/0.1至90/10/0.1) 纯化。在冻干之后, 获得8.6mg的FAP-Acetylene1, 收率为71%。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 9.05 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.84 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.5, 9.0Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.17 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.74 (t, J=2.5Hz, 1H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H); ESI-MS: 对于C₂₅H₂₈N₅O₄ [M+H]⁺的m/z计算值462.2; 实测值462.1。



试剂条件: a). (i). 2,5-二氧代吡咯烷-1-基5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸酯, DIPEA, DMF, RT, 过夜。 (ii). TFA: CH₂Cl₂ (1:1), RT, 2 h, 75%; b). (i) Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu, DIPEA, DMF, RT, 2 h. (ii). 20%哌啶, DMF, RT, 1 h, 65%; c). 叠氮基-PEG3-NHS酯, DIPEA, DMSO, RT, 2 h, 70%; d). FAP-Acetylene1, CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, tBuOH/DMSO/H₂O, RT, 过夜, 86%; e). (i). TFA: CH₂Cl₂ (1:1), RT, 2 h, 90%. (ii). DOTA-NHS-酯, DIPEA, DMSO, RT, 2 h, 69%。

[0695] 方案5. SB-FAP-01的合成。

[0696] (((S)-5-(5-氨基-N-(4-溴苄基)戊酰氨基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸 (14) : 在室温, 向13 (214mg, 0.326mmol, 1.0当量) 和2,5-二氧代吡咯烷-1-基5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸酯 (102.5mg, 0.326mmol, 1.0当量) 在DMF (2mL) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (170 μ L, 0.978mmol, 3.0当量)。将反应混合物搅拌持续24h并浓缩, 以得到粗制产物。在室温, 向上文粗品添加2mL的TFA/CH₂Cl₂ (1:1), 并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品, 将该粗品装载到12g C18柱体 (Silicycle, Canada) 上。产物用MeCN/水/TFA梯度 (0/100/0.1至90/10/0.1) 纯化。在冻干之后, 提供作为白色固体的化合物14 (143mg, 75%)。¹H-NMR (500MHz, D₂O) : δ 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.59-2.38 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.82-1.46 (m, 8H), 1.39-1.24 (m, 2H)。

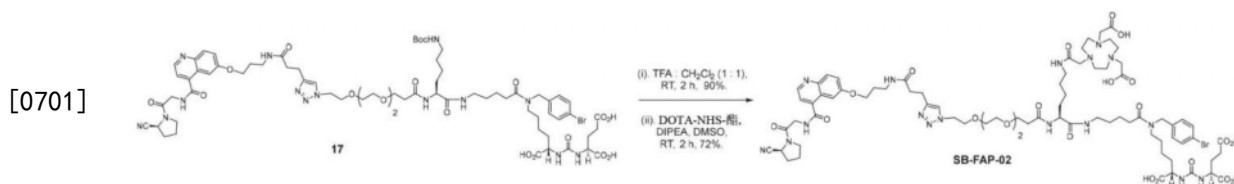
[0697] (10S, 23S, 27S)-10-氨基-18-(4-溴苄基)-2,2-二甲基-4,11,17,25-四氧代-3-氧杂-5,12,18,24,26-五氮杂二十九烷-23,27,29-三甲酸 (15) : 在室温, 向14 (139mg, 0.236mmol, 1.0当量) 和Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu (133.9mg, 0.236mmol, 1.0当量) 在DMF (2mL) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (250 μ L, 1.42mmol, 6.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩, 以得到粗制产物。在室温, 向上文粗品添加2mL的在DMF (3mL) 中的20%哌啶, 并且将混合

物搅拌持续1h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle, Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物15(125mg,65%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.43-8.32(m,1H),8.08(s,2H),7.93(d,J=7.5Hz,1H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),6.74(t,J=5.0Hz,1H),6.40-6.26(m,2H),4.52(s,1H),4.44(s,1H),4.14-3.98(m,2H),3.23-2.97(m,5H),2.93-2.82(m,2H),2.37(t,J=7.0Hz,1H),2.31-2.15(m,3H),1.96-1.43(m,14H),1.35(s,9H),1.29-1.15(m,4H);对于 $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{BrN}_6\text{O}_{11}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值815.3192;实测值815.3184。

[0698] (11S,24S,28S)-1-叠氮基-19-(4-溴苄基)-11-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-9,12,18,26-四氧代-3,6-二氧杂-10,13,19,25,27-五氮杂三十烷-24,28,30-三甲酸(11):在室温,向15(47.3mg,0.058mmol,1.0当量)和叠氮基-PEG3-NHS酯(20mg,0.058mmol,1.0当量)在DMSO(100 μL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(80 μL ,0.464mmol,8.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物11(42mg,70%)。ESI-MS:对于 $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{BrN}_9\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z 计算值1044.4;实测值1044.3。

[0699] 化合物17:向FAP-Acetylene1(6mg,0.0129mmol,1.0当量)在 $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:2,300 μL)中的搅拌的溶液中添加 $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.486mg,0.0019mmol,0.15当量)和抗坏血酸钠(1.15mg,0.0058mmol,0.45当量)。向上文反应混合物添加产物16(13.5mg,0.0129mmol,1.0当量)在DMSO(100 μL)中的溶液并在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物17(16.7mg,86%)。ESI-MS:对于 $\text{C}_{69}\text{H}_{98}\text{BrN}_{14}\text{O}_{19}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z 计算值1505.6;实测值1505.4。

[0700] 化合物SB-FAP-01:在室温,向化合物17(9mg,0.0059mmol)添加1mL的TFA/ CH_2Cl_2 (1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供定量收率的游离胺。在室温,向胺(3.8mg,0.0027mmol,1.0当量)和DOTA-NHS-酯(3.08mg,0.004mmol,1.5当量)在DMSO(50 μL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(4.7 μL ,0.027mmol,10.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用在 H_2O 中的0.1%TFA和在乙腈中的0.1%TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为白色固体的化合物SB-FAP-01(3.3mg,69%)。[RP-HPLC纯化使用以下实现:Agilent系统, λ 254nm,250mm \times 10mm Phenomenex Luna C18柱,溶剂梯度:90% H_2O (0.1%TFA)和10%ACN(0.1%TFA),在25min内达到90%的ACN,以5mL/min的流量,产物在13.8min时洗脱]。HRMS(ESI) m/z :对于 $\text{C}_{80}\text{H}_{114}\text{BrN}_{18}\text{O}_{24}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值1789.7456;实测值1789.7442。

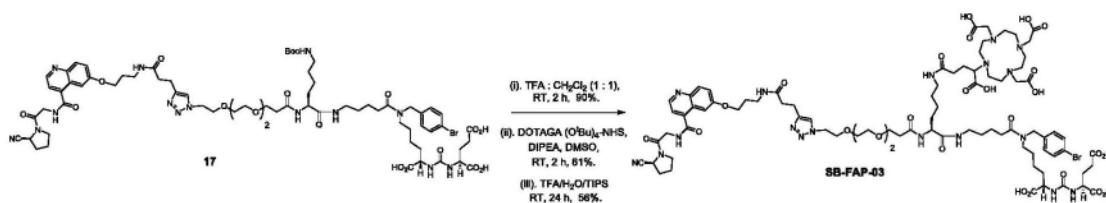


[0702] 方案6.SB-FAP-02的合成。

[0703] 化合物SB-FAP-02:在室温,向化合物17(8mg,0.0053mmol)添加1mL的TFA/ CH_2Cl_2

(1:1), 并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品, 将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle, Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后, 提供定量收率的游离胺。在室温, 向胺(6.7mg, 0.0047mmol, 1.0当量)和NOTA-NHS-酯(3.46mg, 0.0052mmol, 1.1当量)在DMSO(50 μ L)中的搅拌的溶液中添加三乙胺(6.6 μ L, 0.047mmol, 10.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h, 并且粗品通过使用在H₂O中的0.1% TFA和在乙腈中的0.1% TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化, 随后冻干, 提供作为白色固体的化合物SB-FAP-02(5.8mg, 72%)。[RP-HPLC纯化使用以下实现: Agilent系统, λ 254nm, 250mm \times 10mm Phenomenex Luna C18柱, 溶剂梯度: 98% H₂O(0.1% TFA)和2% ACN(0.1% TFA), 在0至20min内达到50%的ACN, 在20min到25min内达到90%的ACN, 以5mL/min的流量, 产物在16.8min时洗脱]。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 12.11(宽单峰, 5H), 9.04(t, J=5.5Hz, 1H), 8.84-8.80(m, 1H), 8.19-8.10(m, 1H), 8.03-7.90(m, 3H), 7.59-7.43(m, 4H), 7.19-7.10(m, 2H), 6.37-6.25(m, 2H), 4.82(s, 2H), 4.51(m, 2H), 4.43(s, 2H), 4.26-4.02(m, 14H), 3.79-3.66(m, 6H), 3.64-3.56(m, 6H), 3.44(d, J=16.5, 8H), 3.29-2.94(m, 11H), 2.86-2.79(m, 2H), 2.42(t, J=7.0, 2H), 2.39-2.30(m, 3H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.12-2.01(m, 2H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.73-1.17(m, 20H); HRMS(ESI)m/z: 对于C₇₆H₁₀₉BrN₁₇O₂₂的[M+H]⁺计算值1690.7129; 实测值1690.7110。

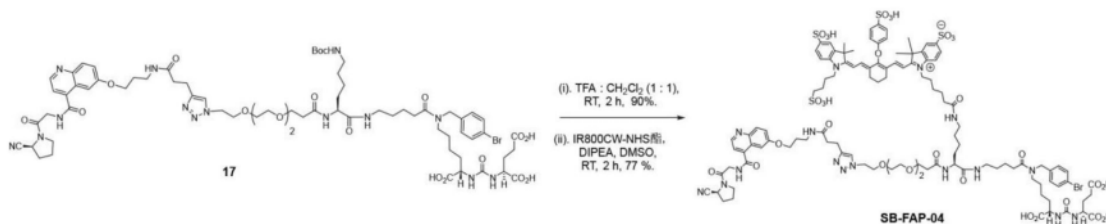
[0704]



[0705] 方案7.SB-FAP-03的合成。

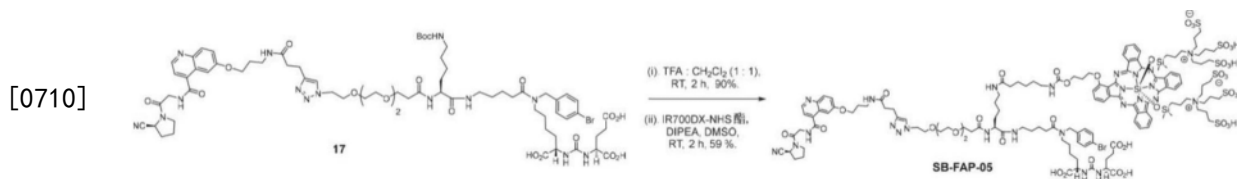
[0706] 化合物SB-FAP-03: 在室温, 向化合物17(8mg, 0.0053mmol)添加1mL的TFA/CH₂Cl₂(1:1), 并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品, 将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle, Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后, 提供定量收率(6.7mg)的游离胺。在室温, 向胺(6.0mg, 0.0042mmol, 1.0当量)和DOTAGA(^tBu)₄-NHS-酯(4.08mg, 0.0064mmol, 1.2当量)在DMF(100 μ L)中的搅拌的溶液中添加二异丙基乙胺(5.9 μ L, 0.042mmol, 10.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h, 并且粗品通过制备型RP-HPLC色谱法纯化, 以提供作为白色固体的产物(5.4mg, 61%)。在室温, 向上文产物的搅拌的溶液中添加TFA/H₂O/TIPS(950 μ L/25 μ L/25 μ L)的混合物。将反应混合物搅拌持续24h, 并且粗品通过使用在H₂O中的0.1% TFA和在乙腈中的0.1% TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化, 随后冻干, 提供作为白色固体的化合物SB-FAP-03(2.7mg, 56%)。HRMS(ESI)m/z: 对于C₈₃H₁₂₀BrN₁₈O₂₆的[M+H]⁺计算值1863.7812; 实测值1863.7799。

[0707]



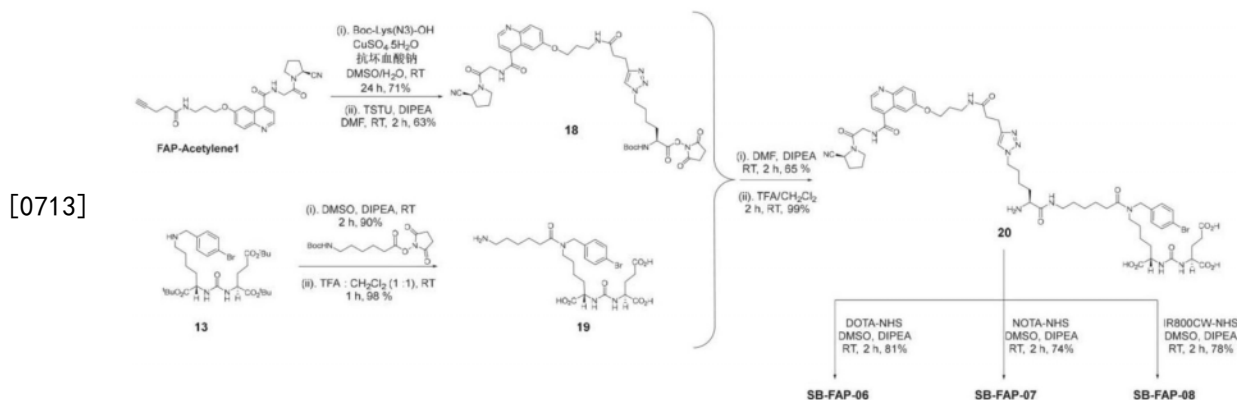
[0708] 方案8.SB-FAP-04的合成。

[0709] 化合物SB-FAP-04:在室温,向化合物17 (8mg,0.0053mmol) 添加1mL的TFA/CH₂Cl₂ (1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供定量收率的游离胺。在室温,向胺(1.9mg,0.00137mmol,1.5当量)和IR800CW-NHS酯(1.07mg,0.000917mmol,1.0当量)在DMSO(20μL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(2.0μL,0.0137mmol,15.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用20mM三乙基乙酸铵缓冲液和乙腈作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为绿色固体的化合物SB-FAP-04(1.6mg,77%)。HRMS(ESI)m/z:对于C₁₁₀H₁₄₃BrN₁₆O₃₁S₄的[M/2]⁺计算值1195.409171;实测值1195.4080。



[0711] 方案9.SB-FAP-05的合成。

[0712] 化合物SB-FAP-05:在室温,向化合物17 (8mg,0.0053mmol) 添加1mL的TFA/CH₂Cl₂ (1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供定量收率的游离胺。在室温,向胺(1.43mg,1.01μmol,2.0当量)和IR700DX-NHS酯(1.0mg,0.51μmol,1.0当量)在DMSO(20μL)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(2.7μL,15.3μmol,30.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用20mM三乙基乙酸铵缓冲液和乙腈作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为绿色固体的化合物SB-FAP-05(0.95mg,59%)。



[0714] 方案10.SB-FAP-06、SB-FAP-07和SB-FAP-08的合成。

[0715] 2,5-二氧代吡咯烷-1-基(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己酸酯(18):向FAP-Acetylene1 (10mg,0.0216mmol,1.0当量)和Boc-Lys(N3)-OH在DMSO:H₂O(1:1,400μL)中的搅拌的溶液中添加CuSO₄·5H₂O(0.81mg,3.24μmol,0.15当量)和抗坏血酸钠(1.93mg,9.74μmol,0.45当量)的新鲜制备的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜并浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为

白色固体的三唑产物 (11.3mg, 71%)。在室温在氮气气氛下,向三唑产物 (8.5mg, 0.0115mmol, 1.0当量) 在二甲基甲酰胺 (500 μ L) 中的搅拌的溶液中添加TSTU (5.23mg, 0.0173mmol, 1.5当量) 和二异丙基乙胺 (6.0 μ L, 0.034mmol, 3.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体 (Silicycle, Canada) 上。产物用MeCN/水/TFA梯度 (0/100/0.1至90/10/0.1) 纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物18 (6.0mg, 63%)。

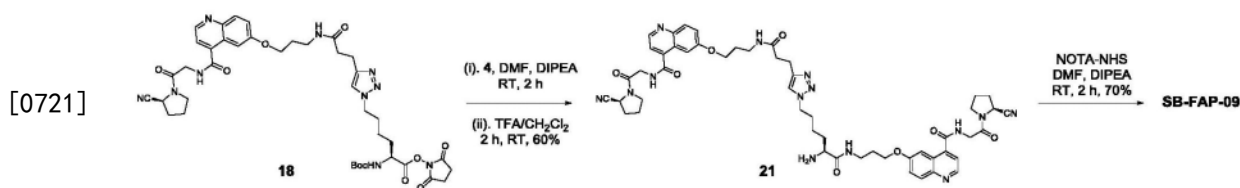
[0716] ((S)-5-(6-氨基-N-(4-溴苄基)己酰氨基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸 (19): 在室温,向13 (365mg, 0.556mmol, 1.0当量) 和2,5-二氧代吡咯烷-1-基6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸酯 (174.7mg, 0.556mmol, 1.0当量) 在DMF (2mL) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (233 μ L, 1.669mmol, 3.0当量)。将反应混合物搅拌持续24h并浓缩,以得到粗制产物。在室温,向上文粗品添加2mL的TFA/CH₂Cl₂ (1:1), 并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体 (Silicycle, Canada) 上。产物用MeCN/水/TFA梯度 (0/100/0.1至90/10/0.1) 纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物19 (360mg, 98%)。

[0717] 化合物20: 在室温,向18 (6.9mg, 8.3 μ mol, 1.0当量) 和19 (7.47mg, 12.4 μ mol, 1.5当量) 在DMF中的搅拌的溶液中添加DIPEA (13.7 μ L, 99.6 μ mol, 12.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩,以得到粗制产物。在室温,向上文粗品添加1mL的TFA:CH₂Cl₂ (1:1), 并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体 (Silicycle, Canada) 上。产物用MeCN/水/TFA梯度 (0/100/0.1至90/10/0.1) 纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物15 (7.0mg, 98%)。

[0718] 化合物SB-FAP-06: 在室温,向胺20 (3.81mg, 3.13 μ mol, 1.0当量) 和DOTA-NHS-酯 (2.62mg, 3.44 μ mol, 1.1当量) 在DMSO (50 μ L) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (5.2 μ L, 37.6 μ mol, 12.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h, 并且粗品通过使用在H₂O中的0.1% TFA和在乙腈中的0.1% TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为白色固体的化合物SB-FAP-06 (4.0mg, 81%)。

[0719] 化合物SB-FAP-07: 在室温,向胺20 (3.4mg, 2.79 μ mol, 1.0当量) 和NOTA-NHS-酯 (2.2mg, 3.35 μ mol, 1.2当量) 在DMSO (65 μ L) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (4.7 μ L, 33.5 μ mol, 12.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h, 并且粗品通过使用在H₂O中的0.1% TFA和在乙腈中的0.1% TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为白色固体的化合物SB-FAP-06 (3.1mg, 74%)。

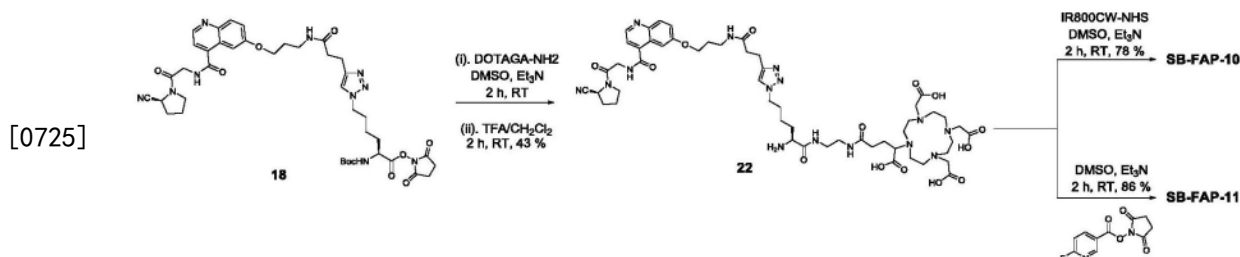
[0720] 化合物SB-FAP-08: 在室温,向胺20 (1.35mg, 1.11 μ mol, 1.3当量) 和IR800CW-NHS-酯 (1.0mg, 0.85 μ mol, 1.0当量) 在DMSO (25 μ L) 中的搅拌的溶液中添加DIPEA (1.8 μ L, 12.86 μ mol, 15.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h, 并且粗品通过使用在乙腈中的20mM三乙基乙酸铵缓冲液作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为绿色固体的化合物SB-FAP-08 (0.85mg, 78%)。



[0722] 方案11.SB-FAP-09的合成。

[0723] 化合物21:在室温,向18(6.0mg,7.22 μ mol,1.0当量)和4(2.75mg,7.22 μ mol,1.0当量)在DMF(300 μ L)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(7.5 μ L,943.3 μ mol,6.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩,以得到粗制产物。在室温,向上文粗品添加1mL的TFA:CH₂Cl₂(1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物21(4.3mg,60%)。

[0724] 化合物SB-FAP-09:在室温,向胺21(3.12mg,3.12 μ mol,1.0当量)和NOTA-NHS-酯(2.3mg,3.44 μ mol,1.1当量)在DMSO(75 μ L)中的搅拌的溶液中添加DIPEA(4.35 μ L,31.2 μ mol,10.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用在H₂O中的0.1%TFA和在乙腈中的0.1%TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为白色固体的化合物SB-FAP-09(2.8mg,70%)。



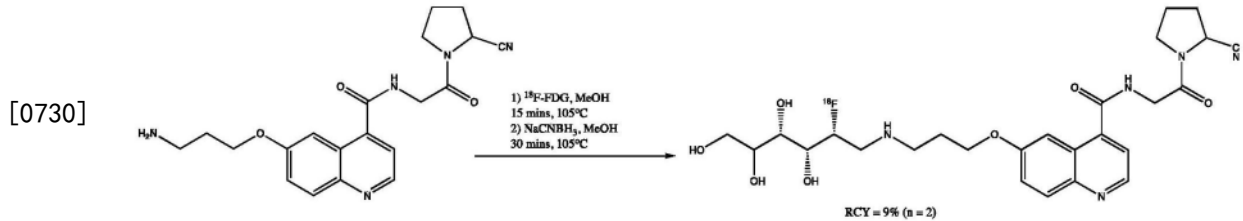
[0726] 方案12.SB-FAP-10和SB-FAP-11的合成:

[0727] 2,2',2''-(10-(4-((2-((S)-2-氨基-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己酰氨基)乙基)氨基)-1-羧基-4-氧代丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(22):在室温,向13(10.8mg,12.99 μ mol,1.0当量)和DOTAGA-NH₂(6.74mg,12.9 μ mol,1.0当量)在DMSO(100 μ L)中的搅拌的溶液中添加三乙胺(21.7 μ L,156.0 μ mol,12.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h并浓缩,以得到粗制产物。在室温,向上文粗品添加1mL的TFA:CH₂Cl₂(1:1),并且将混合物搅拌持续2h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将该粗品装载到12g C18柱体(Silicycle,Canada)上。产物用MeCN/水/TFA梯度(0/100/0.1至90/10/0.1)纯化。在冻干之后,提供作为白色固体的化合物22(4.3mg,43%)。

[0728] 1-(6-(((2S)-1-((2-(4-羧基-4-(4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)丁酰氨基)乙基)氨基)-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-氧代己烷-2-基)氨基)-6-氧代己基)-2-((E)-2-((E)-3-(2-((E)-3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺基丁基)吡啶-2-亚基)亚乙基)-2-(4-磺基苯氧基)环己-1-烯-1-基)乙烯基)-3,3-二甲基-3H-吡啶-1-酮-5-磺酸酯(SB-FAP-10):在室温,向胺22(1.63mg,1.44 μ mol,1.2当量)和IR800CW-NHS-酯(1.4mg,1.20 μ mol,1.0当量)在DMSO(25 μ L)中的搅拌的溶液中添加三乙胺(3.4 μ L,24.0 μ mol,20.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用在乙腈中的20mM三乙基乙酸铵缓冲液作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为绿色固体的化合物SB-FAP-08(0.92mg,78%)。

[0729] 2,2',2''-(10-(1-羧基-4-((2-((S)-6-(4-(3-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-

1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(6-氟烟酰氨基)己酰氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(SB-FAP-11):在室温,向胺22(5.9mg,5.20 μ mol,1.0当量)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基6-氟烟酸酯(1.5mg,6.20 μ mol,1.2当量)在DMSO(50 μ L)中的搅拌的溶液中添加三乙胺(7.2 μ L,52.0 μ mol,10.0当量)。将反应混合物搅拌持续2h,并且粗品通过使用在H₂O中的0.1%TFA和在乙腈中的0.1%TFA作为洗脱液的制备型RP-HPLC色谱法纯化,随后冻干,提供作为白色固体的化合物SB-FAP-11(2.8mg,70%)。



[0731] 实施例6

[0732] 代表性FAP- α 抑制剂

[0733] 代表性FAP- α 抑制剂和代表性生物学数据在表3中提供。

表 3. 代表性 FAP- α 抑制剂

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
1		FAPI-04 (参考)	872.93	8.81	796 nM	0.75	0.15
2		UAMC-01110 (参考)	344.32	7.47 μ M	96.93 nM	0.57	0.11
3		JHU121-9438	326.33	>20 μ M	95.84 nM	0.912	0.1824
4		JHU122-0450	326.33	>20 μ M	48.02 nM	0.119	0.0239
5		JHU122-0471	344.32	2.53 μ M	11.51 nM	0.7335	0.1467
6		JHU122-0466	362.31	3.50 μ M	46.97 nM	0.3097	0.062

[0734]

表 3. 代表性 FAP- α 抑制剂

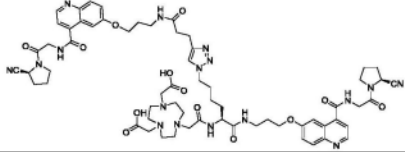
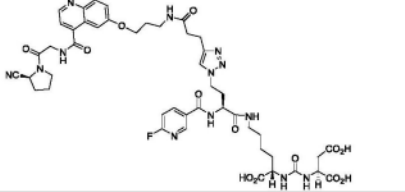
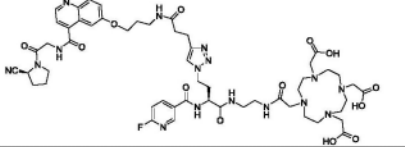
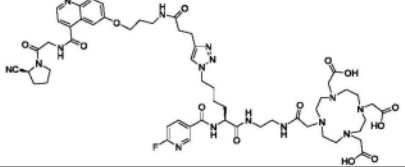
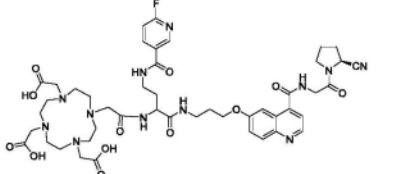
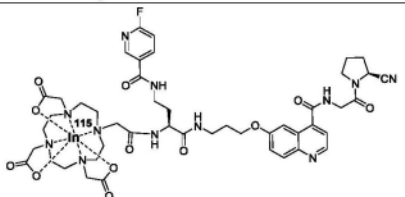
编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
7		JHU122 0470	370.38	>20 μ M	1410 nM	0.343	0.0686
8		JHU122 0501	326.33	>20 μ M	522.0 nM	2.164	0.433
9		JHU122 0502	326.33	>20 μ M	84.46 nM	5.044	1.009
10		JHU122 0503	326.33	>20 μ M	688.0 nM	222.8	44.56
[0735] 11		JHU122 0627	983.86	836.0 μ M	>2.00 mM	1.41	0.28
12		JHU122 1709	876.94	12.59 μ M	21.95 μ M	2.09	0.42
13		JHU122 1708	734.70	7.91 μ M	6.91 μ M	1.19	0.24
14		JHU122 1785	734.70	17.73 μ M	86.57 μ M	1.31	0.26
15		JHU122 1803	1049.13	6.22 μ M	1.09 μ M	1.40	0.28

表 3. 代表性 FAP- α 抑制剂

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
16		JHU122 1804	1076.15	8.31 μ M	1.71 μ M	1.01	0.20
17		JHU122 1823	1266.39	7.47 μ M	0.24 μ M	0.59	0.12
18		JHU122 1850	1393.54				
19		JHU122 2870	1367.54				
20		JHU122 2909	1146.25				
21		JHU122 2910	1090.23				
22		SB-FAP- 11	1257.35	9.48 μ M	0.51 μ M	0.35	0.07

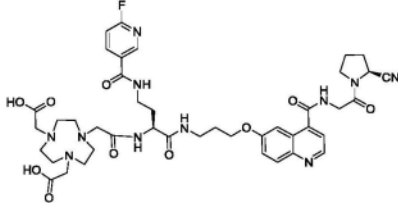
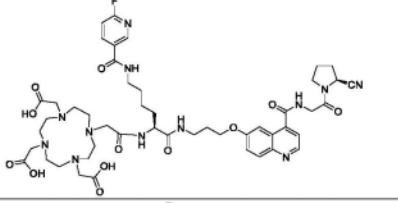
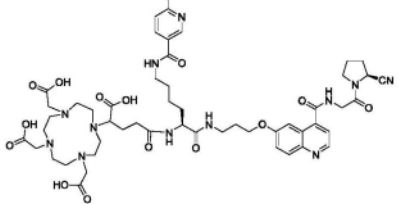
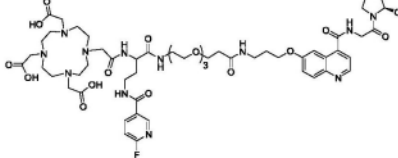
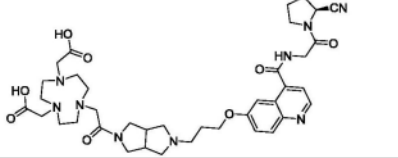
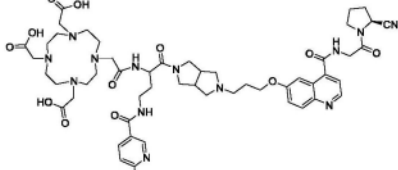
[0736]

表 3. 代表性 FAP- α 抑制剂

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
23		SB-FAP-09	1282.43	2.05 μ M	0.63 μ M	0.48	0.1
24		SRI-07-52	1015.39				
25		SRI-07-56	1156.52				
26		SRI-08-35	1184.55				
27		SRI-08-15	990.44				
28		SRI-08-51	1102.32				

[0737]

表 3. 代表性 FAP- α 抑制剂

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
29		SRI-08-64	889.39				
30		SRI-08-62	1018.47				
31		SRI-08-66	1090.49				
32		SRI-08-27	1193.55				
33		SRI-07-86	761.39				
34		SRI-08-37	1085.51				

[0738]

表 3. 代表性 FAP- α 抑制剂

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
			1378.19				
			1202.02				
			1258.04				
[0739]			1379.51				
			1132.22				
			1249.32				
			1176.32				

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
			1026.42				
[0740]			1138.30				
			1027.50				
			1001.49				
			911.03				

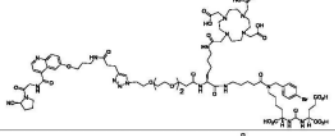
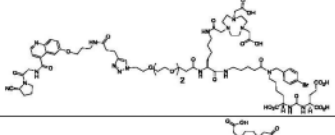
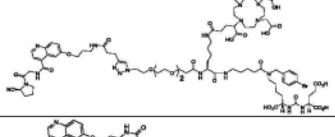
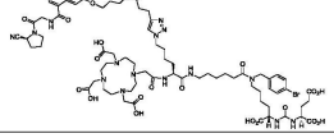
编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)
[0741]			1056.23				

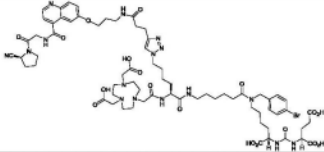
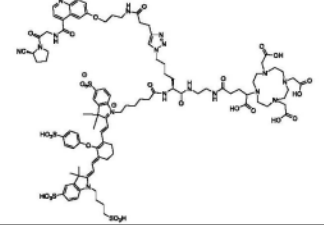
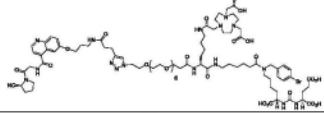
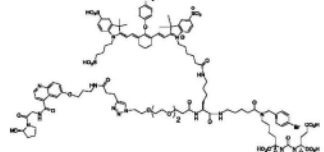
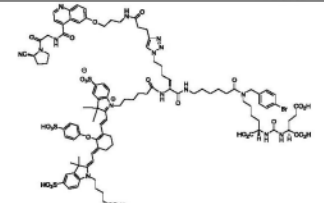
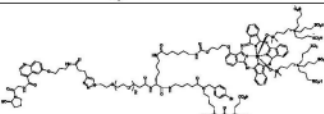
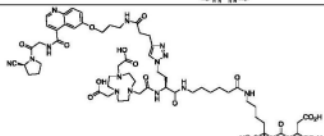
[0742] 实施例7

[0743] 代表性FAP- α /PSMA双重抑制剂

[0744] 代表性FAP- α /PSMA双重抑制剂和代表性生物学数据在表4中提供。

[0745]

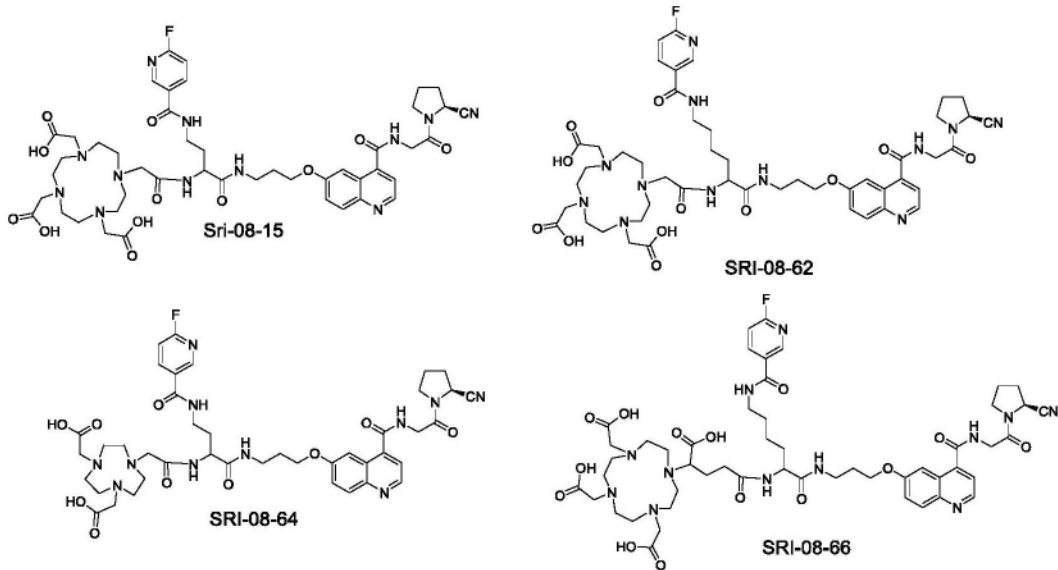
编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)	PSMA IC ₅₀ (nM)	PSMA Ki (nM)
i		SB-FAP-01	1789.74	16.90 μ M	0.35 μ M	1.79	0.36	83.16	16.63
ii		SB-FAP-02	1690.71	8.81 μ M	0.58 μ M	1.53	0.31	90.00	18.10
iii		SB-FAP-03	1862.77	18.38 μ M	1.37 μ M	3.42	0.68	14.47	2.89
iv		SB-FAP-06	1603.60	14.09 μ M	0.37 μ M	1.84	0.37	4.71	0.94

编号	结构	代码	MW (g/mol)	DPPIV IC ₅₀	PREP IC ₅₀	FAP IC ₅₀ (nM)	FAP Ki (nM)	PSMA IC ₅₀ (nM)	PSMA Ki (nM)
v		SB-FAP-07	1502.49	11.67 μ M	1.07 μ M	0.65	0.13	39.61	7.92
vi		SB-FAP-10	2117.79	11.94 μ M	2.53 μ M	3.43	0.69	N/A	N/A
vii		SRI-07-3 1	1837.89	5.61 μ M	2.73 μ M	2.88	0.58	181.40	36.82
[0746] viii		SB-FAP-04	2388.80	4.93 μ M	1.27 μ M	3.76	0.75	26.62	5.33
ix		SB-FAP-08	2202.35	26.97 μ M	1.76 μ M	4.67	0.93	23.30	4.66
x		SB-FAP-05	3111.98	4.90 μ M	2.28 μ M	2.92	0.58	18.54	3.71
xi		SRI-07-4 2	1291.39	9.91 μ M	11.24 μ M	2.23	0.45	4.71 (μ M)	0.94 (μ M)

[0747] 实施例8

[0748] ¹¹¹In-SRI-08-15和相关化合物的生物分布

[0749] ¹¹¹In-SRI-8-15和相关化合物的组织生物分布在表5中提供 (n=4, 时间点1h)。如表5中提供的, ¹¹¹In-SRI-08-15, 通过在DOTA环中放置金属整合剂, 出乎意料地使得能够在U87细胞中实现非常高的摄取。与 [¹⁸F]FAPI-74不同, A1 [¹⁸F]F化学不用于引入 ¹⁸F。相反, 本发明公开的化合物由处于非常高的比活性的三甲基铵前体以一步制备。



[0750]

[0751]

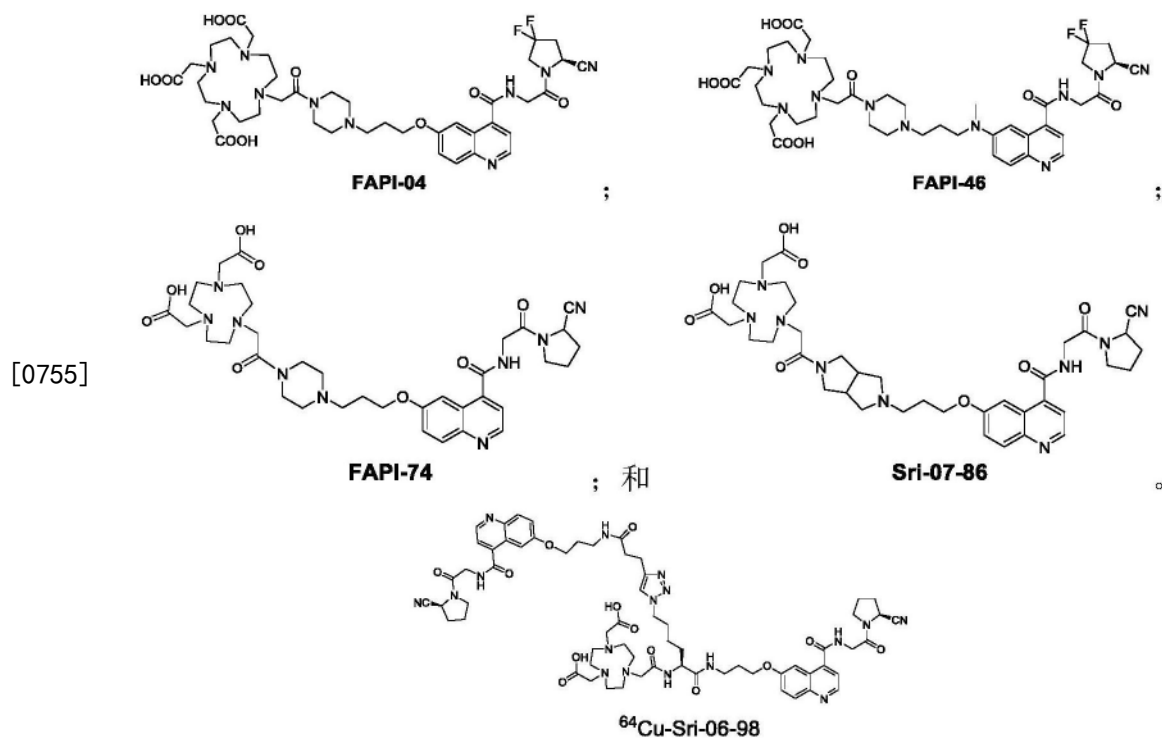
[0752]

表 5. ^{111}In -SRI-08-15 和相关化合物的生物分布

	^{111}In -SRI-08-64	^{111}In -SRI-08-62	^{111}In -SRI-08-66	^{111}In -SRI-08-15
血液	17.14±3.58	7.37±1.24	9.89±0.93	4.23±0.47
心脏	5.35±1.53	2.99±0.23	3.63±0.30	1.69±0.08
肺	10.11±4.23	4.47±0.66	5.76±0.46	3.41±0.15
肝	10.40±2.46	3.40±0.39	3.47±0.76	3.41±0.12
胃	3.00±0.71	1.74±0.07	1.78±0.27	1.55±0.12
胰腺	12.60±1.66	9.00±1.56	5.99±2.32	5.84±0.75
脾	4.53±1.60	2.33±0.72	2.30±0.36	1.38±0.09
脂肪	0.98±0.46	0.67±0.06	0.65±0.08	0.63±0.08
肾脏	7.82±0.96	3.26±0.33	4.17±0.42	2.66±0.11
肌肉	2.48±0.51	2.29±0.28	1.95±0.31	2.53±0.14
小肠	7.13±2.60	5.58±0.93	5.64±0.49	3.84±0.60
唾液腺	10.45±4.40	8.16±1.09	7.26±0.67	9.42±0.63
泪腺	8.98±3.46	5.71±0.76	4.63±0.38	5.57±0.91
膀胱	5.01±1.98	2.50±0.67	7.26±5.86	6.78±2.45
骨	5.79±1.98	5.29±1.18	4.58±0.51	6.45±0.39
U87	8.85±2.85	10.11±1.23	7.06±0.53	18.66±6.73

[0753] 实施例9

[0754] 代表性化合物的生物分布



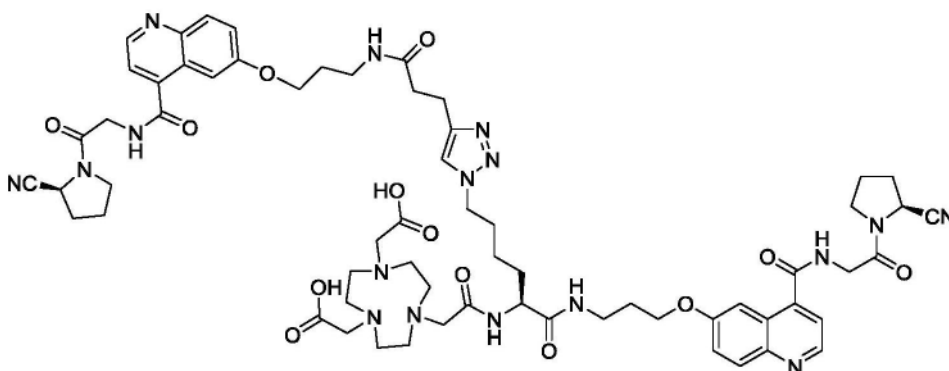
[0756] 头对头生物分布研究(% ID/g) (n=5/组)。剂量20 μ Ci。在1h时间点处的⁶⁴Cu-Sri-07-86和⁶⁴Cu-FAPI-74。注意⁶⁴Cu-FAPI-04包含DOTA基团,仍然示出低肝摄取,这很可能与DOTA紧邻的哌嗪基团有关,哌嗪基团充当共配体。DOTA螯合的化合物表现出>10% ID/g肝摄取。

[0757]

	⁶⁴ Cu-Sri-07-86	⁶⁴ Cu-FAPI-74	⁶⁴ Cu-FAPI-04 (n=3)
血液	2.54±0.90	2.48±0.87	3.43±0.86
心脏	1.04±0.28	1.16±0.28	1.85±0.46
肺	2.02±0.93	2.48±0.64	3.03±0.76
肝	1.97±0.36	1.69±0.83	2.56±0.85
胃	1.26±0.45	1.29±0.45	2.02±0.77
胰腺	1.89±0.57	2.09±1.12	2.35±0.72
脾	1.13±0.42	1.23±0.41	1.46±0.58
脂肪	0.31±0.08	0.48±0.43	0.56±0.10
肾脏	4.00±1.28	3.83±2.31	2.79±0.46
肌肉	1.65±1.10	2.05±0.84	2.16±0.58
小肠	3.15±1.34	3.80±2.06	3.18±0.77
唾液腺	2.77±0.53	4.42±0.55	10.08±2.00
泪腺	3.53±2.93	5.17±1.51	9.26±4.86
膀胱	5.55±4.26	3.51±0.30	6.38±1.44
骨	2.84±0.83	7.94±0.78	7.51±2.99
U87	6.55±1.41	11.42±1.11	9.53±2.09

肿瘤重量	⁶⁴ Cu-Sri-07-86	⁶⁴ Cu-FAPI-74	⁶⁴ Cu-FAPI-04
	0.41	0.46	0.05
	0.46	0.18	0.03
	0.35	0.43	0.04
	0.41	0.12	
	0.39	0.71	
平均 wt ± StDev	0.40±0.04	0.38±0.24	0.04±0.01

[0758]

**⁶⁴Cu-Sri-06-98**

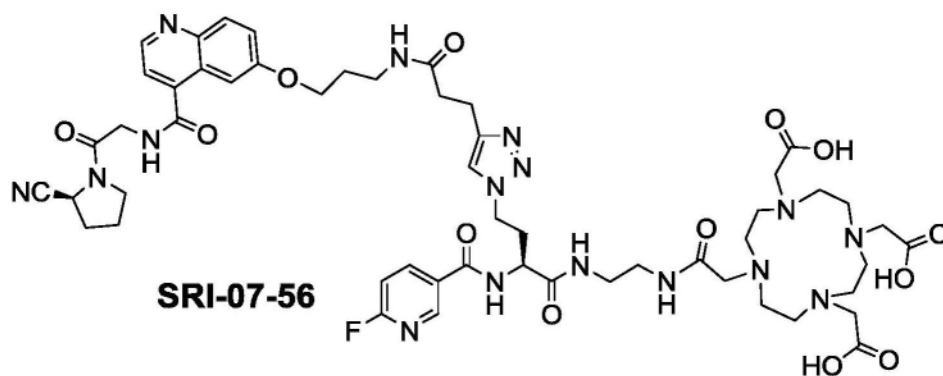
[0759] 化合物名称：⁶⁴Cu-Sri-06-98。剂量：200 μ Ci，每组n=3。注意三唑基团的位置和肝摄取。

[0760]

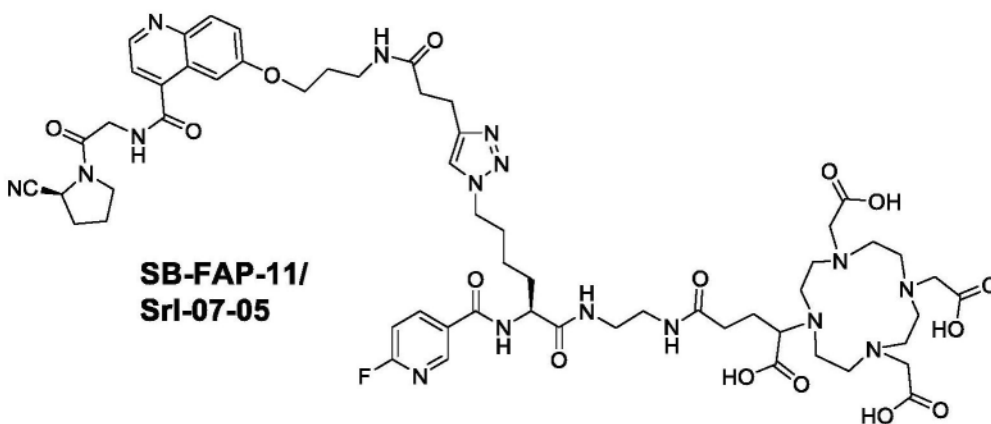
	2 h	2h +10 nmol Sri-06-98	4 h
血液	3.49 \pm 0.18	0.27 \pm 0.08	2.54 \pm 0.37
心脏	3.70 \pm 0.22	0.17 \pm 0.01	2.40 \pm 0.12
肺	2.62 \pm 0.11	0.49 \pm 0.01	2.04 \pm 0.10
肝	2.80 \pm 0.31	0.68 \pm 0.16	2.68 \pm 0.08
胃	2.09 \pm 1.00	0.31 \pm 0.02	1.60 \pm 0.36
胰腺	4.59 \pm 2.38	0.21 \pm 0.04	4.54 \pm 0.62
脾	1.51 \pm 0.14	0.25 \pm 0.01	1.14 \pm 0.16
脂肪	0.47 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02	0.50 \pm 0.12
肾脏	2.00 \pm 0.52	1.57 \pm 0.00	1.67 \pm 0.03
肌肉	2.46 \pm 0.20	0.09 \pm 0.02	2.13 \pm 0.14
小肠	2.97 \pm 0.33	0.54 \pm 0.08	2.69 \pm 0.42
唾液腺	8.88 \pm 1.37	0.34 \pm 0.02	5.92 \pm 0.57
泪腺	5.07 \pm 2.20	0.16 \pm 0.02	4.54 \pm 0.44
膀胱	1.63 \pm 0.23	5.61 \pm 7.96	5.56 \pm 1.53
骨	2.91 \pm 0.36	0.59 \pm 0.65	2.69 \pm 0.14
U87	7.64 \pm 2.12	2.70 \pm 1.00	11.15 \pm 1.49

[0761]

肿瘤重量 $^{64}\text{Cu-Sri-06-98}$
0.1644
0.1942
0.2037
0.1172
0.044
0.1097
0.1556
0.2547
0.25 ± 0.17



[0762]

[0763] 化合物名称： $^4\text{Cu-SRI-06-57}$ 、 $^{64}\text{Cu-FAPI-04}$ 、 $^{64}\text{Cu-07-56}$ 和 $^{64}\text{Cu-07-05}$ [0764] 剂量： $20\mu\text{Ci}$ ，每组 $n=3$ ，肿瘤模型：NSG小鼠的U87。注意三唑基团的位置和DOTA。

[0765]

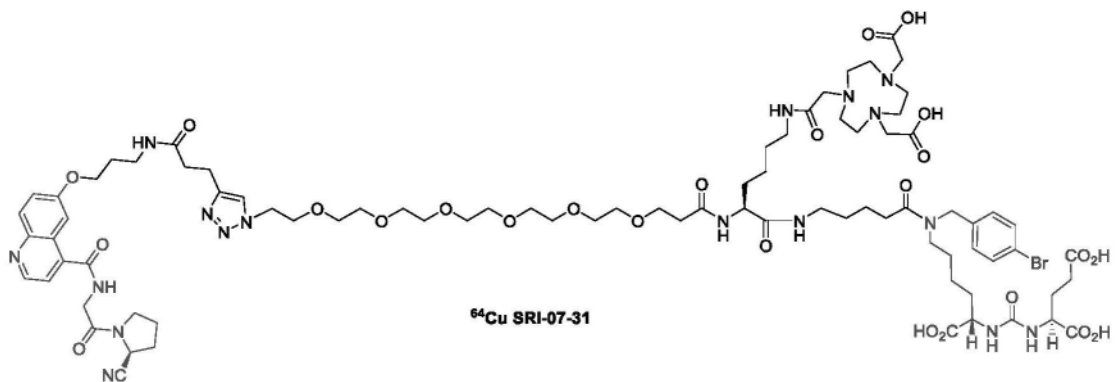
	第 2 组 ⁶⁴ Cu-SRI-06-57 G3	⁶⁴ Cu-FAPI-04	⁶⁴ Cu-Sri07-56 对照 (DOTAGA)	⁶⁴ Cu-Sri-07-56 G2 (DOTAGA)	⁶⁴ Cu-Sr-07-05 对照(DOTA)	⁶⁴ Cu-07-05 G2 (DOTA) (n=2)
血液	2.29±0.17	3.43±0.86	9.73±1.42	2.10±0.29	8.46±0.87	2.18±0.51
心脏	1.58±0.17	1.85±0.46	5.31±0.65	1.87±0.15	4.86±2.75	3.21±0.63
肺	2.71±0.40	3.03±0.76	6.95±1.11	4.15±0.14	8.31±2.94	5.40±0.06
肝	4.27±0.53	2.56±0.85	13.25±1.40	8.01±1.34	9.96±1.43	12.99±5.14
胃	2.17±0.12	2.02±0.77	3.99±0.32	4.40±0.17	5.63±2.03	4.29±0.28
胰腺	1.02±0.72	2.35±0.72	10.15±0.85	2.65±0.06	5.32±2.97	4.24±0.47
脾	1.83±0.14	1.46±0.58	3.60±0.37	2.09±0.23	3.21±1.53	2.85±0.41
脂肪	1.03±0.39	0.56±0.10	0.98±0.28	0.33±0.05	0.37±0.15	0.73±0.18
肌肉	1.52±0.20	2.79±0.46	2.18±0.11	1.16±0.22	1.70±0.79	1.90±0.31
肾脏	9.05±0.88	2.16±0.58	4.54±0.51	4.75±1.45	4.99±1.40	4.31±0.47
小肠	3.01±0.08	3.18±0.77	8.08±1.61	5.93±0.98	8.58±2.20	8.85±2.55
唾液腺	4.64±0.26	10.08±2.00	7.92±0.81	4.01±0.46	5.16±1.99	7.40±0.15
泪腺	3.32±0.36	9.26±4.86	8.01±1.50	2.27±0.74	4.67±1.78	4.51±0.25
膀胱	6.81±3.65	6.38±1.44	1.43±0.41	1.81±0.37	14.26±8.93	3.62±0.04
骨	3.32±0.74	7.51±2.99	3.83±0.13	4.90±0.53	4.02±1.17	6.42±3.81
U87	7.79±1.12	9.53±2.09	4.01±0.84	9.23±1.57	3.43±0.92	8.91±3.90

[0766] 肿瘤重量:

[0767]

第 2 组 ⁶⁴ Cu-SRI-06-57	⁶⁴ Cu-FAPI-04	⁶⁴ Cu-07-56 对照 (DOTAGA)	⁶⁴ Cu-07-56 G2 (DOTAGA)	⁶⁴ Cu-07-05 对照 (DOTA)	⁶⁴ Cu-07-05 G2 (DOTA)	第 2 组 ⁶⁴ Cu-SRI-06-57	⁶⁴ Cu-FAPI-04
0.05	0.05	0.03	0.05	0.07	0.18	0.11	0.28
0.05	0.03	0.06	0.07	0.02	0.28	0.09	0.01
0.05	0.04	0.08	0.03	0.02	0.16	0.06	0.02
0.05±0.00	0.04±0.01	0.06±0.02	0.05±0.01	0.04±0.02	0.21±0.05	0.09±0.02	0.10±0.12

[0768]



[0769] 剂量: 20μCi, 每组在1h时n=3和在2h和4h时n=4, 肿瘤模型: NSG小鼠的SK-MEL-24

[0770]

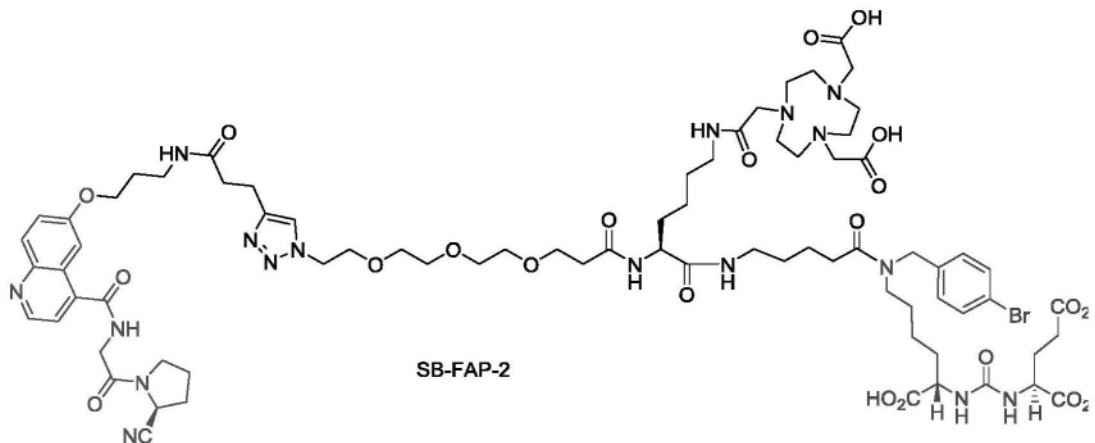
动物#:	1h	2h	4h
血液	9.73±0.29	6.36±0.89	3.29±0.07
心脏	4.36±0.23	2.92±0.27	1.87±0.26
肺	7.30±1.16	5.76±0.57	4.55±0.51

肝	5.30±0.77	5.82±0.72	6.03±1.00
胃	3.29±1.04	3.20±0.85	2.23±0.58
胰腺	9.98±0.99	6.66±0.38	4.48±0.88
脾	3.06±0.46	2.56±0.40	2.69±0.44
脂肪	0.80±0.31	0.91±0.83	0.49±0.14
肾脏	8.08±1.48	8.05±1.27	7.26±3.43
肌肉	2.99±0.18	2.24±0.42	1.32±0.22
小肠	6.52±0.85	5.44±1.52	3.54±0.57
唾液腺	12.60±2.46	9.12±1.51	4.47±0.89
泪腺	9.20±1.74	7.00±2.22	3.01±1.94
膀胱	3.53±0.52	4.76±2.68	4.63±1.72
骨	6.00±0.27	5.61±1.73	3.42±0.92
SKMEL24	13.25±1.32	12.48±1.03	9.82±3.39

[0771] 肿瘤重量:

	1 h	2 h	4 h
[0772]	0.05	0.02	0.19
	0.07	0.21	0.16
[0773]	0.03	0.04	0.16
		0.06	0.13
	0.05	0.08	0.16

[0774]



[0775] ^{64}Cu -Sri-06-57 (SB-FAP-2) 和 ^{64}Cu -FAPi-04 在上肋腹带有 U87 异种移植物的雄性 NSG 小鼠中在 2h 时的组织生物分布数据 (数据为 % ID/g, 表示为平均值 ± SD) (n=3-4)。

	⁶⁴ Cu-FP-L1 第 3 组	⁶⁴ Cu-FAPI-04
[0776] 血液	1.87±0.24	3.43±1.06
心脏	1.36±0.28	1.85±0.56
肺	2.80±0.68	3.03±0.93
肝	4.05±0.53	2.56±1.04
胃	1.89±0.10	2.02±0.94
胰腺	0.99±0.18	2.35±0.88
脾	1.39±0.10	1.46±0.71
脂肪	0.35±0.20	0.56±0.12
肌肉	1.11±0.23	2.79±0.56
肾脏	7.26±2.83	2.16±0.71
小肠	2.32±0.79	3.18±0.95
[0777] 唾液腺	3.10±0.51	10.08±2.45
泪腺	4.74±1.57	9.26±5.95
膀胱	6.16±4.37	6.38±1.76
骨	2.02±0.79	7.51±3.66
U87	10.83±1.02	9.53±2.55

[0778] ⁶⁴Cu-Sri-06-57 (SB-FAP-2) 的组织生物分布数据, n=3-4

[0779]

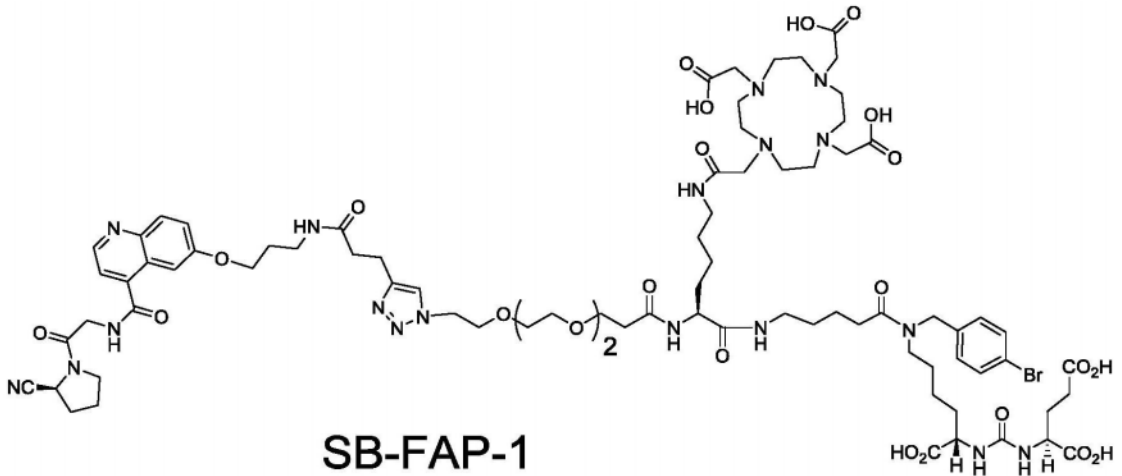
	1 h	1 h 阻断+ 10 nmol FAPI-04	2 h (n=4)	2 h 裸小鼠 (n=4)	4 h	24 h
血液	10.12±3.23	1.38±0.19	9.93±2.13	6.50±1.05	3.91±0.73	0.91±0.23
心脏	3.42±2.73	0.94±0.35	4.62±0.68	2.77±0.25	2.13±0.17	1.19±0.34
肺	5.32±1.42	2.63±0.27	5.65±1.54	4.37±0.48	3.31±0.26	2.07±0.40
肝	5.35±0.43	6.19±1.06	6.15±0.65	4.16±0.66	5.52±0.39	4.21±1.00
胃	2.51±0.25	1.96±0.07	2.19±0.33	2.02±0.22	2.02±0.30	1.27±0.14
胰腺	7.17±1.19	1.01±0.10	5.98±0.58	5.04±0.36	3.19±0.11	0.72±0.15
脾	2.20±0.54	1.55±0.07	2.68±0.62	1.88±0.35	2.05±0.13	1.67±0.32
脂肪	0.77±0.12	0.31±0.04	0.66±0.52	0.86±0.03	0.53±0.10	0.23±0.10
肾脏	21.58±5.33	6.09±0.18	26.85±7.39	11.66±0.95	16.57±2.68	2.45±0.32
肌肉	2.29±0.08	0.38±0.05	2.10±0.13	1.80±0.26	1.08±0.10	0.23±0.04
小肠	4.22±1.78	3.00±0.22	6.12±1.91	4.33±1.13	4.26±0.33	2.16±0.29
唾液腺	12.01±3.62	2.00±0.19	8.96±1.47	5.60±0.94	4.80±0.82	0.92±0.14
泪腺	5.47±4.13	1.48±0.45	8.11±1.24	5.44±0.78	3.72±0.72	0.87±0.14
膀胱	2.41±0.62	1.22±0.15	2.68±0.83	1.80±0.24	1.72±0.33	0.57±0.13
骨	4.17±0.13	0.72±0.08	5.36±1.89	3.51±0.45	2.39±0.37	0.48±0.08
肿瘤	12.04±2.39	4.37±0.70	14.65±3.68	7.25±1.24	13.81±1.78	3.25±0.05

[0780] 肿瘤大小(NSG小鼠,U87肿瘤)

[0781]

	1 h	1 h 阻断	2 h	4 h	24 h
	0.31	0.57	0.51	0.52	0.52
	0.44	0.43	0.24	0.46	0.38
	0.52	0.23	0.21	0.11	0.54
			0.37		

[0782]



[0783] 使用⁵⁵Co-SB-FAP-01 (DOTA) 在2h (n=4)、NCA的生物分布研究。在MB-MDA-231NSG小鼠 (U87肿瘤不可用) 中,剂量: ~10 μ Ci。

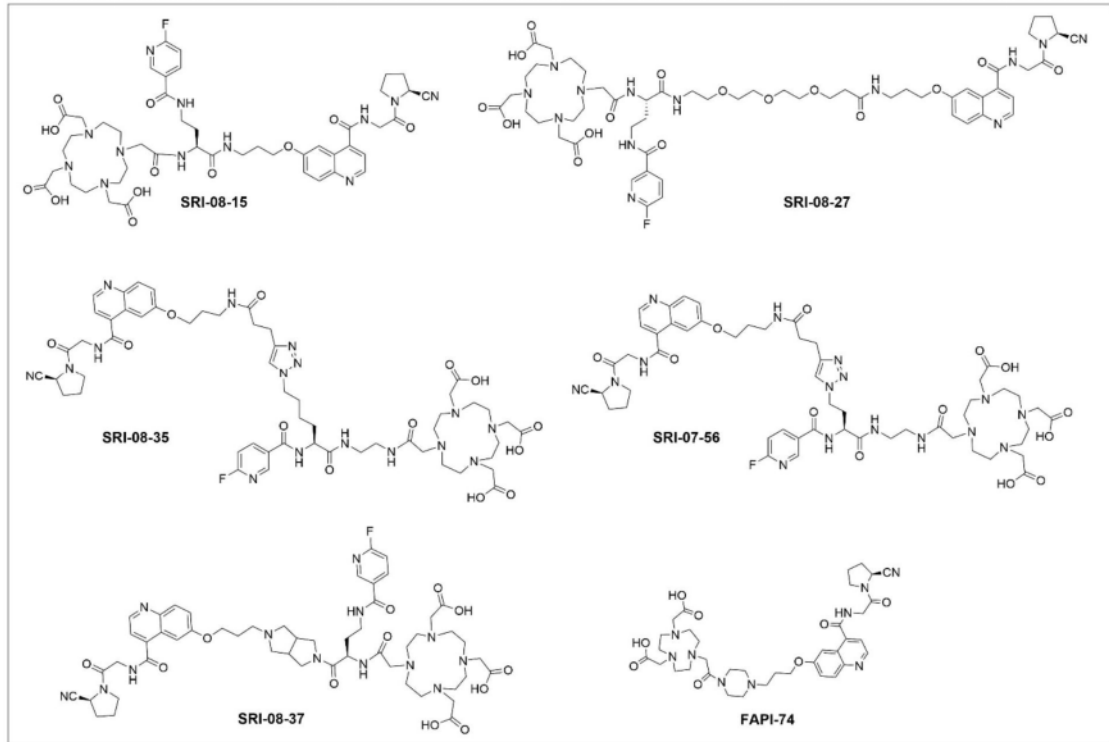
[0784]

(N=4)	2 h %ID/g	2h %ID/g (阻断) (FAPI-04) 30 nmol	在 1 h 裸小鼠 SB-FAP-2
血液	3.05±0.35	0.30±0.05	8.47±0.16
心脏	1.25±0.08	0.16±0.02	3.46±0.07
肺	2.41±0.24	0.48±0.04	5.16±0.04
肝	1.67±0.31	0.33±0.02	6.74±0.16
胃	2.05±0.46	0.20±0.01	2.72±0.30
胰腺	4.47±0.36	0.22±0.03	4.95±0.24

[0785]

(N=4)	2 h %ID/g	2h %ID/g (阻断) (FAPI-04) 30 nmol	在 1 h 裸小鼠 SB-FAP-2
脾	2.20±0.45	0.63±0.10	2.38±0.04
脂肪	0.95±0.26	.14±0.03	0.61±0.31
肾脏	41.36±5.68	20.04±2.26	12.14±1.39
肌肉	2.31±0.23	0.08±0.02	1.59±0.07
小肠	1.65±0.32	0.22±0.06	6.69±0.82
唾液腺	5.18±0.53	0.30±0.04	7.75±0.99
泪腺	5.41±0.74	0.22±0.16	6.61±1.23
膀胱	4.86±1.55	1.62±0.66	1.82±0.26
骨	4.96±0.43	0.23±0.04	3.34±0.32
MDA-MB-231	8.55±3.56	0.51±0.06	3.60±0.32

[0786]



[0787]

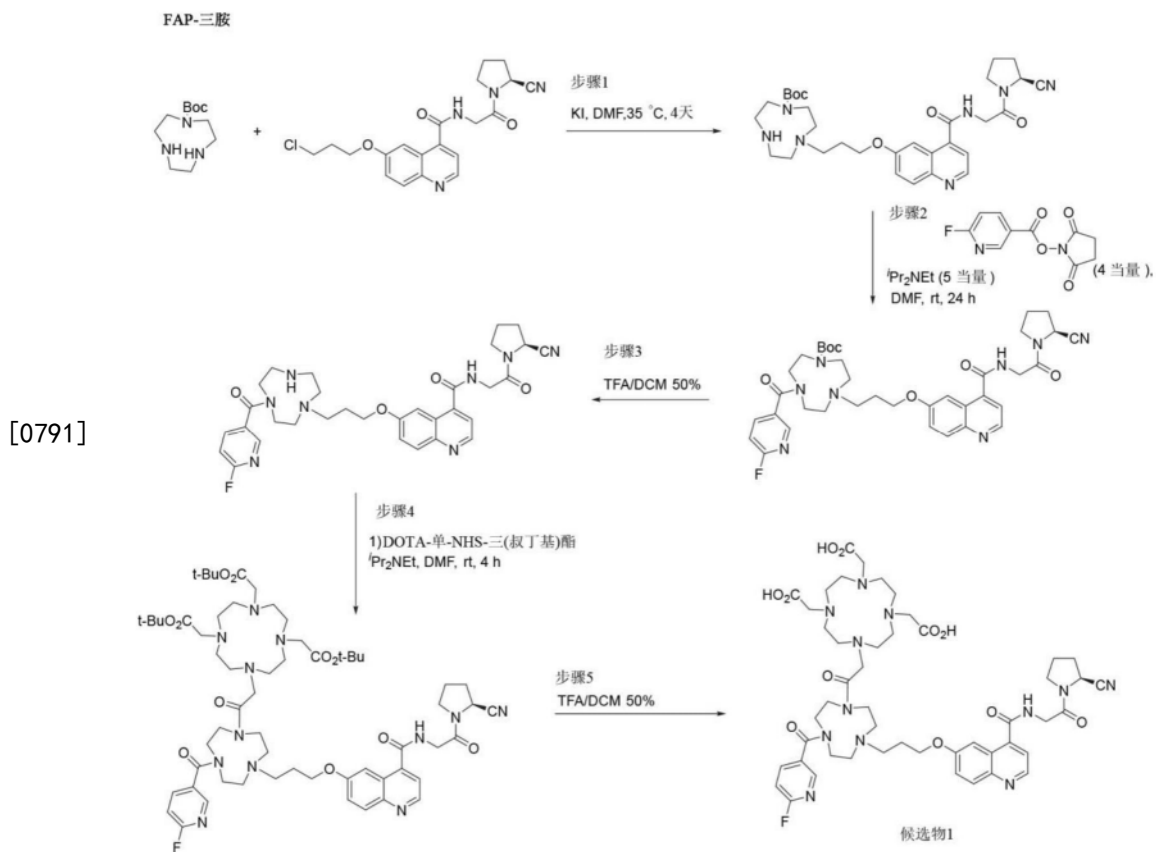
	FAPI-74	Sri-08-15	Sri-08-35	Sri-08-27	Sri-07-56	Sri-08-37
--	---------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

[0788]

	FAPI-74	Sri-08-15	Sri-08-35	Sri-08-27	Sri-07-56	Sri-08-37
血液	5.43±0.55	3.92±0.39	15.40±1.08	12.65±2.31	20.47±8.29	4.59±0.50
心脏	2.40±0.16	1.97±0.34	7.04±0.93	5.39±1.11	7.16±3.22	2.24±1.02
肺	4.14±0.39	2.90±0.24	9.40±1.61	7.76±1.31	10.70±4.41	2.96±0.38
肝	2.48±0.39	2.73±0.64	6.13±0.67	5.15±0.75	6.87±2.54	2.02±0.13
胃	2.52±0.28	1.42±0.56	2.17±0.30	1.83±0.66	3.73±1.63	1.85±0.19
胰腺	13.26±1.54	7.33±1.73	10.46±2.88	7.20±3.00	10.62±3.62	6.76±1.47
脾	1.83±0.49	1.59±0.57	3.08±0.27	2.59±0.49	4.21±1.74	1.45±0.17
脂肪	1.06±0.18	0.92±0.21	0.56±0.20	0.45±0.16	0.49±0.23	1.04±0.55
肾脏	3.83±0.40	2.65±0.27	5.47±0.73	3.98±0.66	5.16±2.02	2.82±0.06
肌肉	3.76±0.55	3.03±0.63	1.94±0.74	1.55±0.43	2.06±0.95	2.74±0.18
小肠	4.06±0.62	3.85±0.77	8.20±2.20	6.28±2.63	9.55±3.91	3.36±0.76
唾液腺	13.25±3.07	8.95±0.98	7.49±1.17	6.40±1.30	7.59±3.44	11.70±1.32
泪腺	12.44±1.85	8.01±1.01	5.27±1.52	4.62±1.02	4.32±1.56	9.11±2.71
膀胱	2.37±0.06	1.67±0.32	1.59±0.32	1.18±0.13	7.14±3.21	4.28±4.14
骨	8.17±0.71	5.97±1.02	3.75±0.43	2.83±0.36	4.47±1.71	6.37±0.98
U87	21.00±5.73	20.41±3.28	7.84±1.95	6.56±1.76	5.67±2.42	20.43±1.73

[0789] 实施例10

[0790] FAP-三胺化合物的合成

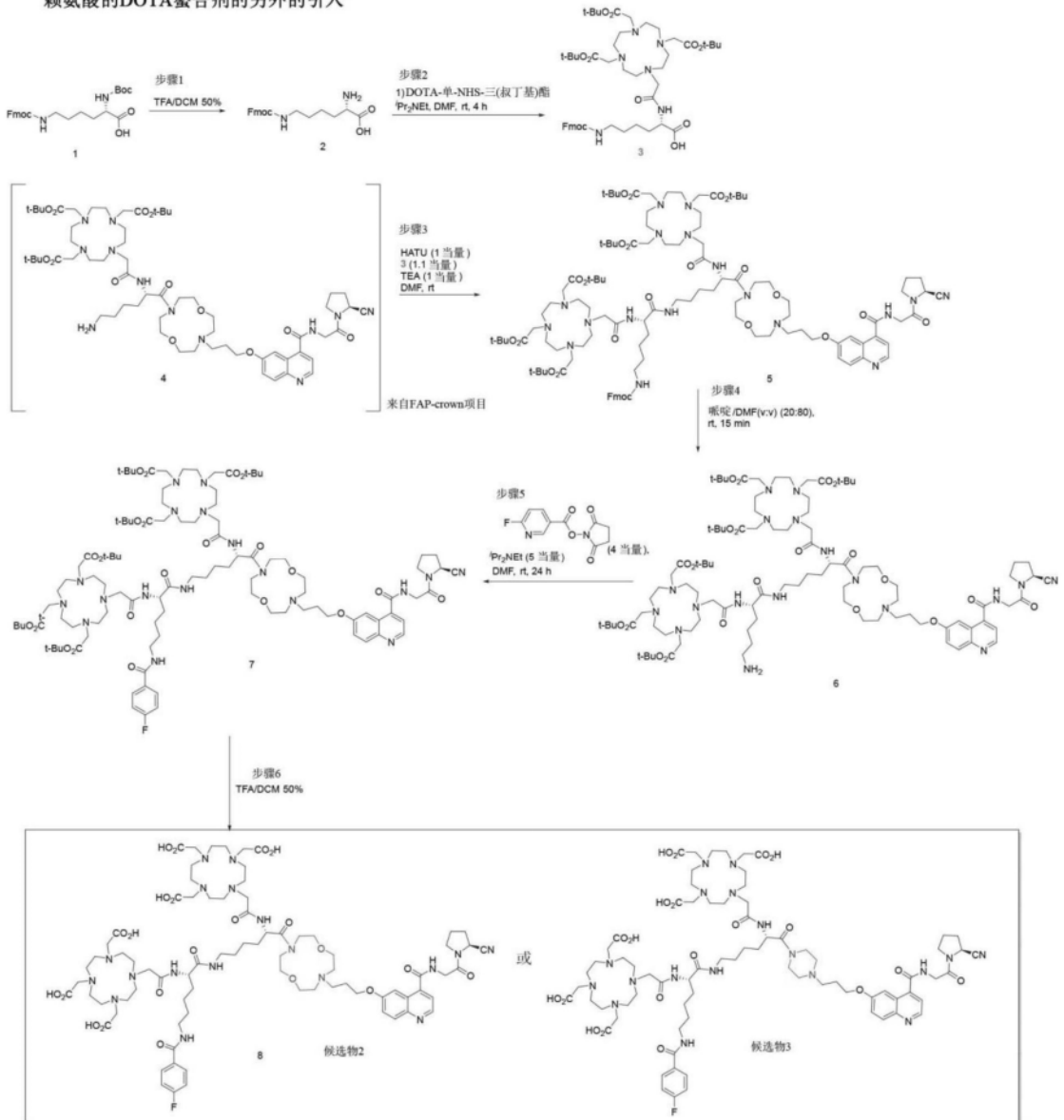


[0791]

[0792] 实施例11

[0793] 赖氨酸的DOTA螯合剂的引入

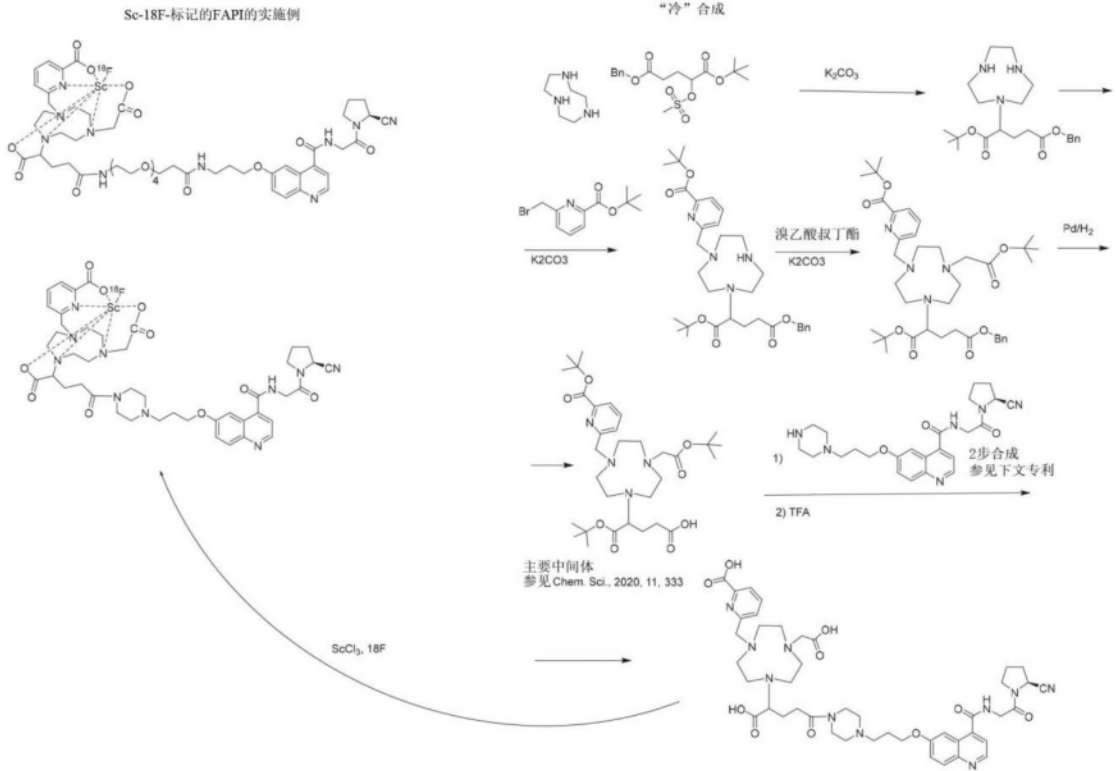
赖氨酸的DOTA螯合剂的另外的引入



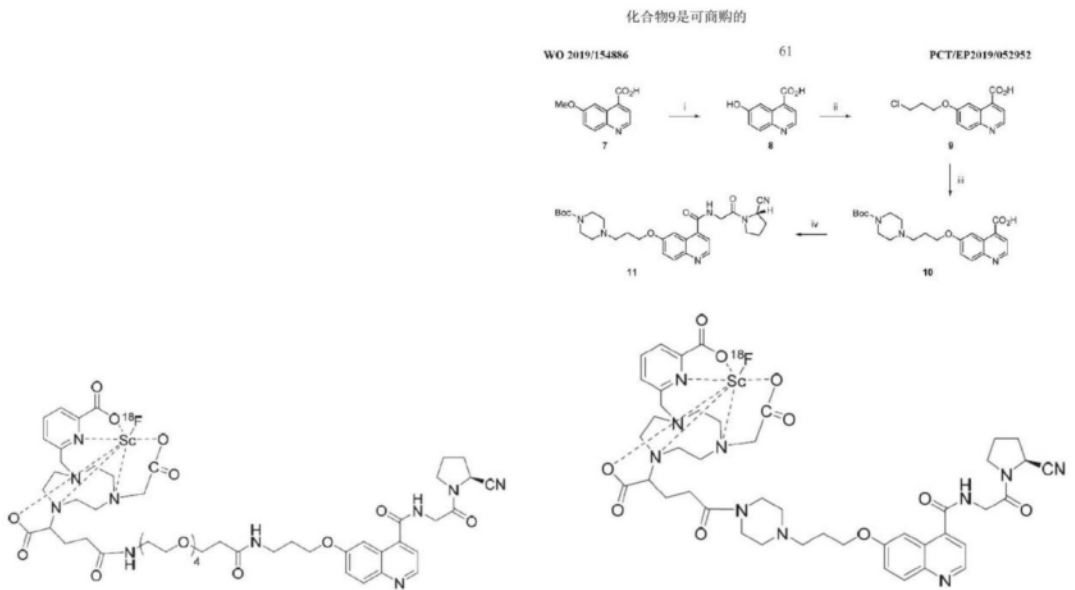
[0794] 实施例12

[0795] Sc-¹⁸F标记的FAPI

[0796] 下文是用于Sc-¹⁸F标记的FAPI和代表性化合物的方案。



[0797]

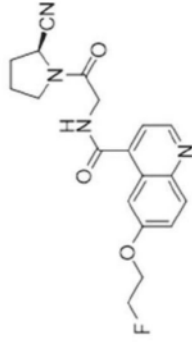


[0798]

实施例13
代表性化合物的生物分布

生物分布 ($[^{18}\text{F}]\text{JHU122047}$)

- 注射剂量: 每只小鼠26 μCi
- 阻断剂: UAMC-01110
- 媒介物: 在盐水中的12% DMSO
- 时间: 示踪剂注射后1小时(阻断剂和媒介物在示踪剂注射之前15 min被注射(i.p.))
- 阻断剂小鼠中的一只在小肠和大肠中具有异常摄取(突出显示)



$[^{18}\text{F}]\text{JHU122047}$ + 媒介物

动物#: 体重:	1		2		化合物: 组织		%D/g	
	%D/g	%D/g	%D/g	%D/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.38	0.34	血液	0.36	±	0.03		
心脏	0.35	0.35	心脏	0.35	±	0.00		
肺	0.34	0.37	肺	0.36	±	0.02		
肝	0.67	0.69	肝	0.68	±	0.02		
脾	0.26	0.27	脾	0.26	±	0.01		
胰腺	0.33	0.32	胰腺	0.33	±	0.00		
胃	0.34	0.30	胃	0.32	±	0.03		
小肠	1.35	3.60	小肠	2.48	±	1.59		
大肠	0.42	1.57	大肠	0.99	±	0.81		
脂肪	0.06	0.16	脂肪	0.11	±	0.07		
肌肉	0.31	0.37	肌肉	0.34	±	0.04		
唾液腺	0.69	0.47	唾液腺	0.58	±	0.15		
脑	0.14	0.15	脑	0.14	±	0.01		
肾脏	1.94	0.56	肾脏	1.25	±	0.97		
膀胱	1.76	0.50	膀胱	1.13	±	0.89		
肿瘤	2.20	1.72	肿瘤	1.96	±	0.34		

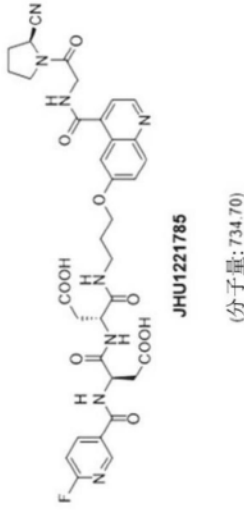
$[^{18}\text{F}]\text{JHU122047}$ + 阻断剂

动物#: 体重:	3		4		化合物: 组织		%D/g	
	%D/g	%D/g	%D/g	%D/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.28	0.08	血液	0.18	±	0.15		
心脏	0.26	0.51	心脏	0.38	±	0.17		
肺	0.25	0.41	肺	0.33	±	0.11		
肝	0.45	0.87	肝	0.66	±	0.30		
脾	0.19	0.37	脾	0.28	±	0.13		
胰腺	0.16	0.29	胰腺	0.23	±	0.09		
胃	0.41	0.59	胃	0.50	±	0.12		
小肠	1.12	15.94	小肠	8.53	±	10.48		
大肠	0.70	3.68	大肠	2.19	±	2.11		
脂肪	0.05	0.11	脂肪	0.08	±	0.04		
肌肉	0.20	0.35	肌肉	0.27	±	0.11		
唾液腺	0.20	0.36	唾液腺	0.28	±	0.11		
脑	0.17	0.22	脑	0.19	±	0.04		
肾脏	0.35	0.85	肾脏	0.60	±	0.35		
膀胱	1.78	2.43	膀胱	2.10	±	0.46		
肿瘤	0.32	0.59	肿瘤	0.45	±	0.19		

[0799]

生物分布([¹⁸F]JHU1221785)

- 注射剂量：每只小鼠20 μCi (SA: 240.5 GBq/μmol; 6500 mCi/ μmol)
- 阻断剂：冷FAPI-04 (10 nmole, 6500倍进入)
- 时间：示踪剂注射后30 min和60min (阻断剂与示踪剂同时注射)



[¹⁸F]JHU1221785, 30 min

体重:	22.2		22.6		22.6		22.6		22.6		
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	%ID/g	标准偏差	平均值	%ID/g	标准偏差	
血液	5.98	3.90	血液	4.94	± 1.47	血液	4.94	± 1.47	血液	4.94	± 1.47
心脏	2.51	2.01	心脏	2.26	± 0.35	心脏	2.26	± 0.35	心脏	2.26	± 0.35
肺	2.77	2.53	肺	2.65	± 0.17	肺	2.65	± 0.17	肺	2.65	± 0.17
肝	6.56	8.08	肝	7.32	± 1.08	肝	7.32	± 1.08	肝	7.32	± 1.08
脾	1.03	0.97	脾	1.00	± 0.04	脾	1.00	± 0.04	脾	1.00	± 0.04
胰腺	1.92	2.71	胰腺	2.31	± 0.56	胰腺	2.31	± 0.56	胰腺	2.31	± 0.56
胃	0.72	0.92	胃	0.82	± 0.14	胃	0.82	± 0.14	胃	0.82	± 0.14
小肠	2.60	2.38	小肠	2.49	± 0.16	小肠	2.49	± 0.16	小肠	2.49	± 0.16
大肠	0.58	0.86	大肠	0.72	± 0.20	大肠	0.72	± 0.20	大肠	0.72	± 0.20
脂肪	0.21	0.19	脂肪	0.20	± 0.01	脂肪	0.20	± 0.01	脂肪	0.20	± 0.01
肌肉	0.81	1.12	肌肉	0.96	± 0.22	肌肉	0.96	± 0.22	肌肉	0.96	± 0.22
唾液腺	2.81	3.05	唾液腺	2.93	± 0.17	唾液腺	2.93	± 0.17	唾液腺	2.93	± 0.17
脑	0.14	0.15	脑	0.14	± 0.01	脑	0.14	± 0.01	脑	0.14	± 0.01
肾脏	1.60	3.33	肾脏	2.47	± 1.23	肾脏	2.47	± 1.23	肾脏	2.47	± 1.23
膀胱	0.93	4.69	膀胱	2.81	± 2.66	膀胱	2.81	± 2.66	膀胱	2.81	± 2.66
肿瘤	1.14	1.34	肿瘤	1.24	± 0.14	肿瘤	1.24	± 0.14	肿瘤	1.24	± 0.14
股骨	2.78	2.44	股骨	2.61	± 0.24	股骨	2.61	± 0.24	股骨	2.61	± 0.24

[¹⁸F]JHU1221785, 60 min

体重:	25.5		24.5		24.5		24.5		24.5		
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	%ID/g	标准偏差	平均值	%ID/g	标准偏差	
血液	2.56	4.57	血液	3.57	± 1.42	血液	3.57	± 1.42	血液	3.57	± 1.42
心脏	1.38	1.73	心脏	1.56	± 0.25	心脏	1.56	± 0.25	心脏	1.56	± 0.25
肺	1.70	2.65	肺	2.18	± 0.67	肺	2.18	± 0.67	肺	2.18	± 0.67
肝	7.41	8.27	肝	7.84	± 0.61	肝	7.84	± 0.61	肝	7.84	± 0.61
脾	0.78	1.09	脾	0.93	± 0.22	脾	0.93	± 0.22	脾	0.93	± 0.22
胰腺	1.96	2.17	胰腺	2.07	± 0.15	胰腺	2.07	± 0.15	胰腺	2.07	± 0.15
胃	0.60	0.81	胃	0.71	± 0.15	胃	0.71	± 0.15	胃	0.71	± 0.15
小肠	1.65	2.01	小肠	1.83	± 0.26	小肠	1.83	± 0.26	小肠	1.83	± 0.26
大肠	0.61	0.78	大肠	0.69	± 0.12	大肠	0.69	± 0.12	大肠	0.69	± 0.12
脂肪	0.22	0.21	脂肪	0.22	± 0.01	脂肪	0.22	± 0.01	脂肪	0.22	± 0.01
肌肉	1.06	0.89	肌肉	0.98	± 0.12	肌肉	0.98	± 0.12	肌肉	0.98	± 0.12
唾液腺	2.17	4.73	唾液腺	3.45	± 1.80	唾液腺	3.45	± 1.80	唾液腺	3.45	± 1.80
脑	0.09	0.12	脑	0.10	± 0.03	脑	0.10	± 0.03	脑	0.10	± 0.03
肾脏	0.79	1.04	肾脏	0.91	± 0.18	肾脏	0.91	± 0.18	肾脏	0.91	± 0.18
膀胱	0.76	0.92	膀胱	0.84	± 0.12	膀胱	0.84	± 0.12	膀胱	0.84	± 0.12
肿瘤	2.99	1.47	肿瘤	2.23	± 1.07	肿瘤	2.23	± 1.07	肿瘤	2.23	± 1.07
股骨	2.06	2.07	股骨	2.07	± 0.01	股骨	2.07	± 0.01	股骨	2.07	± 0.01

[¹⁸F]JHU1221785 + 阻断剂, 60 min

体重:	22.7		23.1		23.1		23.1	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	%ID/g	标准偏差	
血液	0.11	9.26	血液	4.68	± 6.47	血液	4.68	± 6.47
心脏	0.06	0.07	心脏	0.07	± 0.01	心脏	0.07	± 0.01
肺	0.13	0.20	肺	0.17	± 0.05	肺	0.17	± 0.05
肝	9.42	10.36	肝	9.89	± 0.67	肝	9.89	± 0.67
脾	0.08	0.25	脾	0.16	± 0.12	脾	0.16	± 0.12
胰腺	0.05	0.22	胰腺	0.13	± 0.12	胰腺	0.13	± 0.12
胃	0.09	0.23	胃	0.16	± 0.10	胃	0.16	± 0.10
小肠	0.88	6.19	小肠	3.54	± 3.75	小肠	3.54	± 3.75
大肠	0.08	0.33	大肠	0.20	± 0.18	大肠	0.20	± 0.18
脂肪	0.03	0.21	脂肪	0.12	± 0.13	脂肪	0.12	± 0.13
肌肉	0.04	0.07	肌肉	0.06	± 0.02	肌肉	0.06	± 0.02
唾液腺	0.04	0.06	唾液腺	0.05	± 0.01	唾液腺	0.05	± 0.01
脑	0.02	0.04	脑	0.03	± 0.01	脑	0.03	± 0.01
肾脏	0.41	0.51	肾脏	0.46	± 0.07	肾脏	0.46	± 0.07
膀胱	0.23	0.67	膀胱	0.45	± 0.31	膀胱	0.45	± 0.31
肿瘤	0.08	0.11	肿瘤	0.10	± 0.02	肿瘤	0.10	± 0.02
股骨	1.52	1.50	股骨	1.51	± 0.01	股骨	1.51	± 0.01

[0801]

生物分布 (¹⁸F]SB-FAP-09)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 19.05 GBq/μmol; 515.01 mCi/ μmol)
- 阻断剂: FAPI-04 (10 nmole, 257.7倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后1小时(阻断剂和媒介物在示踪剂注射之前15 min被注射(i.p.))
- 阻断剂小鼠中的一只在小肠和大肠中具有异常摄取(突出显示)

[¹⁸F]SB-FAP-09

体重:	23.2		22.7		组织		%ID/g		标准偏差
	%D/g	%D/g	%D/g	%D/g	平均值	±	平均值	±	
血液	5.93	5.79	血液	5.86	±	0.10			
心脏	2.70	2.65	心脏	2.67	±	0.04			
肺	3.40	3.30	肺	3.35	±	0.07			
肝	4.93	4.52	肝	4.73	±	0.29			
脾	1.92	2.83	脾	2.38	±	0.64			
胰腺	4.60	3.58	胰腺	4.09	±	0.72			
胃	0.83	1.09	胃	0.96	±	0.19			
小肠	1.41	1.46	小肠	1.44	±	0.04			
大肠	1.23	1.08	大肠	1.15	±	0.11			
脂肪	0.30	0.24	脂肪	0.27	±	0.04			
肌肉	1.86	1.50	肌肉	1.68	±	0.26			
唾液腺	6.81	3.89	唾液腺	5.35	±	2.07			
脑	0.19	0.18	脑	0.19	±	0.01			
肾脏	1.39	1.36	肾脏	1.37	±	0.02			
膀胱	1.16	1.53	膀胱	1.35	±	0.27			
肿瘤	3.12	5.36	肿瘤	4.24	±	1.59			

[¹⁸F]SB-FAP-09 + 阻断剂

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g		标准偏差
	%D/g	%D/g	%D/g	%D/g	平均值	±	平均值	±	
血液	0.27	0.33	血液	0.30	±	0.04			
心脏	0.21	0.21	心脏	0.21	±	0.00			
肺	0.86	0.62	肺	0.74	±	0.17			
肝	3.99	5.79	肝	4.89	±	1.27			
脾	2.43	2.20	脾	2.31	±	0.16			
胰腺	0.18	0.21	胰腺	0.19	±	0.02			
胃	0.22	0.29	胃	0.26	±	0.05			
小肠	0.43	0.28	小肠	0.35	±	0.11			
大肠	0.27	0.30	大肠	0.28	±	0.03			
脂肪	0.10	0.05	脂肪	0.07	±	0.04			
肌肉	0.48	0.17	肌肉	0.33	±	0.22			
唾液腺	0.26	0.37	唾液腺	0.32	±	0.08			
脑	0.05	0.06	脑	0.06	±	0.00			
肾脏	0.80	0.90	肾脏	0.85	±	0.07			
膀胱	0.86	0.37	膀胱	0.61	±	0.34			
肿瘤	1.14	0.77	肿瘤	0.95	±	0.26			

[0802]

生物分布 (¹⁸F]SB-FAP-09), 2nd

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 102.7 GBq/μmol; 2775.7mCi/ μmol)
- 阻断剂: FAPI-04 (10 nmole, 1387倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后15 min、30 min、60min和120 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

[¹⁸F]SB-FAP-09, 15 min

体重:	22.7	23.1	组织	%ID/g	
				平均值	标准偏差
血液	2.18	2.36	血液	2.27	± 0.13
心脏	1.69	1.93	心脏	1.81	± 0.17
肺	1.71	1.80	肺	1.76	± 0.06
肝	1.54	1.87	肝	1.70	± 0.23
脾	1.04	1.34	脾	1.19	± 0.21
胰腺	2.21	1.95	胰腺	2.08	± 0.18
胃	0.87	0.93	胃	0.90	± 0.05
小肠	1.40	1.73	小肠	1.57	± 0.23
大肠	1.27	1.46	大肠	1.37	± 0.13
脂肪	0.36	0.29	脂肪	0.33	± 0.05
肌肉	1.75	2.09	肌肉	1.92	± 0.25
唾液腺	2.94	3.25	唾液腺	3.09	± 0.22
脑	0.13	0.13	脑	0.13	± 0.00
肾脏	2.46	2.60	肾脏	2.53	± 0.10
膀胱	2.99	2.43	膀胱	2.71	± 0.40
肿瘤	2.88	3.37	肿瘤	3.13	± 0.34
股骨	11.17	13.83	股骨	12.50	± 1.88

[¹⁸F]SB-FAP-09, 30 min

体重:	22.1	28.7	组织	%ID/g	
				平均值	标准偏差
血液	1.99	1.86	血液	1.92	± 0.09
心脏	1.21	1.37	心脏	1.29	± 0.11
肺	1.23	1.26	肺	1.25	± 0.02
肝	1.02	1.03	肝	1.03	± 0.01
脾	0.80	0.91	脾	0.86	± 0.08
胰腺	1.39	1.99	胰腺	1.69	± 0.43
胃	0.77	0.67	胃	0.72	± 0.07
小肠	0.90	1.06	小肠	0.98	± 0.11
大肠	0.86	0.99	大肠	0.92	± 0.09
脂肪	0.18	0.32	脂肪	0.25	± 0.10
肌肉	1.50	1.43	肌肉	1.47	± 0.05
唾液腺	2.43	3.05	唾液腺	2.74	± 0.44
脑	0.17	0.76	脑	0.46	± 0.42
肾脏	1.26	1.31	肾脏	1.29	± 0.03
膀胱	8.39	4.00	膀胱	6.20	± 3.11
肿瘤	5.74	3.04	肿瘤	4.39	± 1.91
股骨	26.68	12.07	股骨	19.38	± 10.33

[0803]

生物分布 ($[^{18}\text{F}]\text{SB-FAP-09}$), 2nd

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 102.7 GBq/ μmol ; 2775.7mCi/ μmol)
- 阻断剂: FAPI-04 (10 nmole, 1387倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后15 min、30 min、60 min和120 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

$[^{18}\text{F}]\text{SB-FAP-09}$, 60 min

体重:	22.5		24.2		组织		%ID/g		标准偏差
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差			
血液	1.25	1.25	血液	1.25	1.25	±	0.00		
心脏	0.79	0.91	心脏	0.85	0.85	±	0.08		
肺	0.96	0.78	肺	0.87	0.87	±	0.13		
肝	0.60	0.55	肝	0.57	0.57	±	0.04		
脾	0.63	0.46	脾	0.54	0.54	±	0.12		
胰腺	1.94	2.16	胰腺	2.05	2.05	±	0.16		
胃	0.38	0.47	胃	0.42	0.42	±	0.07		
小肠	0.70	0.69	小肠	0.70	0.70	±	0.01		
大肠	0.71	0.94	大肠	0.82	0.82	±	0.16		
脂肪	0.47	0.30	脂肪	0.38	0.38	±	0.12		
肌肉	1.79	0.98	肌肉	1.38	1.38	±	0.57		
唾液腺	2.62	3.08	唾液腺	2.85	2.85	±	0.32		
脑	0.10	0.16	脑	0.13	0.13	±	0.04		
肾脏	0.77	0.75	肾脏	0.76	0.76	±	0.01		
膀胱	6.35	1.89	膀胱	4.12	4.12	±	3.15		
肿瘤	4.92	4.21	肿瘤	4.56	4.56	±	0.50		
股骨	17.80	15.88	股骨	16.84	16.84	±	1.36		

$[^{18}\text{F}]\text{SB-FAP-09}$, 60 min + 阻断剂

体重:	25.5		24.5		组织		%ID/g		标准偏差
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差			
血液	0.28	0.22	血液	0.25	0.25	±	0.04		
心脏	0.18	0.22	心脏	0.20	0.20	±	0.03		
肺	0.30	0.24	肺	0.27	0.27	±	0.05		
肝	0.28	0.33	肝	0.30	0.30	±	0.04		
脾	0.13	0.16	脾	0.15	0.15	±	0.02		
胰腺	0.14	0.11	胰腺	0.13	0.13	±	0.02		
胃	0.17	0.24	胃	0.21	0.21	±	0.05		
小肠	0.26	0.19	小肠	0.23	0.23	±	0.05		
大肠	0.19	0.27	大肠	0.23	0.23	±	0.05		
脂肪	0.04	0.03	脂肪	0.03	0.03	±	0.01		
肌肉	0.16	0.66	肌肉	0.41	0.41	±	0.35		
唾液腺	0.20	0.20	唾液腺	0.20	0.20	±	0.00		
脑	0.09	0.08	脑	0.08	0.08	±	0.01		
肾脏	0.81	0.57	肾脏	0.69	0.69	±	0.17		
膀胱	3.02	1.75	膀胱	2.38	2.38	±	0.90		
肿瘤	0.99	0.64	肿瘤	0.81	0.81	±	0.25		
股骨	24.81	27.15	股骨	25.98	25.98	±	1.65		

[0804]

生物分布 ($[^{18}\text{F}]\text{SB-FAP-09}$), 2nd

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 102.7 GBq/ μmol ; 2775.7mCi/ μmol)
- 阻断剂: FAPI-04 (10 nmole, 1387倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后15 min、30 min、60 min和120 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

$[^{18}\text{F}]\text{SB-FAP-09}$, 120 min

体重:	20.6		20.6		组织	%ID/g		标准偏差
	%ID/g	1.61	%ID/g	1.38		平均值	%ID/g	
血液	1.61	1.38	血液	1.49		1.49	± 0.16	
心脏	0.68	0.79	心脏	0.73		0.73	± 0.08	
肺	0.90	1.08	肺	0.99		0.99	± 0.13	
肝	0.58	0.58	肝	0.58		0.58	± 0.00	
脾	0.39	0.30	脾	0.34		0.34	± 0.06	
胰腺	1.45	2.03	胰腺	1.74		1.74	± 0.41	
胃	0.47	0.43	胃	0.45		0.45	± 0.03	
小肠	0.54	0.45	小肠	0.49		0.49	± 0.06	
大肠	1.14	1.70	大肠	1.42		1.42	± 0.40	
脂肪	0.17	0.23	脂肪	0.20		0.20	± 0.05	
肌肉	0.71	0.79	肌肉	0.75		0.75	± 0.06	
唾液腺	2.99	2.53	唾液腺	2.76		2.76	± 0.33	
脑	0.11	0.10	脑	0.10		0.10	± 0.01	
肾脏	3.17	0.46	肾脏	1.82		1.82	± 1.92	
膀胱	1.98	0.60	膀胱	1.29		1.29	± 0.97	
肿瘤	5.83	3.96	肿瘤	4.89		4.89	± 1.32	
股骨	32.67	31.51	股骨	32.09		32.09	± 0.82	

[0805]

生物分布 (Laurence 2nd)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: $\text{GBq}/\mu\text{mol}$; $\text{mCi}/\mu\text{mol}$)
- 阻断剂: FAPI-04 (10 nmole, -倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后15 min、30 min和60 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

[¹⁸F]SB-FAP-09, 15 min

动物#: 体重:	1		2		化合物: 组织		%ID/g	
	%ID/g	23.5	%ID/g	23.5	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	2.00	2.04	2.00	2.04	2.02	± 0.03		
心脏	1.97	2.00	1.99	± 0.03				
肺	1.81	2.13	1.97	± 0.23				
肝	1.97	2.02	2.00	± 0.03				
脾	1.29	1.42	1.35	± 0.09				
胰腺	0.72	0.63	0.68	± 0.06				
胃	1.29	1.22	1.26	± 0.05				
小肠	1.59	1.47	1.53	± 0.08				
大肠	1.32	1.46	1.39	± 0.10				
脂肪	0.23	0.43	0.33	± 0.14				
肌肉	1.62	1.13	1.38	± 0.35				
唾液腺	1.14	1.30	1.22	± 0.11				
脑	0.28	0.17	0.23	± 0.08				
肾脏	3.54	3.94	3.74	± 0.28				
膀胱	2.51	1.93	2.22	± 0.41				
肿瘤	1.79	1.26	1.52	± 0.37				
股骨	18.11	15.55	16.83	± 1.81				

[¹⁸F]SB-FAP-09, 30 min

动物#: 体重:	5		6		化合物: 组织		%ID/g	
	%ID/g	23.1	%ID/g	23.1	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.62	0.75	0.68	± 0.09				
心脏	0.67	0.88	0.77	± 0.14				
肺	0.58	0.85	0.71	± 0.19				
肝	0.53	0.74	0.63	± 0.15				
脾	0.48	0.60	0.54	± 0.09				
胰腺	0.22	0.25	0.24	± 0.02				
胃	0.51	0.51	0.51	± 0.00				
小肠	0.51	0.57	0.54	± 0.04				
大肠	0.48	0.50	0.49	± 0.01				
脂肪	0.05	0.13	0.09	± 0.06				
肌肉	1.13	0.54	0.84	± 0.42				
唾液腺	0.26	0.42	0.34	± 0.11				
脑	0.27	0.13	0.20	± 0.10				
肾脏	1.08	1.69	1.38	± 0.43				
膀胱	5.15	3.83	4.49	± 0.93				
肿瘤	0.56	3.48	2.02	± 2.07				
股骨	26.62	22.86	24.74	± 2.66				

[0806]

生物分布 (Laurence 2nd)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: $6\text{Bq}/\mu\text{mol}$; $\text{mCi}/\mu\text{mol}$)
- 阻断剂: FAPI-04 (10 nmole, -倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后15 min、30 min和60 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

[^{18}F]SB-FAP-09, 60 min

动物#: 体重:	9		10		化合物: 组织		%ID/g	
	25.5	24.5	%ID/g	24.5	平均值	标准偏差		
血液	0.15	0.17	血液	0.16	\pm	0.02		
心脏	0.15	0.17	心脏	0.16	\pm	0.02		
肺	0.19	0.16	肺	0.17	\pm	0.02		
肝	0.13	0.14	肝	0.14	\pm	0.01		
脾	0.11	0.12	脾	0.12	\pm	0.01		
胰腺	0.05	0.05	胰腺	0.05	\pm	0.00		
胃	0.09	0.11	胃	0.10	\pm	0.02		
小肠	0.11	0.11	小肠	0.11	\pm	0.00		
大肠	0.11	0.15	大肠	0.13	\pm	0.03		
脂肪	0.01	0.02	脂肪	0.02	\pm	0.00		
肌肉	0.56	0.11	肌肉	0.33	\pm	0.32		
唾液腺	0.07	0.08	唾液腺	0.07	\pm	0.01		
脑	0.19	0.09	脑	0.14	\pm	0.08		
肾脏	0.26	0.31	肾脏	0.28	\pm	0.03		
膀胱	0.35	0.49	膀胱	0.42	\pm	0.10		
肿瘤	N/A	0.15	肿瘤	0.15	\pm	N/A		
股骨	21.53	25.67		23.60	\pm	2.93		

[^{18}F]SB-FAP-09, 60 min + 阻断剂

动物#: 体重:	13		14		化合物: 组织		%ID/g	
	25.9	24.1	%ID/g	24.1	平均值	标准偏差		
血液	0.19	0.25	血液	0.22	\pm	0.04		
心脏	0.20	0.24	心脏	0.22	\pm	0.03		
肺	0.19	0.57	肺	0.38	\pm	0.27		
肝	0.16	0.27	肝	0.22	\pm	0.07		
脾	0.15	0.18	脾	0.16	\pm	0.02		
胰腺	0.06	0.10	胰腺	0.08	\pm	0.03		
胃	0.12	0.17	胃	0.15	\pm	0.04		
小肠	0.12	0.19	小肠	0.16	\pm	0.05		
大肠	0.15	0.17	大肠	0.16	\pm	0.01		
脂肪	0.07	0.02	脂肪	0.05	\pm	0.04		
肌肉	0.60	0.55	肌肉	0.57	\pm	0.03		
唾液腺	0.12	0.12	唾液腺	0.12	\pm	0.00		
脑	0.63	0.11	脑	0.37	\pm	0.37		
肾脏	0.56	0.43	肾脏	0.49	\pm	0.09		
膀胱	0.65	0.38	膀胱	0.51	\pm	0.19		
肿瘤	0.17	0.21	肿瘤	0.19	\pm	0.03		
股骨	22.88	26.88		24.88	\pm	2.83		

[0807]

生物分布([⁶⁸Ga]FAPI04)

- 注射剂量：每只小鼠20 μCi(SA: 3.33 GBq/μmol; 90 mCi/ μmol)
- 阻断剂：冷FAPI-04 (10 nmole, 45倍进入)
- 时间：示踪剂注射后30 min和60 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

[⁶⁸Ga]FAPI-04, 30 min

体重:	24	组织		%ID/g	
		%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差
		血液	1.03	血液	0.96 ± 0.10
		心脏	0.34	心脏	0.37 ± 0.03
		肺	0.88	肺	0.99 ± 0.16
		肝	0.49	肝	0.46 ± 0.04
		脾	0.25	脾	0.27 ± 0.03
		胰腺	0.25	胰腺	0.28 ± 0.04
		胃	0.29	胃	0.34 ± 0.08
		小肠	0.27	小肠	0.31 ± 0.05
		大肠	0.37	大肠	0.41 ± 0.06
		脂肪	0.13	脂肪	0.13 ± 0.01
		肌肉	0.18	肌肉	0.22 ± 0.05
		唾液腺	0.34	唾液腺	0.35 ± 0.02
		脑	0.01	脑	0.01 ± 0.01
		肾脏	1.97	肾脏	2.45 ± 0.69
		膀胱	1.83	膀胱	8.58 ± 9.54
		肿瘤	1.35	肿瘤	1.24 ± 0.15
		股骨	0.15	股骨	0.23 ± 0.11

[⁶⁸Ga]FAPI-04, 60 min

体重:	25.5	组织		%ID/g	
		%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差
		血液	0.18	血液	0.21 ± 0.05
		心脏	0.10	心脏	0.10 ± 0.00
		肺	0.26	肺	0.25 ± 0.01
		肝	0.22	肝	0.21 ± 0.01
		脾	0.09	脾	0.10 ± 0.01
		胰腺	0.08	胰腺	0.09 ± 0.02
		胃	0.26	胃	0.19 ± 0.10
		小肠	0.12	小肠	0.12 ± 0.00
		大肠	0.14	大肠	0.15 ± 0.01
		脂肪	0.06	脂肪	0.05 ± 0.00
		肌肉	0.09	肌肉	0.09 ± 0.00
		唾液腺	0.16	唾液腺	0.21 ± 0.07
		脑	0.03	脑	0.07 ± 0.05
		肾脏	1.11	肾脏	1.10 ± 0.01
		膀胱	0.53	膀胱	6.08 ± 7.85
		肿瘤	0.57	肿瘤	0.76 ± 0.27
		股骨	0.28	股骨	0.39 ± 0.16

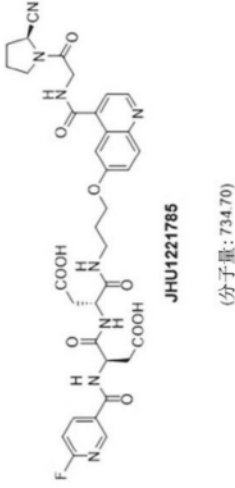
[⁶⁸Ga]FAPI-04 + 阻断剂, 60 min

体重:	22.7	组织		%ID/g	
		%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差
		血液	0.11	血液	0.13 ± 0.03
		心脏	0.13	心脏	0.10 ± 0.03
		肺	0.21	肺	0.20 ± 0.02
		肝	0.20	肝	0.19 ± 0.01
		脾	0.09	脾	0.09 ± 0.01
		胰腺	0.07	胰腺	0.06 ± 0.01
		胃	0.07	胃	0.10 ± 0.03
		小肠	0.07	小肠	0.08 ± 0.01
		大肠	0.09	大肠	0.10 ± 0.01
		脂肪	0.17	脂肪	0.11 ± 0.09
		肌肉	0.06	肌肉	0.07 ± 0.01
		唾液腺	0.11	唾液腺	0.10 ± 0.01
		脑	0.02	脑	0.02 ± 0.00
		肾脏	1.04	肾脏	1.07 ± 0.04
		膀胱	0.35	膀胱	0.38 ± 0.04
		肿瘤	0.48	肿瘤	0.46 ± 0.04
		股骨	0.06	股骨	0.10 ± 0.05

[0808]

生物分布 (¹⁸F]JHU1221785)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 240.5 GBq/μmol; 6500 mCi/ μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmole, 6500倍进入)
- 时间: 示踪剂注射后30 min和60 min (阻断剂与示踪剂同时注射)



¹⁸F]JHU1221785, 30 min

体重:	22.2		22.6		22.6		22.6	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差
血液	5.98	3.90	血液	4.94 ± 1.47	血液	4.94 ± 1.47	血液	4.94 ± 1.47
心脏	2.51	2.01	心脏	2.26 ± 0.35	心脏	2.26 ± 0.35	心脏	2.26 ± 0.35
肺	2.77	2.53	肺	2.65 ± 0.17	肺	2.65 ± 0.17	肺	2.65 ± 0.17
肝	6.56	8.08	肝	7.32 ± 1.08	肝	7.32 ± 1.08	肝	7.32 ± 1.08
脾	1.03	0.97	脾	1.00 ± 0.04	脾	1.00 ± 0.04	脾	1.00 ± 0.04
胰腺	1.92	2.71	胰腺	2.31 ± 0.56	胰腺	2.31 ± 0.56	胰腺	2.31 ± 0.56
胃	0.72	0.92	胃	0.82 ± 0.14	胃	0.82 ± 0.14	胃	0.82 ± 0.14
小肠	2.60	2.38	小肠	2.49 ± 0.16	小肠	2.49 ± 0.16	小肠	2.49 ± 0.16
大肠	0.58	0.86	大肠	0.72 ± 0.20	大肠	0.72 ± 0.20	大肠	0.72 ± 0.20
脂肪	0.21	0.19	脂肪	0.20 ± 0.01	脂肪	0.20 ± 0.01	脂肪	0.20 ± 0.01
肌肉	0.81	1.12	肌肉	0.96 ± 0.22	肌肉	0.96 ± 0.22	肌肉	0.96 ± 0.22
唾液腺	2.81	3.05	唾液腺	2.93 ± 0.17	唾液腺	2.93 ± 0.17	唾液腺	2.93 ± 0.17
脑	0.14	0.15	脑	0.14 ± 0.01	脑	0.14 ± 0.01	脑	0.14 ± 0.01
肾脏	1.60	3.33	肾脏	2.47 ± 1.23	肾脏	2.47 ± 1.23	肾脏	2.47 ± 1.23
膀胱	0.93	4.69	膀胱	2.81 ± 2.66	膀胱	2.81 ± 2.66	膀胱	2.81 ± 2.66
肿瘤	1.14	1.34	肿瘤	1.24 ± 0.14	肿瘤	1.24 ± 0.14	肿瘤	1.24 ± 0.14
股骨	2.78	2.44	股骨	2.61 ± 0.24	股骨	2.61 ± 0.24	股骨	2.61 ± 0.24

¹⁸F]JHU1221785, 60 min

体重:	25.5		24.5		24.5		24.5	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差
血液	2.56	4.57	血液	3.57 ± 1.42	血液	3.57 ± 1.42	血液	3.57 ± 1.42
心脏	1.38	1.73	心脏	1.56 ± 0.25	心脏	1.56 ± 0.25	心脏	1.56 ± 0.25
肺	1.70	2.65	肺	2.18 ± 0.67	肺	2.18 ± 0.67	肺	2.18 ± 0.67
肝	7.41	8.27	肝	7.84 ± 0.61	肝	7.84 ± 0.61	肝	7.84 ± 0.61
脾	0.78	1.09	脾	0.93 ± 0.22	脾	0.93 ± 0.22	脾	0.93 ± 0.22
胰腺	1.96	2.17	胰腺	2.07 ± 0.15	胰腺	2.07 ± 0.15	胰腺	2.07 ± 0.15
胃	0.60	0.81	胃	0.71 ± 0.15	胃	0.71 ± 0.15	胃	0.71 ± 0.15
小肠	1.65	2.01	小肠	1.83 ± 0.26	小肠	1.83 ± 0.26	小肠	1.83 ± 0.26
大肠	0.61	0.78	大肠	0.69 ± 0.12	大肠	0.69 ± 0.12	大肠	0.69 ± 0.12
脂肪	0.22	0.21	脂肪	0.22 ± 0.01	脂肪	0.22 ± 0.01	脂肪	0.22 ± 0.01
肌肉	1.06	0.89	肌肉	0.98 ± 0.12	肌肉	0.98 ± 0.12	肌肉	0.98 ± 0.12
唾液腺	2.17	4.73	唾液腺	3.45 ± 1.80	唾液腺	3.45 ± 1.80	唾液腺	3.45 ± 1.80
脑	0.09	0.12	脑	0.10 ± 0.03	脑	0.10 ± 0.03	脑	0.10 ± 0.03
肾脏	0.79	1.04	肾脏	0.91 ± 0.18	肾脏	0.91 ± 0.18	肾脏	0.91 ± 0.18
膀胱	0.76	0.92	膀胱	0.84 ± 0.12	膀胱	0.84 ± 0.12	膀胱	0.84 ± 0.12
肿瘤	2.99	1.47	肿瘤	2.23 ± 1.07	肿瘤	2.23 ± 1.07	肿瘤	2.23 ± 1.07
股骨	2.06	2.07	股骨	2.07 ± 0.01	股骨	2.07 ± 0.01	股骨	2.07 ± 0.01

¹⁸F]JHU1221785 + 阻断剂, 60 min

体重:	22.7		23.1		23.1		23.1	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差
血液	0.11	9.26	血液	4.68 ± 6.47	血液	4.68 ± 6.47	血液	4.68 ± 6.47
心脏	0.06	0.07	心脏	0.07 ± 0.01	心脏	0.07 ± 0.01	心脏	0.07 ± 0.01
肺	0.13	0.20	肺	0.17 ± 0.05	肺	0.17 ± 0.05	肺	0.17 ± 0.05
肝	9.42	10.36	肝	9.89 ± 0.67	肝	9.89 ± 0.67	肝	9.89 ± 0.67
脾	0.08	0.25	脾	0.16 ± 0.12	脾	0.16 ± 0.12	脾	0.16 ± 0.12
胰腺	0.05	0.22	胰腺	0.13 ± 0.12	胰腺	0.13 ± 0.12	胰腺	0.13 ± 0.12
胃	0.09	0.23	胃	0.16 ± 0.10	胃	0.16 ± 0.10	胃	0.16 ± 0.10
小肠	0.88	6.19	小肠	3.54 ± 3.75	小肠	3.54 ± 3.75	小肠	3.54 ± 3.75
大肠	0.08	0.33	大肠	0.20 ± 0.18	大肠	0.20 ± 0.18	大肠	0.20 ± 0.18
脂肪	0.03	0.21	脂肪	0.12 ± 0.13	脂肪	0.12 ± 0.13	脂肪	0.12 ± 0.13
肌肉	0.04	0.07	肌肉	0.06 ± 0.02	肌肉	0.06 ± 0.02	肌肉	0.06 ± 0.02
唾液腺	0.04	0.06	唾液腺	0.05 ± 0.01	唾液腺	0.05 ± 0.01	唾液腺	0.05 ± 0.01
脑	0.02	0.04	脑	0.03 ± 0.01	脑	0.03 ± 0.01	脑	0.03 ± 0.01
肾脏	0.41	0.51	肾脏	0.46 ± 0.07	肾脏	0.46 ± 0.07	肾脏	0.46 ± 0.07
膀胱	0.23	0.67	膀胱	0.45 ± 0.31	膀胱	0.45 ± 0.31	膀胱	0.45 ± 0.31
肿瘤	0.08	0.11	肿瘤	0.10 ± 0.02	肿瘤	0.10 ± 0.02	肿瘤	0.10 ± 0.02
股骨	1.52	1.50	股骨	1.51 ± 0.01	股骨	1.51 ± 0.01	股骨	1.51 ± 0.01

[0809]

生物分布 (¹⁸F]FAP-FDG)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: GBq/μmol; mCi/μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmole, 进入)
- 时间: 示踪剂注射后60 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

[¹⁸F]JHU1221785, 60 min

体重:	25.5		24.5		组织	%ID/g	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差		平均值	标准偏差
血液	0.21	± 0.03	0.25	± 0.03	血液	0.23	± 0.03
心脏	23.96	± 5.62	16.00	± 5.62	心脏	19.98	± 5.62
肺	2.15	± 0.49	2.85	± 0.49	肺	2.50	± 0.49
肝	0.55	± 0.11	0.70	± 0.11	肝	0.63	± 0.11
脾	1.20	± 0.13	1.38	± 0.13	脾	1.29	± 0.13
胰腺	1.25	± 0.12	1.42	± 0.12	胰腺	1.33	± 0.12
胃	2.04	± 0.96	3.39	± 0.96	胃	2.72	± 0.96
小肠	1.21	± 0.21	0.91	± 0.21	小肠	1.06	± 0.21
大肠	4.03	± 0.20	4.32	± 0.20	大肠	4.17	± 0.20
脂肪	3.29	± 1.53	1.13	± 1.53	脂肪	2.21	± 1.53
肌肉	7.65	± 2.08	4.71	± 2.08	肌肉	6.18	± 2.08
唾液腺	6.70	± 1.97	3.91	± 1.97	唾液腺	5.31	± 1.97
脑	5.31	± 0.61	6.18	± 0.61	脑	5.74	± 0.61
肾脏	1.13	± 0.62	2.01	± 0.62	肾脏	1.57	± 0.62
膀胱	2.55	± 0.04	2.49	± 0.04	膀胱	2.52	± 0.04
肿瘤	4.12	± 1.27	5.91	± 1.27	肿瘤	5.02	± 1.27
股骨	2.28	± 0.28	2.68	± 0.28	股骨	2.48	± 0.28

[¹⁸F]JHU1221785 + 阻断剂, 60 min

体重:	22.2		22.6		组织	%ID/g	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差		平均值	标准偏差
血液	0.20	± 0.03	0.25	± 0.03	血液	0.22	± 0.03
心脏	11.97	± 4.11	17.79	± 4.11	心脏	14.88	± 4.11
肺	2.25	± 0.12	2.08	± 0.12	肺	2.17	± 0.12
肝	0.38	± 0.12	0.55	± 0.12	肝	0.47	± 0.12
脾	0.92	± 0.54	1.68	± 0.54	脾	1.30	± 0.54
胰腺	1.20	± 0.27	0.82	± 0.27	胰腺	1.01	± 0.27
胃	3.50	± 1.05	2.02	± 1.05	胃	2.76	± 1.05
小肠	0.61	± 0.22	0.92	± 0.22	小肠	0.77	± 0.22
大肠	3.51	± 0.20	3.22	± 0.20	大肠	3.37	± 0.20
脂肪	0.63	± 0.26	0.26	± 0.26	脂肪	0.44	± 0.26
肌肉	6.83	± 0.13	6.64	± 0.13	肌肉	6.73	± 0.13
唾液腺	5.34	± 2.23	2.19	± 2.23	唾液腺	3.76	± 2.23
脑	4.18	± 0.34	4.67	± 0.34	脑	4.43	± 0.34
肾脏	0.95	± 0.05	0.87	± 0.05	肾脏	0.91	± 0.05
膀胱	1.45	± 0.91	2.74	± 0.91	膀胱	2.10	± 0.91
肿瘤	3.33	± 0.45	3.97	± 0.45	肿瘤	3.65	± 0.45
股骨	1.33	± 0.24	1.67	± 0.24	股骨	1.50	± 0.24

[0810]

生物分布([¹⁸F] Sri-07-56)

- 注射剂量: 每只小鼠2 μCi (3780mCi/μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)
- 时间: 示踪剂注射后60 min (阻断剂与示踪剂同时注射)

[¹⁸F]Sri-07-56, 60 min

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值	标准偏差	标准偏差		
血液	10.48	9.02 ± 2.06	7.56	9.02 ± 2.06				
心脏	4.72	3.90 ± 1.17	3.07	3.90 ± 1.17				
肺	5.06	4.36 ± 0.99	3.66	4.36 ± 0.99				
肝	2.82	2.54 ± 0.40	2.25	2.54 ± 0.40				
脾	2.19	1.91 ± 0.39	1.64	1.91 ± 0.39				
胰腺	2.39	2.18 ± 0.30	1.96	2.18 ± 0.30				
胃	1.05	0.86 ± 0.26	0.67	0.86 ± 0.26				
小肠	2.06	1.73 ± 0.46	1.40	1.73 ± 0.46				
大肠	0.90	0.93 ± 0.04	0.95	0.93 ± 0.04				
脂肪	0.38	0.89 ± 0.72	1.40	0.89 ± 0.72				
肌肉	0.74	0.90 ± 0.23	1.06	0.90 ± 0.23				
唾液腺	4.40	3.55 ± 1.20	2.70	3.55 ± 1.20				
脑	0.28	0.22 ± 0.09	0.16	0.22 ± 0.09				
肾脏	2.24	2.10 ± 0.20	1.96	2.10 ± 0.20				
膀胱	0.86	0.99 ± 0.18	1.12	0.99 ± 0.18				
肿瘤	1.86	1.78 ± 0.11	1.70	1.78 ± 0.11				
股骨	1.63	1.32 ± 0.44	1.01	1.32 ± 0.44				

[¹⁸F] Sri-07-56 + 阻断剂, 60 min

体重:	21.3		25.4		组织		%ID/g	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值	标准偏差	标准偏差		
血液	0.09	0.08 ± 0.01	0.08	0.08 ± 0.01				
心脏	0.05	0.05 ± 0.00	0.05	0.05 ± 0.00				
肺	0.12	0.17 ± 0.07	0.22	0.17 ± 0.07				
肝	0.08	0.09 ± 0.01	0.10	0.09 ± 0.01				
脾	0.04	0.03 ± 0.01	0.02	0.03 ± 0.01				
胰腺	-0.02	0.04 ± 0.07	0.09	0.04 ± 0.07				
胃	0.10	0.06 ± 0.05	0.03	0.06 ± 0.05				
小肠	-0.19	-0.02 ± 0.24	0.15	-0.02 ± 0.24				
大肠	0.00	0.49 ± 0.70	0.99	0.49 ± 0.70				
脂肪	0.04	-0.01 ± 0.07	-0.05	-0.01 ± 0.07				
肌肉	0.15	0.00 ± 0.21	-0.15	0.00 ± 0.21				
唾液腺	0.17	0.11 ± 0.08	0.05	0.11 ± 0.08				
脑	0.04	0.00 ± 0.06	-0.04	0.00 ± 0.06				
肾脏	0.69	0.71 ± 0.02	0.72	0.71 ± 0.02				
膀胱	0.75	0.62 ± 0.18	0.49	0.62 ± 0.18				
肿瘤	0.35	0.36 ± 0.00	0.36	0.36 ± 0.00				
股骨	0.21	0.18 ± 0.04	0.15	0.18 ± 0.04				

[0811]

生物分布 ([¹⁸F]Sri-07-52)

- 注射剂量: 每只小鼠~100 μCi
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)

时间点	比活性
0.5 h (n=2)	示踪剂基线
1 h (n=2)	示踪剂基线
2 h (n=2)	示踪剂基线
2 h (n=2)	示踪剂+0.25 nmol载体/剂量
2 h (n=2)	示踪剂+0.5 nmol载体/剂量
2 h (n=2)	示踪剂+FAPI阻断剂(1 mg/kg)

[¹⁸F]Sri-07-52, 30 min

体重:	23.5		20.4		组织		%ID/g	
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	9.03	11.04	血液		10.03	± 1.42		
心脏	4.65	4.52	心脏		4.58	± 0.09		
肺	6.53	5.82	肺		6.18	± 0.50		
肝	3.03	3.36	肝		3.20	± 0.23		
脾	2.06	1.99	脾		2.03	± 0.05		
胰腺	6.54	5.18	胰腺		5.86	± 0.96		
胃	1.72	1.71	胃		1.71	± 0.01		
小肠	4.18	4.54	小肠		4.36	± 0.26		
大肠	5.82	1.74	大肠		3.78	± 2.88		
脂肪	0.36	0.64	脂肪		0.50	± 0.20		
肌肉	2.07	2.12	肌肉		2.09	± 0.04		
唾液腺	11.28	16.41	唾液腺		13.84	± 3.63		
脑	0.24	0.19	脑		0.21	± 0.03		
肾脏	2.62	2.80	肾脏		2.71	± 0.13		
膀胱	1.47	2.50	膀胱		1.98	± 0.73		
肿瘤	5.57	4.40	肿瘤		4.99	± 0.83		
股骨	2.15	2.91	股骨		2.53	± 0.54		

[0812]

生物分布 ([¹⁸F]Sri-07-52)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)

[¹⁸F]Sri-07-52, 60 min

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g		
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差	
血液	2.58	± 0.26	2.21	± 0.26	血液	2.39	± 0.26	2.39	± 0.26
心脏	1.36	± 0.04	1.42	± 0.04	心脏	1.39	± 0.04	1.39	± 0.04
肺	1.60	± 0.19	1.32	± 0.19	肺	1.46	± 0.19	1.46	± 0.19
肝	1.11	± 0.05	1.04	± 0.05	肝	1.07	± 0.05	1.07	± 0.05
脾	0.72	± 0.03	0.77	± 0.03	脾	0.74	± 0.03	0.74	± 0.03
胰腺	3.34	± 0.05	3.27	± 0.05	胰腺	3.30	± 0.05	3.30	± 0.05
胃	0.66	± 0.02	0.69	± 0.02	胃	0.68	± 0.02	0.68	± 0.02
小肠	1.56	± 0.00	1.57	± 0.00	小肠	1.57	± 0.00	1.57	± 0.00
大肠	1.11	± 0.07	1.21	± 0.07	大肠	1.16	± 0.07	1.16	± 0.07
脂肪	0.53	± 0.17	0.29	± 0.17	脂肪	0.41	± 0.17	0.41	± 0.17
肌肉	1.43	± 0.03	1.38	± 0.03	肌肉	1.40	± 0.03	1.40	± 0.03
唾液腺	4.35	± 1.10	5.90	± 1.10	唾液腺	5.13	± 1.10	5.13	± 1.10
脑	0.08	± 0.02	0.11	± 0.02	脑	0.09	± 0.02	0.09	± 0.02
肾脏	1.18	± 0.03	1.23	± 0.03	肾脏	1.21	± 0.03	1.21	± 0.03
膀胱	1.90	± 0.21	1.61	± 0.21	膀胱	1.75	± 0.21	1.75	± 0.21
肿瘤	2.44	± 0.24	2.10	± 0.24	肿瘤	2.27	± 0.24	2.27	± 0.24
股骨	1.91	± 0.27	2.29	± 0.27	股骨	2.10	± 0.27	2.10	± 0.27

[¹⁸F]Sri-07-52, 120 min

体重:	23.5		20.4		组织		%ID/g		
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差	
血液	4.70	± 1.05	6.19	± 1.05	血液	5.44	± 1.05	5.44	± 1.05
心脏	3.20	± 0.01	3.21	± 0.01	心脏	3.20	± 0.01	3.20	± 0.01
肺	2.65	± 0.70	3.65	± 0.70	肺	3.15	± 0.70	3.15	± 0.70
肝	2.23	± 0.14	2.43	± 0.14	肝	2.33	± 0.14	2.33	± 0.14
脾	1.54	± 0.04	1.49	± 0.04	脾	1.51	± 0.04	1.51	± 0.04
胰腺	3.00	± 1.38	4.96	± 1.38	胰腺	3.98	± 1.38	3.98	± 1.38
胃	1.00	± 0.16	1.23	± 0.16	胃	1.11	± 0.16	1.11	± 0.16
小肠	2.55	± 0.12	2.72	± 0.12	小肠	2.64	± 0.12	2.64	± 0.12
大肠	0.85	± 0.32	1.30	± 0.32	大肠	1.08	± 0.32	1.08	± 0.32
脂肪	0.74	± 0.25	0.38	± 0.25	脂肪	0.56	± 0.25	0.56	± 0.25
肌肉	1.58	± 0.08	1.47	± 0.08	肌肉	1.53	± 0.08	1.53	± 0.08
唾液腺	6.20	± 1.42	8.21	± 1.42	唾液腺	7.20	± 1.42	7.20	± 1.42
脑	0.32	± 0.13	0.13	± 0.13	脑	0.22	± 0.13	0.22	± 0.13
肾脏	1.66	± 1.49	3.77	± 1.49	肾脏	2.71	± 1.49	2.71	± 1.49
膀胱	0.97	± 0.98	2.35	± 0.98	膀胱	1.66	± 0.98	1.66	± 0.98
肿瘤	1.67	± 0.41	2.25	± 0.41	肿瘤	1.96	± 0.41	1.96	± 0.41
股骨	1.99	± 0.26	2.35	± 0.26	股骨	2.17	± 0.26	2.17	± 0.26

[¹⁸F]Sri-07-52 + 载体, 120 min

体重:	25.5		24.5		组织		%ID/g		
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差	
血液	0.66	± 0.05	0.73	± 0.05	血液	0.70	± 0.05	0.70	± 0.05
心脏	0.33	± 0.01	0.32	± 0.01	心脏	0.32	± 0.01	0.32	± 0.01
肺	0.47	± 0.01	0.49	± 0.01	肺	0.48	± 0.01	0.48	± 0.01
肝	0.42	± 0.01	0.40	± 0.01	肝	0.41	± 0.01	0.41	± 0.01
脾	0.24	± 0.02	0.22	± 0.02	脾	0.23	± 0.02	0.23	± 0.02
胰腺	0.77	± 0.06	0.86	± 0.06	胰腺	0.81	± 0.06	0.81	± 0.06
胃	0.27	± 0.01	0.29	± 0.01	胃	0.28	± 0.01	0.28	± 0.01
小肠	0.43	± 0.22	0.74	± 0.22	小肠	0.58	± 0.22	0.58	± 0.22
大肠	0.26	± 0.23	4.31	± 0.23	大肠	2.28	± 0.23	2.28	± 0.23
脂肪	0.13	± 0.06	0.46	± 0.06	脂肪	0.30	± 0.06	0.30	± 0.06
肌肉	0.59	± 0.06	0.67	± 0.06	肌肉	0.63	± 0.06	0.63	± 0.06
唾液腺	1.82	± 0.03	1.99	± 0.03	唾液腺	1.91	± 0.03	1.91	± 0.03
脑	0.03	± 0.08	0.08	± 0.08	脑	0.06	± 0.08	0.06	± 0.08
肾脏	0.56	± 0.08	0.68	± 0.08	肾脏	0.62	± 0.08	0.62	± 0.08
膀胱	0.84	± 0.03	0.79	± 0.03	膀胱	0.82	± 0.03	0.82	± 0.03
肿瘤	3.72	± 0.22	3.41	± 0.22	肿瘤	3.57	± 0.22	3.57	± 0.22
股骨	1.70	± 0.05	1.76	± 0.05	股骨	1.73	± 0.05	1.73	± 0.05

[0813]

生物分布([¹⁸F]Sri-07-52)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)

[¹⁸F]Sri-07-52 + 阻断剂, 120 min

体重:	23.5	22.2	组织	%ID/g	
	%ID/g	%ID/g		平均值	标准偏差
血液	0.01	0.01	血液	0.01	± 0.00
心脏	0.00	0.00	心脏	0.00	± 0.00
肺	0.01	0.31	肺	0.16	± 0.21
肝	0.02	0.05	肝	0.03	± 0.02
脾	0.01	0.10	脾	0.06	± 0.07
胰腺	0.09	0.10	胰腺	0.09	± 0.01
胃	0.07	0.26	胃	0.17	± 0.13
小肠	0.15	9.58	小肠	4.86	± 6.66
大肠	4.40	0.11	大肠	2.26	± 3.03
脂肪	0.00	0.03	脂肪	0.01	± 0.02
肌肉	0.02	0.02	肌肉	0.02	± 0.00
唾液腺	0.01	0.03	唾液腺	0.02	± 0.01
脑	0.01	0.29	脑	0.15	± 0.20
肾脏	0.14	0.01	肾脏	0.08	± 0.09
膀胱	0.11	1.40	膀胱	0.75	± 0.91
肿瘤	0.17	0.03	肿瘤	0.10	± 0.10
股骨	0.06	0.01		0.03	± 0.04

[0816]

生物分布(¹⁸F]FAPI-74)

- 注射剂量: 每只小鼠2.0μCi (SA: 378.4 mCi/μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)

裸, 60 min

体重:	22		20.9		组织		%ID/g	
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.90	1.09	血液	0.99	± 0.13			
心脏	0.39	0.48	心脏	0.43	± 0.06			
肺	0.72	0.82	肺	0.77	± 0.07			
肝	0.45	0.63	肝	0.54	± 0.13			
脾	0.25	0.33	脾	0.29	± 0.06			
胰腺	0.72	0.62	胰腺	0.67	± 0.07			
胃	0.33	0.40	胃	0.37	± 0.05			
小肠	0.36	0.41	小肠	0.38	± 0.04			
大肠	0.36	0.30	大肠	0.33	± 0.04			
脂肪	0.06	0.21	脂肪	0.13	± 0.11			
肌肉	0.60	1.03	肌肉	0.82	± 0.31			
唾液腺	1.24	1.45	唾液腺	1.35	± 0.15			
脑	0.04	0.06	脑	0.05	± 0.02			
肾脏	1.77	1.90	肾脏	1.83	± 0.09			
膀胱	0.57	1.27	膀胱	0.92	± 0.50			
肿瘤	3.18	4.81	肿瘤	3.99	± 1.15			
股骨	2.01	2.46	股骨	2.24	± 0.31			

NOD/SCID, 60 min

体重:	26.3		24.1		组织		%ID/g	
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.70	0.89	血液	0.80	± 0.13			
心脏	0.33	0.46	心脏	0.39	± 0.09			
肺	0.66	0.74	肺	0.70	± 0.05			
肝	2.04	1.47	肝	1.75	± 0.41			
脾	0.18	0.23	脾	0.20	± 0.04			
胰腺	0.65	1.05	胰腺	0.85	± 0.28			
胃	0.36	0.40	胃	0.38	± 0.03			
小肠	0.49	0.57	小肠	0.53	± 0.06			
大肠	0.37	0.47	大肠	0.42	± 0.07			
脂肪	2.12	0.16	脂肪	1.14	± 1.38			
肌肉	5.95	1.10	肌肉	3.52	± 3.43			
唾液腺	1.17	1.22	唾液腺	1.19	± 0.03			
脑	0.10	0.07	脑	0.08	± 0.03			
肾脏	1.53	1.71	肾脏	1.62	± 0.12			
膀胱	28.51	15.16	膀胱	21.84	± 9.44			
肿瘤	5.47	13.17	肿瘤	9.32	± 5.44			
股骨	1.75	2.05	股骨	1.90	± 0.21			

[0817]

生物分布 (¹⁸F]FAPI-74)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 378.4 mCi/μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)

裸, 60 min + 阻断剂

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g	
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.07	0.04	血液	0.05	± 0.02			
心脏	0.05	0.03	心脏	0.04	± 0.01			
肺	0.17	0.12	肺	0.15	± 0.04			
肝	0.19	0.18	肝	0.19	± 0.01			
脾	0.09	0.04	脾	0.07	± 0.03			
胰腺	0.04	0.02	胰腺	0.03	± 0.01			
胃	0.07	0.04	胃	0.05	± 0.02			
小肠	0.10	0.15	小肠	0.12	± 0.04			
大肠	0.06	0.05	大肠	0.06	± 0.01			
脂肪	0.03	0.02	脂肪	0.03	± 0.00			
肌肉	0.05	0.02	肌肉	0.04	± 0.03			
唾液腺	0.05	0.06	唾液腺	0.05	± 0.01			
脑	0.01	0.02	脑	0.02	± 0.01			
肾脏	1.15	0.74	肾脏	0.94	± 0.29			
膀胱	0.45	0.27	膀胱	0.36	± 0.13			
肿瘤	0.09	0.07	肿瘤	0.08	± 0.02			
股骨	0.52	0.36	股骨	0.44	± 0.11			

NOD/SCID, 60 min + 阻断剂

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g	
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	0.18	0.19	血液	0.19	± 0.01			
心脏	0.11	0.15	心脏	0.13	± 0.03			
肺	0.27	0.49	肺	0.38	± 0.16			
肝	1.74	1.65	肝	1.70	± 0.06			
脾	0.10	0.15	脾	0.13	± 0.04			
胰腺	0.07	0.13	胰腺	0.10	± 0.04			
胃	0.18	0.17	胃	0.17	± 0.01			
小肠	0.48	0.45	小肠	0.47	± 0.02			
大肠	0.18	0.19	大肠	0.18	± 0.00			
脂肪	0.07	0.10	脂肪	0.08	± 0.02			
肌肉	0.07	0.12	肌肉	0.09	± 0.03			
唾液腺	0.12	0.14	唾液腺	0.13	± 0.02			
脑	0.02	0.03	脑	0.02	± 0.01			
肾脏	1.61	1.54	肾脏	1.57	± 0.05			
膀胱	12.70	11.31	膀胱	12.01	± 0.99			
肿瘤	0.21	0.23	肿瘤	0.22	± 0.01			
股骨	0.37	0.43	股骨	0.40	± 0.04			

[0818]

生物分布 (¹⁸F]FAPI-74)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 378.4 mCi/μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)

裸, 120 min

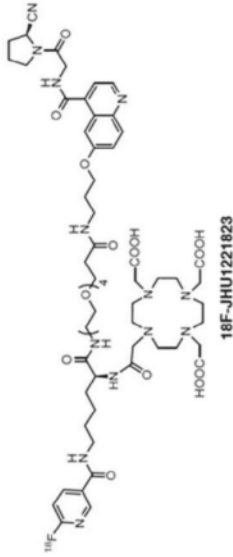
体重:	25.5 %ID/g	24.5 %ID/g	组织	%ID/g	
				平均值	标准偏差
	0.66	0.56	血液	0.61 ±	0.07
	0.34	0.28	心脏	0.31 ±	0.04
	0.49	0.56	肺	0.53 ±	0.05
	0.45	0.42	肝	0.44 ±	0.02
	0.22	0.22	脾	0.22 ±	0.00
	0.53	0.34	胰腺	0.43 ±	0.14
	0.27	0.25	胃	0.26 ±	0.01
	0.35	0.31	小肠	0.33 ±	0.03
	0.34	0.41	大肠	0.37 ±	0.05
	0.13	0.10	脂肪	0.12 ±	0.02
	0.49	0.45	肌肉	0.47 ±	0.03
	1.02	0.78	唾液腺	0.90 ±	0.17
	0.05	0.06	脑	0.06 ±	0.00
	1.50	1.43	肾脏	1.46 ±	0.06
	1.31	1.80	膀胱	1.55 ±	0.35
	2.65	3.51	肿瘤	3.08 ±	0.61
	2.27	2.55	股骨	2.41 ±	0.20

NOD/SCID, 120 min

体重:	25.5 %ID/g	24.5 %ID/g	组织	%ID/g	
				平均值	标准偏差
	0.40	0.47	血液	0.43 ±	0.05
	0.20	0.29	心脏	0.24 ±	0.06
	0.36	0.57	肺	0.47 ±	0.15
	1.11	0.88	肝	1.00 ±	0.16
	0.26	0.36	脾	0.31 ±	0.07
	0.38	0.77	胰腺	0.57 ±	0.27
	0.22	0.35	胃	0.28 ±	0.09
	0.38	0.95	小肠	0.67 ±	0.40
	0.30	0.45	大肠	0.37 ±	0.11
	0.09	0.13	脂肪	0.11 ±	0.04
	0.25	0.35	肌肉	0.30 ±	0.07
	0.74	0.62	唾液腺	0.68 ±	0.08
	0.04	0.04	脑	0.04 ±	0.00
	1.51	1.58	肾脏	1.55 ±	0.05
	3.86		膀胱	3.86 ±	
	3.13		肿瘤	3.13 ±	
	1.59		股骨	1.59 ±	

最后三个样品的伽玛计数器错误

[0819]



生物分布 (¹⁸F]JHU1221823)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μ Ci
- 载体: 0.25 nmol/小鼠、0.1 nmol/小鼠、0.05 nmol/小鼠和0.01 nmol/小鼠
- 注射后60 min

[¹⁸F]JHU1221823 + 0.25 nmole

体重:	20.2		21.8		组织		%ID/g		标准偏差	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值			平均值	标准偏差		
血液	1.76	2.03	血液	1.90 \pm 0.19						
心脏	0.91	0.91	心脏	0.91 \pm 0.00						
肺	1.17	1.57	肺	1.37 \pm 0.29						
肝	0.73	0.77	肝	0.75 \pm 0.03						
脾	0.44	0.48	脾	0.46 \pm 0.03						
胰腺	2.11	1.42	胰腺	1.77 \pm 0.49						
胃	0.61	0.77	胃	0.69 \pm 0.12						
小肠	0.75	1.07	小肠	0.91 \pm 0.23						
大肠	0.62	0.68	大肠	0.65 \pm 0.04						
脂肪	0.65	0.37	脂肪	0.51 \pm 0.19						
肌肉	1.32	1.19	肌肉	1.25 \pm 0.09						
唾液腺	3.78	2.85	唾液腺	3.31 \pm 0.66						
脑	0.08	0.08	脑	0.08 \pm 0.00						
肾脏	1.70	2.15	肾脏	1.92 \pm 0.32						
膀胱	3.04	1.98	膀胱	2.51 \pm 0.75						
肿瘤	3.93	3.11	肿瘤	3.52 \pm 0.57						
股骨	3.97	4.56	股骨	4.26 \pm 0.42						

[¹⁸F] JHU1221823 + 0.1 nmole

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g		标准偏差	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值			平均值	标准偏差		
血液	3.88	4.32	血液	4.10 \pm 0.32						
心脏	1.80	1.87	心脏	1.84 \pm 0.05						
肺	2.31	2.83	肺	2.57 \pm 0.36						
肝	1.01	1.30	肝	1.16 \pm 0.21						
脾	0.91	1.01	脾	0.96 \pm 0.07						
胰腺	4.18	5.17	胰腺	4.67 \pm 0.70						
胃	0.89	1.12	胃	1.00 \pm 0.16						
小肠	1.66	1.63	小肠	1.64 \pm 0.02						
大肠	2.91	1.79	大肠	2.35 \pm 0.79						
脂肪	2.17	1.13	脂肪	1.65 \pm 0.74						
肌肉	1.69	2.25	肌肉	1.97 \pm 0.40						
唾液腺	7.28	9.35	唾液腺	8.31 \pm 1.46						
脑	0.08	0.17	脑	0.12 \pm 0.06						
肾脏	2.03	2.00	肾脏	2.01 \pm 0.03						
膀胱	1.62	1.87	膀胱	1.75 \pm 0.18						
肿瘤	5.43	4.73	肿瘤	5.08 \pm 0.49						
股骨	3.44	4.00	股骨	3.72 \pm 0.40						

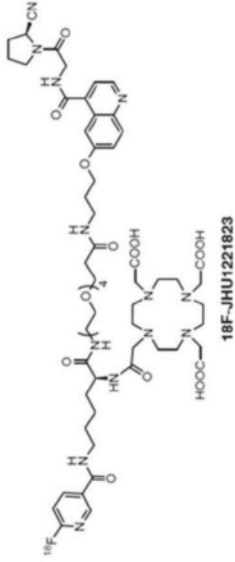
[¹⁸F] JHU1221823 + 0.05 nmole

体重:	25.5		24.5		组织		%ID/g		标准偏差	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值			平均值	标准偏差		
血液	7.42	7.67	血液	7.55 \pm 0.18						
心脏	3.03	3.04	心脏	3.03 \pm 0.01						
肺	4.05	4.16	肺	4.10 \pm 0.08						
肝	1.92	2.34	肝	2.13 \pm 0.30						
脾	1.37	1.62	脾	1.50 \pm 0.18						
胰腺	4.01	6.69	胰腺	5.35 \pm 1.90						
胃	1.07	1.48	胃	1.27 \pm 0.29						
小肠	1.46	2.18	小肠	1.82 \pm 0.51						
大肠	1.48	1.58	大肠	1.53 \pm 0.07						
脂肪	0.94	0.61	脂肪	0.78 \pm 0.24						
肌肉	1.47	2.20	肌肉	1.83 \pm 0.52						
唾液腺	10.22	11.63	唾液腺	10.93 \pm 1.00						
脑	0.20	0.21	脑	0.21 \pm 0.01						
肾脏	2.02	2.55	肾脏	2.29 \pm 0.38						
膀胱	6.14	2.43	膀胱	4.29 \pm 2.63						
肿瘤	2.59	4.26	肿瘤	3.42 \pm 1.18						
股骨	2.83	3.67	股骨	3.25 \pm 0.60						

[0820]

生物分布 (¹⁸F] JHU1221823)

- 注射剂量: 每只小鼠20 μCi (SA: 7200 mCi/μmol)
- 阻断剂: 冷FAPI-04 (10 nmol)
- 载体: 0.5 nmol/小鼠



[¹⁸F] JHU1221823

[¹⁸F] JHU1221823 + 0.01 nmole

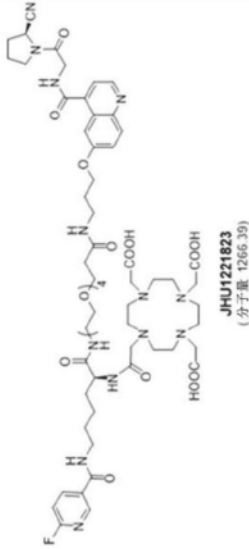
体重:	22.3	21.7	组织	%ID/g	平均值	%ID/g	标准偏差
血液	11.19	11.39	血液	11.29 ± 0.14			
心脏	4.74	4.50	心脏	4.62 ± 0.17			
肺	6.08	6.21	肺	6.15 ± 0.09			
肝	2.78	3.40	肝	3.09 ± 0.44			
脾	1.88	2.13	脾	2.01 ± 0.18			
胰腺	4.01	4.14	胰腺	4.07 ± 0.09			
胃	1.33	1.65	胃	1.49 ± 0.22			
小肠	2.22	2.17	小肠	2.20 ± 0.03			
大肠	1.60	1.63	大肠	1.62 ± 0.02			
脂肪	0.23	0.44	脂肪	0.34 ± 0.15			
肌肉	2.03	1.73	肌肉	1.88 ± 0.21			
唾液腺	7.47	7.48	唾液腺	7.47 ± 0.00			
脑	0.32	0.28	脑	0.30 ± 0.02			
肾脏	2.82	3.11	肾脏	2.96 ± 0.21			
膀胱	1.82	2.18	膀胱	2.00 ± 0.26			
肿瘤	1.88	2.86	肿瘤	2.37 ± 0.70			
股骨	3.05	4.01	股骨	3.53 ± 0.68			

体重:	22.7	23.1	组织	%ID/g	平均值	%ID/g	标准偏差
血液	9.28	9.80	血液	9.54 ± 0.37			
心脏	4.31	4.98	心脏	4.65 ± 0.48			
肺	5.53	5.91	肺	5.72 ± 0.27			
肝	2.68	3.29	肝	2.99 ± 0.43			
脾	1.86	2.43	脾	2.15 ± 0.40			
胰腺	1.62	2.66	胰腺	2.14 ± 0.73			
胃	0.84	1.45	胃	1.14 ± 0.43			
小肠	2.59	3.46	小肠	3.02 ± 0.62			
大肠	1.29	1.69	大肠	1.49 ± 0.29			
脂肪	0.47	1.68	脂肪	1.07 ± 0.86			
肌肉	1.79	1.78	肌肉	1.78 ± 0.01			
唾液腺	7.44	6.43	唾液腺	6.93 ± 0.71			
脑	0.23	0.22	脑	0.22 ± 0.01			
肾脏	2.70	2.77	肾脏	2.73 ± 0.05			
膀胱	6.41	2.64	膀胱	4.53 ± 2.66			
肿瘤	4.35	7.06	肿瘤	5.71 ± 1.92			
股骨	2.55	3.11	股骨	2.83 ± 0.40			

[0821]

生物分布 (¹⁸F]JHU1221823)

- 注射剂量: 每只小鼠5 μCi
- 基线(~5000 mCi/μmol), 载体350(350 mCi/μmol), 载体700(mCi/μmol)
- 时间: 示踪剂注射后60 min
- 在患有U87肿瘤的裸鼠模型和NOD/SCID模型中测试



<裸鼠>

[¹⁸F]JHU1221823, 基线

体重:	23		22.2		组织		%ID/g		标准偏差				
	%ID/g	12.08	10.83	11.46	±	0.88	血液	5.34	±	1.10			
血液	10.83	12.08	11.46	±	0.88	心脏	2.50	±	0.46	心脏	2.18	±	0.46
心脏	5.09	5.98	5.54	±	0.63	肺	3.70	±	0.36	肺	3.20	±	0.36
肺	6.48	7.46	6.97	±	0.69	肝	2.06	±	0.22	肝	1.75	±	0.22
肝	3.56	3.06	3.31	±	0.36	脾	1.45	±	0.23	脾	1.12	±	0.23
脾	2.17	1.96	2.06	±	0.15	胰腺	5.80	±	0.69	胰腺	6.78	±	0.69
胰腺	3.42	3.30	3.36	±	0.09	胃	1.60	±	0.05	胃	1.53	±	0.05
胃	1.14	1.32	1.23	±	0.13	小肠	2.29	±	0.17	小肠	2.54	±	0.17
小肠	2.47	2.93	2.70	±	0.33	大肠	1.92	±	0.22	大肠	1.61	±	0.22
大肠	1.38	1.42	1.40	±	0.03	脂肪	0.54	±	0.50	脂肪	1.24	±	0.50
脂肪	1.10	0.89	0.99	±	0.15	肌肉	2.58	±	0.25	肌肉	2.23	±	0.25
肌肉	1.44	2.06	1.75	±	0.44	唾液腺	10.81	±	0.49	唾液腺	11.50	±	0.49
唾液腺	6.35	7.47	6.91	±	0.79	脑	0.16	±	0.03	脑	0.12	±	0.03
脑	0.22	0.24	0.23	±	0.01	肾脏	2.25	±	0.26	肾脏	1.88	±	0.26
肾脏	2.76	3.06	2.91	±	0.21	膀胱	1.62	±	0.16	膀胱	1.85	±	0.16
膀胱	2.02	2.74	2.38	±	0.51	肿瘤	2.01	±	0.37	肿瘤	2.53	±	0.37
肿瘤	2.14	2.52	2.33	±	0.27	股骨	3.83	±	0.45	股骨	4.47	±	0.45
股骨	1.98	2.84	2.41	±	0.61								

[¹⁸F]JHU1221823, 载体 350

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g		标准偏差			
	%ID/g	4.56	5.34	±	1.10	血液	10.55	±	0.86			
血液	6.11	4.56	5.34	±	1.10	心脏	4.92	±	0.38			
心脏	2.83	2.18	2.50	±	0.46	肺	6.05	±	0.69			
肺	3.70	3.20	3.45	±	0.36	肝	2.76	±	0.06			
肝	2.06	1.75	1.90	±	0.22	脾	1.75	±	0.03			
脾	1.45	1.12	1.29	±	0.23	胰腺	3.40	±	0.73			
胰腺	5.80	6.78	6.29	±	0.69	胃	1.18	±	0.28			
胃	1.60	1.53	1.56	±	0.05	小肠	2.37	±	0.28			
小肠	2.29	2.54	2.42	±	0.17	大肠	1.45	±	0.24			
大肠	1.92	1.61	1.76	±	0.22	脂肪	0.41	±	0.10			
脂肪	0.54	1.24	0.89	±	0.50	肌肉	2.06	±	0.01			
肌肉	2.58	2.23	2.41	±	0.25	唾液腺	9.08	±	1.34			
唾液腺	10.81	11.50	11.15	±	0.49	脑	0.21	±	0.02			
脑	0.16	0.12	0.14	±	0.03	肾脏	2.54	±	0.02			
肾脏	2.25	1.88	2.07	±	0.26	膀胱	2.15	±	0.11			
膀胱	1.62	1.85	1.73	±	0.16	肿瘤	1.81	±	0.29			
肿瘤	2.01	2.53	2.27	±	0.37	股骨	2.93	±	0.17			
股骨	3.83	4.47	4.15	±	0.45							

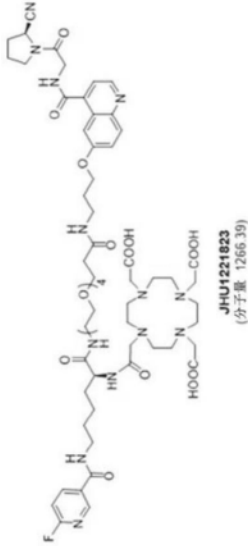
[¹⁸F]JHU1221823, 载体 700

体重:	25.5		24.5		组织		%ID/g		标准偏差		
	%ID/g	9.33	9.94	±	0.86	血液	10.55	±	0.86		
血液	10.55	9.33	9.94	±	0.86	心脏	4.92	±	0.38		
心脏	4.92	4.38	4.65	±	0.38	肺	6.05	±	0.69		
肺	6.05	5.08	5.57	±	0.69	肝	2.76	±	0.06		
肝	2.76	2.85	2.81	±	0.06	脾	1.75	±	0.03		
脾	1.75	1.70	1.72	±	0.03	胰腺	3.40	±	0.73		
胰腺	3.40	4.43	3.91	±	0.73	胃	1.18	±	0.28		
胃	1.18	1.57	1.37	±	0.28	小肠	2.37	±	0.28		
小肠	2.37	1.98	2.18	±	0.28	大肠	1.45	±	0.24		
大肠	1.45	1.79	1.62	±	0.24	脂肪	0.41	±	0.10		
脂肪	0.41	0.56	0.49	±	0.10	肌肉	2.06	±	0.01		
肌肉	2.06	2.07	2.07	±	0.01	唾液腺	9.08	±	1.34		
唾液腺	9.08	7.18	8.13	±	1.34	脑	0.21	±	0.02		
脑	0.21	0.19	0.20	±	0.02	肾脏	2.54	±	0.02		
肾脏	2.54	2.52	2.53	±	0.02	膀胱	2.15	±	0.11		
膀胱	2.15	2.30	2.23	±	0.11	肿瘤	1.81	±	0.29		
肿瘤	1.81	2.22	2.01	±	0.29	股骨	2.93	±	0.17		
股骨	2.93	3.18	3.06	±	0.17						

[0822]

生物分布([¹⁸F]JHU1221823)

- 注射剂量: 每只小鼠5 μCi
- 基线(~5000 mCi/μmol), 载体350(350 mCi/μmol), 载体700(mCi/μmol)
- 时间: 示踪剂注射后60 min
- 在患有U87肿瘤的裸鼠模型和NOD/SCID模型中测试



<NOD/SCID>

[¹⁸F]JHU1221823, 基线

体重:	22.4		20.1		组织		%ID/g	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	11.98	10.01	10.99	± 1.40				
心脏	7.41	6.48	6.95	± 0.66				
肺	7.27	6.79	7.03	± 0.34				
肝	4.04	4.72	4.38	± 0.48				
脾	2.33	1.99	2.16	± 0.24				
胰腺	6.82	9.52	8.17	± 1.91				
胃	1.66	1.97	1.81	± 0.22				
小肠	3.79	3.54	3.66	± 0.17				
大肠	1.66	2.70	2.18	± 0.73				
脂肪	0.53	0.71	0.62	± 0.12				
肌肉	1.14	2.13	1.64	± 0.69				
唾液腺	11.69	12.09	11.89	± 0.28				
脑	0.23	0.21	0.22	± 0.01				
肾脏	3.14	3.67	3.41	± 0.37				
膀胱	3.22	10.62	6.92	± 5.24				
肿瘤	1.17	5.00	3.08	± 2.71				
股骨	1.95	2.78	2.37	± 0.59				

[¹⁸F]JHU1221823, 载体 350

体重:	20		组织		%ID/g	
	%ID/g	标准偏差	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	3.99	4.29	4.14	± 0.21		
心脏	2.25	2.02	2.14	± 0.16		
肺	2.51	2.98	2.74	± 0.33		
肝	1.71	1.81	1.76	± 0.07		
脾	1.60	1.01	1.30	± 0.42		
胰腺	10.66	9.69	10.18	± 0.69		
胃	1.47	1.47	1.47	± 0.00		
小肠	2.66	1.91	2.29	± 0.53		
大肠	2.18	1.97	2.08	± 0.15		
脂肪	0.89	0.82	0.85	± 0.05		
肌肉	2.02	2.04	2.03	± 0.01		
唾液腺	9.63	9.35	9.49	± 0.20		
脑	0.10	0.09	0.09	± 0.01		
肾脏	2.00	2.27	2.13	± 0.19		
膀胱	2.09	6.57	4.33	± 3.17		
肿瘤	8.22	9.06	8.64	± 0.59		
股骨	3.67	3.18	3.43	± 0.34		

[¹⁸F]JHU1221823, 载体 700

体重:	21.6		25.8		组织		%ID/g	
	%ID/g	标准偏差	%ID/g	标准偏差	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
血液	5.82				血液		5.82	±
心脏	3.48				心脏		3.48	±
肺	3.66				肺		3.66	±
肝	2.36				肝		2.36	±
脾	1.46				脾		1.46	±
胰腺	13.03				胰腺		13.03	±
胃	1.64				胃		1.64	±
小肠	3.48				小肠		3.48	±
大肠	2.26				大肠		2.26	±
脂肪	0.90				脂肪		0.90	±
肌肉	1.99				肌肉		1.99	±
唾液腺	11.31				唾液腺		11.31	±
脑	0.16				脑		0.16	±
肾脏	2.45				肾脏		2.45	±
膀胱	8.20				膀胱		8.20	±
肿瘤	7.79				肿瘤		7.79	±
股骨	2.41				股骨		2.41	±

[0823]

生物分布([¹⁸F]Sri-08-51)

- 注射剂量：每只小鼠25 μCi (SA: 1966 mCi/μmol)
- 用冷钢螯合
- 阻断剂：冷FAPI-04 (10 nmol)
- 在注射后1小时在患有U87的裸鼠模型和NOD/SCID模型两者中测试

裸鼠模型

[¹⁸F]Sri-08-51 + 阻断剂, 60 min

体重:	24.9		26		组织		%ID/g	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值	标准偏差	标准偏差		
血液	0.10	0.10	0.10	0.10	± 0.00	± 0.00		
心脏	0.05	0.05	0.05	0.05	± 0.00	± 0.00		
肺	0.21	0.22	0.21	0.21	± 0.00	± 0.00		
肝	1.88	2.01	1.95	1.95	± 0.10	± 0.10		
脾	0.08	0.08	0.08	0.08	± 0.00	± 0.00		
胰腺	0.05	0.05	0.05	0.05	± 0.00	± 0.00		
胃	0.08	0.15	0.11	0.11	± 0.05	± 0.05		
小肠	3.50	2.97	3.24	3.24	± 0.38	± 0.38		
大肠	0.08	0.11	0.09	0.09	± 0.02	± 0.02		
脂肪	0.03	0.01	0.02	0.02	± 0.01	± 0.01		
肌肉	0.07	0.04	0.05	0.05	± 0.02	± 0.02		
唾液腺	0.07	0.08	0.08	0.08	± 0.00	± 0.00		
脑	0.01	0.01	0.01	0.01	± 0.00	± 0.00		
肾脏	1.19	1.05	1.12	1.12	± 0.10	± 0.10		
膀胱	0.22	0.74	0.48	0.48	± 0.37	± 0.37		
肿瘤	0.17	0.18	0.18	0.18	± 0.01	± 0.01		
股骨	0.12	0.12	0.12	0.12	± 0.00	± 0.00		

[¹⁸F]Sri-08-51, 60 min

体重:	22.7		23.1		组织		%ID/g	
	%ID/g	平均值	%ID/g	平均值	标准偏差	标准偏差		
血液	3.06	3.20	3.13	3.13	± 0.10	± 0.10		
心脏	1.35	1.52	1.43	1.43	± 0.12	± 0.12		
肺	2.03	2.25	2.14	2.14	± 0.16	± 0.16		
肝	1.81	1.93	1.87	1.87	± 0.09	± 0.09		
脾	0.90	1.02	0.96	0.96	± 0.08	± 0.08		
胰腺	3.94	3.77	3.85	3.85	± 0.12	± 0.12		
胃	1.06	1.16	1.11	1.11	± 0.07	± 0.07		
小肠	1.93	1.63	1.78	1.78	± 0.21	± 0.21		
大肠	1.20	1.30	1.25	1.25	± 0.08	± 0.08		
脂肪	0.52	0.77	0.64	0.64	± 0.18	± 0.18		
肌肉	1.86	1.93	1.90	1.90	± 0.05	± 0.05		
唾液腺	7.74	8.71	8.22	8.22	± 0.69	± 0.69		
脑	0.09	0.08	0.09	0.09	± 0.01	± 0.01		
肾脏	1.69	1.72	1.70	1.70	± 0.02	± 0.02		
膀胱	1.18	2.99	2.09	2.09	± 1.28	± 1.28		
肿瘤	10.87	13.08	11.97	11.97	± 1.56	± 1.56		
股骨	4.44	3.86	4.15	4.15	± 0.41	± 0.41		

[0824]

生物分布([¹⁸F]Sri-08-51)

- 注射剂量：每只小鼠25 μCi (SA: 1966 mCi/μmol)
- 用冷钢整合
- 阻断剂：冷FAPI-04 (10 nmol)
- 在注射后1小时在患有U87的裸鼠模型和NOD/SCID模型两者中测试

NOD/SCID模型

[¹⁸F]Sri-08-51 + 阻断剂, 60 min

体重:	25.5	24.5	组织	%ID/g	
				平均值	标准偏差
	0.22	0.40	血液	0.31 ±	0.13
	0.11	0.25	心脏	0.18 ±	0.10
	0.32	0.61	肺	0.47 ±	0.21
	4.02	8.14	肝	6.08 ±	2.91
	0.14	0.32	脾	0.23 ±	0.13
	0.08	0.17	胰腺	0.13 ±	0.07
	0.25	0.45	胃	0.35 ±	0.15
	0.94	2.12	小肠	1.53 ±	0.84
	0.19	0.35	大肠	0.27 ±	0.11
	0.06	0.06	脂肪	0.06 ±	0.00
	0.07	0.49	肌肉	0.28 ±	0.30
	0.45	0.26	唾液腺	0.35 ±	0.14
	0.02	1.02	脑	0.52 ±	0.70
	1.42	1.40	肾脏	1.41 ±	0.01
	13.35	61.94	膀胱	37.64 ±	34.36
	1.34	0.91	肿瘤	1.13 ±	0.30
	0.88	0.88	股骨	0.88 ±	0.00

[¹⁸F]Sri-08-51, 60 min

体重:	21	21.4	组织	%ID/g	
				平均值	标准偏差
	4.18	5.83	血液	5.01 ±	1.17
	1.74	2.39	心脏	2.07 ±	0.45
	2.77	2.76	肺	2.77 ±	0.00
	3.23	4.21	肝	3.72 ±	0.69
	1.27	1.71	脾	1.49 ±	0.31
	3.99	4.82	胰腺	4.40 ±	0.59
	1.65	1.75	胃	1.70 ±	0.06
	2.09	2.09	小肠	2.09 ±	0.00
	1.91	1.87	大肠	1.89 ±	0.03
	2.81	0.45	脂肪	1.63 ±	1.67
	2.84	2.83	肌肉	2.84 ±	0.01
	12.48	14.32	唾液腺	13.40 ±	1.30
	0.26	0.25	脑	0.25 ±	0.01
	2.10	2.19	肾脏	2.15 ±	0.07
	44.77	23.08	膀胱	33.92 ±	15.34
	16.64	15.98	肿瘤	16.31 ±	0.46
	4.83	5.16	股骨	5.00 ±	0.23

[0825] 参考文献

[0826] 在本说明书中提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献指示本发明公开的主题所属领域的技术人员的水平。所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利申请、专利和其他参考文献被具体地且单独地指示通过引用并入。应当理解,尽管许多专利申请、专利和其他参考文献在本文中被提

及,但这样的参考文献不构成对任何这些文件形成本领域公知常识的一部分的承认。在本说明书和任何并入的参考文献之间有冲突的情况下,应当以本说明书(包括其任何修改,该修改可能基于并入的参考文献)为准。本文使用术语的标准的领域公认的含义,除非另外指示。本文使用多种术语的标准缩写。

[0827] Allinen M,Beroukhi R,Cai L,Brennan C,Lahti-Domenici J,Huang H,Porter D,Hu M,Chin L,Richardson A,Schnitt S,Sellers WR,Polyak K.Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer.Cancer Cell.2004 Jul;6(1):17-32.

[0828] Bae S,Park CW,Son HK,Ju HK,Paik D,Jeon CJ,Koh GY,Kim J,Kim H.Fibroblast activation protein alpha identifies mesenchymal stromal cells from human bone marrow.Br J Haematol.2008 Sep;142(5):827-30.

[0829] Bandari RP,Carmack TL,Malhotra A,Watkinson L,Ferguson Cantrell EA,Lewis MR,et al.Development of heterobivalent theranostic probes having high affinity/selectivity for the GRPR/PSMA.Journal of Medicinal Chemistry.2021;64:2151-66.

[0830] Banerjee et al.,Preclinical Evaluation of ²⁰³/²¹²Pb-Labeled Low-Molecular-Weight Compounds for Targeted Radiopharmaceutical Therapy of Prostate Cancer,J.Nucl.Med.,61(1),80-88(2020).

[0831] Banerjee SR,Kumar V,Lisok A,Chen J,Minn I,Brummet M,et al.¹⁷⁷Lu-labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy.Eur J Nucl Med Mol Imaging.2019;46:2545-57.

[0832] Banerjee SR,Pullambhatla M,Byun Y,Nimmagadda S,Foss CA,Green G,et al.Sequential SPECT and Optical Imaging of Experimental Models of Prostate Cancer with a Dual Modality Inhibitor of the Prostate-Specific Membrane Antigen.Angewandte Chemie International Edition.2011;50:9167-70.

[0833] Bejarano L,Jordão MJC,Joyce JA.Therapeutic targeting of the tumor microenvironment.Cancer Discovery.2021;11:933-59.

[0834] Brennen WN,Isaacs JT,Denmeade SR.Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy.Molecular Cancer Therapeutics.2012;11:257-66.

[0835] Busek P,Balaziová E,Matrasová I,Hilser M,Tomas R,Syrucék M,et al.Fibroblast activation protein alpha is expressed by transformed and stromal cells and is associated with mesenchymal features in glioblastoma.Tumor Biology.2016;37:13961-71.

[0836] Chang SS,Reuter VE,Heston WDW,Bander NH,Grauer LS,Gaudin PB.Five different anti-prostate-specific membrane antigen(PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature.Cancer Res.1999;59:3192.

[0837] Chen ZY,Wang YX,Lin Y,Zhang JS,Yang F,Zhou QL,Liao YY.Advance of

molecular imaging technology and targeted imaging agent in imaging and therapy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:819324.PMCID:PMC3943245.

[0838] Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 1973;22:3099-108.

[0839] Cho et al., Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2012;53:1883-1891.

[0840] Cho, SY, et al., Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2012;53:1883-1891.

[0841] Coenen HH, Elsinga PH, Iwata R, Kilbourn MR, Pillai MR, Rajan MG, Wagner HN Jr, Zaknun JJ. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nuclear medicine and biology.* 2010;37:727-740.

[0842] Cohen A, Larson SM, Old LJ, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol.* 1994 Jun;12(6):1193-203.

[0843] Cohen SJ, Alpaugh RK, Palazzo I, Meropol NJ, Rogatko A, Xu Z, et al. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2008;37:154-8.

[0844] Conway RE, Joiner K, Patterson A, Bourgeois D, Rampp R, Hannah BC, et al. Prostate specific membrane antigen produces pro-angiogenic laminin peptides downstream of matrix metalloprotease-2. *Angiogenesis.* 2013;16:847-60.

[0845] Delgado-Bellido D, Serrano-Saenz S, Fernández-Cortés M, Oliver FJ. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Molecular Cancer.* 2017;16:65.

[0846] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka K. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *The Prostate.* 2014;74:659-68.

[0847] Edosada CY, Quan C, Tran T, Pham V, Wiesmann C, Fairbrother W, Wolf BB. Peptide substrate profiling defines fibroblast activation protein as an endopeptidase of strict Gly(2)-Pro(1)-cleaving specificity. *FEBS Lett.* 2006 Mar 6;580(6):1581-6.

[0848] Errarte P, Guarch R, Pulido R, Blanco L, Nunes-Xavier CE, Beitia M, et al. The Expression of Fibroblast Activation Protein in Clear Cell Renal Cell

Carcinomas Is Associated with Synchronous Lymph Node Metastases. *PLoS one*.2016;11:e0169105.

[0849] Fischer E,Chaitanya K,Wuest T,et al.Radioimmunotherapy of fibroblast activation protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies. *Clin Cancer Res*.2012;18:6208-6218.

[0850] Fitzgerald AA,Weiner LM.The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer and Metastasis Reviews*.2020;39:783-803.

[0851] Franco OE,Shaw AK,Strand DW,Hayward SW.Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol*.2010 Feb;21(1):33-9.

[0852] Garin-Chesa P,Old LJ,Rettig WJ.Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*.1990 Sep;87(18):7235-9.PMCID:PMC54718.

[0853] He M,Henderson M,Muth S,Murphy A,Zheng L.Preclinical mouse models for immunotherapeutic and non-immunotherapeutic drug development for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of Pancreatic Cancer*.2020;3.

[0854] Herrmann K,Schwaiger M,Lewis JS,Solomon SB,McNeil BJ,Baumann M,et al.Radiotheranostics:a roadmap for future development. *The Lancet Oncology*.2020;21:e146-e56.

[0855] Hintz HM,Gallant JP,Vander Griend DJ,Coleman IM,Nelson PS,LeBeau AM.Imaging fibroblast activation protein alpha improves diagnosis of metastatic prostate cancer with positron emission tomography. *Clinical Cancer Research*.2020;26:4882-91.

[0856] Hofman MS,Emmett L,Sandhu S,Iravani A,Joshua AM,Goh JC,et al.[¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer(TheraP):a randomised,open-label,phase 2 trial. *The Lancet*.2021;397:797-804.

[0857] Hofman MS,Lawrentschuk N,Francis RJ,Tang C,Vela I,Thomas P,et al.Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative intent surgery or radiotherapy(proPSMA):a prospective,randomised,multicentre study. *The Lancet*.2020;395:1208-16.

[0858] Huang,X.;Bennett,M.;Thorpe,P.E. *Prostate* 2004,61,1.

[0859] Imlimthan S,Moon ES,Rathke H,Afshar-Oromieh A,Rösch F,Rominger A,et al.New frontiers in cancer imaging and therapy based on radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors:A rational review and current progress. *Pharmaceuticals*.2021;14:1023.

[0860] International PCT Patent Application No.WO2010/108125 A2 for PSMA-Targeting Compounds and Uses Thereof,to Pomper et al.,published Sept.23,2010.

[0861] International PCT Patent Application No.WO2018232280 for PSMA Targeted Fluorescent Agents for Image Guided Surgery,to Pomper et al.,

published Dec.20,2018.

[0862] International PCT Patent Application No.WO2019/154886 for FAP Inhibitor,to Haberkorn et al.,published August 15,2019.

[0863] International PCT Patent Publication No.WO 2013/107820 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al.,published July 25,2013.

[0864] Isik EG,Has-Simsek D,Sanli O,Sanli Y,Kuyumcu S.Fibroblast activation protein-targeted pet imaging of metastatic castration-resistant prostate cancer compared with 68Ga-PSMA and 18F-FDG PET/CT.Clinical Nuclear Medicine.2021.

[0865] Jambunathan K,Watson D S,Endsley A N,Kodukula K,Galande A K, Comparative analysis of the substrate preferences of two Post-proline cleaving endopeptidases,prolyl Oligopeptidase and fibroblast activation protein α ,FEBS Lett.2012;586(16):2507-2512,

[0866] Jansen K,Heirbaut L,Cheng JD,Joossens J,Ryabtsova O,Cos P,Maes L, Lambeir AM,De Meester I,Augustyns K,Van der Veken P.Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold.ACS Med Chem Lett.2013 Mar 18;4(5):491-6.

[0867] Jansen K,Heirbaut L,Verkerk R,Cheng JD,Joossens J,Cos P,et al.Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-Quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine Inhibitors of Fibroblast Activation Protein(FAP).Journal of Medicinal Chemistry.2014;57:3053-74.

[0868] Juillerat-Jeanneret L,Tafelmeyer P,Golshayan D,Fibroblast activation protein- α in fibrogenic disorders and cancer:more than a prolyl-specific peptidase?Expert Opin.Ther.Targets 2017,21:977-991.

[0869] Kalluri R.The biology and function of fibroblasts in cancer.Nature Reviews Cancer.2016;16:582-98.

[0870] Keane FM,Yao T-W,Seelk S,Gall MG,Chowdhury S,Poplawski SE,et al.Quantitation of fibroblast activation protein(FAP)-specific protease activity in mouse,baboon and human fluids and organs.FEBS Open Bio.2014;4:43-54.

[0871] Kelly T.Fibroblast activation protein- α and dipeptidyl peptidase IV(CD26):cell-surface proteases that activate cell signaling and are potential targets for cancer therapy.Drug Resist Updat.2005 Feb-Apr;8(1-2):51-8.

[0872] Kesch C,Yirga L,Dendl K,Handke A,Darr C,Krafft U,et al.High fibroblast-activation-protein expression in castration-resistant prostate cancer supports the use of FAPI-molecular theranostics.European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.2021;49:385-9.

[0873] Kessel K,Seifert R,Weckesser M,Boegemann M,Huss S,Kratochwil C,et

al. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging. *Annals of Nuclear Medicine*. 2021.

[0874] Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, Roberts EW, Magiera L, Jones JO, Gopinathan A, Tuveson DA, Fearon DT. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science*. 2010 Nov 5; 330(6005): 827-30.

[0875] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019; 60: 801-5.

[0876] Krishnaraju VS, Kumar R, Mittal BR, Sharma V, Singh H, Nada R, et al. Differentiating benign and malignant pancreatic masses: ^{68}Ga PSMA PET/CT as a new diagnostic avenue. *European Radiology*. 2021; 31: 2199-208.

[0877] Laverman P, van der Geest T, Terry SY, Gerrits D, Walgreen B, Helsen MM, Nayak TK, Freimoser-Grundschober A, Waldhauer I, Hosse RJ, Moessner E, Umana P, Klein C, Oyen WJ, Koenders MI, Boerman OC. Immuno-PET and Immuno-SPECT of Rheumatoid Arthritis with Radiolabeled Anti-Fibroblast Activation Protein Antibody Correlates with Severity of Arthritis. *J Nucl Med*. 2015 May; 56(5): 778-83.

[0878] Ling X, Cutler CS, Anderson CJ. The radiopharmaceutical chemistry of the radioisotopes of copper. In: Lewis JS, Windhorst AD, Zeglis BM, editors. *Radiopharmaceutical Chemistry*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 335-58.

[0879] Liu, H.; Moy, P.; Kim, S.; Xia, Y.; Rajasekaran, A.; Navarro, V.; Knudsen, B.; Bander, N.H. *Cancer Res*. 1997, 57, 3629.

[0880] Lo PC, Chen J, Stefflova K, Warren MS, Navab R, Bandarchi B, Mullins S, Tsao M, Cheng JD, Zheng G. Photodynamic molecular beacon triggered by fibroblast activation protein on cancer-associated fibroblasts for diagnosis and treatment of epithelial cancers. *J Med Chem*. 2009 Jan 22; 52(2): 358-68.

[0881] Loktev A, Lindner T, Burger E-M, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019; 60: 1421-9.

[0882] López JI, Errarte P, Erramuzpe A, Guarch R, Cortes JM, Angulo JC, et al. Fibroblast activation protein predicts prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Human Pathology*. 2016; 54: 100-5.

[0883] Luo H, Hernandez R, Hong H, Graves SA, Yang Y, England CG, et al. Noninvasive brain cancer imaging with a bispecific antibody fragment, generated via click chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112: 12806-11.

- [0884] Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Acylated Gly-(2-cyano) pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP) -selectivity. *Bioorg Med Chem Lett* 2012 May 15;22(10):3412-7.
- [0885] Meyer AR, Carducci MA, Denmeade SR, Markowski MC, Pomper MG, Pierorazio PM, et al. Improved identification of patients with oligometastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted 18F-DCFPyL PET/CT. *Annals of Nuclear Medicine*. 2019;33:617-23.
- [0886] Mona CE, Benz MR, Hikmat F, Grogan TR, Lückerrath K, Razmaria A, et al. Correlation of 68Ga-FAPi-46 PET biodistribution with FAP expression by immunohistochemistry in patients with solid cancers: a prospective translational exploratory study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021: jnumed.121.262426.
- [0887] Nimmagadda S, Pullambhatla M, Chen Y, Parsana P, Lisok A, Chatterjee S, et al. Low-level endogenous PSMA expression in nonprostatic tumor xenografts is sufficient for in vivo tumor targeting and imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59:486-93.
- [0888] Olszewski RT, Bukhari N, Zhou J, Kozikowski AP, Wroblewski JT, Shamimi-Noori S, et al. NAAG peptidase inhibition reduces locomotor activity and some stereotypes in the PCP model of schizophrenia via group II mGluR. *Journal of Neurochemistry*. 2004;89:876-85.
- [0889] Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer. *European Urology*. 2019;76:469-78.
- [0890] Pereira BA, Vennin C, Papanicolaou M, Chambers CR, Herrmann D, Morton JP, et al. CAF Subpopulations: A New Reservoir of Stromal Targets in Pancreatic Cancer. *Trends in Cancer*. 2019;5:724-41.
- [0891] Poels TT, Vuijk FA, de Geus-Oei L-F, Vahrmeijer AL, Oprea-Lager DE, Swijnenburg RJ. Molecular Targeted Positron Emission Tomography Imaging and Radionuclide Therapy of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers*. 2021;13:6164.
- [0892] Poplawski SE, Lai JH, Li Y, Jin Z, Liu Y, Wu W, Wu Y, Zhou Y, Sudmeier JL, Sanford DG, Bachovchin WW. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J Med Chem*. 2013 May 9;56(9):3467-77.
- [0893] Puré E, Blomberg R. Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene*. 2018;37:4343-57.
- [0894] Reilly RM, Lam K, Chan C, Levine M. Advancing Novel Molecular Imaging Agents from Preclinical Studies to First-in-Humans Phase I Clinical Trials in

Academia-A Roadmap for Overcoming Perceived Barriers. *Bioconjugate chemistry*. 2015;26:625-632.

[0895] Rettig WJ, Garin-Chesa P, Healey JH, Su SL, Ozer HL, Schwab M, Albino AP, Old LJ. Regulation and heteromeric structure of the fibroblast activation protein in normal and transformed cells of mesenchymal and neuroectodermal origin *Cancer Res*. 1993 Jul 15;53(14):3327-35.

[0896] Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1116-27.

[0897] Röhrich M, Loktev A, Wefers AK, Altmann A, Paech D, Adeberg S, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46:2569-80.

[0898] Roy et al., Design and validation of fibroblast activation protein alpha targeted imaging and therapeutic agents, *Theranostics* 2020, 10(13), 5778-5789.

[0899] Ryabtsova O, Jansen K, Van Goethem S, Joossens J, Cheng JD, Lambeir AM, De Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Acylated Gly-(2-cyano)pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP)-selectivity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012 May 15;22(10):3412-7.

[0900] Sanford DG, Bachovchin WW. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J Med Chem*. 2013 May 9;56(9):3467-77.

[0901] Scanlan MJ, Raj BK, Calvo B, Garin-Chesa P, Sanz-Moncasi MP, Healey JH, Old LJ, Rettig WJ. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 7;91(12):5657-61.

[0902] Schuelke, N.; Varlamova, O. A.; Donovan, G. P.; Ma, D.; Gardner, J. P.; Morrissey, D. M.; Arrigale, R. R.; Zhan, C.; Chodera, A. J.; Surowitz, K. G.; Maddon, P. J.; Heston, W. D. W.; Olson, W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003, 100, 12590.

[0903] Scott AM, Wiseman G, Welt S, Adjei A, Lee FT, Hopkins W, Divgi CR, Hanson LH, Mitchell P, Gansen DN, Larson SM, Ingle JN, Hoffman EW, Tanswell P, Ritter G, Cohen LS, Bette P, Arvay L, Amelsberg A, Vlock D, Rettig WJ, Old LJ. A Phase I dose-escalation study of sibrotuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer. *Clin Cancer Res*. 2003 May;9(5):1639-47.

[0904] Shallal HM, Minn I, Banerjee SR, Lisok A, Mease RC, Pomper

MG.Heterobivalent agents targeting PSMA and integrin- α v β 3.Bioconjugate Chemistry.2014;25:393-405.

[0905] Sheridan C.Amgen's bispecific antibody puffs across finish line.Nature Biotechnology.2015;33:219-21.

[0906] Silver DA,Pellicer I,Fair WR,Heston WD,Cordon-Cardo C.Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues.Clinical Cancer Research.1997;3:81-5.

[0907] Siva S,Udovicich C,Tran B,Zargar H,Murphy DG,Hofman MS.Expanding the role of small-molecule PSMA ligands beyond PET staging of prostate cancer.Nature Reviews Urology.2020;17:107-18.

[0908] Slania SL,Das D,Lisok A,Du Y,Jiang Z,Mease RC,et al.Imaging of Fibroblast Activation Protein in Cancer Xenografts Using Novel (4-Quinolinyloxy)-glycyl-2-cyanopyrrolidine-Based Small Molecules.Journal of Medicinal Chemistry.2021;64:4059-70.

[0909] Solano-Iturri JD,Beitia M,Errarte P,Calvete-Candenas J,Etchezarraga MC,Loizate A,et al.Altered expression of fibroblast activation protein- α ; (FAP) in colorectal adenocarcinoma sequence and in lymph node and liver metastases.Aging.2020a;12:10337-58.

[0910] Solano-Iturri JD,Errarte P,Etchezarraga MC,Echevarria E,Angulo J,López JI,et al.Altered tissue and plasma levels of fibroblast activation protein- α (FAP) in renal tumours.Cancers.2020b;12:3393.

[0911] Spatz S,Tolkach Y,Jung K,Stephan C,Busch J,Ralla B,et al.Comprehensive evaluation of prostate specific membrane antigen expression in the vasculature of renal tumors:Implications for imaging studies and prognostic role.Journal of Urology.2018;199:370-7.

[0912] Stock K,Steinestel K,Wiesch R,Mikesch J-H,Hansmeier A,Trautmann M,et al.Neovascular Prostate-Specific Membrane Antigen Expression Is Associated with Improved Overall Survival under Palliative Chemotherapy in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.BioMed Research International.2017;2017:2847303.

[0913] Tsai TY,Yeh TK,Chen X,Hsu T,Jao YC,Huang CH,Song JS,Huang YC,Chien CH,Chiu JH,Yen SC,Tang HK,Chao YS,Jiaang WT.Substituted 4-carboxymethylpyroglutamic acid diamides as potent and selective inhibitors of fibroblast activation protein.J Med Chem.2010 Sep 23;53(18):6572-83.

[0914] Tuxhom JA,Ayala GE,Smith MJ,Smith VC,Dang TD,Rowley DR.Reactive stroma in human prostate cancer:induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling.Clin Cancer Res.2002 Sep;8(9):2912-23.

[0915] U.S.Patent Application Publication No.US2014/0357650 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al.,published Dec.4,2014.

- [0916] U.S.Patent No.9,346,814 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., issued May 24,2016.
- [0917] Uijen MJM,Derks YHW,Merkx RIJ,Schilham MGM,Roosen J,PrivéBM,et al.PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background,opportunities,challenges,and first clinical reports.European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.2021;48:4350-68.
- [0918] Watabe T,Liu Y,Kaneda-Nakashima K,Shirakami Y,Lindner T,Ooe K,et al.Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: 64Cu-and 225Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models.Journal of Nuclear Medicine.2020;61:563-9.
- [0919] Welt S,Divgi CR,Scott AM,Garin-Chesa P,Finn RD,Graham M,Carswell EA,Cohen A,Larson SM,Old LJ,et al,Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts.J Clin Oncol.1994 Jun;12(6):1193-203.
- [0920] Wernicke AG,Kim S,Liu H,Bander NH,Pirog EC.Prostate-specific membrane antigen(PSMA) expression in the neovasculature of gynecologic malignancies: implications for PSMA-targeted therapy.Applied Immunohistochemistry&Molecular Morphology.2017;25:271-6.
- [0921] Youn H.,Hong K.In vivo noninvasive small animal molecular imaging.Osong Public Health Res Perspect.2012;3:48-59.PMCID:PMC3738683
- [0922] Yu DM,Yao TW,Chowdhury S,Nadvi NA,Osborne B,Church WB,McCaughan GW,Gorrell MD.The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology.FEBS J.2010 Mar;277(5):1126-44.
- [0923] Zhang et al.,Prostate-specific membrane antigen-targeted photoacoustic imaging of prostate cancer in vivo,J.of Biophotonics,2018;11:e201800021.
- [0924] Zhou L,Chang Y,Xu L,Liu Z,Fu Q,Yang Y,et al.The Presence of Vascular Mimicry Predicts High Risk of Clear Cell Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy.Journal of Urology.2016;196:335-42.
- [0925] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实例的方式相当详细地描述了前述主题,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求书的范围内实施某些改变和修改。

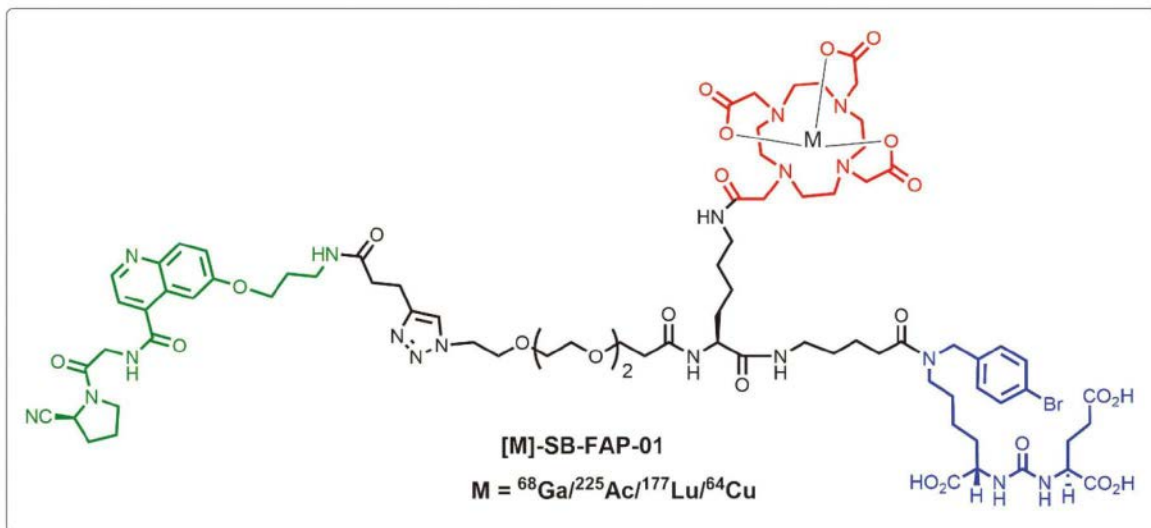


图1

FAP-Acetylene1的合成:

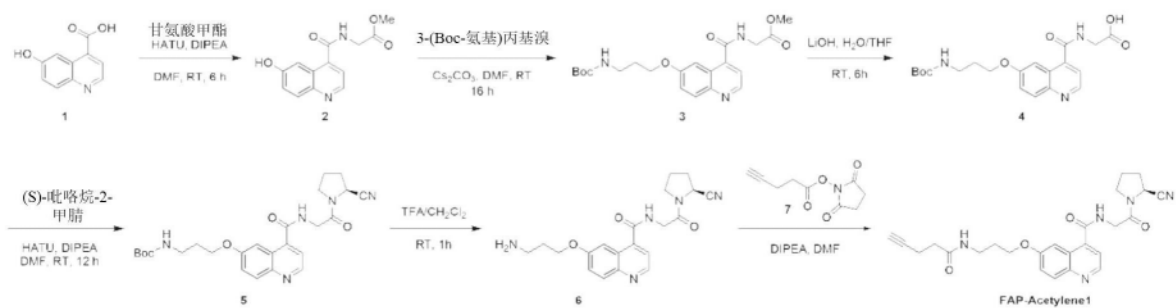
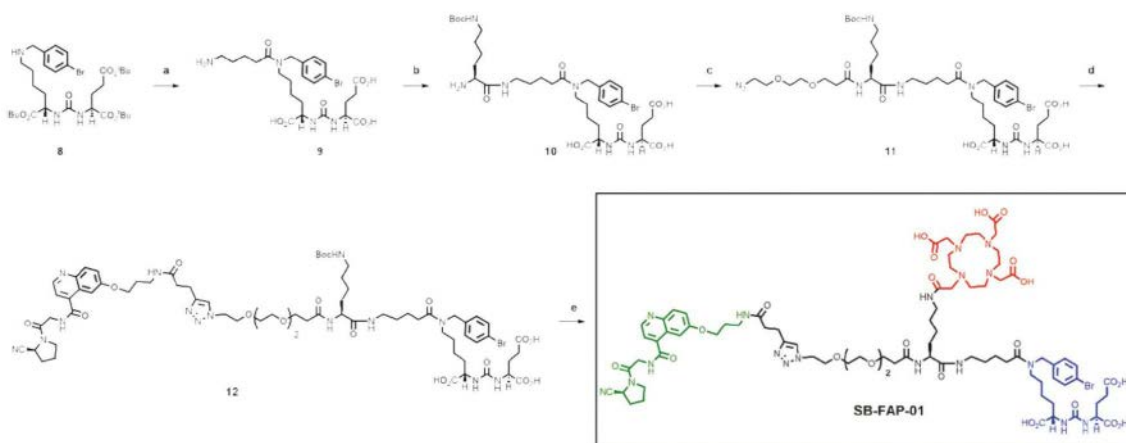


图2

SB-FAP-01的合成:



试剂&条件: a). (i) 2,5-二氧代吡咯烷-1-基-5-(叔丁氧羰基)氨基)戊酸酯, DIPEA, DMF, RT, 过夜, (ii). TFA : CH₂Cl₂ (1 : 1), RT, 2 h, 75% ; b). (i) Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu, DIPEA, DMF, RT, 2 h. (ii) 20%哌啶, DMF, RT, 1 h, 65% ; c). 叠氮基-PEG3-NHS-酯, DIPEA, DMSO, RT, 2 h, 70% ; d). FAP-Acetylene1, CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, tBuOH/DMSO/H₂O, RT, 过夜, 86% ; e). (i). TFA : CH₂Cl₂ (1 : 1), RT, 2 h, 90% ; (ii). DOTA-NHS-酯, DIPEA, DMSO, RT, 2 h, 69%.

图3

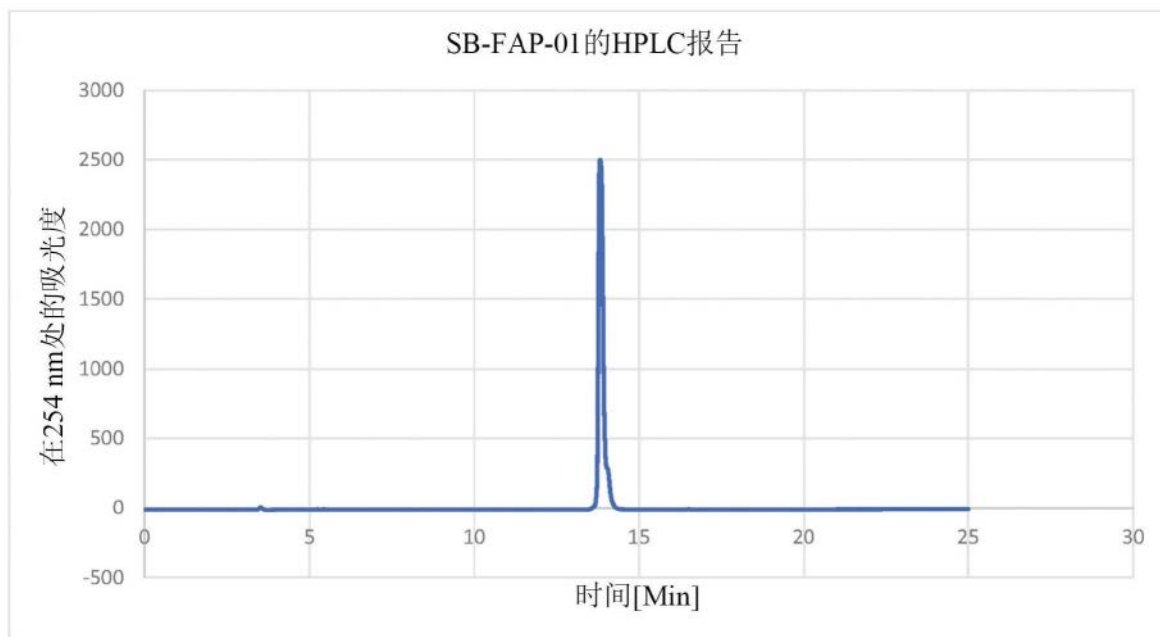


图4

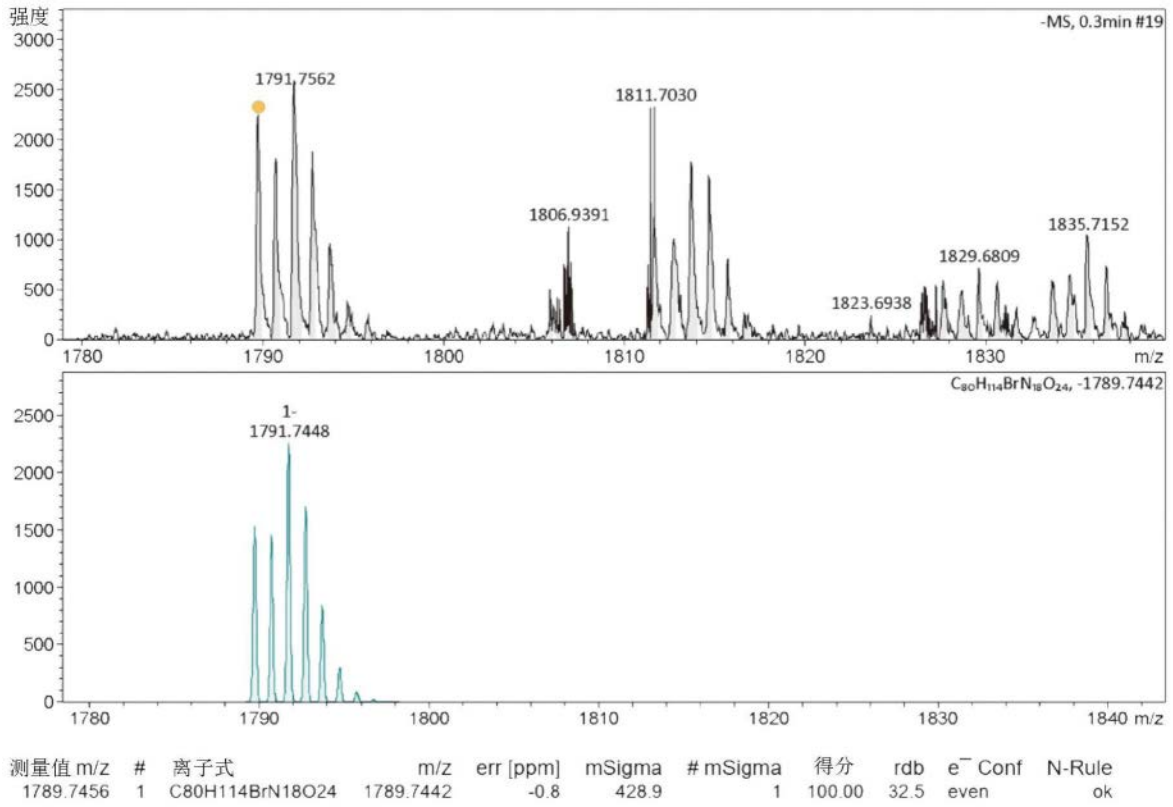


图5

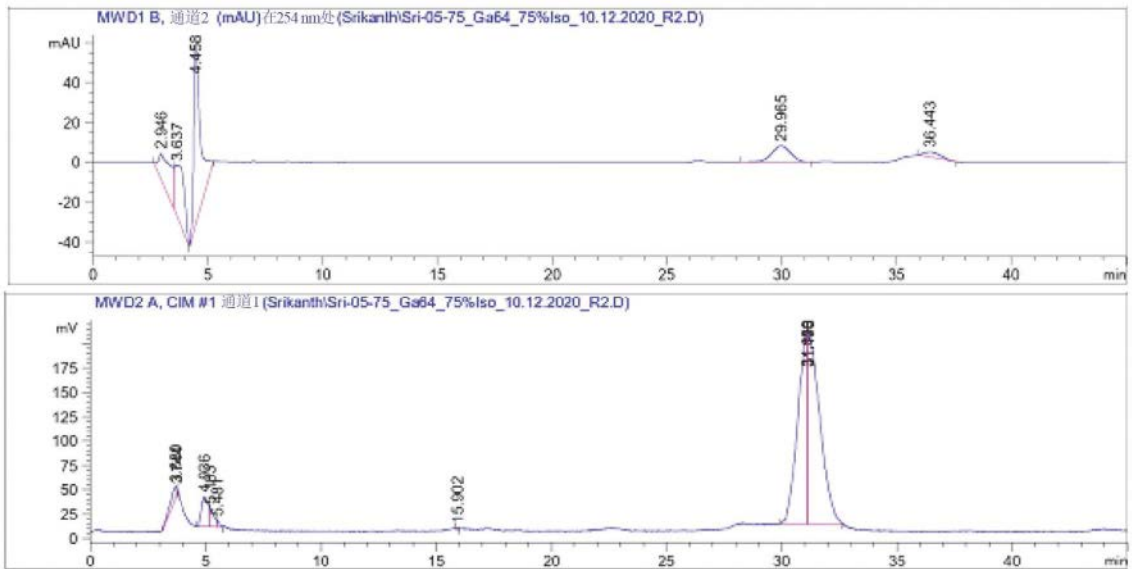
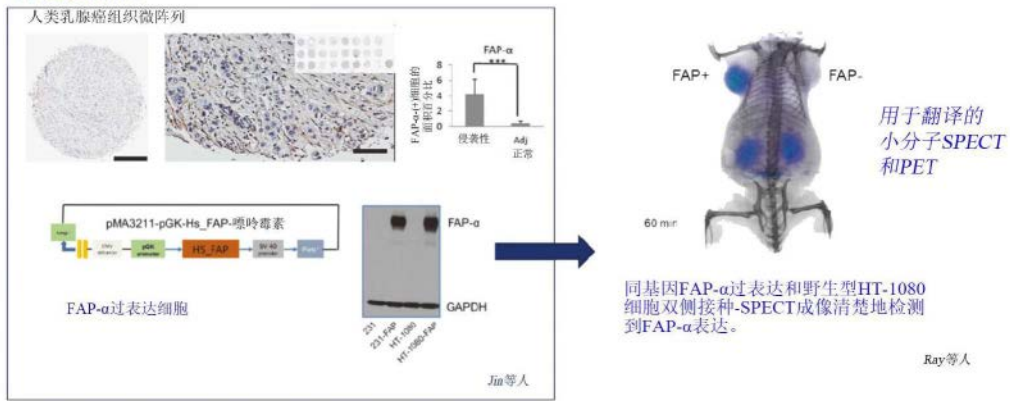


图6

成像靶-FAP- α

成纤维细胞活化蛋白 α (FAP- α)是通过可以促进免疫抑制的CAF选择性地表达的细胞表面糖蛋白。CAF沉积ECM的主要组分，诸如胶原蛋白1纤维和纤连蛋白。



联邦计划：用于识别和创建免疫反应性TME的成像和治疗诊断剂

图7

SB-FAP-01

PSMA+PIP和PSMA-flu细胞

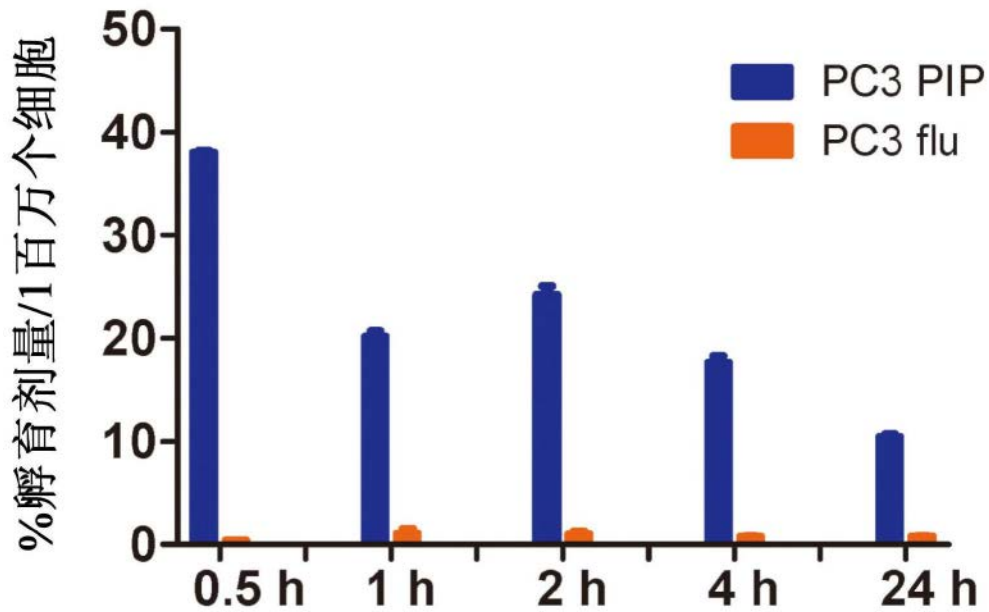


图8

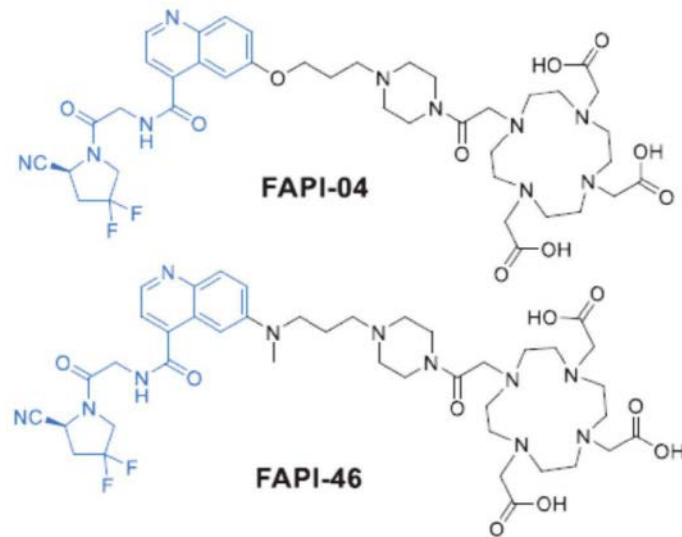


图9A

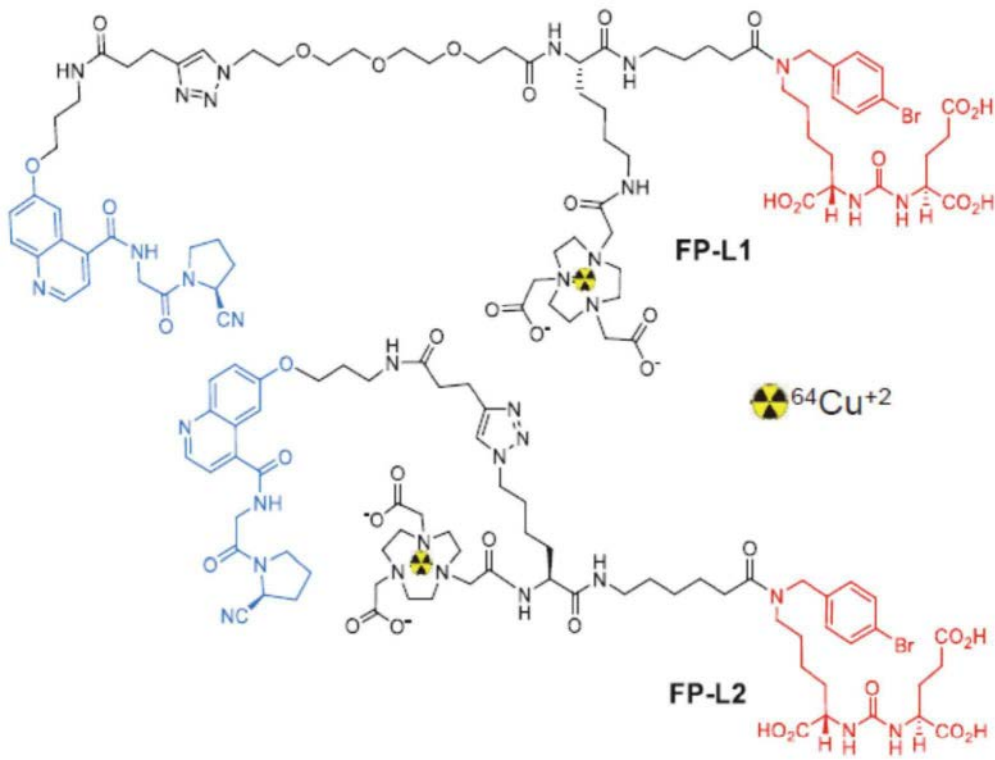


图9B

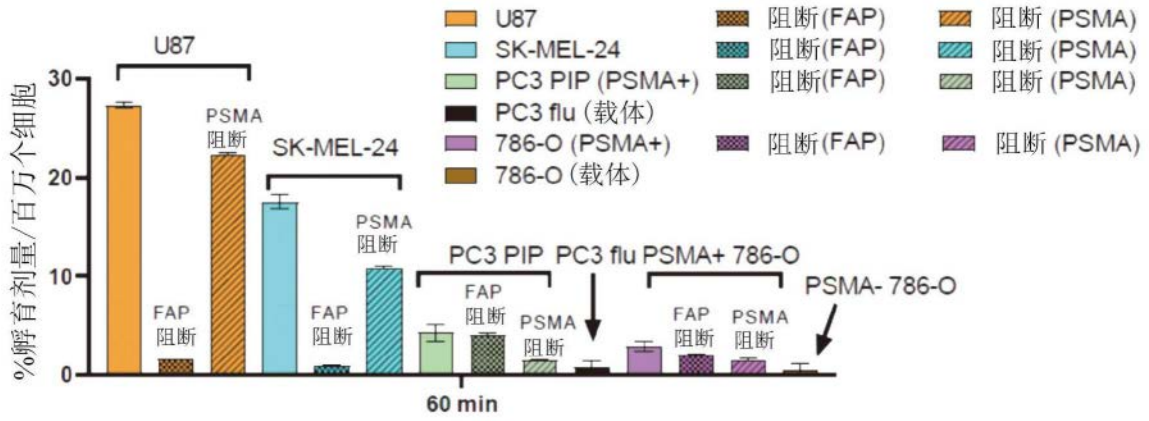


图10A

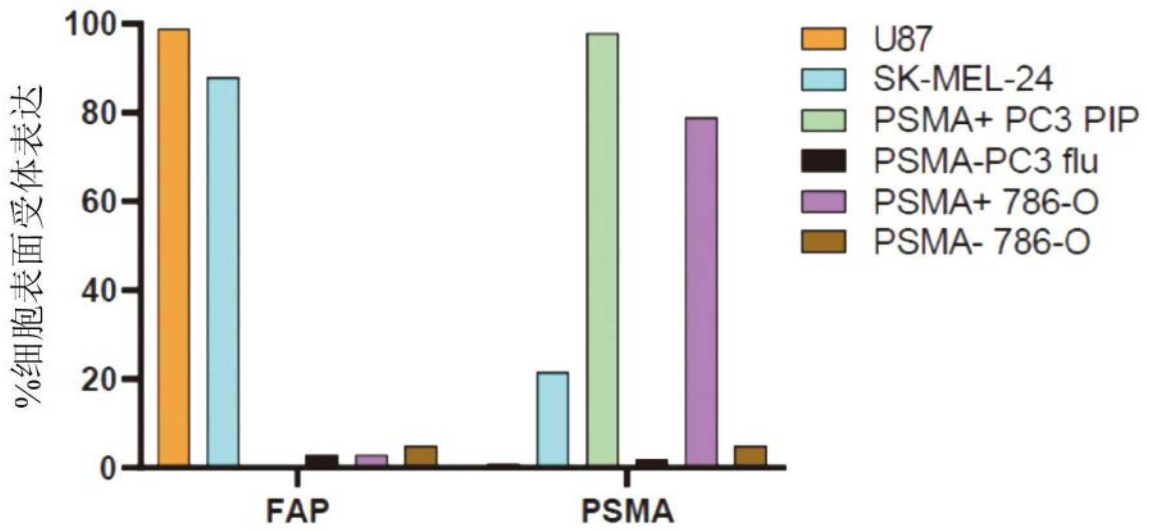


图10B

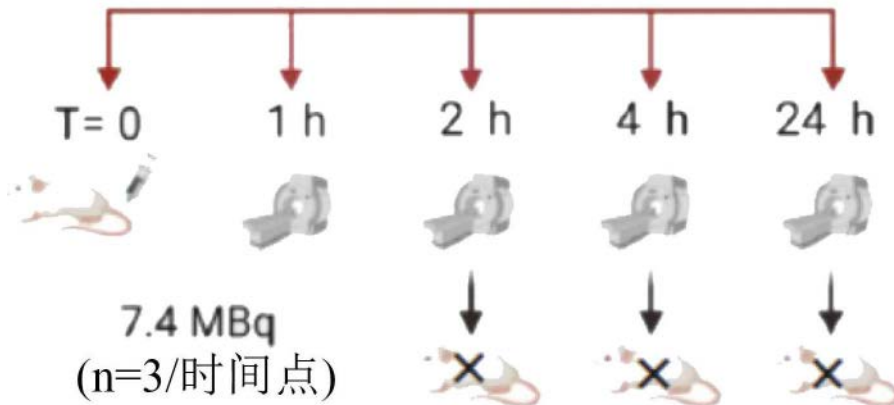


图11A

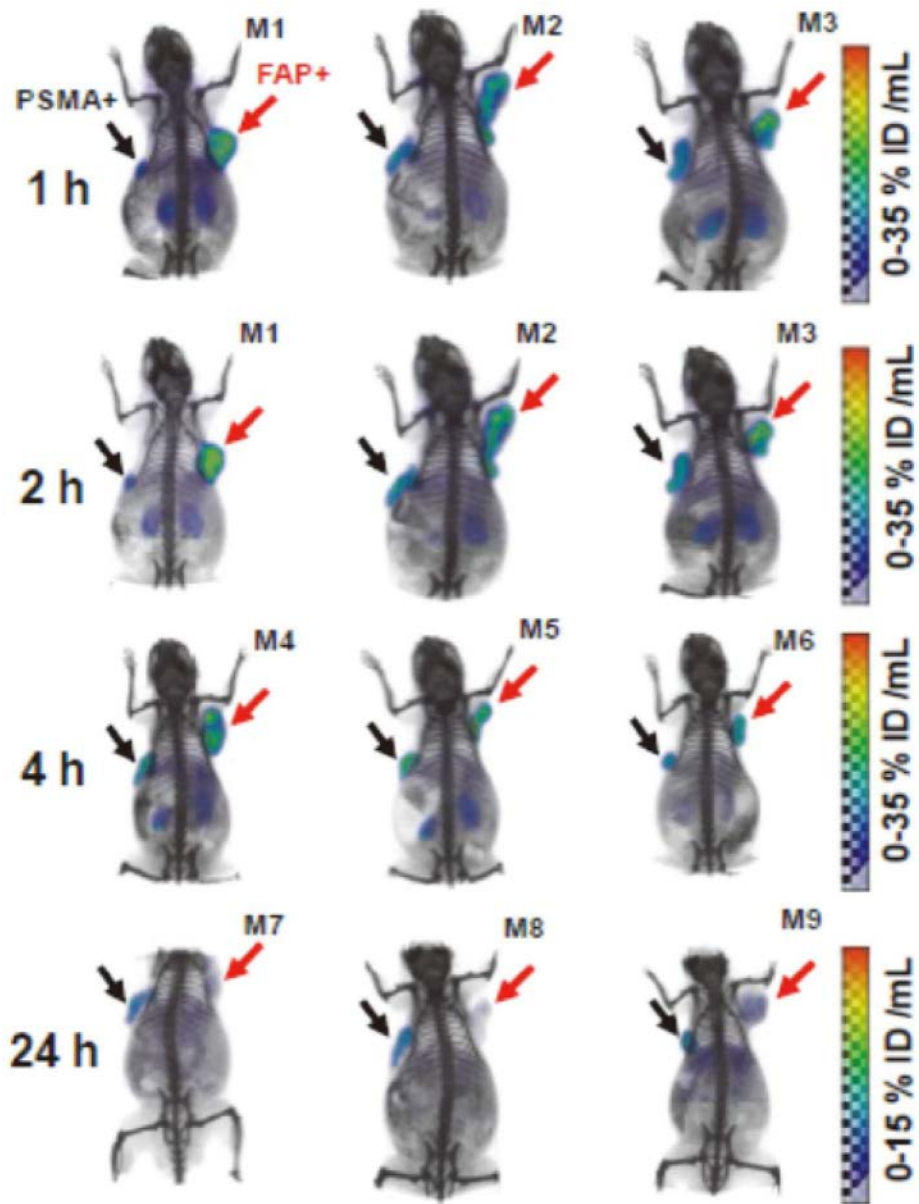


图11B

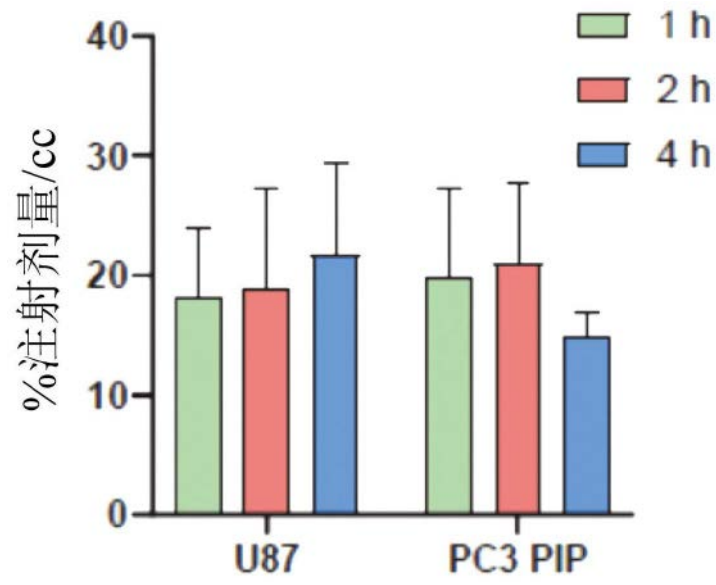


图11C

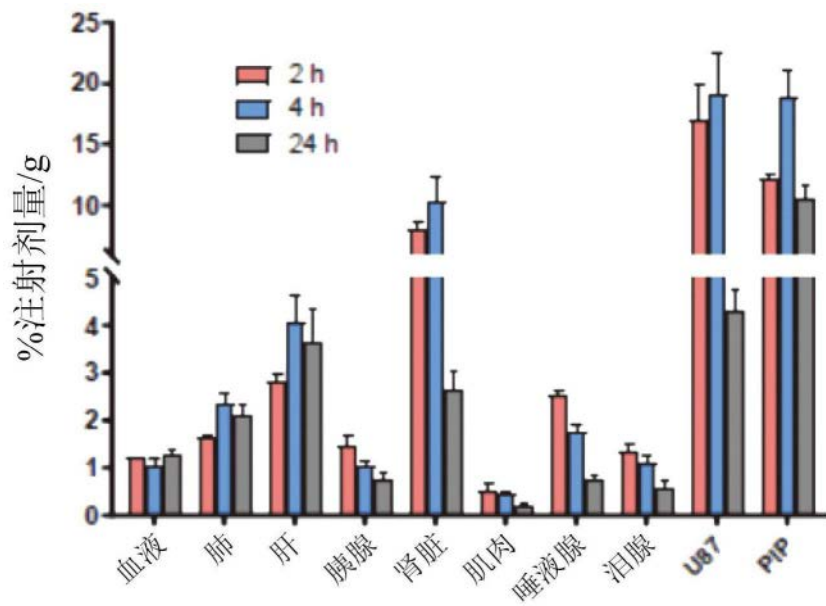


图11D

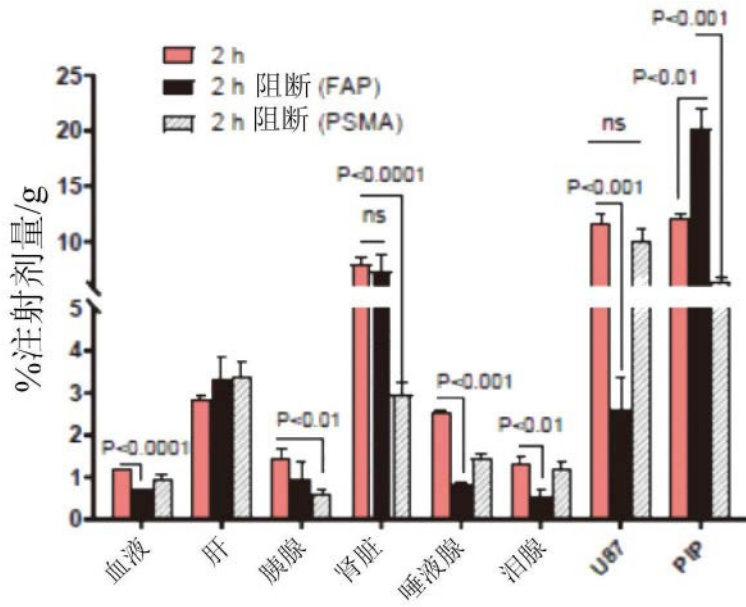


图11E

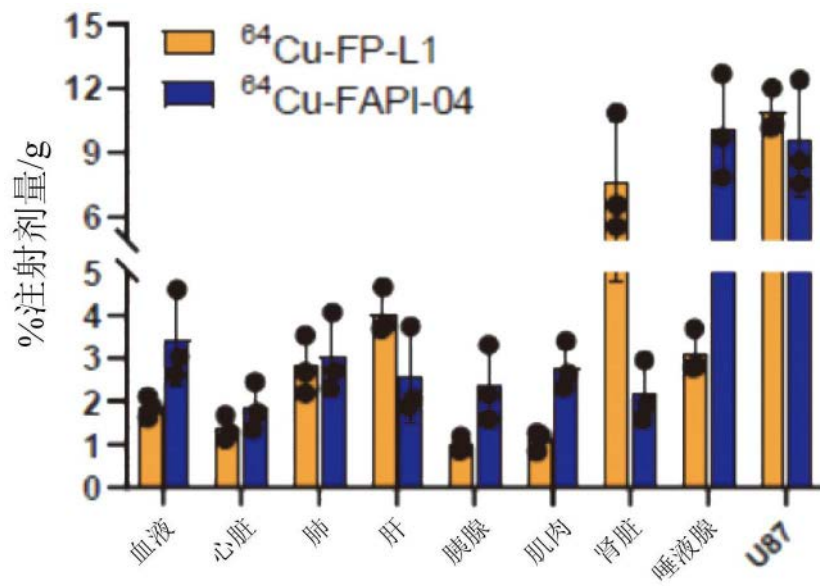


图11F

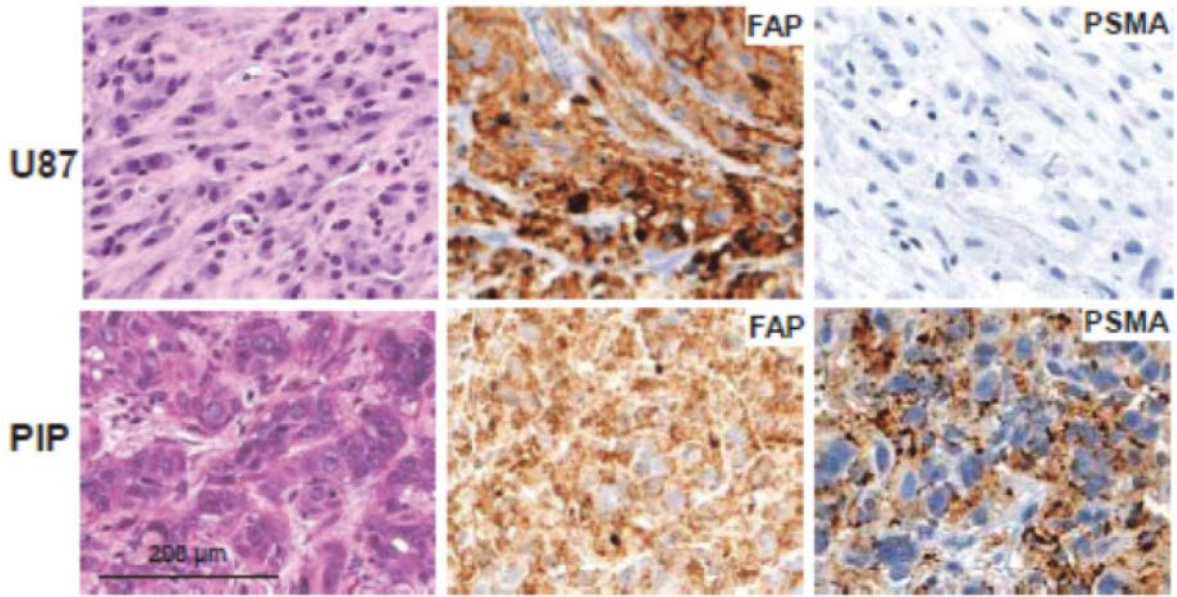


图11G

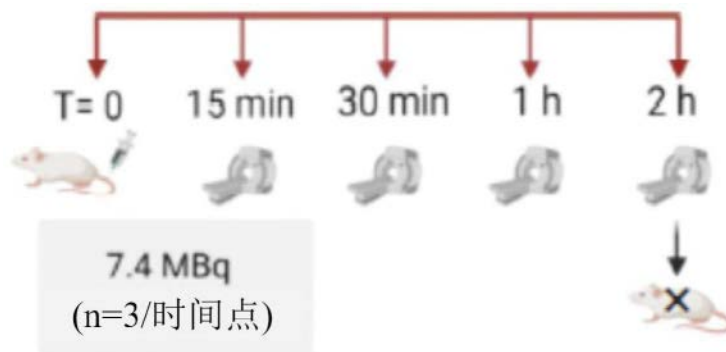


图12A

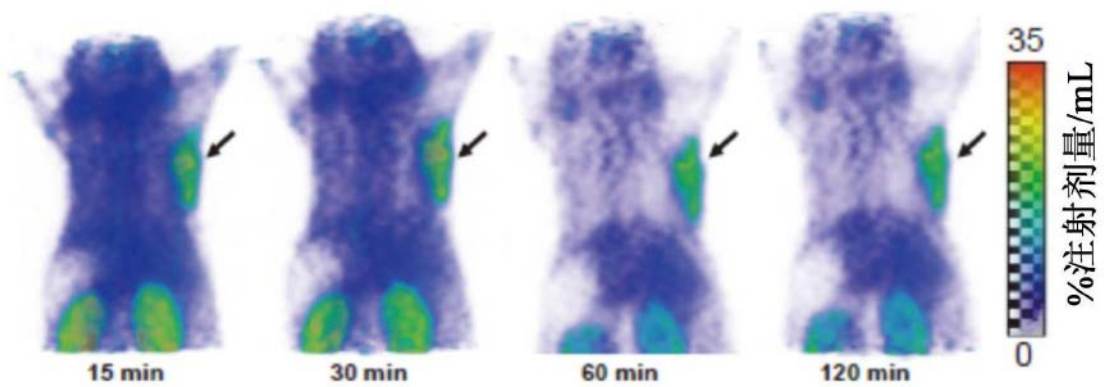


图12B

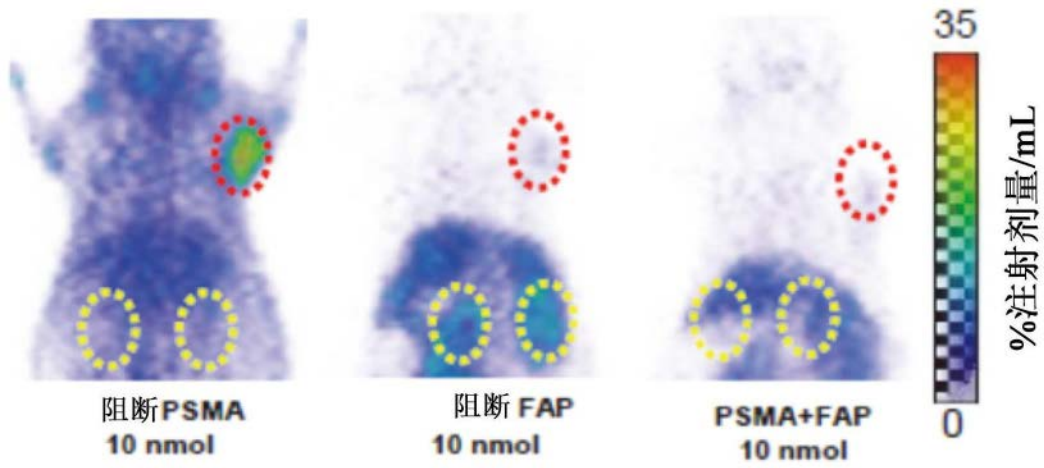


图12C

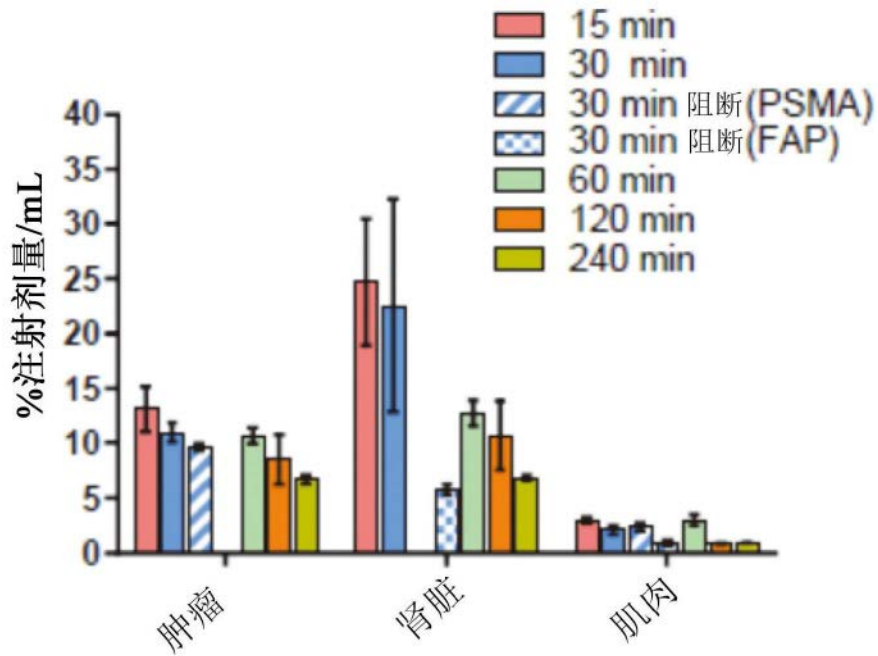


图12D

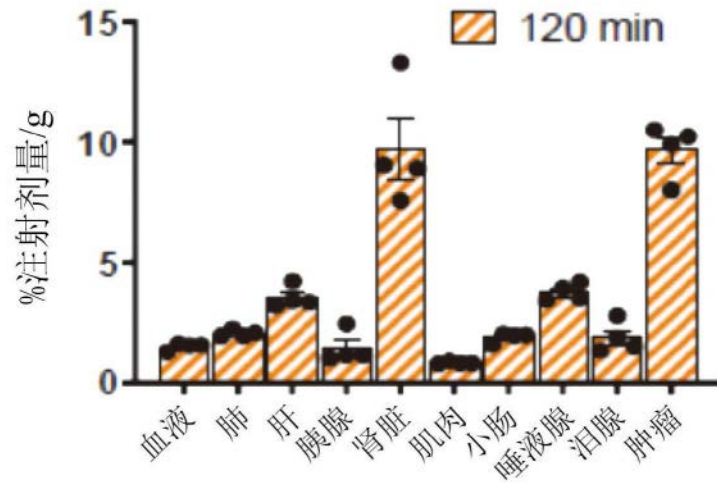


图12E

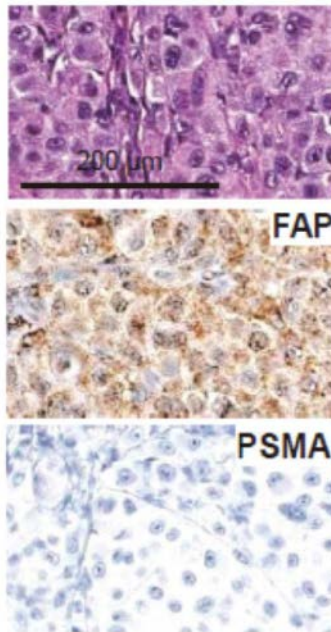


图12F

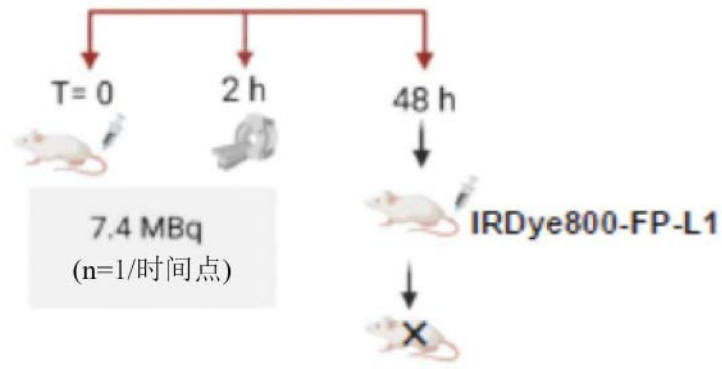


图13A

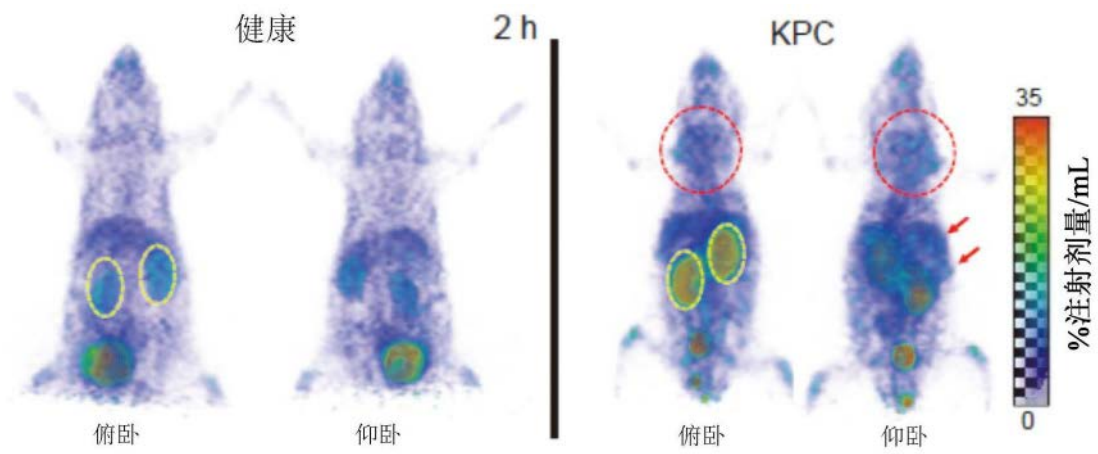


图13B

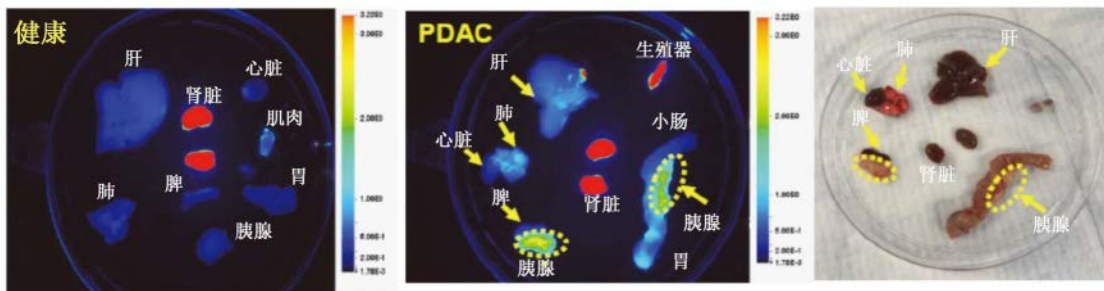


图13C

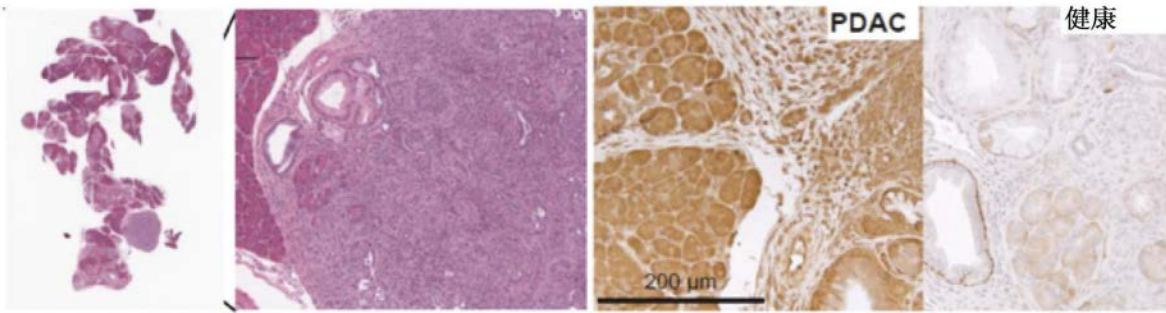


图13D

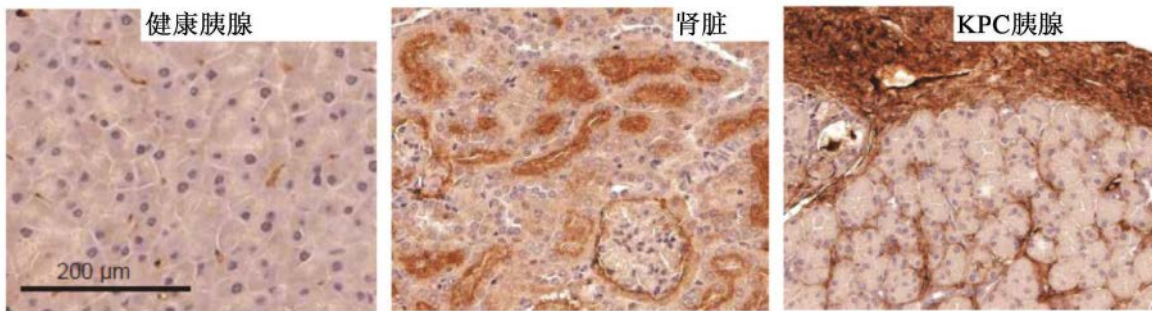


图13E

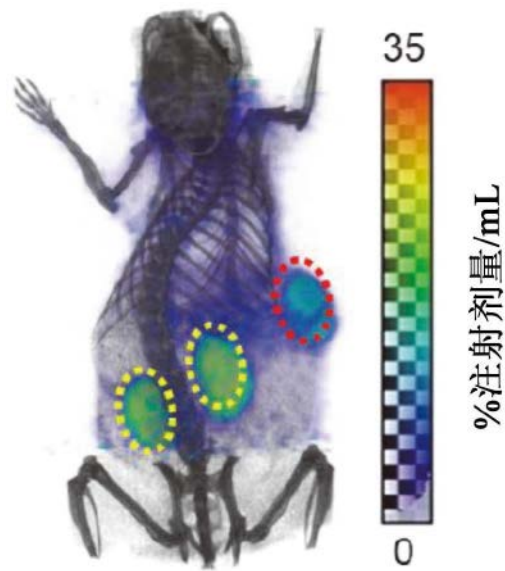


图14A

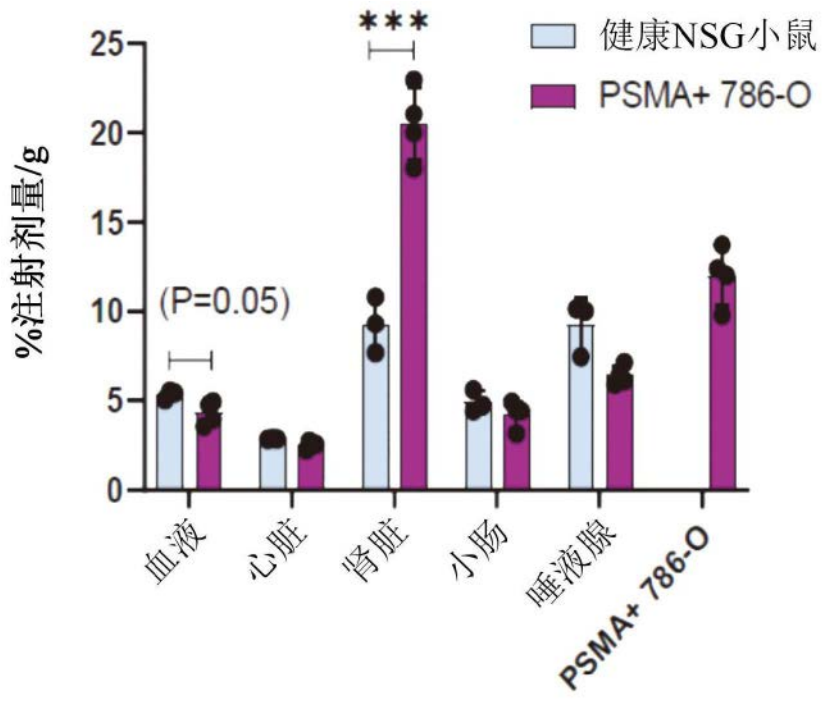


图14B

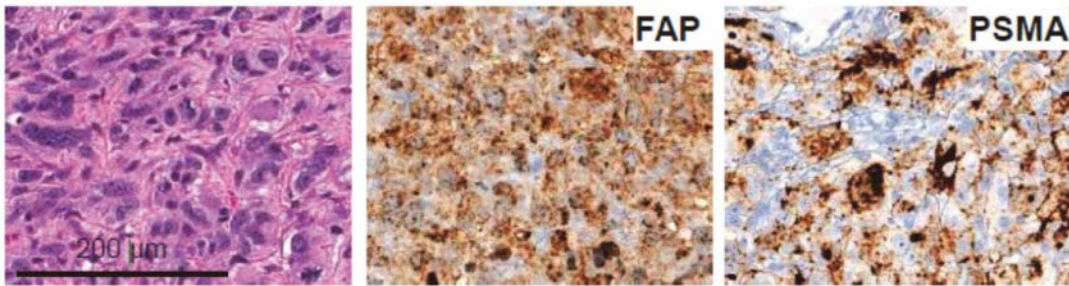
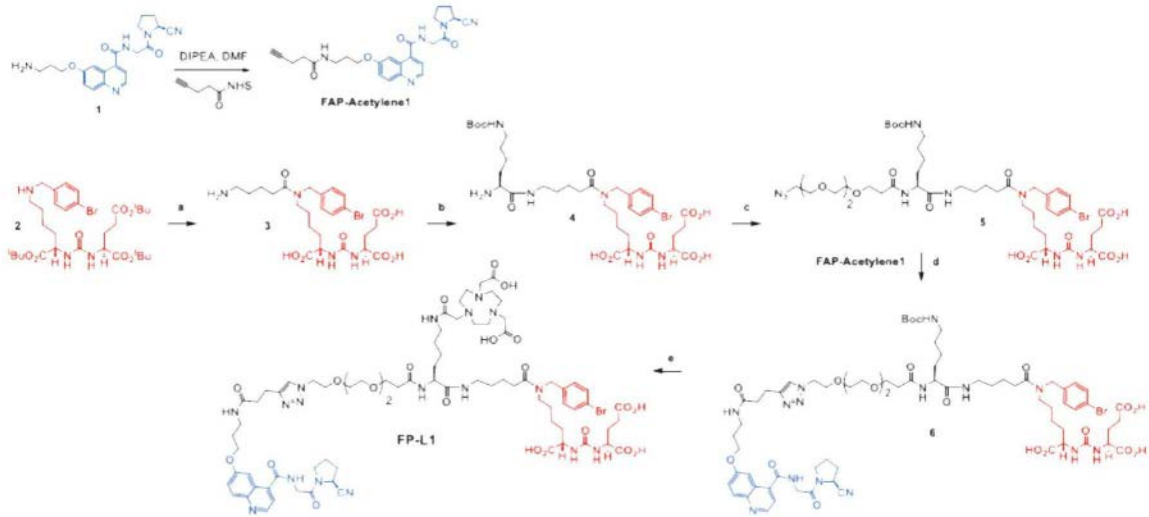
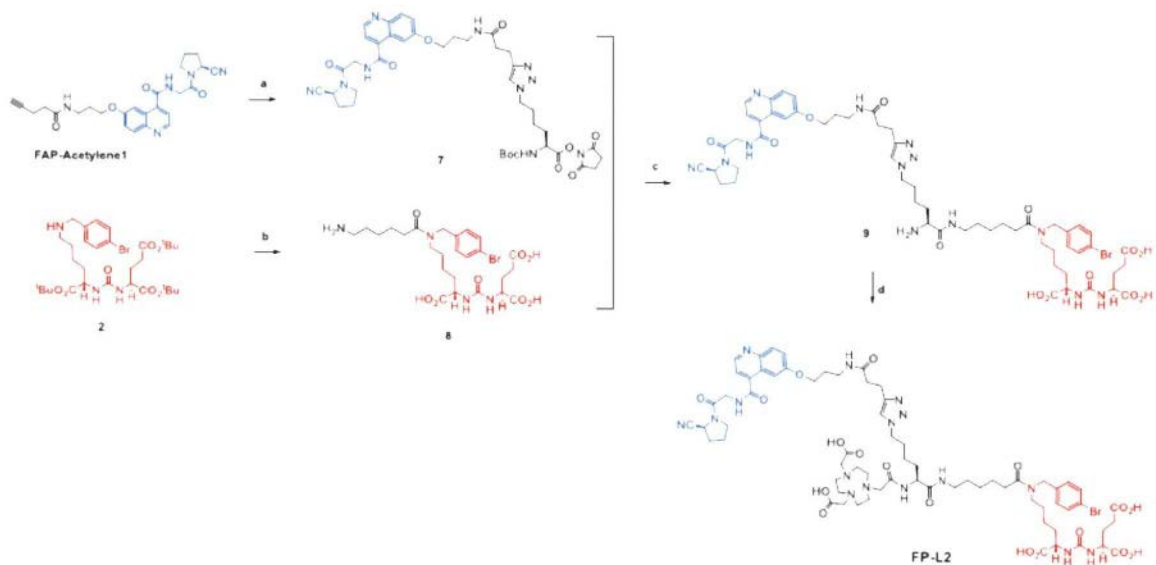


图14C



试剂&条件: a) (i). 2,5-二氧化吡咯烷-1-基5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸酯, DIPEA, DMF, RT, 过夜。 (ii). TFA : CH₂Cl₂ (1 : 1), RT, 2 h, 75 %; b). (i) Fmoc-L-Lys(Boc)-OSu, DIPEA, DMF, RT, 2 h. (ii). 20%哌啶, DMF, RT, 1 h, 65%; c). 叠氮基-PEG3-NHS酯, Et₃N, DMSO, RT, 2 h, 70%; d). FAP-Acetylene1, CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, tBuOH/DMSO/H₂O, RT, 过夜, 86%; e) (i). TFA : CH₂Cl₂ (1 : 1), RT, 2 h, 90%; (ii). NOTA-NHS-酯, Et₃N, DMSO, RT, 2 h, 72%.

图15



试剂&条件: a) (i). Boc-Lys(N₃)-OH, CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, DMSO, H₂O, RT, 24h. (ii). TSTU, DMF, DIPEA, RT, 2h, 54%; b). (i). 2,5-二氧化吡咯烷-1-基5-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸酯, DIPEA, DMF, RT, 过夜。 (ii). TFA : CH₂Cl₂ (1 : 1), RT, 2 h, 71 %; c). Et₃N, DMSO, RT, 2 h. (ii). TFA : CH₂Cl₂ (1 : 1), RT, 2 h, 68%; d). NOTA-NHS-酯, Et₃N, DMSO, RT, 2 h, 70%.

图16

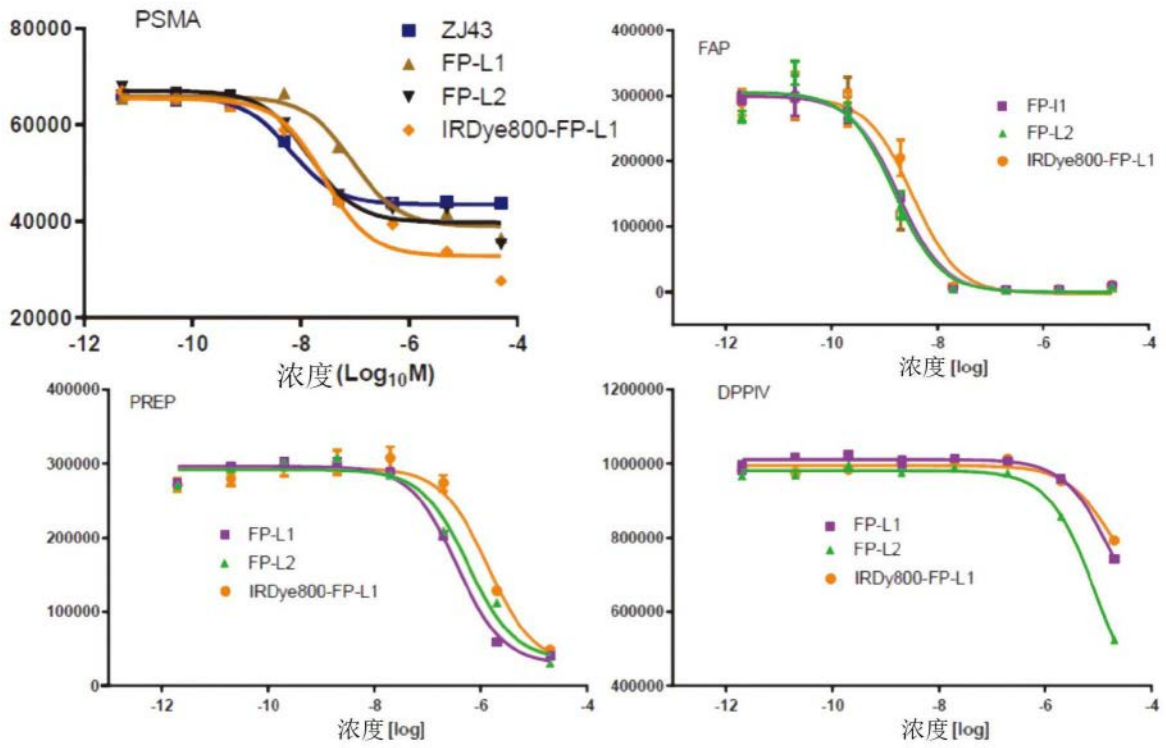


图17

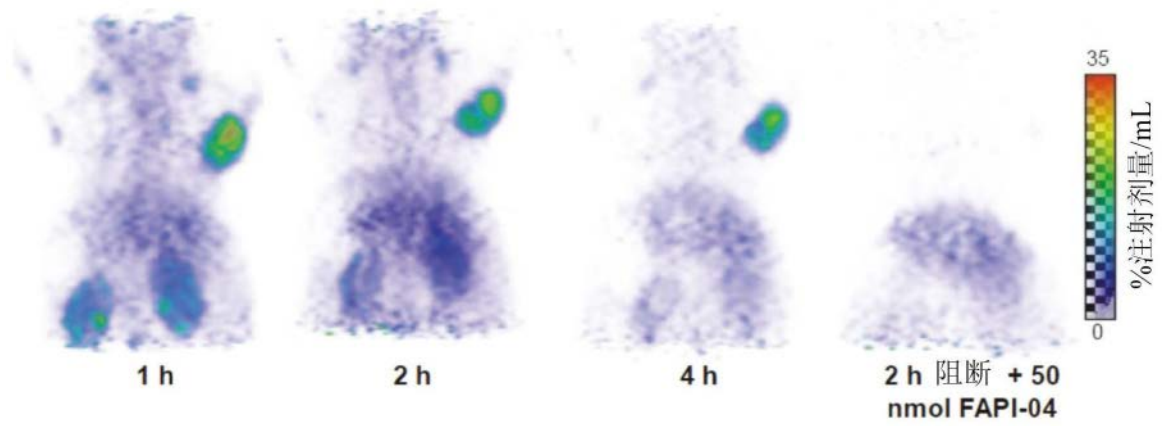


图18

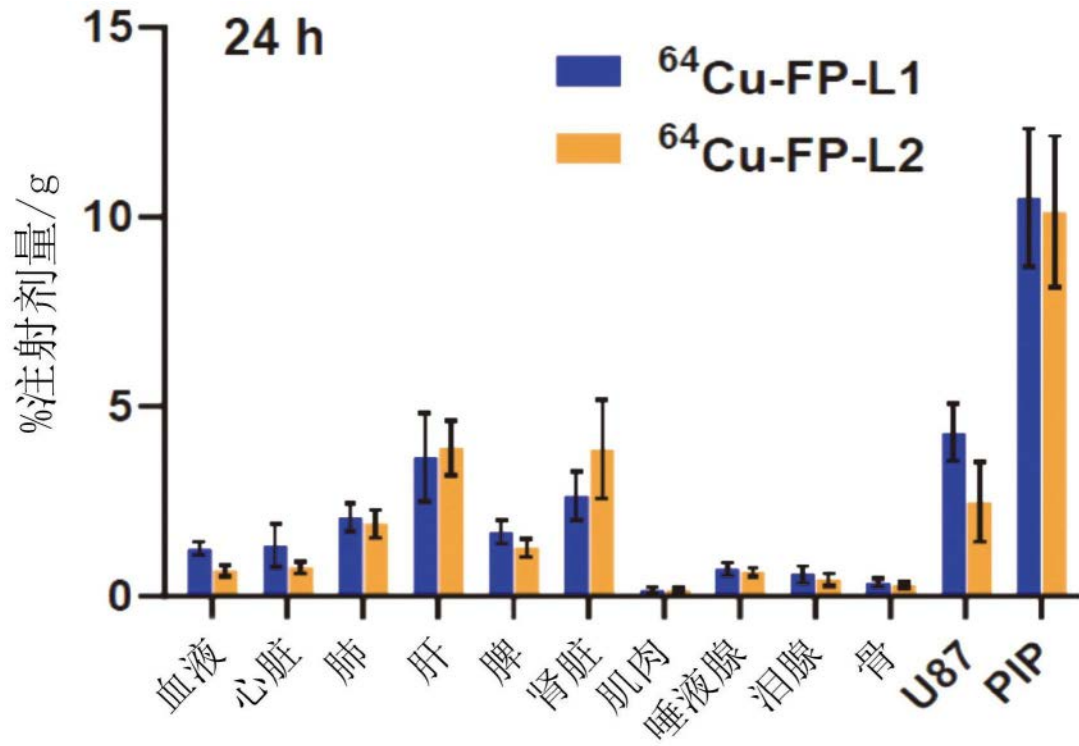


图19

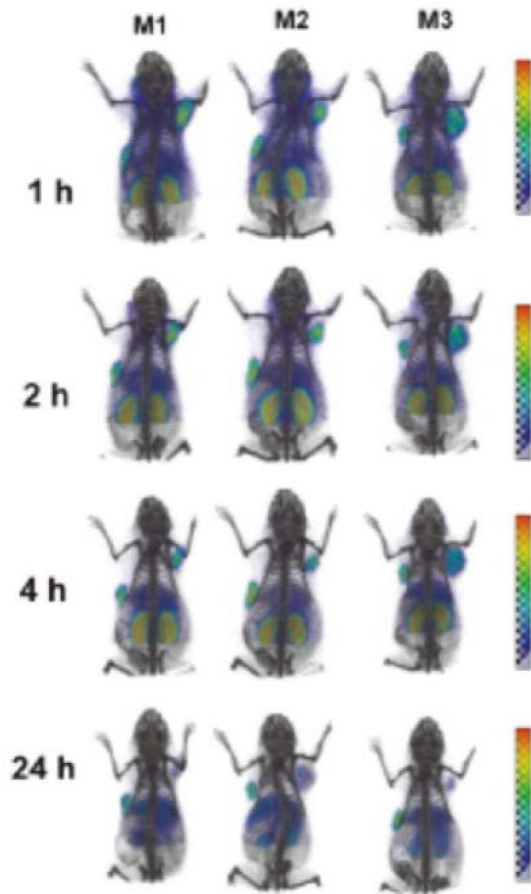


图19(续)

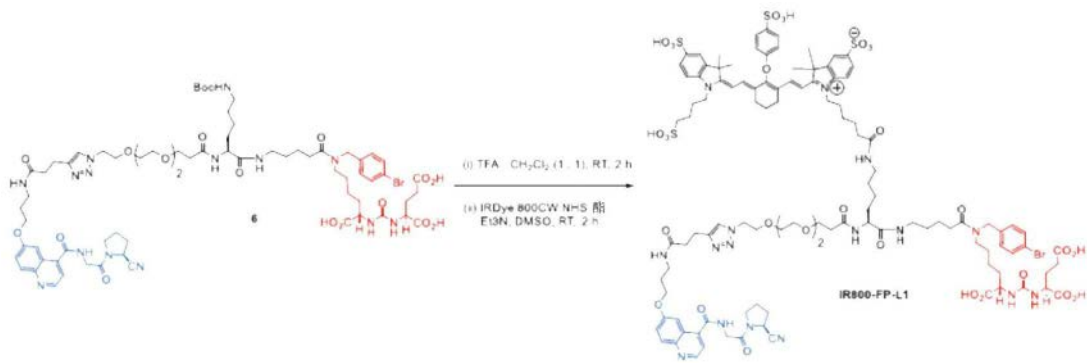
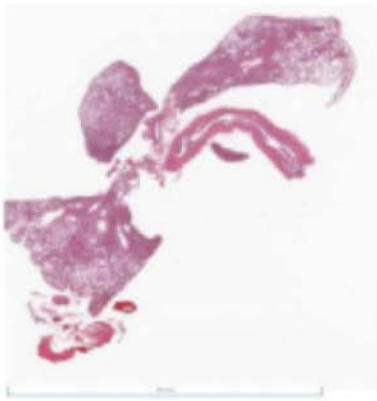
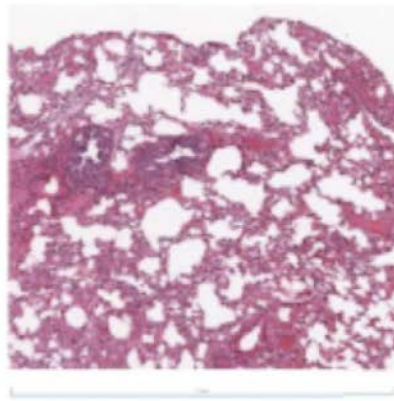


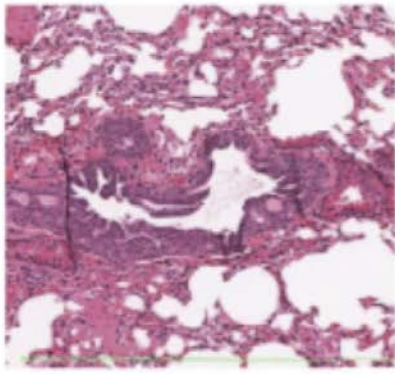
图20



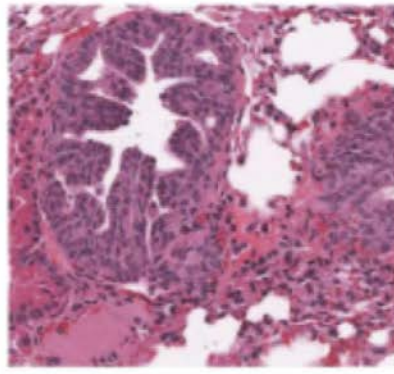
74390 KPC39 肺 1x.png



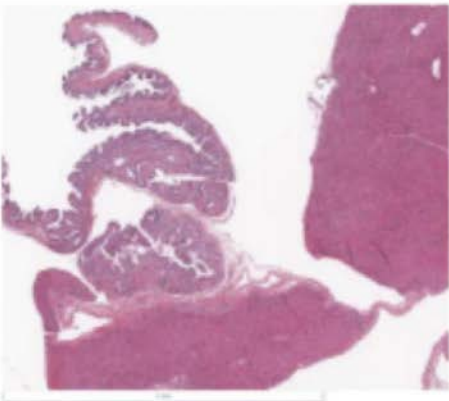
74390 KPC39 肺 10xT.png



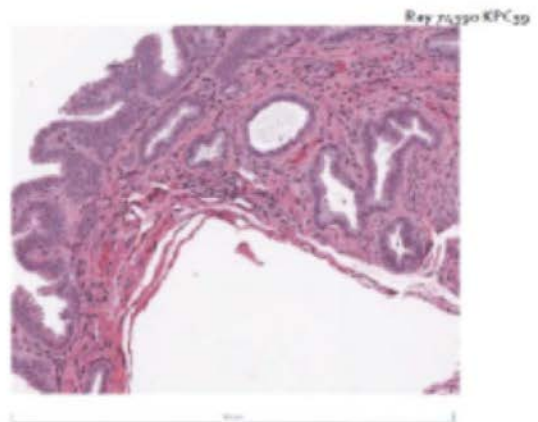
74390 KPC39 肺 7 20xT.png



74390 KPC39 肺 40xT.png



74390 KPC39 肝 gblad hyper 4x.png



74390 KPC39 肝 gblad hyper 20x.png

图21