(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119431260 A
(43)申请公布日 2025.02.14

(21)申请号 202411581546.0

(22)申请日 2020.06.19

(30)优先权数据
62/865,088 2019.06.21 US
63/006,643 2020.04.07 US

(62)分案原申请数据
202080050494.8 2020.06.19

(71)申请人 省卫生服务机构
地址 加拿大大不列颠哥伦比亚省
申请人 英属哥伦比亚大学

(72)发明人 国-贤·林 弗朗索瓦·贝纳德
秀-婷·郭 正兴·张
大卫·佩林

(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
专利代理师 李娜

(51)Int.Cl.
*C07D 257/02*(2006.01)
*A61K 51/04*(2006.01)
*A61K 51/08*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)
*C07K 7/02*(2006.01)

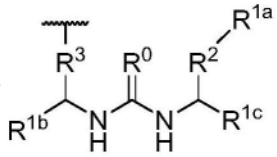
权利要求书4页 说明书83页 附图10页

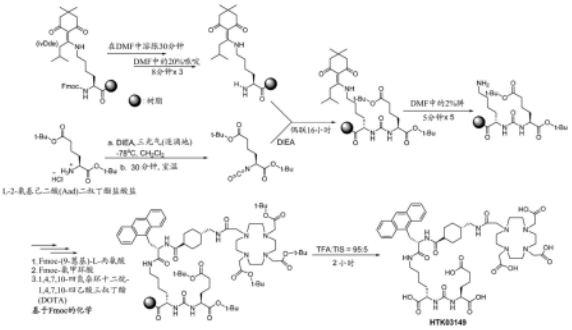
(54)发明名称

# 靶向前列腺特异性膜抗原的放射性标记化合物

(57)摘要

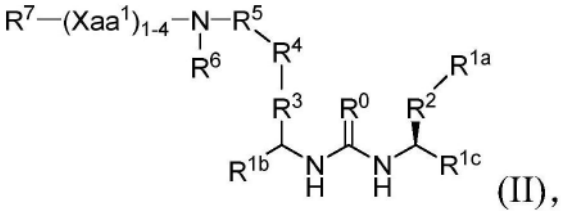
本发明提供一种化合物,其包含下式或者其盐或溶剂化物的前列腺特异性膜抗原(PSMA)靶向部分。$R^0$是O或S。例如,$R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$中的每个可以是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$或-$PO_3H_2$。$R^2$可以是亚甲基或其衍生物、亚丙基或其衍生物、或者亚乙基的衍生物,任选地被取代。$R^3$是接头。当所述PSMA靶向部分与放射性标记基团连接时,所述化合物可以用作用于PSMA表达疾病/病状的显像剂或治疗剂。




CN 119431260 A

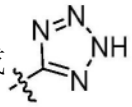
1.一种化合物,其中所述化合物具有式II或者是式II的盐或溶剂化物:

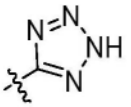


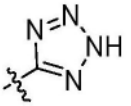
(II),

其中:

$R^0$是O或S;

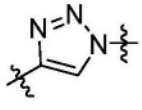
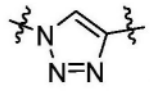
$R^{1a}$是$-CO_2H$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-PO_2H$、$-PO_3H_2$、$-OPO_3H_2$、$-OSO_3H$、$-B(OH)_2$或;

$R^{1b}$是$-CO_2H$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-PO_2H$、$-PO_3H_2$、$-B(OH)_2$或;

$R^{1c}$是$-CO_2H$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-PO_2H$、$-PO_3H_2$、$-B(OH)_2$或;

$R^2$是$-CH_2-$、$-CH(OH)-$、$-CHF-$、$-CF_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH(OH)-$、$-CH_2CHF-$、$-CHFCH_2-$、$-CF_2CH_2-$、$-CH_2CF_2-$、$-CH(OH)CH_2-$、$-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH(OH)CH_2-$、$-CH_2CHFCH_2-$、$-(CH_2)_2CH(OH)-$、$-(CH_2)_2CHF-$、$-(CH_2)_3-$、$-CH_2OCH_2-$、$-CH_2SCH_2-$、$-CHFCH_2CH_2-$、$-CH(OH)CH_2CH_2-$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-O-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-O-CH_2-$、$-CH_2-O-CH(CH_3)-$、$-CH_2-O-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-S(O)-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-S-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-S-CH_2-$、$-CH_2-S-CH(CH_3)-$、$-CH_2-S-C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-S(O)-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-S(O)-CH_2-$、$-CH_2-S(O)-CH(CH_3)-$、$-CH_2-S(O)-C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-S(O)_2-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-S(O)_2-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-S(O)_2-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-NH-C(O)-$、$-C(O)-NH-CH_2-$、$-C(O)-NH-CH(CH_3)-$或$-C(O)-NH-C(CH_3)_2-$;

$R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

$R^4$是$-O-$、$-S-$、$-Se-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-NHC(O)-$、$-C(O)NH-$、、、$-C(O)-(NH)_2-C(O)-$、$-OC(O)NH-$、$-NHC(O)O-$、$-NHC(O)NH-$、$-OC(S)NH-$、$-NHC(S)O-$、$-NHC(S)NH-$、$-NHC(O)C(O)NH-$、$-S-S-$、$-S-CH_2-S-$、$-NH-NH-C(O)-$、$-C(O)-NH-NH-$;

$R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

$R^6$是氢或甲基或乙基;

$Xaa^1$是具有式$-N(R^8)R^9C(O)-$的氨基酸,其中每个$R^8$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^9$

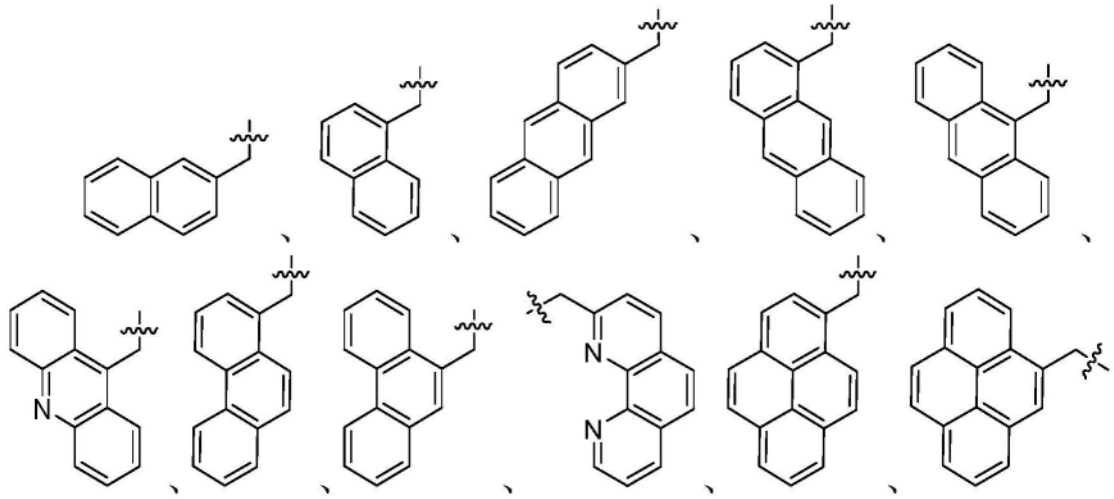
独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}$-,其中$R^{10}$是:

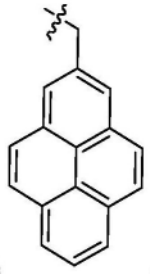
直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基;仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基;

-$CH_2R^{23}$,其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统,其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代,并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基;或者

选自:

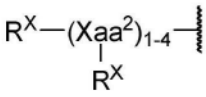


或

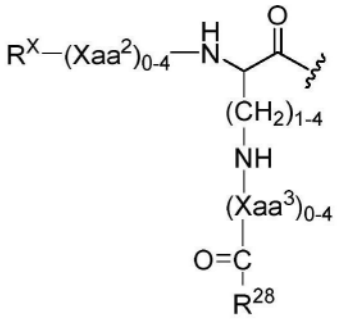


,任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰:卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或另外的内环氮原子;

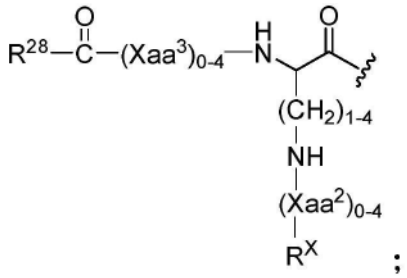
$R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、



、



或



;

$R^{28}$是白蛋白结合剂;

$Xaa^2$和$Xaa^3$,当存在时,独立地是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-,其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^{14}$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;并且

每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团:任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂;被放射性卤素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;含有硅-氟-受体部分的辅基;或者含有氟磷酸酯、氟硫酸酯、磺酰氟或其组合的辅基。

2.如权利要求1所述的化合物,其中$R^0$是O。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中:$R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、$OPO_3H_2$、$OSO_3H$;$R^{2a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$;并且$R^{3a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$。

4.如权利要求1或2所述的化合物,其中$R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$中的每个是-$CO_2H$。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中$R^2$是-$CH_2$-、-CHOH-、-CHF-、-$CH_2$CHOH-、-$CH_2$CHF-、-$CH_2$CHOH$CH_2$-、-$CH_2$CHF$CH_2$-、-$(CH_2)_2$CHOH-、-$(CH_2)_2$CHF-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-或-$CH_2SCH_2$-。

6.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中$R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$CH(OH)-、-$CH_2$CHF-、-CHF$CH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-CH(OH)$CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2$CH$(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2$CH(OH)$CH_2$-、-$CH_2$CHF$CH_2$-、-$(CH_2)_2$CH(OH)-、-$(CH_2)_2$CHF-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-CHF$CH_2CH_2$-、-CH(OH)$CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2$CH$(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2$CH$(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-CH$(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S$(O)_2$-$CH_2$-、-CH$(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-CH$(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-CH$(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-CH$(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-。

7.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中$R^2$是-$(CH_2)_3$-。

8.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中$R^2$是-$CH_2$CH(OH)$CH_2$-、-$CH_2$CHF$CH_2$-、-$(CH_2)_2$CH(OH)-、-$(CH_2)_2$CHF-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-CHF$CH_2CH_2$-、-CH(OH)$CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2$CH$(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2$CH$(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-CH$(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S$(O)_2$-$CH_2$-、-CH$(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-CH$(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-CH$(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-CH$(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-CH$(CH_3)$-、-

$CH_2$-S(O)$_2$-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-CH($CH_3$)-或-C(O)-NH-C($CH_3$)$_2$-。

9.如权利要求8所述的化合物,其中$R^2$是-$CH_2$-O-$CH_2$-或-$CH_2$-S-$CH_2$-。

10.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中$R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2$-、-CHF$CH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-CH(OH)$CH_2$-、-CH($CH_3$)$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2CH_2$-、-($CH_2$)$_2$CH(OH)-、-($CH_2$)$_2$CHF-、-($CH_2$)$_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-CHF$CH_2CH_2$-、-CH(OH)$CH_2CH_2$-、-CH($CH_3$)$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2$CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2$C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-O-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-O-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-、-CH($CH_3$)-S-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S-C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-S(O)-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S(O)-C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-S(O)$_2$-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)$_2$-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S(O)$_2$-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-CH($CH_3$)-或-C(O)-NH-C($CH_3$)$_2$-。

# 靶向前列腺特异性膜抗原的放射性标记化合物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及用于对特征为表达前列腺特异性膜抗原的疾病或病状进行体内成像或治疗的放射性标记化合物,特别是在唾液腺和/或肾脏中具有低摄取的化合物。

## 背景技术

[0002] 前列腺特异性膜抗原(PSMA)是一种跨膜蛋白,其催化N-乙酰基-天冬氨酰谷氨酸水解为谷氨酸和N-乙酰天冬氨酸。与大多数正常组织相比,PSMA在某些疾病和病状中选择性地过度表达。例如,PSMA在前列腺肿瘤和转移瘤中过度表达高达1,000倍。由于其病理表达模式,已设计并评估了各种放射性标记的PSMA靶向构建体,用于PSMA表达组织的成像和/或用于特征为PSMA表达的疾病或病状的治疗。

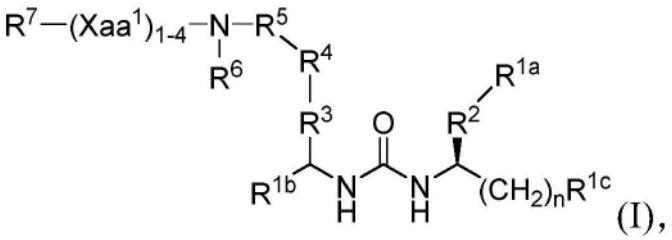
[0003] 已经开发了赖氨酸-脲-谷氨酸(Lys-ureido-Glu)的许多放射性标记的PSMA靶向衍生物,包括$^{18}$F-DCFBC、$^{18}$F-DCFPyL、$^{68}$Ga-PSMA-HBED-CC、$^{68}$Ga-PSMA-617、$^{68}$Ga-PSMA I和T(参见图1)以及前述标记有α发射体(诸如$^{225}$Ac)或β发射体(例如$^{177}$Lu或$^{90}$Y)的版本。

[0004] 在临床试验中,用治疗性放射性核素(诸如$^{177}$Lu和$^{225}$Ac)放射性标记的PSMA-617已显示出作为转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的有效全身治疗的前景。然而,由于放射性示踪剂的高唾液腺和肾脏积累,口干(口腔干燥)、味觉改变和肾脏不良事件是这种治疗的常见副作用(Hofman等人,2018 The Lancet 16(6):825-833;Rathke等人2019Eur J Nucl Med Mol Imaging 46(1):139-147;Sathekge等人2019Eur J Nucl Med Mol Imaging 46(1):129-138)。放射性示踪剂在肾脏和唾液腺中的积累因此是一个限制因素,它降低了可以安全给予患者的最大累积施用活性,这限制了基于Lys-脲-Glu的放射性药物的潜在治疗效果(Violet等人2019 J Nucl Med.60(4):517-523)。因此,需要新的放射性标记的PSMA靶向化合物,特别是在唾液腺和/或肾脏中具有低积累的化合物。

[0005] 不一定旨在承认,也不应解释为,任何先前信息构成与本发明相悖的现有技术。

## 发明内容

[0006] 本文公开的各种实施方案涉及一种化合物,其中所述化合物具有式I或式I的盐或溶剂化物:

[0007] 

(I),

[0008] 其中:

[0009] n是0或1;

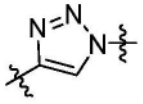
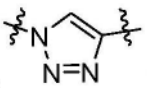
[0010] $R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$各自独立地是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$SO_4H$、-$PO_2H$、-$PO_3H$或-$PO_4H$;

[0011] 当n是0时,$R^2$是-$CH_2$-、-CHOH-、-CHF-、-$CH_2$CHOH-、-$CH_2$CHF-、-$CH_2$CHOHCH$_2$-、-

$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CHOH$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-或-$CH_2SCH_2$-；

[0012] 当n是1时，$R^2$是-$CH_2$-、-CHOH-、-CHF-、-$CH_2CHOH$-、-$CH_2CHF$-或-$(CH_2)_2$-；

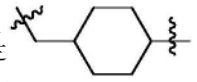
[0013] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基，或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基；

[0014] $R^4$：-O-、-S-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、或；

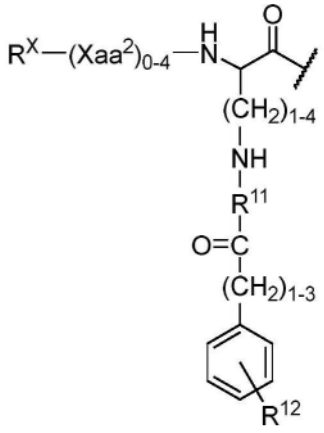
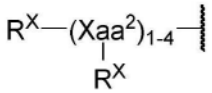
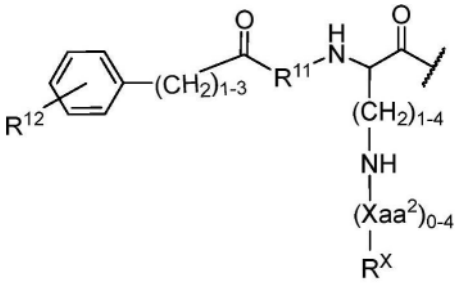
[0015] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基，或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

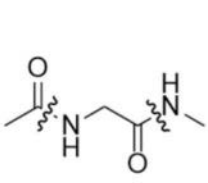
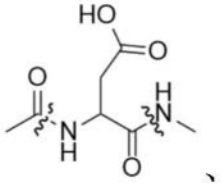
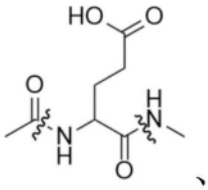
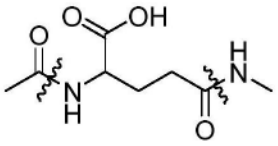
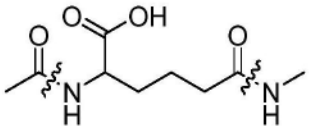
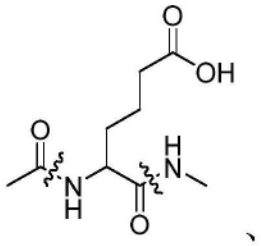
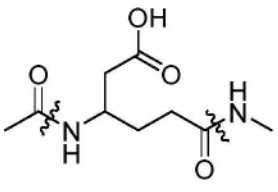
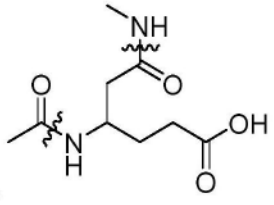
[0016] $R^6$是氢或甲基；

[0017] $Xaa^1$是具有式-N($R^8$)$R^9$C(O)-的氨基酸，其中每个$R^8$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^9$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

[0018] 至少一个$R^9$或$R^5$是；

[0019] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}$-，其中$R^{10}$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基，或者$R^{10}$是仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基；

[0020] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、或；

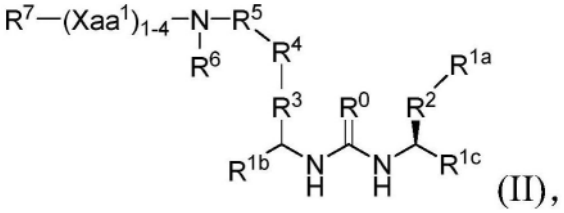
[0021] $R^{11}$是不存在的、、、、、、、、或；

[0022] $R^{12}$是I、Br、F、Cl、H、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$NO_2$或$CH_3$；

[0023] $Xaa^2$，当存在时，是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-，其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^{14}$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；并且

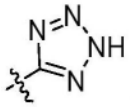
[0024] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团：任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂；被放射性同位素取代的芳基；含有三氟硼酸酯的辅基；以及含有硅-氟-受体部分的辅基。

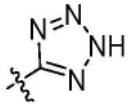
[0025] 本文公开的各种实施方案涉及一种化合物，其中所述化合物具有式II或式II的盐或溶剂化物：

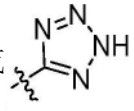
[0026] (II)，

[0027] 其中：

[0028] $R^0$是O或S；

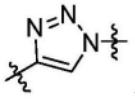
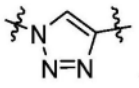
[0029] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、$OPO_3H_2$、$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或；

[0030] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或；$R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-

$SO_3H$、$-PO_2H$、$-PO_3H_2$、$-B(OH)_2$或；

[0031] $R^2$是$-CH_2-$、$-CH(OH)-$、$-CHF-$、$-CF_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH(OH)-$、$-CH_2CHF-$、$-CHFCH_2-$、$-CF_2CH_2-$、$-CH_2CF_2-$、$-CH(OH)CH_2-$、$-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH(OH)CH_2-$、$-CH_2CHFCH_2-$、$-(CH_2)_2CH(OH)-$、$-(CH_2)_2CHF-$、$-(CH_2)_3-$、$-CH_2OCH_2-$、$-CH_2SCH_2-$、$-CHFCH_2CH_2-$、$-CH(OH)CH_2CH_2-$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-O-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-O-CH_2-$、$-CH_2-O-CH(CH_3)-$、$-CH_2-O-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-S(O)-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-S-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-S-CH_2-$、$-CH_2-S-CH(CH_3)-$、$-CH_2-S-C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-S(O)-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-S(O)-CH_2-$、$-CH_2-S(O)-CH(CH_3)-$、$-CH_2-S(O)-C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-S(O)_2-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-S(O)_2-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-S(O)_2-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-NH-C(O)-$、$-C(O)-NH-CH_2-$、$-C(O)-NH-CH(CH_3)-$或$-C(O)-NH-C(CH_3)_2-$；

[0032] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基，或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

[0033] $R^4$是$-O-$、$-S-$、$-Se-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-NHC(O)-$、$-C(O)NH-$、、、$-C(O)-(NH)_2-C(O)-$、$-OC(O)NH-$、$-NHC(O)O-$、$-NHC(O)NH-$、$-OC(S)NH-$、$-NHC(S)O-$、$-NHC(S)NH-$、$-NHC(O)C(O)NH-$、$-S-S-$、$-S-CH_2-S-$、$-NH-NH-C(O)-$、$-C(O)-NH-NH$；

[0034] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基，或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

[0035] $R^6$是氢或甲基或乙基；

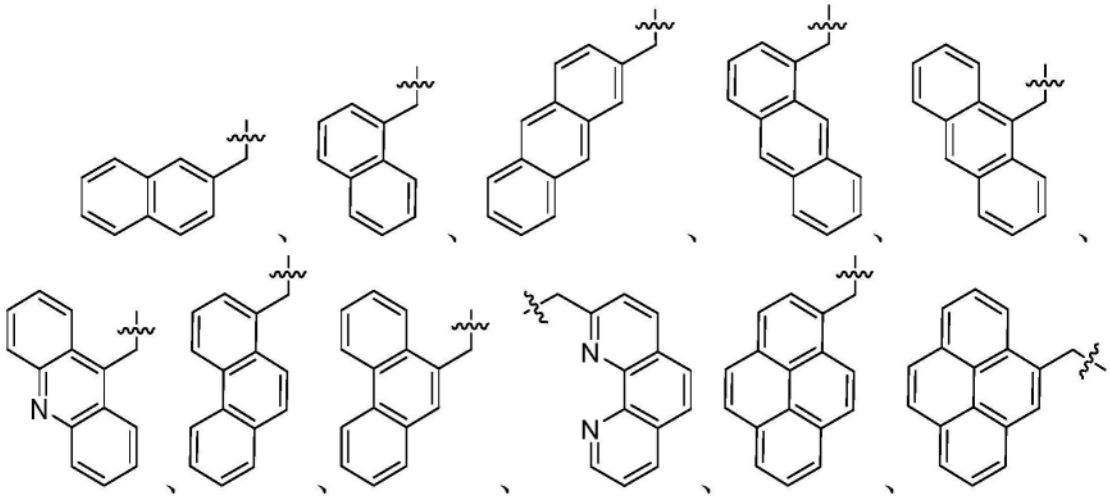
[0036] $Xaa^1$是具有式$-N(R^8)R^9C(O)-$的氨基酸，其中每个$R^8$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^9$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

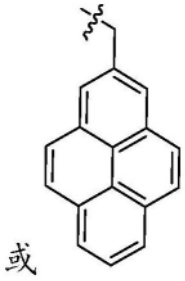
[0037] 至少一个$R^9$或$R^5$是$-(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}-$，其中$R^{10}$是：

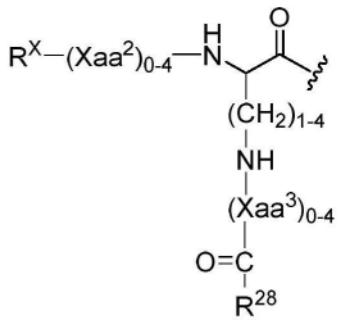
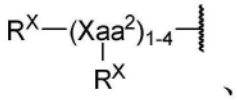
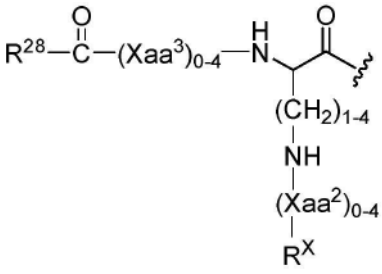
[0038] 直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2-C_{19}$烷基、烯基或炔基；仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基；

[0039] $-CH_2R^{23}$，其中$R^{23}$是任选取代的$C_4-C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统，其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代，并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1-C_6$烷基和/或$C_1-C_6$烷氧基；或者

[0040] 选自：

[0041] 

[0042] 
或 任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰:卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或另外的内环氮原子;

[0043] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、或;

[0044] $R^{28}$是白蛋白结合剂;

[0045] $Xaa^2$和$Xaa^3$,当存在时,独立地是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-,其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^{14}$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;并且

[0046] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团:任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂;被放射性卤素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;含有硅-氟-受体

部分的辅基;或者含有氟磷酸酯、氟硫酸酯、磺酰氟或其组合的辅基。

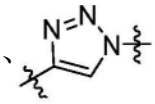
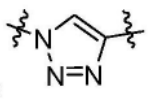
[0047] 在式II的化合物、盐或溶剂化物的一些实施方案中:

[0048] $R^0$是O;

[0049] $R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$各自独立地是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$SO_4H$、-$PO_2H$、-$PO_3H$或-$PO_4H$;

[0050] $R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-;

[0051] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基;

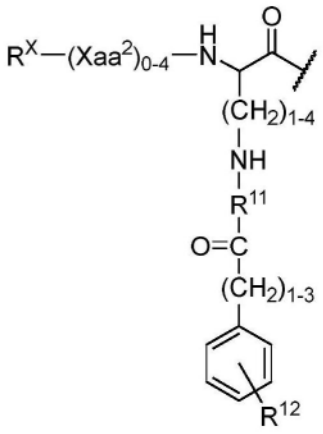
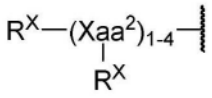
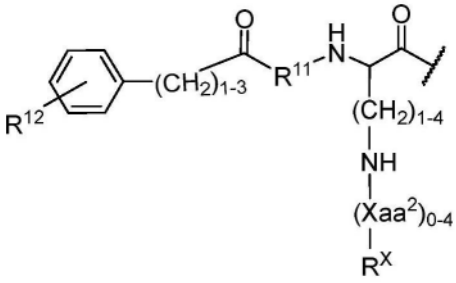
[0052] $R^4$是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、或;

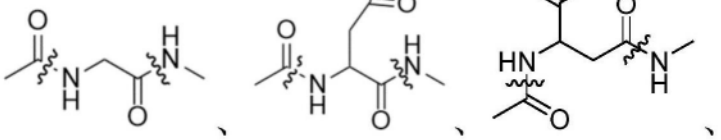
[0053] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

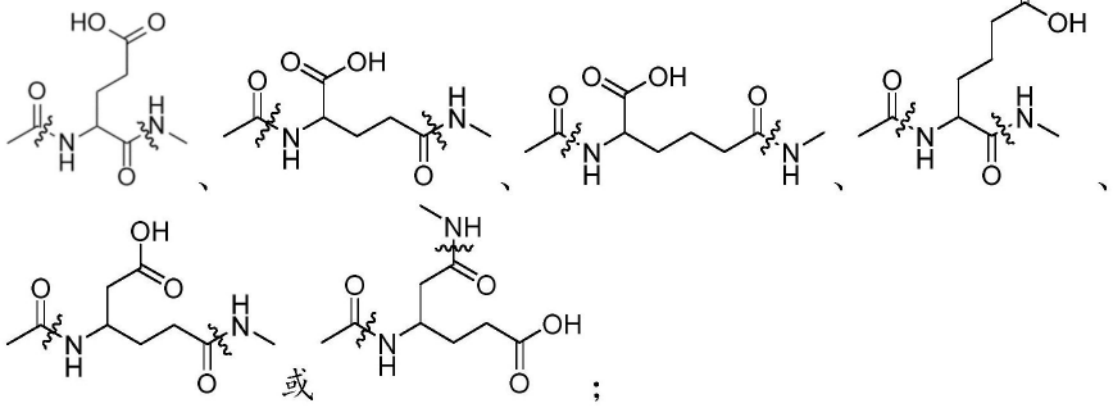
[0054] $R^6$是氢或甲基;

[0055] $Xaa^1$是具有式-$N(R^8)R^9C(O)$-的氨基酸,其中每个$R^8$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^9$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

[0056] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}$-,其中$R^{10}$是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基;仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基;或者-$CH_2R^{23}$,其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统,其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代,并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基;

[0057] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、或；

[0058] $R^{11}$是不存在的、、

[0059] ；

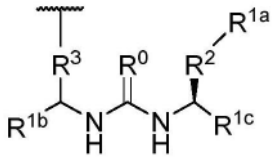
[0060] $R^{12}$是I、Br、F、Cl、H、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$NO_2$或$CH_3$；

[0061] $Xaa^2$，当存在时，是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-，其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^{14}$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；并且

[0062] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团：任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂；被放射性同位素取代的芳基；含有三氟硼酸酯的辅基；以及含有硅-氟-受体部分的辅基。

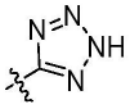
[0063] 本文公开的各种实施方案涉及一种化合物，其包含式III的或者式III的盐或溶剂

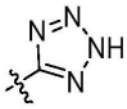
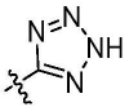
化物的前列腺特异性膜抗原(PSMA)靶向部分：

[0064]  (III)，

[0065] 其中：

[0066] $R^0$是O或S；

[0067] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、$OPO_3H_2$、$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或；

[0068] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或；$R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或；

[0069] $R^2$是-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-；并且

[0070] $R^3$是接头。

[0071] 在式III的化合物、盐或溶剂化物的一些实施方案中：

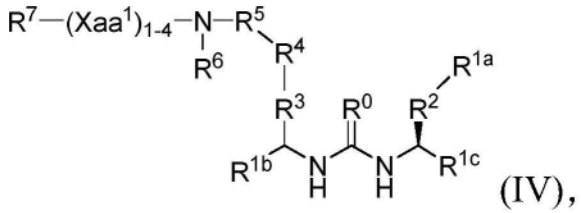
[0072] $R^0$是O；

[0073] $R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$各自独立地是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$SO_4H$、-$PO_2H$、-$PO_3H$或-$PO_4H$；

[0074] $R^2$是-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-、-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(COOH)CH_2$-或-$CH_2CH_2CH(COOH)$-；并且

[0075] $R^3$是接头。

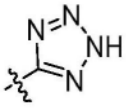
[0076] 本文公开的各种实施方案涉及一种化合物，其中所述化合物具有式IV或式IV的盐或溶剂化物：

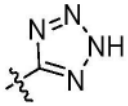
[0077] 

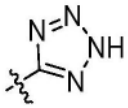
(IV),

[0078] 其中：

[0079] $R^0$是S或O；

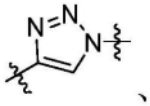
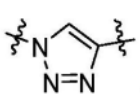
[0080] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$OPO_3H_2$、-$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或；

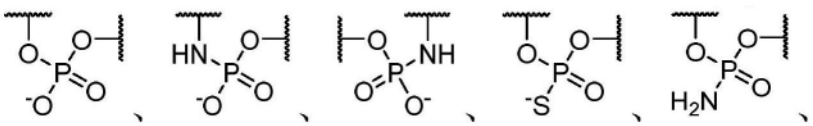
[0081] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或；

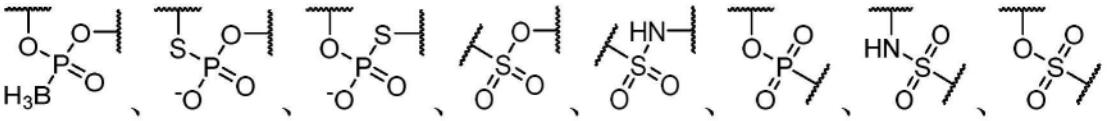
[0082] $R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或；

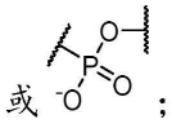
[0083] $R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-、-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-、-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2SeCH_2$-、-CH(COOH)-、-$CH_2CH(COOH)$-、-$CH_2CH(COOH)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(COOH)$-、-CH=CH-、-$CH=CHCH_2$-、-$C\equiv CCH_2$-、-$HC[CH_2]CH$-或-$HC[CH_2]CHCH_2$-，其中$HC[CH_2]CH$表示环丙基环；

[0084] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基，或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基；

[0085] $R^4$是-O-、-S-、-Se-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、、、-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-OC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)C(O)NH-、-S-S-、-S-$CH_2$-S-、-NH-NH-C(O)-、-C(O)-NH-NH-、





[0086] ；

[0087] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基，或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

[0088] $R^6$是氢或甲基或乙基；

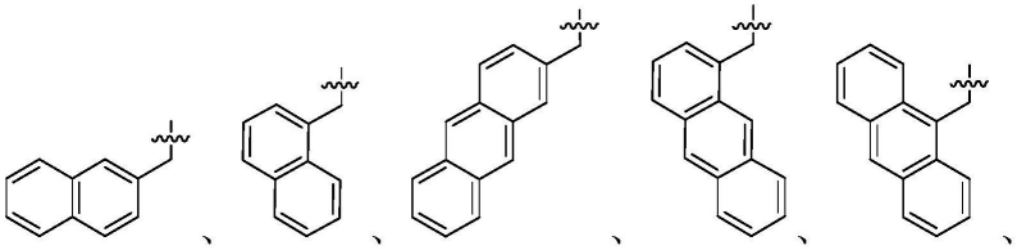
[0089] $Xaa^1$是具有式-N($R^8$)$R^9$C(O)-的氨基酸，其中每个$R^8$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^9$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

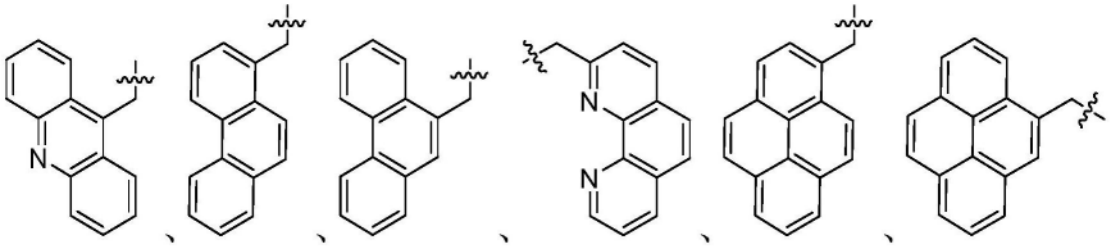
[0090] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}$-，其中$R^{10}$是：

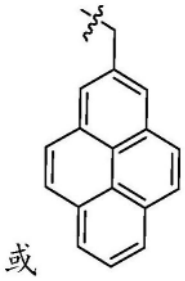
[0091] 直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基；仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基；

[0092] -$CH_2R^{23}$，其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统，其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代，并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基；或者

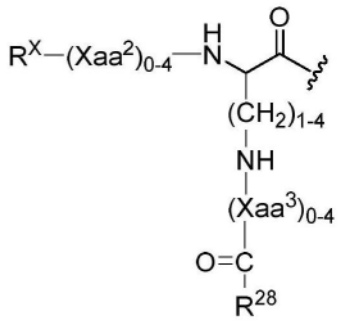
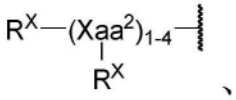
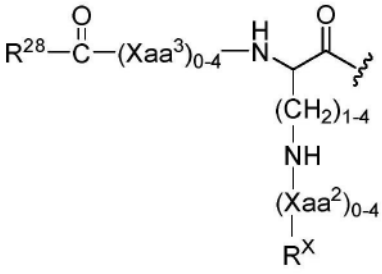
[0093] 选自：

[0094] 

[0095] 

[0096] 任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰：卤素、OMe、SMe、$NH_2$、

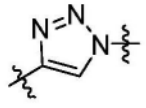
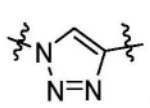
$NO_2$、CN、OH或另外的内环氮原子；

[0097] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、或；

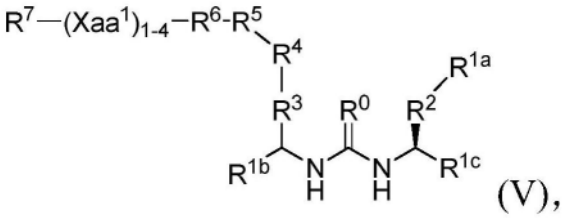
[0098] $R^{28}$是白蛋白结合剂；

[0099] $Xaa^2$和$Xaa^3$，当存在时，独立地是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-，其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^{14}$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；并且

[0100] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团：任选地由金属结合的放射性金属螯合剂；被放射性同位素取代的芳基或杂芳基；含有三氟硼酸酯的辅基；或者含有硅-氟-受体部分、氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟的辅基；

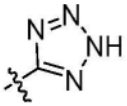
[0101] 并且其中$R^7$-$(Xaa^1)_{1-4}$-N($R^6$)-$R^5$-$R^4$-$R^3$内的任何一个酰胺键联或其组合任选地由选自由以下组成的组的一个或组合替代：-O-、-S-、-Se-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、、、-C(O)-、-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-OC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)C(O)NH-、-S-S-、-S-$CH_2$-S-、-NH-NH-C(O)-和-C(O)-NH-NH-。

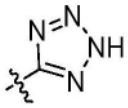
[0102] 本文公开的各种实施方案涉及一种化合物，其中所述化合物具有式V或式V的盐或溶剂化物：

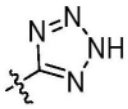
[0103] (V)，

[0104] 其中：

[0105] $R^0$是S或O；

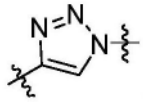
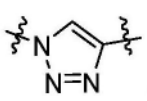
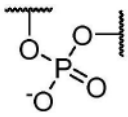
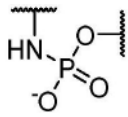
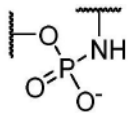
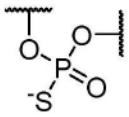
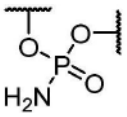
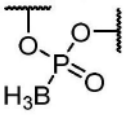
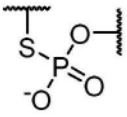
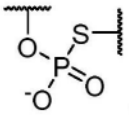
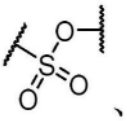
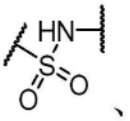
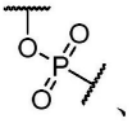
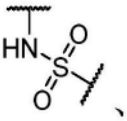
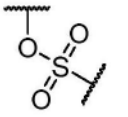
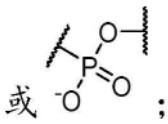
[0106] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$OPO_3H_2$、-$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或;

[0107] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0108] $R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0109] $R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-、-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-、-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2SeCH_2$-、-CH(COOH)-、-$CH_2CH(COOH)$-、-$CH_2CH(COOH)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(COOH)$-、-CH=CH-、-CH=$CHCH_2$-、-C≡$CCH_2$-、-$HC[CH_2]CH$-或-$HC[CH_2]CHCH_2$-,其中$HC[CH_2]CH$表示环丙基环;

[0110] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基;

[0111] $R^4$是-O-、-S-、-Se-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、、、-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-OC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)C(O)NH-、-S-S-、-S-$CH_2$-S-、-NH-NH-C(O)-、-C(O)-NH-NH-、、、、、、、、、、、、、、或;

[0112] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

[0113] $R^6$任选地是羰基、磷酰基或磺酰基，其与$Xaa^1$中的α氮连接以分别产生酰胺、磷酰胺/膦酰胺或磺酰胺键联；或者替代地是：-NHC(O)-、-$(NH)_2$-C(O)-、-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)-、-OC(S)-、-NHC(S)-、-NHC(O)C(O)-、-NH-NH-C(O)-，以连接$Xaa^1$中的α氮。

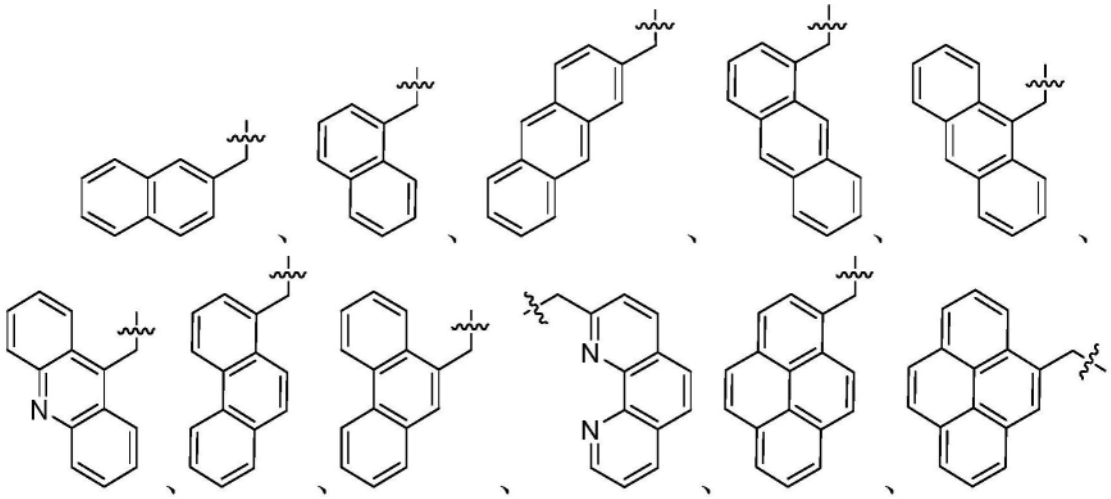
[0114] $Xaa^1$是具有式-N($R^8$)$R^9$C(O)-的氨基酸，其中每个$R^8$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^9$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

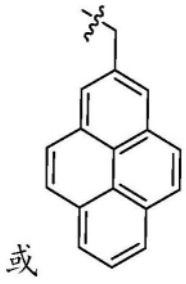
[0115] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-，其中$R^{10}$是：

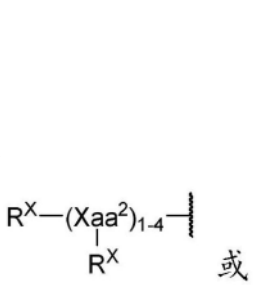
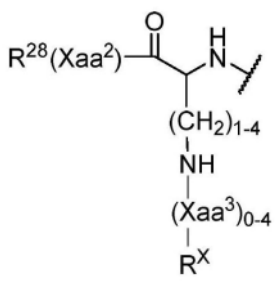
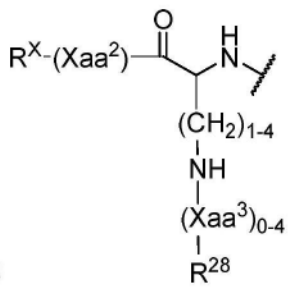
[0116] 直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基；仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基；

[0117] -$CH_2R^{23}$，其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统，其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代，并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基；或者

[0118] 选自：

[0119] 

[0120] 
或，任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰：卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或另外的内环氮原子；

[0121] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、
或
；

[0122] $R^{28}$是白蛋白结合剂;

[0123] $Xaa^2$和$Xaa^3$,当存在时,独立地是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-,其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^{14}$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;并且

[0124] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团:任选地由金属结合的放射性金属螯合剂;被放射性同位素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;或者含有硅-氟-受体部分、氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟的辅基。

[0125] 各种实施方案可以用于对受试者中的PSMA表达组织进行成像。各种实施方案可以用于治疗受试者的PSMA表达病状或疾病。

## 附图说明

[0126] 本发明的特征将由参考附图的以下说明变得显而易见,其中:

[0127] 图1示出了用于前列腺癌成像的现有技术PSMA靶向化合物的实例。

[0128] 图2示出了使用固相方法的HTK03149的合成方案。

[0129] 图3示出了合并有Lys-ureido-Aad PSMA结合部分的若干种示例性化合物的一般合成方案。

[0130] 图4示出了具有两个$BF_3$标记基团的示例性化合物的一般合成方案。

[0131] 图5示出了注射有$^{68}$Ga-HTK03149的小鼠的重建$^{68}$Ga标记的PET图像。图像在静脉内注射$^{68}$Ga-HTK03149到携带LNCaP异种移植物的免疫缺陷小鼠中后1和3小时获得。实线箭头指向非常高的肿瘤积累。虚线箭头指向最小的肾脏积累。

[0132] 图6示出了以下化合物的化学结构:HTK03041、HTK03149、HTK03169、HTK03161、HTK03177、HTK03187、HTK03153、HTK03170、HTK03189A、HTK03189B、HTK04033、HTK04036、HTK04037、HTK04040、HTK04041、HTK04053、HTK03162和HTK04055。

[0133] 图7示出了在注射后1h获得的以下的最大强度投影PET/CT图像:$^{68}$Ga-HTK03041、$^{68}$Ga-HTK03149、$^{68}$Ga-HTK03161、$^{68}$Ga-HTK03169、$^{68}$Ga-HTK03177、$^{68}$Ga-HTK03187、$^{68}$Ga-HTK03189A、$^{68}$Ga-HTK03189B、$^{68}$Ga-HTK04033、$^{68}$Ga-HTK04036、$^{68}$Ga-HTK04037、$^{68}$Ga-HTK04040、$^{68}$Ga-HTK04041和$^{68}$Ga-HTK04053。

[0134] 图8示出了在注射后1h、4h、24h、72h和120h获得的$^{177}$Lu-HTK03149的最大强度投影SPECT/CT图像(t:肿瘤,k:肾脏,b:膀胱)。

[0135] 图9示出了在注射后1h、4h、24h、72h和120h获得的$^{177}$Lu-HTK03153的最大强度投影SPECT/CT图像(t:肿瘤,k:肾脏,b:膀胱)。

[0136] 图10示出了在注射后1h、4h、24h、72h和120h获得的$^{177}$Lu-HTK03170的最大强度投影SPECT/CT图像(t:肿瘤,k:肾脏,b:膀胱)。

[0137] 图11示出了在注射后1h、4h、24h、72h和120h获得的$^{177}$Lu-HTK04028的最大强度投影SPECT/CT图像(t:肿瘤,k:肾脏,b:膀胱)。

[0138] 图12示出了在注射后1h、4h、24h、72h和120h获得的$^{177}$Lu-HTK04048的最大强度投影SPECT/CT图像(t:肿瘤,k:肾脏,b:膀胱)。

[0139] 图13示出了在注射后1h和2h获得的$^{18}$F-HTK03162和$^{18}$F-HTK04055的最大强度投影

PET/CT图像(t:肿瘤,k:肾脏,b:膀胱)。

## 具体实施方式

[0140] 如本文所用,术语“包含(comprising)”、“具有(having)”、“包括(including)”和“含有(containing)”及其语法变型是包容性的或开放式的,并且不排除另外的、未列举的元素和/或方法步骤,即使定义为其一部分的特征/组分由或基本上由指定的一个或多个特征/组分组成。术语“基本上由……组成”如果在本文中结合化合物、组合物、用途或方法一起使用,则表示可能存在另外的元素和/或方法步骤,但这些另外的元素和/或方法步骤不会实质性地影响所述化合物、组合物、方法或用途起作用的方式。术语“由……组成”如果在本文中结合组合物、用途或方法的特征一起使用,则排除该特征中另外的元素和/或方法步骤的存在。本文描述为包含某些元素和/或步骤的化合物、组合物、用途或方法也可以在某些实施方案中基本上由那些元素和/或步骤组成,并且在其他实施方案中由那些元素和/或步骤组成,无论是否特指这些实施方案。本文描述为包含某些元素和/或步骤的用途或方法也可以在某些实施方案中基本上由那些元素和/或步骤组成,并且在其他实施方案中由那些元素和/或步骤组成,无论是否特指这些实施方案。

[0141] 此外,除非上下文明确要求存在一种且仅存在一种元素,由不定冠词“一种”对元素的提及不排除存在多于一种元素的可能性。除非上下文中另外明确指示,如本文所用的单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数个指示物。词“一(a)”或“一个(an)”当在本文中结合术语“包含”使用时,可以意指“一个(one)”,但它也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的含义一致。

[0142] 在本公开中,通过端点对数值范围的陈述包括包含在该范围内的所有数字,包括所有整数(whole numbers)、所有整数(integers)以及在合适的情况下所有中间分数(例如,1至5可以包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4和5等)。

[0143] 除非另有说明,“某些实施方案”、“各种实施方案”、“实施方案”和类似术语包括单独对该实施方案或对该实施方案与本文所述的任何其他一个或多个实施方案的组合描述的特定特征,无论是否所述其他实施方案被直接或间接引用并且无论特征或实施方案是否在方法、产品、用途、组合物、化合物等的上下文中描述。

[0144] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”、“治疗性(therapeutic)”等包括减轻症状、减少疾病进展、改善预后和减少复发。

[0145] 如本文所用,术语“诊断剂”包括“显像剂”。因此,“诊断性放射性金属”包括适合用作显像剂的放射性金属。

[0146] 术语“受试者”是指动物(例如哺乳动物或非哺乳动物)。受试者可以是人或非人灵长类动物。受试者可以是实验室哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔、仓鼠等)。受试者可以是农业动物(例如,马、绵羊、牛、猪、骆驼等)或家养动物(例如,犬、猫等)。在一些实施方案中,受试者是人。

[0147] 本文公开的化合物还可以包括其游离碱形式、盐或药学上可接受的盐。除非另有说明,本文要求保护和描述的化合物意在包括其所有外消旋混合物和所有单独的对映异构体或组合,无论它们是否在本文中明确表示。

[0148] 本文公开的化合物可以显示为具有一个或多个带电基团,可以在处于不带电(例

如质子化)状态的可电离基团下显示,或者可以在不指定形式电荷的情况下显示。如本领域技术人员将理解的,化合物内某些基团的电离状态(例如但不限于,$CO_2H$、$PO_3H_2$、$SO_2H$、$SO_3H$、$SO_4H$、$OPO_3H_2$等)尤其取决于该基团的pKa和该位置处的pH。例如,但不限于,羧酸基团(即COOH)将被理解为通常在中性pH值和最多生理pH值下去质子化(并且带负电荷),除非质子化状态是稳定的。同样,$OSO_3H$(即$SO_4H$)基团、$SO_2H$基团、$SO_3H$基团、$OPO_3H_2$(即$PO_4H_2$)基团和$PO_3H$基团通常会在中性和生理pH值下去质子化(并且带负电荷)。

[0149] 如本文所用,术语"盐"和"溶剂化物"具有它们在化学中的通常含义。因此,当化合物是盐或溶剂化物时,它与合适的反离子缔合。如何制备盐或交换反离子在本领域是众所周知的。通常,此类盐可以通过使游离酸形式的这些化合物与化学计算量的合适的碱(例如但不限于Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过使游离碱形式的这些化合物与化学计算量的合适的酸反应来制备。此类反应通常在水或在有机溶剂,或在这两者的混合物中进行。反离子可以例如通过离子交换技术诸如离子交换色谱来改变。除非特别指出特定的形式,所有的两性离子、盐、溶剂化物和反离子都是预期的。

[0150] 在某些实施方案中,盐或反离子可以是药学上可接受的,以供施用于受试者。更一般地,关于本文公开的任何药物组合物,合适的赋形剂的非限制性实例包括任何合适的缓冲剂、稳定剂、盐、抗氧化剂、络合剂、张力剂(tonicity agent)、冷冻保护剂、冻干保护剂、悬浮剂、乳化剂、抗微生物剂、防腐剂、螯合剂、粘合剂、表面活性剂、润湿剂、非水性媒介物(诸如不挥发性油)或者用于维持或控制释放的聚合物。参见,例如Berge等人1977.(J.Pharm Sci.66:1-19),或Remington-The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Gennaro等人编辑Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia),其各自通过引用以其整体并入。

[0151] 如本文所用,表述"Xy-Xz",其中y和z是整数(例如$X_1$-$X_{15}$、$X_1$-$X_{30}$、$X_1$-$X_{100}$等),是指化合物、R-基团或取代基中碳的数量(对于烷基(无论饱和抑或不饱和)或芳基),或者是指化合物、R-基团或取代基中碳加杂原子的数量(对于杂烷基(无论饱和抑或不饱和)或杂芳基)。杂原子可以包括任何、一些或所有可能的杂原子。例如,在一些实施方案中,杂原子选自N、O、S、P和Se。在一些实施方案中,杂原子选自N、O、S和P。此类实施方案是非限制性的。烷基和芳基可替代地使用表述"Cy-Cz"来指代,其中y和z是整数(例如$C_3$-$C_{15}$等)。

[0152] 除非另有明确说明,术语"烷基"和"杂烷基"各自包括以下的任何合理组合:(1)饱和烷基以及不饱和(包括部分不饱和)烷基(例如烯基和炔基);(2)直链或支链的;(3)非环状或环状的(芳族或非芳族的),后者可以包括多环的(稠环、多个非稠环或其组合);以及(4)未取代或取代的。例如,根据本领域技术人员的技术,烷基或杂烷基(即"烷基/杂烷基")可以是饱和的、支链的和环状的,或不饱和的、支链的和环状的,或直链的和不饱和的,或任何其他合理组合。如果未指明,则烷基/杂烷基的大小是本领域技术人员认为合理的。例如但不限于,如果未指定,则根据本领域技术人员的公知常识,烷基的大小(长度)可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100或多于100个碳。此外,但不限于,如果未指定,则根据本领域技术人员的公知常识,杂烷基的大小(长度)可以

是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100或多于100个碳和杂原子。在表述“烷基、烯基或炔基”和类似表述的上下文中，“烷基”应理解为饱和烷基。同样，在表述“杂烷基、杂烯基或杂炔基”和类似表述的上下文中，“杂烷基”应理解为饱和杂烷基。

[0153] 如本文所用，在化合物的烷基/杂烷基的上下文中，术语“直链的”可如本领域技术人员通常理解的那样使用并且通常是指包含不会分解成多于一条连续链的骨架或主链的化学实体。直链烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基和正丁基。

[0154] 如本文所用，术语“支链的”可如本领域技术人员通常理解的那样使用并且通常是指包含会分解成多于一条连续链的骨架或主链的化学实体。骨架或主链在多于一个方向上分解的部分可以是直链的、环状的或其任何组合。支链烷基的非限制性实例包括叔丁基和异丙基。

[0155] 术语“亚烷基”是指烷基的二价类似物。在表述“亚烷基、亚烯基或亚炔基”、“亚烷基或亚烯基”和类似表述的上下文中，“亚烷基”应理解为饱和亚烷基。术语“杂亚烷基”是指杂烷基的二价类似物。在表述“杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基”、“杂亚烷基或杂亚烯基”和类似表述的上下文中，“杂亚烷基”应理解为饱和杂亚烷基。

[0156] 如本文所用，术语“饱和的”当指代化学实体时可如本领域技术人员通常理解的那样使用，并且通常是指仅包含单键，并且可以包含直链、支链和/或环状基团的化学实体。饱和$C_1$-$C_{20}$烷基的非限制性实例可以包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、正己基、异己基、1,2-二甲基丙基、2-乙基丙基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1,2-三乙基丙基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、仲己基、叔己基、正庚基、异庚基、仲庚基、叔庚基、正辛基、异辛基、仲辛基、叔辛基、正壬基、异壬基、仲壬基、叔壬基，正癸基、异癸基、仲癸基、叔癸基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环壬烷基、环癸烷基等。除非另有说明，$C_1$-$C_{20}$亚烷基因此涵盖但不限于以上列出的饱和烷基的所有二价类似物。

[0157] 如本文所用，术语“不饱和的”当指代化学实体时可如本领域技术人员通常理解的那样使用，并且通常是指包含至少一个双键或三键，并且可以包含直链、支链和/或环状基团的化学实体。$C_2$-$C_{20}$烯基的非限制性实例可以包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯-2-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基、辛烯基、癸烯基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基、环癸烯基等。除非另有说明，$C_1$-$C_{20}$亚烯基因此涵盖但不限于以上列出的烯基的所有二价类似物。$C_2$-$C_{20}$炔基的非限制性实例可以包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。除非另有说明，$C_1$-$C_{20}$亚炔基因此涵盖但不限于以上列出的炔基的所有二价类似物。非限制性地，除非另有说明，以上定义的饱和$C_1$-$C_{20}$烷基、$C_2$-$C_{20}$烯基和$C_2$-$C_{20}$炔基全部涵盖在术语“$X_1$-$X_{20}$烷基”内。非限制性地，除非另有说明，以上定义的饱和$C_1$-$C_{20}$亚烷基、$C_2$-$C_{20}$亚烯基和$C_2$-$C_{20}$亚炔基全部涵盖在术语“$X_1$-$X_{20}$亚烷基”内。

[0158] 非限制性地,术语“$X_1$-$X_{20}$杂烷基”将涵盖以上定义的饱和$C_1$-$C_{20}$烷基、$C_2$-$C_{20}$烯基和$C_2$-$C_{20}$炔基中的每个,其中一个或多个碳原子独立地被杂原子替代。同样,非限制性地,术语“$X_1$-$X_{20}$杂亚烷基”将涵盖以上定义的饱和$C_1$-$C_{20}$亚烷基、$C_2$-$C_{20}$亚烯基和$C_2$-$C_{20}$亚炔基中的每个,其中一个或多个碳原子独立地被杂原子替代。本领域技术人员将理解,可以使用不同杂原子的各种组合。非芳族杂环基团的非限制性实例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、二氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、吡唑烷基、咪唑烷基、邻苯二甲酰亚胺基、琥珀酰亚胺基、环氧乙烷基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、二恶烷基、硫杂环丁烷基、硫杂环庚三烯基、吗啉基、氧硫杂环戊基等。

[0159] 除非进一步说明,“芳基”包括单芳环以及含有至少一个芳环的稠环两者。$C_3$-$C_{20}$芳基的非限制性实例包括苯基(Ph)、并环戊二烯基、茚基、萘基和蒽基。$X_3$-$X_{20}$芳族杂环基团的非限制性实例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、咔唑基、吲唑基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、菲啶基、吩嗪基、菲咯啉基、哌啶基、呋喃基、二苯并呋喃基、呫吨基、苯并呋喃基、噻吩基、噻蒽基、苯并噻吩基、磷酰基、磷啉基、磷哚基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基等。

[0160] 如本文所用,术语“取代的”如本领域技术人员通常理解的那样使用,并且通常是指其中一个化学基团被不同化学基团替代的化合物或化学实体。除非另有说明,取代的烷基是其中一个或多个氢原子各自独立地被非氢原子替代的烷基。例如,氯甲基是取代的烷基的一个非限制性实例,更具体是取代的甲基的一个实例。氨基乙基是取代的烷基的另一个非限制性实例,更具体是取代的乙基的一个实例。除非另有说明,取代的化合物或基团(例如烷基、杂烷基、芳基、杂芳基等)可以被对本领域技术人员来说合理的任何化学基团取代。例如,但不限于,与碳或杂原子(例如N)键合的氢可以被以下取代:卤基(例如F、I、Br、Cl)、胺、酰胺、氧代、羟基、硫醇、磷酸酯基、膦酸酯基、硫酸酯基、$SO_2H$、$SO_3H$、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、酮、甲醛、羧酸酯基、甲酰胺、腈、单卤甲基、二卤甲基或三卤甲基。

[0161] 如本文所用,术语“未取代的”如本领域技术人员通常理解的那样使用。未取代的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、叔丁基、戊基等。表述“任选取代的”与表述“未取代的或取代的”可互换使用。

[0162] 在本文提供的结构中,氢可以示出或不示出。在一些实施方案中,氢(无论示出抑或隐含)可以是氕(即$^1H$)、氘(即$^2H$)或$^1H$和$^2H$的组合。用$^2H$交换$^1H$的方法在本领域是众所周知的。对于可溶剂交换的氢,用$^2H$交换$^1H$在合适的氘源的存在下容易发生,无需任何催化剂。酸、碱或金属催化剂的使用,加上温度和压力升高的条件,可以促进不可交换的氢原子的交换,通常导致分子中的所有$^1H$交换为$^2H$。

[0163] 术语“Xaa”是指肽链中的氨基酸残基或另外作为化合物的一部分的氨基酸。氨基酸同时具有氨基和羧酸基团,它们中的一个或两个可以用于共价附接。在附接到化合物的其余部分时,氨基和/或羧酸基团可以转化为酰胺或其他结构;例如,第一个氨基酸的羧酸基团当与第二个氨基酸的氨基键合时,转化为酰胺(即肽键)。因此,Xaa可以具有式-N($R^a$)$R^b$C(O)-,其中$R^a$和$R^b$是R基团。$R^a$通常会是氢或甲基。肽的氨基酸残基可以包含典型的肽(酰胺)键并且还可以包含侧链官能团与另一个氨基酸的侧链或主链官能团之间的键。例如,肽中的一个氨基酸残基(例如Asp、Glu等)的侧链羧酸酯可以与肽中的另一个氨基酸残基(例

如Dap、Dab、Orn、Lys)的胺键合。进一步细节在下文中提供。除非另有说明,“Xaa”可以是任何氨基酸,包括蛋白质氨基酸和非蛋白质氨基酸。非蛋白质氨基酸的非限制性实例示出于表1中并且包括:D-氨基酸(包括但不限于以下氨基酸的任何D-形式)、鸟氨酸(Orn)、3-(1-萘基)丙氨酸(Nal)、3-(2-萘基)丙氨酸(2-Nal)、α-氨基丁酸、正缬氨酸、正亮氨酸(Nle)、高正亮氨酸、β-(1,2,3-三唑-4-基)-L-丙氨酸、1,2,4-三唑-3-丙氨酸、Phe(4-F)、Phe(4-Cl)、Phe(4-Br)、Phe(4-I)、Phe(4-$NH_2$)、Phe(4-$NO_2$)、高精氨酸(hArg)、2-氨基-4-胍基丁酸(Agb)、2-氨基-3-胍基丙酸(Agp)、β-丙氨酸、4-氨基丁酸、5-氨基戊酸、6-氨基己酸、7-氨基庚酸、8-氨基辛酸、9-氨基壬酸、10-氨基癸酸、2-氨基辛酸、2-氨基-3-(蒽-2-基)丙酸、2-氨基-3-(蒽-9-基)丙酸、2-氨基-3-(芘-1-基)丙酸、Trp(5-Br)、Trp(5-$OCH_3$)、Trp(6-F)、Trp(5-OH)或Trp(CHO)、2-氨基己二酸(2-Aad)、3-氨基己二酸(3-Aad)、炔丙基甘氨酸(Pra)、高炔丙基甘氨酸(Hpg)、β-高炔丙基甘氨酸(Bpg)、2,3-二氨基丙酸(Dap)、2,4-二氨基丁酸(Dab)、叠氮赖氨酸(Lys($N_3$))、叠氮鸟氨酸(Orn($N_3$))、2-氨基-4-叠氮丁酸Dab($N_3$)、Dap($N_3$)、2-(5’-叠氮戊基)丙氨酸、2-(6’-叠氮己基)丙氨酸、4-氨基-1-羧甲基-哌啶(Pip)、4-(2-氨基乙基)-1-羧甲基-哌嗪(Acp)和氨甲环酸。如果未指定为L-氨基酸或D-氨基酸,则氨基酸应理解为涵盖L-氨基酸和D-氨基酸两者。

[0164] 表1.非蛋白质氨基酸的非限制性实例的列表。

[0165]

| | |
|---|---|
| 蛋白质氨基酸的任何D-氨基酸 | 10-氨基癸酸 |
| 鸟氨酸(Orn) | 2-氨基辛酸 |
| 3-(1-萘基)丙氨酸(Nal) | 2-氨基-3-(蒽-2-基)丙酸 |
| 3-(2-萘基)丙氨酸(2-Nal) | 2-氨基-3-(蒽-9-基)丙酸 |

[0166]

| | |
|---|---|
| α-氨基丁酸 | 2-氨基-3-(茚-1-基)丙酸 |
| 正缬氨酸 | Trp(5-Br), |
| 正亮氨酸(Nle) | Trp(5-$OCH_3$), |
| 高正亮氨酸 | Trp(6-F), |
| β-(1,2,3-三唑-4-基)-L-丙氨酸 | Trp(5-OH) |
| 1,2,4-三唑-3-丙氨酸 | Trp(CHO), |
| Phe(4-F)、Phe(2-F)、Phe(3-F)、 | 2-氨基己二酸(2-Aad) |
| Phe(4-Cl)、Phe(2-Cl)、Phe(3-Cl)、 | 3-氨基己二酸(3-Aad) |
| Phe(4-Br)、Phe(2-Br)、Phe(3-Br)、 | 炔丙基甘氨酸(Pra) |
| Phe(4-I)、Phe(2-I)、Phe(2-I)、 | 高炔丙基甘氨酸(Hpg) |
| Phe(4-$NH_2$)、Phe(2-$NH_2$)、Phe(3-$NH_2$)、 | β-高炔丙基甘氨酸(Bpg) |
| Phe(4-$NO_2$)、Phe(2-$NO_2$)、Phe(2-$NO_2$)、 | 2,3-二氨基丙酸(Dap) |
| 高精氨酸(hArg) | 2,4-二氨基丁酸(Dab) |
| 4-(2-氨基乙基)-1-羧甲基-哌嗪(Acp) | 叠氮赖氨酸(Lys($N_3$)) |
| 2-(5'-叠氮戊基)丙氨酸、2-(6'-叠氮己基)丙氨酸 | 叠氮-鸟氨酸(Orn($N_3$)) |
| 2-氨基-4-胍基丁酸(Agb) | 氨基-4-叠氮丁酸 Dab($N_3$) |
| 2-氨基-3-胍基丙酸(Agp) | 氨甲环酸 |
| β-丙氨酸 | 4-氨基-1-羧甲基-哌啶(Pip) |
| 4-氨基丁酸 | $NH_2(CH_2)_2O(CH_2)_2C(O)OH$ |
| 5-氨基戊酸 | $NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_2C(O)OH$ |
| 6-氨基己酸 | $NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_3C(O)OH$ |
| 7-氨基庚酸 | $NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_4C(O)OH$ |
| 8-氨基辛酸 | $NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_5C(O)OH$ |
| 9-氨基壬酸 | $NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_6C(O)OH$ |

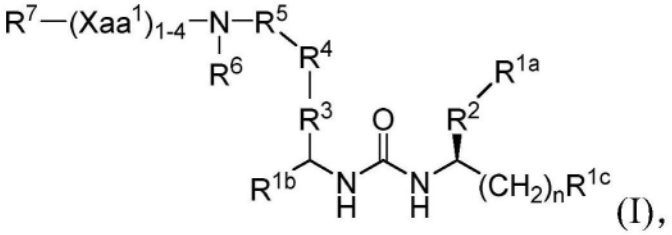
[0167] 在化学式中(例如,在式I等的定义$R^4$、$R^6$、$R^7$、$R^9$和$R^{11}$中),穿过键或在键末端示出的波浪线"〰"符号旨在将R基团定义在波浪线的一侧,而不修改在波浪线的另一侧的结构的定义。当R基团键合在两侧或更多侧(例如$R^{11}$)时,示出在波浪线之外的任何原子旨在阐明R基团的取向。因此,只有两条波浪线之间的原子才构成R基团的定义。当原子未示出在波浪线之外时,或者对于未示出波浪线但确实在多侧具有键的化学基团(例如-C(O)NH-等),所述化学基团应从左至右阅读,匹配与基团相关的式中的取向(例如对于式-$R^a$-$R^b$-$R^c$-,将$R^b$定义为-C(O)NH-,合并到式中将成为-$R^a$-C(O)NH-$R^c$-而不是成为-$R^a$-NHC(O)-$R^c$-)。

[0168] 在各个方面,公开了式I(如以下定义)、式II(如以下定义)、式IV(如以下定义)或式V(如以下定义)的化合物,或者包含式III(如以下定义)的PSMA靶向部分的化合物,包括前述的盐或溶剂化物。

[0169] 以下定义适用于式I化合物(及其盐/溶剂化物)。

[0170] 在一些实施方案中,所述化合物具有式I或为式I的盐或溶剂化物:

[0171]




(I),

[0172] 其中：

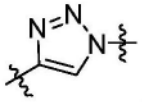
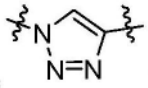
[0173] n是0或1；

[0174] $R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$各自独立地是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$SO_4H$、-$PO_2H$、-$PO_3H$或-$PO_4H$；

[0175] 当n是0时，$R^2$是-$CH_2$-、-CHOH-、-CHF-、-$CH_2$CHOH-、-$CH_2$CHF-、-$CH_2$CHOH$CH_2$-、-$CH_2$CHF$CH_2$-、-$(CH_2)_2$CHOH-、-$(CH_2)_2$CHF-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-或-$CH_2SCH_2$-；

[0176] 当n是1时，$R^2$是-$CH_2$-、-CHOH-、-CHF-、-$CH_2$CHOH-、-$CH_2$CHF-或-$(CH_2)_2$-；

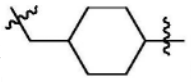
[0177] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基，或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基；

[0178] $R^4$是-O-、-S-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、或；

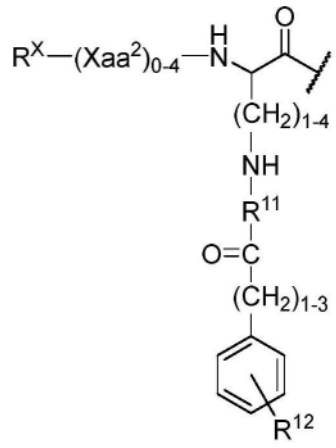
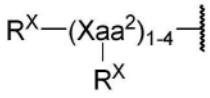
[0179] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基，或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

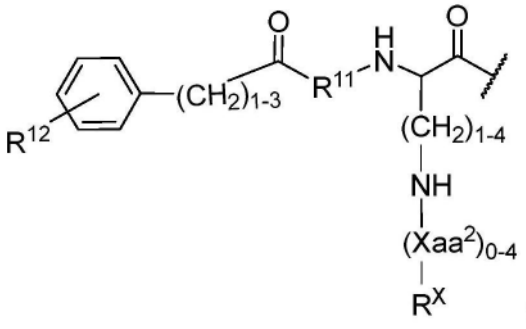
[0180] $R^6$是氢或甲基；

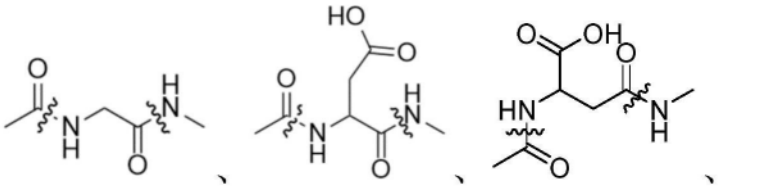
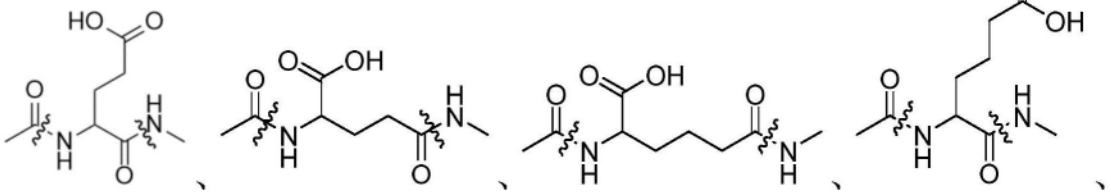
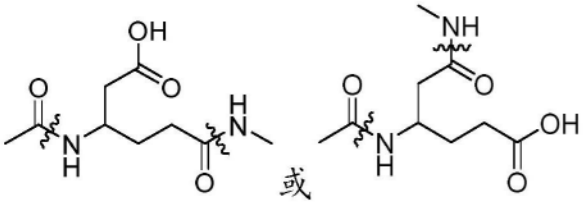
[0181] $Xaa^1$是具有式-N($R^8$)$R^9$C(O)-的氨基酸，其中每个$R^8$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^9$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

[0182] 至少一个$R^9$或$R^5$是；

[0183] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-，其中$R^{10}$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基，或者$R^{10}$是仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基；

[0184] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、或



[0185] $R^{11}$是不存在的、、、、、或；

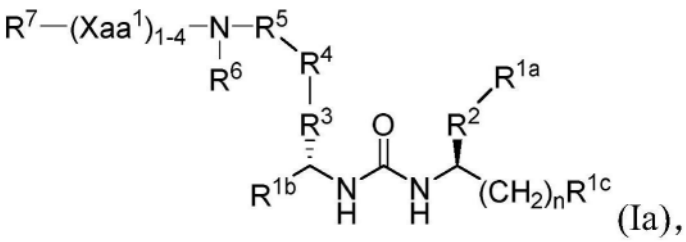
[0186] $R^{12}$是I、Br、F、Cl、H、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$NO_2$或$CH_3$；

[0187] $Xaa^2$，当存在时，是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-，其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^{14}$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；并且

[0188] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团：任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂；被放射性同位素取代的芳基；含有三氟硼酸酯的辅基；以及含有硅-氟-受体部分的辅基。

[0189] 在一些实施方案中，所述化合物是式I的盐或溶剂化物。

[0190] 在一些实施方案中，式I化合物是式Ia化合物：

[0191] (Ia)，

[0192] 其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$Xaa^1$和$R^7$如对式I所定义。在一些实施方案中，所述化合物是式Ia的盐或溶剂化物。

[0193] 在一些实施方案中,n是0。在一些实施方案中,n是1。

[0194] 在一些实施方案中,$R^{1a}$是$-CO_2H$。在一些实施方案中,$R^{1b}$是$-CO_2H$。在一些实施方案中,$R^{1c}$是$-CO_2H$。在一些实施方案中,$R^{1a}$和$R^{1b}$各自是$-CO_2H$。在一些实施方案中,$R^{1a}$和$R^{1c}$各自是$-CO_2H$。在一些实施方案中,$R^{1b}$和$R^{1c}$各自是$-CO_2H$。在一些实施方案中,$R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$各自是$-CO_2H$。

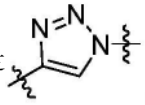
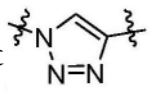
[0195] 在一些实施方案中,$R^2$是$-CH_2OCH_2-$或$-CH_2SCH_2-$。

[0196] 在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是-CHOH-。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是-CHF-。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2CHOH-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2CHF-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2CHOHCH_2-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2CHFCH_2-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-(CH_2)_2CHOH-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-(CH_2)_2CHF-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-(CH_2)_3-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2OCH_2-$。在一些实施方案中,n是0并且$R^2$是$-CH_2SCH_2-$。

[0197] 在一些实施方案中,n是1并且$R^2$是$-CH_2-$。在一些实施方案中,n是1并且$R^2$是-CHOH-。在一些实施方案中,n是1并且$R^2$是-CHF-。在一些实施方案中,n是1并且$R^2$是$-CH_2CHOH-$。在一些实施方案中,n是1并且$R^2$是$-CH_2CHF-$。在一些实施方案中,n是1并且$R^2$是$-(CH_2)_2-$。

[0198] 在一些实施方案中,n是0,$R^{1a}$是$-CO_2H$并且$R^2$是$-(CH_2)_3-$。在一些实施方案中,n是0,$R^{1a}$是$-CO_2H$并且$R^2$是$-CH_2-$。在一些实施方案中,n是0,$R^{1a}$是$-CO_2H$,$R^{1b}$是$-CO_2H$,$R^{1c}$是$-CO_2H$并且$R^2$是$-(CH_2)_3-$。在一些实施方案中,n是0,$R^{1a}$是$-CO_2H$并且$R^2$是$-CH_2-$。

[0199] 在一些实施方案中,$R^3$是直链非环状的$C_3-C_{15}$亚烷基。在一些实施方案中,$R^3$是具有1-5个N、S和/或O杂原子的直链非环状的$C_3-C_{15}$杂亚烷基。在一些实施方案中,$R^3$是直链非环状饱和$C_3-C_{10}$亚烷基,任选地被1-5个氨基、酰胺基、氧代、羟基、硫醇基、甲基或乙基取代。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_{3-15}-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-CH_2-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_2-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_3-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_4-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_5-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-CH_2-O-CH_2-$。在一些实施方案中,$R^3$是$-CH_2-S-CH_2-$。

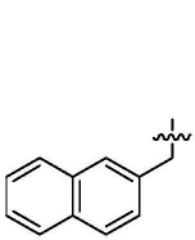
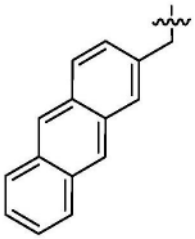
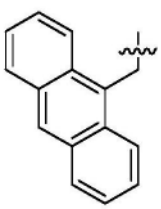
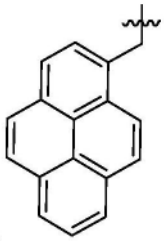
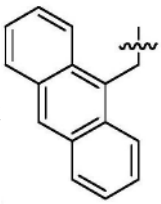
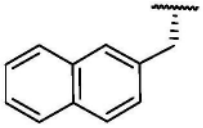
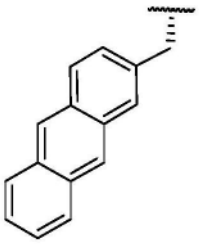
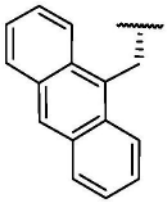
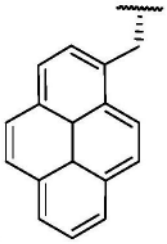
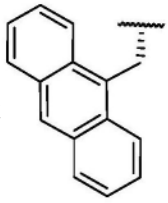
[0200] 在一些实施方案中,$R^4$是-O-。在一些实施方案中,$R^4$是-S-。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(O)-。在一些实施方案中,$R^4$是-C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^4$是。在一些实施方案中,$R^4$是。

[0201] 在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_{3-15}-$并且$R^4$是-C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_{3-5}-$并且$R^4$是-C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^3$是$-(CH_2)_4-$并且$R^4$是-C(O)NH-。

[0202] 在一些实施方案中,$R^5$是$-(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}-$。在一些实施方案中,$R^5$是$-CH(R^{10})-$。在一些实施方案中,$R^5$是$-CH_2CH(R^{10})-$。在一些实施方案中,$R^5$是$-CH(R^{10})CH_2-$。在一些实施方案中,$R^5$是$-CH(R^{10})-$。

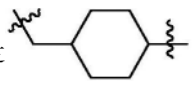
[0203] 在一些实施方案中,$R^{10}$是含有$C_6-C_{16}$芳基或者具有1-3个独立地选自N、S和/或O的

杂原子的$X_6$-$X_{16}$杂芳基的烯基。在一些实施方案中,$C_6$-$C_{16}$芳基是苄基。在一些实施方案中,$X_6$-$X_{16}$杂芳基是苄氧基或苄硫基。在一些实施方案中,$R^{10}$是:

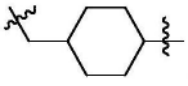
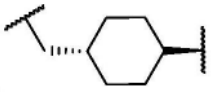
[0204]  、 、 或 。在一些实施方案中,$R^{10}$是 。在一些实施方案中,$R^{10}$是: 、 、 或 。在一些实施方案中,$R^{10}$是 。

[0205] 在一些实施方案中,$R^5$是-CH($R^{10}$)-,其中$R^{10}$如以上任何实施方案中所定义。

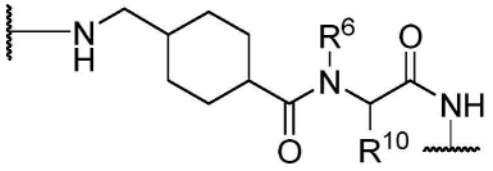
[0206] 在一些实施方案中,$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-并且$R^{10}$是-$(CH_2)_5CH_3$。在一些实施方案中,$R^5$是-CH($R^{10}$)-并且$R^{10}$是-$(CH_2)_5CH_3$。

[0207] 在一些实施方案中,$R^5$是 。在一些实施方案中,$R^5$是 。

[0208] 在一些实施方案中,$R^6$是氢。在一些实施方案中,$R^6$是甲基。

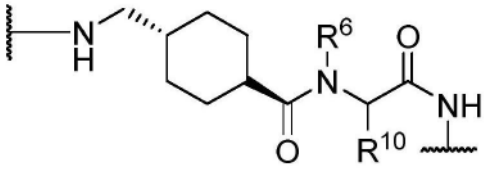
[0209] 在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$由单个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$是二肽,其中每个$Xaa^1$可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$是三肽,其中每个$Xaa^1$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$由通过肽键连接的4个氨基酸残基组成,其中每个$Xaa^1$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,每个$Xaa^1$独立地选自表1中列出的蛋白质氨基酸和非蛋白质氨基酸,其中每个肽骨干氨基任选地被甲基化。在一些实施方案中,至少一个$R^9$是 。在一些实施方案中,至少一个$R^9$是 。在一些实施方案中,至少一个$R^8$是氢。在一些实施方案中,所有$R^8$都是氢。在一些实施方案中,至少一个$Xaa^1$是氨甲环酸残基。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$由单个氨甲环酸残基组成。

[0210] 在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_4$-并且-$(Xaa^1)_{1-4}$N($R^6$)$R^5R^4$-是



。

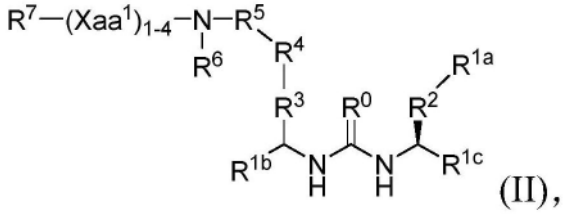
[0211] 在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_4$-并且-$(Xaa^1)_{1-4}N(R^6)R^5R^4$-是



。

[0212] 以下定义适用于式II化合物(及其盐/溶剂化物)。

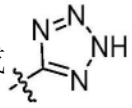
[0213] 在一些实施方案中,所述化合物是式II化合物或者是式II的盐或溶剂化物:

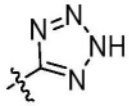
[0214] 

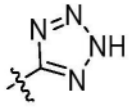
(II),

[0215] 其中:

[0216] $R^0$是O或S;

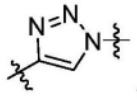
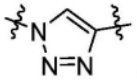
[0217] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$OPO_3H_2$、-$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或;

[0218] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0219] $R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0220] $R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-;

[0221] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

[0222] $R^4$是-O-、-S-、-Se-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、、、-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)NH、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-OC(S)NH、-NHC(S)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)C(O)NH-、-S-S-、-S-$CH_2$-S-、-NH-NH-C(O)-、-C(O)-NH-NH;

[0223] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

[0224] $R^6$是氢或甲基或乙基;

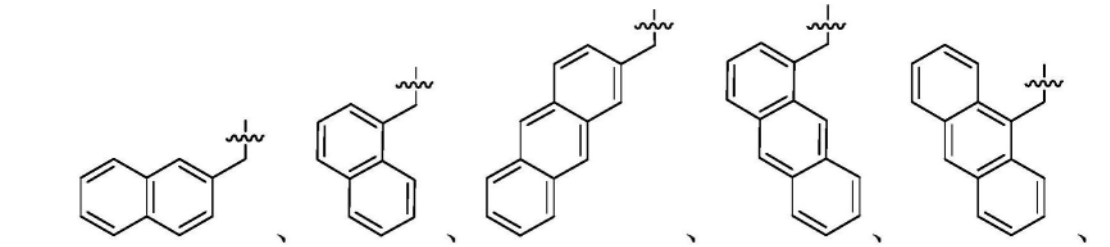
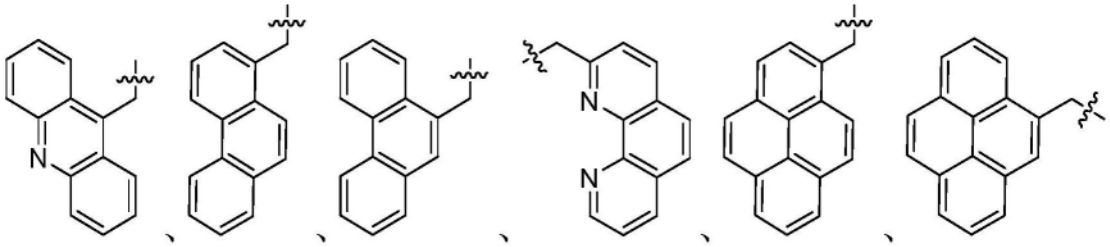
[0225] $Xaa^1$是具有式-N($R^8$)$R^9$C(O)-的氨基酸,其中每个$R^8$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^9$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

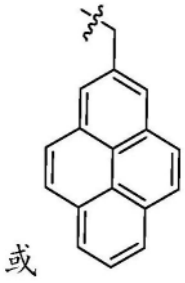
[0226] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-,其中$R^{10}$是:

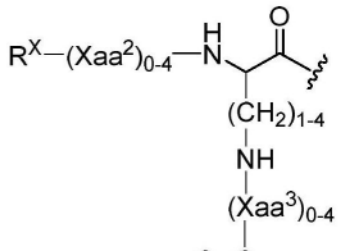
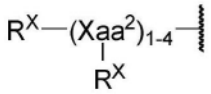
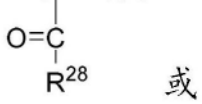
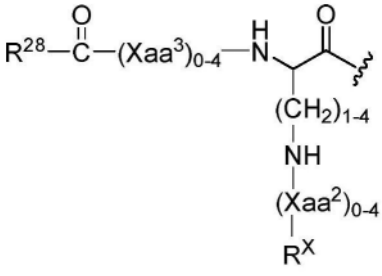
[0227] 直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基;仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基;

[0228] -$CH_2R^{23}$,其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统,其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代,并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基;或者

[0229] 选自:

[0230] 、、

[0231] 或,任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰:卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或者一个或多个另外的内环氮原子;

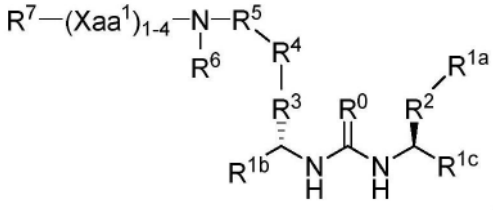
[0232] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、或;

[0233] $R^{28}$是白蛋白结合剂;

[0234] $Xaa^2$和$Xaa^3$,当存在时,独立地是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-,其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^{14}$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;并且

[0235] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团:任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂;被放射性卤素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;含有硅-氟-受体部分的辅基;或者含有氟磷酸酯、氟硫酸酯、磺酰氟或其组合的辅基。

[0236] 在一些实施方案中,式II化合物是式IIa化合物:

[0237] (IIa),

[0238] 其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$Xaa^1$和$R^7$如对式II所定义。在一些实施方案中,所述化合物是式IIa的盐或溶剂化物。

[0239] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH(OH)-。在一些实施方案中,$R^2$是-CHF-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CF_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2$-。

[0240] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$CH(OH)-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$CHF-。在一些实施方案中,$R^2$是-CHF$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CF_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CF_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH(OH)$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$C($CH_3$)$_2$-。

[0241] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2$CH(OH)-、-$CH_2$CHF-、-CHF$CH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-CH(OH)$CH_2$-、-CH($CH_3$)$CH_2$-、-$CH_2$CH

$(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-。

[0242] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-、-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(COOH)CH_2$-或-$CH_2CH_2CH(COOH)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2OCH_2$-或-$CH_2SCH_2$-。

[0243] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-。

[0244] 在一些实施方案中,$R^2$是-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-。

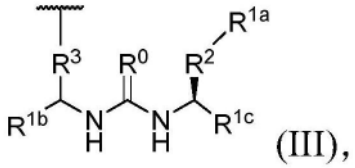
[0245] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$CH_2CH(COOH)$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CH(F)CH_2$-或-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-,其中$R^2$中的第二个碳具有R-构型。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-或-$CH_2CH(CH_3)$-,其中$R^2$中的第二个碳具有R-构型。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CHF$-,其中$R^2$中的第二个碳具有R-构型。

[0246] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH(OH)CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CHFCH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$(CH_2)_2CH(OH)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$(CH_2)_2CHF$-。在一些实施方

案中,$R^2$是-$(CH_2)_3$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2OCH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2SCH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CHFCH_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH(OH)CH_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-NH-C(O)-。在一些实施方案中,$R^2$是-C(O)-NH-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-。

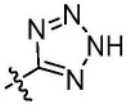
[0247] 以下定义适用于式III。

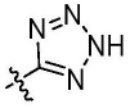
[0248] 在一些实施方案中,所述化合物是包含式III的或者式III的盐或溶剂化物的前列腺特异性膜抗原(PSMA)靶向部分的化合物:

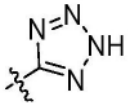
[0249] 
(III),

[0250] 其中:

[0251] $R^0$是O或S;

[0252] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$OPO_3H_2$、-$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或;

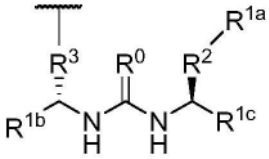
[0253] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0254] $R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0255] $R^2$是-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-或-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-;并且

[0256] $R^3$是接头。

[0257] 在一些实施方案中,所述式III的PSMA靶向部分是式IIIa的PSMA靶向部分:

[0258] 
(IIIa),

[0259] 其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$、$R^2$和$R^3$如对式III所定义。在一些实施方案中,所述PSMA靶向部分是式IIIa的盐或溶剂化物。

[0260] 接头($R^3$)可以是任何接头。在一些实施方案中,$R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基。在一些实施方案中,$R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基。在一些实施方案中,$R^3$是直链或支链的肽接头。

[0261] 在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)$CH_2CH_2$-、-$CH_2$CH($CH_3$)$CH_2$-、-$CH_2CH_2$CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2CH_2CH_2$-、-$CH_2$C($CH_3$)$_2CH_2$-、-$CH_2CH_2$C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-O-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-O-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-、-CH($CH_3$)-S-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S-C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-S(O)-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S(O)-C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-S(O)$_2$-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)$_2$-CH($CH_3$)-或-$CH_2$-S(O)$_2$-C($CH_3$)$_2$。

[0262] 在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)$CH_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$CH($CH_3$)$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH_2$CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2CH_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$C($CH_3$)$_2CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2CH_2$C($CH_3$)$_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)-O-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2$-O-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-O-CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-O-C($CH_3$)$_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)-S-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2$-S-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S-CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S-C($CH_3$)$_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)-S(O)-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2$-S(O)-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)-CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)-C($CH_3$)$_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-CH($CH_3$)-S(O)$_2$-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C($CH_3$)$_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)$_2$-CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$-S(O)$_2$-C($CH_3$)$_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C(O)-NH-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^2$是-C(O)-NH-CH($CH_3$)-。在一些实施方案中,$R^2$是-C(O)-NH-C($CH_3$)$_2$-。

[0263] 在一些实施方案中,$R^2$是-$CH_2$CH($CH_3$)$CH_2$-,其中$R^2$中的第二个碳具有R-构型。

[0264] 在一些实施方案中,所述化合物还包含连接至所述接头的一个或多个放射性标记基团,其独立地选自:任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂;被放射性卤素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;或者含有硅-氟-受体部分、氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟的辅基。在一些实施方案中,所述化合物包含放射性金属螯合剂。在一些实施方案

中,所述放射性金属螯合剂由放射性金属结合。在一些实施方案中,所述化合物包含被放射性卤素取代的芳基。在一些实施方案中,所述化合物包含含有三氟硼酸酯的辅基。在一些实施方案中,所述化合物包含含有硅-氟-受体部分的辅基。在一些实施方案中,所述化合物包含含有氟磷酸酯的辅基。在一些实施方案中,所述化合物包含含有氟硫酸酯的辅基。在一些实施方案中,所述化合物包含含有磺酰氟的辅基。在一些实施方案中,前述基团中的氟是$^{18}F$。

[0265] 在一些实施方案中,一个或多个放射性标记基团包括:任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂;以及含有三氟硼酸酯的辅基,任选地其中三氟硼酸酯中的1、2或3个氟是$^{18}F$。

[0266] 在一些实施方案中,包含式III的PSMA靶向部分的化合物是式II(或式IIa)化合物或者是式II(或式IIa)的盐或溶剂化物,其中$R^2$是-CH($CH_3$)$CH_2CH_2$-、-$CH_2$CH($CH_3$)$CH_2$-、-$CH_2CH_2$CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2CH_2CH_2$-、-$CH_2$C($CH_3$)$_2CH_2$-、-$CH_2CH_2$C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-O-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-O-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-、-CH($CH_3$)-S-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S-C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-S(O)-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S(O)-C($CH_3$)$_2$-、-CH($CH_3$)-S(O)$_2$-$CH_2$-、-C($CH_3$)$_2$-S(O)$_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)$_2$-CH($CH_3$)-、-$CH_2$-S(O)$_2$-C($CH_3$)$_2$-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-CH($CH_3$)-或-C(O)-NH-C($CH_3$)$_2$-。

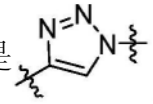
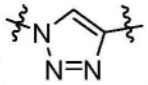
[0267] 除非另有说明,以下定义适用于任何式II/IIa化合物(或其盐/溶剂化物)以及包含式III/IIIa(或其盐/溶剂化物)的PSMA靶向部分的任何化合物。因此,以下定义适用于包含式III/IIIa PSMA靶向部分的化合物,包括但不一定限于当此类化合物是式II/IIa化合物时。

[0268] 在一些实施方案中,$R^0$是O。在其他实施方案中,$R^0$是S。

[0269] 在一些实施方案中,$R^{1a}$是-$CO_2$H、-$SO_2$H、-$SO_3$H、-$PO_2$H、-$PO_3H_2$、-O$PO_3H_2$或-O$SO_3$H。在一些实施方案中,$R^{2a}$是-$CO_2$H、-$SO_2$H、-$SO_3$H、-$PO_2$H或-$PO_3H_2$。在一些实施方案中,$R^{3a}$是-$CO_2$H、-$SO_2$H、-$SO_3$H、-$PO_2$H或-$PO_3H_2$。在一些实施方案中,$R^{1a}$是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1b}$是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1c}$是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1a}$和$R^{1b}$各自是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1a}$和$R^{1c}$各自是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1b}$和$R^{1c}$各自是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$各自是-$CO_2$H。在一些实施方案中,$R^{1a}$、$R^{1b}$和$R^{1c}$是前述的阴离子或金属化盐。

[0270] 在一些实施方案中,$R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基。

[0271] 在一些实施方案中,$R^3$是直链非环状的$C_3$-$C_{15}$亚烷基。在一些实施方案中,$R^3$是直链非环状的$C_3$-$C_{15}$亚烷基,其中1-5个碳被N、S和/或O杂原子替代。在一些实施方案中,$R^3$是直链非环状饱和$C_3$-$C_{10}$亚烷基,任选地被1-5个氨基、酰胺基、氧代、羟基、硫醇基、甲基或乙基取代。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_{3-15}$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_2$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_3$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_4$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_5$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$CH_2$-O-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^3$是-$CH_2$-S-$CH_2$-。在一些实施方案中,$R^3$是-CH=CH-。在一些实施方案中,$R^3$是-$CH_2$-C≡C-。在一些实施方案中,$R^3$是直链$C_3$-$C_5$亚烯基和/或亚炔基。

[0272] 在一些实施方案中,$R^4$是-O-。在一些实施方案中,$R^4$是-S-。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(O)-。在一些实施方案中,$R^4$是-C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^4$是。在一些实施方案中,$R^4$是。在一些实施方案中,$R^4$是-S(O)-。在一些实施方案中,$R^4$是-S$(O)_2$-。在一些实施方案中,$R^4$是-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-。在一些实施方案中,$R^4$是-OC(O)NH-。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(O)C-。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(O)NH-。在一些实施方案中,$R^4$是-OC(S)NH。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(S)O-。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(S)NH-。在一些实施方案中,$R^4$是-NHC(O)C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^4$是-S-S-。在一些实施方案中,$R^4$是-S-$CH_2$-S-。在一些实施方案中,$R^4$是-NH-NH-C(O)-。在一些实施方案中,$R^4$是或-C(O)-NH-NH-。

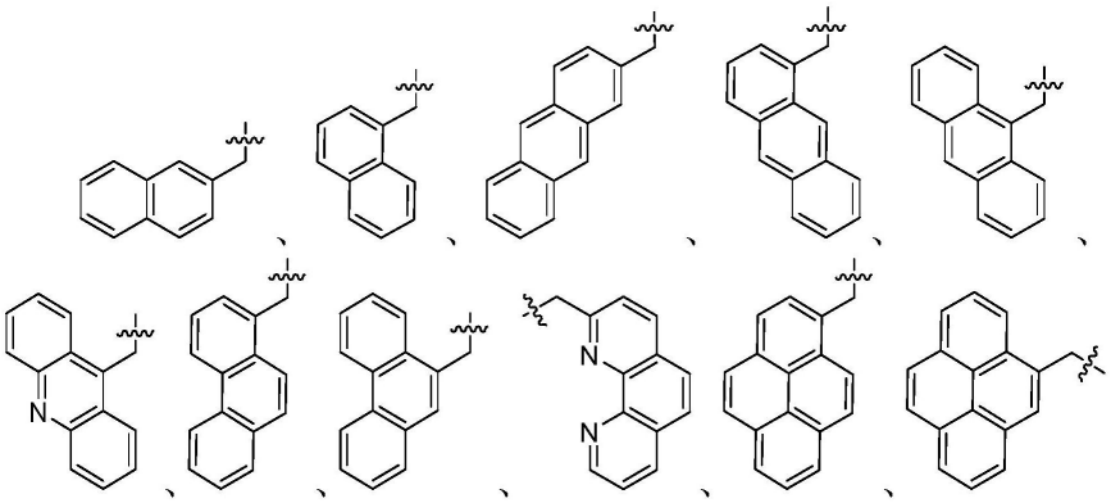
[0273] 在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_{3-15}$-并且$R^4$是-C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_{3-5}$-并且$R^4$是-C(O)NH-。在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_4$-并且$R^4$是-C(O)NH-。

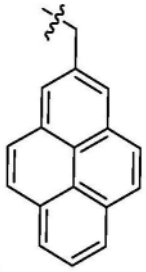
[0274] 在一些实施方案中,$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}$-。在一些实施方案中,$R^5$是-CH$(R^{10})$-。在一些实施方案中,$R^5$是-$CH_2CH(R^{10})$-。在一些实施方案中,$R^5$是-CH$(R^{10})CH_2$-。在一些实施方案中,$R^5$是-CH$(R^{10})$-。

[0275] 在一些实施方案中,$R^{10}$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基;仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基。

[0276] 在一些实施方案中,$R^{10}$是-$CH_2R^{23}$,其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统,其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代,并且其中所述任选的取代选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基。

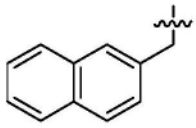
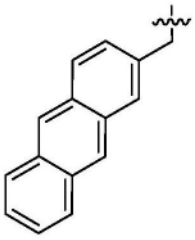
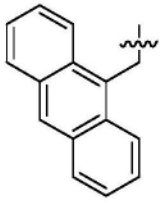
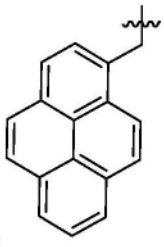
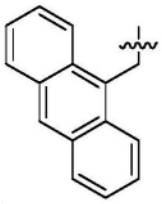
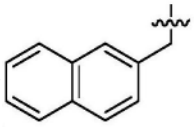
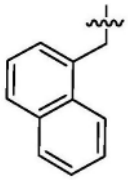
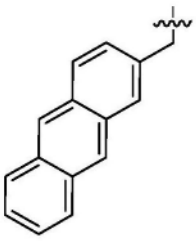
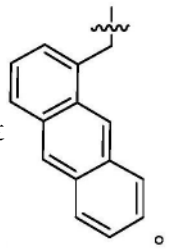
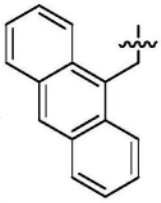
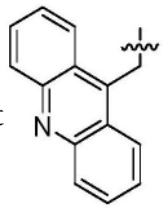
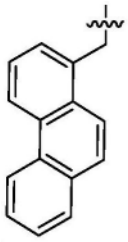
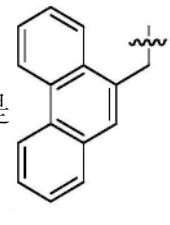
[0277] 在一些实施方案中,$R^{10}$是

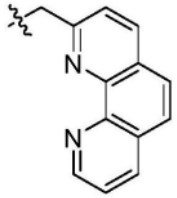
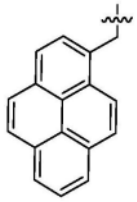
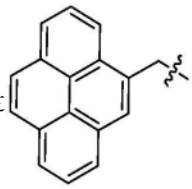
[0278] 

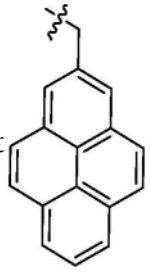
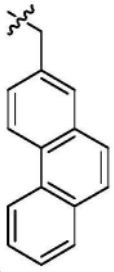
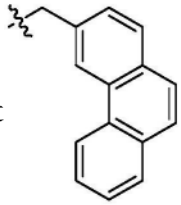
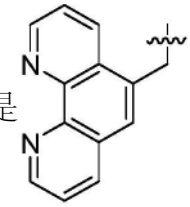
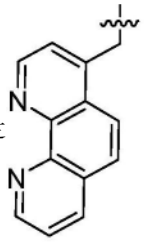

或 ，任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰：卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或者一个或多个另外的内环氮原子。

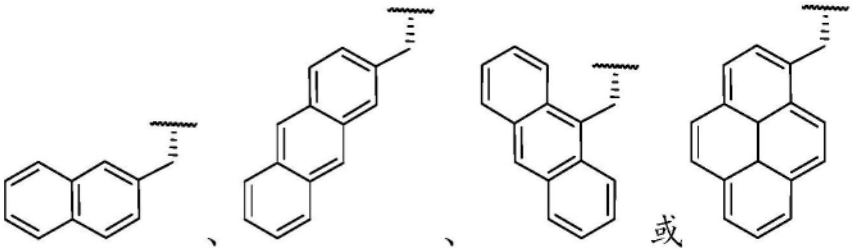
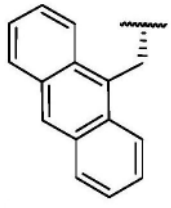
[0279] 在一些实施方案中，$R^{10}$是含有$C_6$-$C_{16}$芳基或者具有1-3个独立地选自N、S和/或O的杂原子的$X_6$-$X_{16}$杂芳基的烯基。在一些实施方案中，$C_6$-$C_{16}$芳基是苄基。在一些实施方案中，$X_6$-$X_{16}$杂芳基是苄氧基或苄硫基。

[0280] 在一些实施方案中，$R^{10}$是：

[0281] 、、或。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。在一些实施方案中，$R^{10}$是。


在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是。

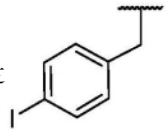
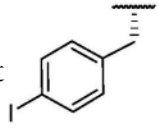
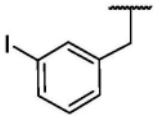
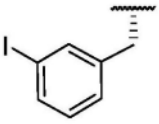
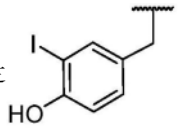
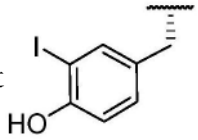
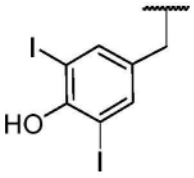
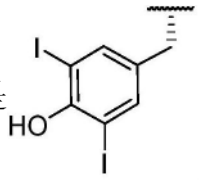
在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是。在一些实施方案中,$R^{10}$是:

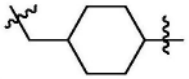
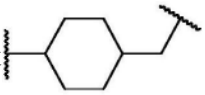
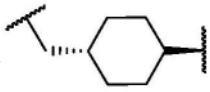
在一些实施方案中,$R^{10}$是。

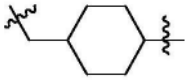
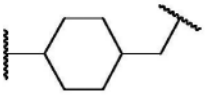
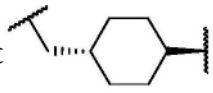
[0282] 在一些实施方案中,$R^5$是-CH($R^{10}$)-,其中$R^{10}$如以上任何实施方案中所定义。

[0283] 在一些实施方案中,$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-并且$R^{10}$是-$(CH_2)_5CH_3$。在一些实施方案中,$R^5$是-CH($R^{10}$)-并且$R^{10}$是-$(CH_2)_5CH_3$。在一些实施方案中,$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-。

[0284] 在一些实施方案中,$R^{10}$是-$CH^2$-$R^{23}$。在一些实施方案中,$R^{23}$是被1或2个碘基取代并且任选地还被1个氧基取代的苯基。在一些实施方案中,$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}$CH($R^{10}$)$(CH_2)_{0-3}$-,其中$R^{10}$是-$CH_2R^{23}$并且$R^{23}$是被1或2个碘基取代并且任选地还被1个氧基取代的苯基。在一些实施

方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。在一些实施方案中,$R^{23}$是。

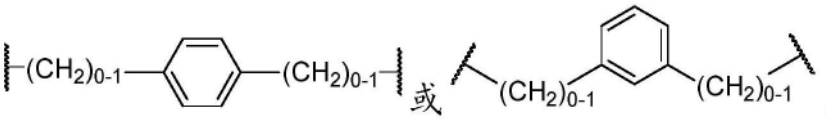
[0285] 在一些实施方案中,至少一个$R^9$或$R^5$是。在一些实施方案中,至少一个$R^9$或$R^5$是。在一些实施方案中,至少一个$R^9$或$R^5$是。

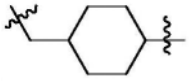
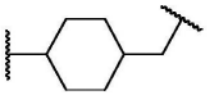
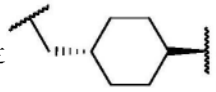
[0286] 在一些实施方案中,$R^5$是。在一些实施方案中,$R^5$是。在一些实施方案中,$R^5$是。

[0287] 在一些实施方案中,$R^6$是氢。在一些实施方案中,$R^6$是甲基。在一些实施方案中,$R^6$是乙基。

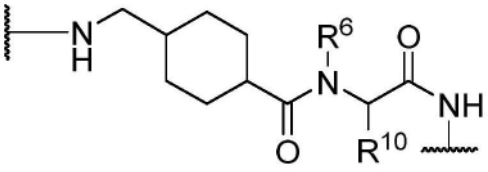
[0288] 在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$由单个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$是二肽,其中每个$Xaa^1$可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$是三肽,其中每个$Xaa^1$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$由通过肽键连接的4个氨基酸残基组成,其中每个$Xaa^1$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,每个$Xaa^1$独立地选自表1中列出的蛋白质氨基酸和非蛋白质氨基酸,其中每个肽骨干氨基任选地被甲基化。

[0289] 在一些实施方案中,至少一个$R^9$是$R^{24}$-$R^{25}$-$R^{26}$,其中$R^{24}$-$R^{25}$-$R^{26}$独立地选自:-$(CH_2)_{0-3}$-;$C_3$-$C_8$亚环烷基,其中0-3个碳被N、S或O杂原子替代,并且任选地被一个或多个OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基取代;以及$C_4$-$C_{16}$亚芳基,其中0-3个碳被N、S或O杂原子替代,并且任选地被一个或多个OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基取代。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$是$(Xaa^1)_{0-3}NHR^{27}C(O)$,其中$R^{27}$是、



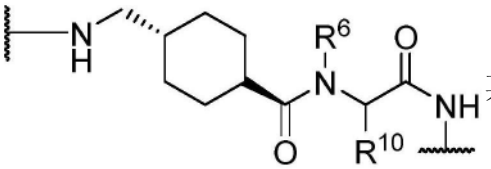

在一些实施方案中,至少一个$R^9$是。在一些实施方案中,至少一个$R^9$是。在一些实施方案中,至少一个$R^9$是。在一些实施方案中,至少一个$R^8$是氢。在一些实施方案中,所有$R^8$都是氢。在一些实施方案中,至少一个$Xaa^1$是氨甲环酸残基。在一些实施方案中,$(Xaa^1)_{1-4}$由单个氨甲环酸残基组成。

[0290] 在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_4$-并且-$(Xaa^1)_{1-4}N(R^6)R^5R^4$-是




其中,在替代实施方案中,$R^{10}$是以上定义的任何$R^{10}$。在一些实施方案中,$R^{10}$是-$CH^2$-$R^{23}$并且$R^{23}$是被1或2个碘基取代并且任选地还被1个氧基取代的苯基。

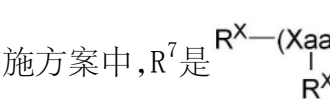
[0291] 在一些实施方案中,$R^3$是-$(CH_2)_4$-并且-$(Xaa^1)_{1-4}N(R^6)R^5R^4$-是




其中,在替代实施方案中,$R^{10}$是以上定义的任何$R^{10}$。在一些实施方案中,$R^{10}$是-$CH^2$-$R^{23}$并且$R^{23}$是被1或2个碘基取代并且任选地还被1个氧基取代的苯基。

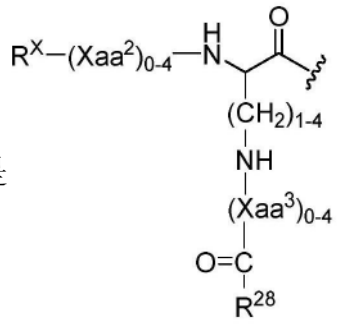
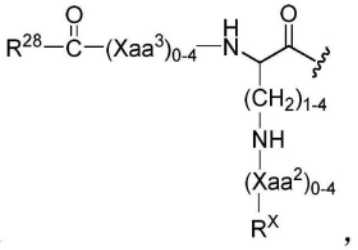
[0292] 除非另有说明,以下定义适用于任何适用的式I/Ia化合物(或其盐/溶剂化物)、所有式II/IIa化合物(或其盐/溶剂化物)以及包含式III/IIIa(或其盐/溶剂化物)的PSMA靶向部分的化合物。因此,以下定义适用于包含式III/IIIa PSMA靶向部分的化合物,包括但不一定限于当此类化合物是式II/IIa化合物时。

[0293] $R^7$可以包括任选地使用氨基酸或肽接头隔开的放射性标记基团。因此,在一些实施方案中,$R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-,其中$R^X$键合至能够形成酰胺键的N-末端$Xaa^2$的N-末端或$Xaa^2$的氨基酸基团(例如α氨基酸的侧链)。能够与$R^X$形成酰胺键的$Xaa^2$侧链的一个实例是氨基。能够与$R^X$形成酰胺的氨基酸残基的非限制性实例包括Lys、Orn、Dab、Dap、Arg、高-Arg等。在一些实施方案中,$R^X$键合至N-末端$Xaa^2$的N-末端。在其他实施方案中,$Xaa^2$是不存在的。

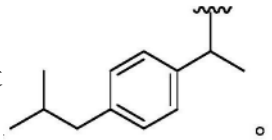
[0294] 在一些实施方案中,$R^7$可以包括两个放射性标记基团,其中所述氨基酸或肽接头为放射性标记基团提供两个附接点。因此,在一些实施方案中,$R^7$是

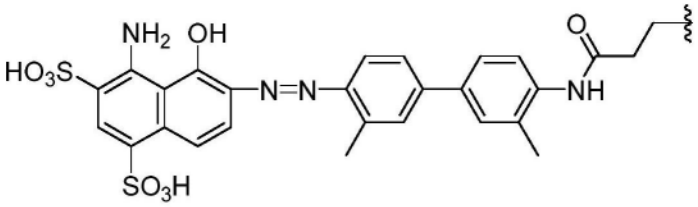
例如,第一$R^X$可以键合至N-末端$Xaa^2$的N-末端并且第二$R^X$可以键合至$Xaa^2$的侧链官能团(例如氨基)。或者,两个$R^X$基团可以键合至不同的$Xaa^2$侧链或其他官能团。

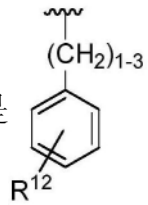
[0295] $R^7$可以包括放射性标记基团和白蛋白结合基团两者。

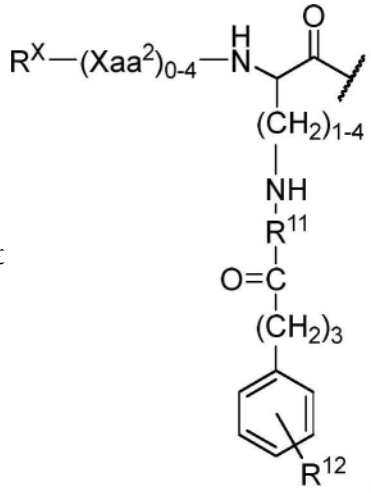
[0296] 因此,在具有单个$R^X$基团的一些实施方案中,$R^7$是  其中当 $(Xaa^2)_{0-4}$是$(Xaa^2)_{1-4}$时,则$R^X$键合至能够形成酰胺键的N-末端$Xaa^2$的N-末端或$Xaa^2$的氨基(例如α氨基酸的侧链),并且其中当$(Xaa^3)_{0-4}$是$(Xaa^3)_{1-4}$时,则$(Xaa^3)_{1-4}$被取向与相邻的羰基和氨基形成酰胺键。在具有单个$R^X$基团的其他实施方案中,$R^7$是  其中当$(Xaa^2)_{0-4}$是$(Xaa^2)_{1-4}$时,则$R^X$键合至能够形成酰胺键的N-末端$Xaa^2$的N-末端或$Xaa^2$的氨基(例如α氨基酸的侧链),并且其中当$(Xaa^3)_{0-4}$是$(Xaa^3)_{1-4}$时,则$(Xaa^3)_{1-4}$被取向与相邻的羰基和氨基形成酰胺键。

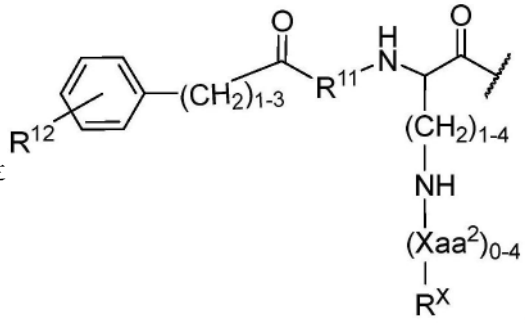
[0297] 所述白蛋白结合基团$R^{28}$可以是任何白蛋白结合基团。

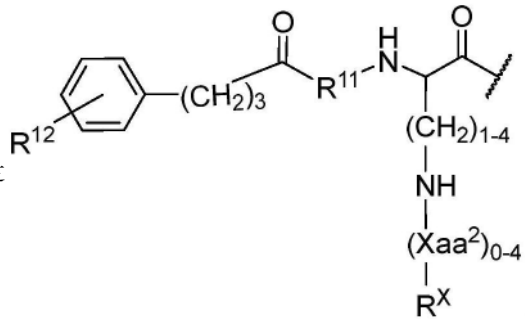
[0298] 在一些实施方案中,所述白蛋白结合基团$R^{28}$是 。

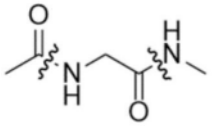
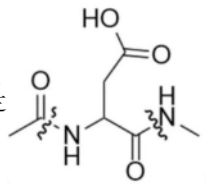
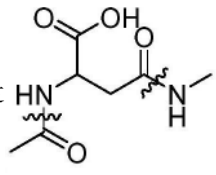
[0299] 在一些实施方案中,所述白蛋白结合基团$R^{28}$是 。

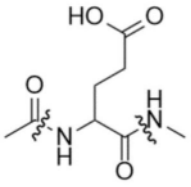
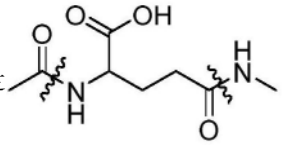
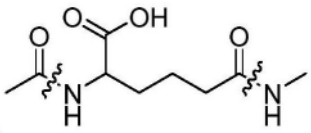
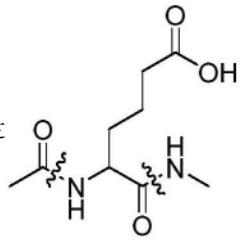
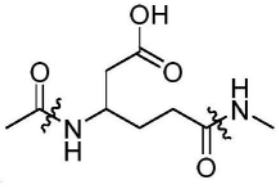
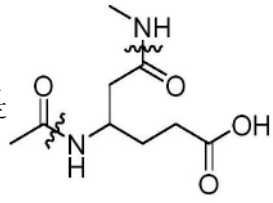
[0300] 在一些实施方案中,所述白蛋白结合基团$R^{28}$是  其中$R^{12}$是I、Br、F、Cl、H、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$NO_2$或$CH_3$。

[0301] 在一些实施方案中,$R^7$是其中当$(Xaa^2)_{0-4}$是$(Xaa^2)_{1-4}$时,则$R^X$键合至能够形成酰胺键的N-末端$Xaa^2$的N-末端或$Xaa^2$的氨基(例如α氨基酸的侧链)。

[0302] 在其他实施方案中,$R^7$是其中当$(Xaa^2)_{0-4}$是$(Xaa^2)_{1-4}$时,则$R^X$键合至能够形成酰胺键的N-末端$Xaa^2$的N-末端或$Xaa^2$的氨基(例如α氨基酸的侧链)。

[0303] 在其他实施方案中,$R^7$是其中当$(Xaa^2)_{0-4}$是$(Xaa^2)_{1-4}$时,则$R^X$键合至能够形成酰胺键的N-末端$Xaa^2$的N-末端或$Xaa^2$的氨基(例如α氨基酸的侧链)。

[0304] 在一些实施方案中,$R^{11}$是不存在的。在一些实施方案中,$R^{11}$是在一些实施方案中,$R^{11}$是。在一些实施方案中,$R^{11}$是。在一些实

施方案中,$R^{11}$是 在一些实施方案中,$R^{11}$是 在一些实施方案中,$R^{11}$是 在一些实施方案中,$R^{11}$是 在一些实施方案中,$R^{11}$是 在一些实施方案中,$R^{11}$是

[0305] 在一些实施方案中,$R^{12}$是邻位的。在一些实施方案中,$R^{12}$是对位的。在一些实施方案中,$R^{12}$是间位的。在一些实施方案中,$R^{12}$是碘。在一些实施方案中,$R^{12}$是氟。在一些实施方案中,$R^{12}$是氯。在一些实施方案中,$R^{12}$是氢。在一些实施方案中,$R^{12}$是氢氧化物。在一些实施方案中,$R^{12}$是$OCH_3$。在一些实施方案中,$R^{12}$是$NH_2$。在一些实施方案中,$R^{12}$是$NO_2$。在一些实施方案中,$R^{12}$是$CH_3$。在一些实施方案中,$R^{12}$是对位的$CH_3$。在一些实施方案中,$R^{12}$是对位的碘。在一些实施方案中,$R^{12}$是对位的氯。在一些实施方案中,$R^{12}$是对位的$OCH_3$。

[0306] 在一些实施方案中,$Xaa^2$是不存在的。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{0-4}$是单个氨基酸残基。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{0-4}$是二肽,其中每个$Xaa^2$可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{0-4}$是三肽,其中每个$Xaa^2$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{0-4}$由通过肽键连接的4个氨基酸残基组成,其中每个$Xaa^2$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,每个$Xaa^2$独立地选自表1中列出的蛋白质氨基酸和非蛋白质氨基酸,其中每个肽骨干氨基任选地被甲基化。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{1-4}$中的每个$R^{13}$是氢。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{1-4}$中的至少一个$R^{13}$是甲基。在一些实施方案中,$(Xaa^2)_{1-4}$中的至少一个$R^{14}$是$-(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_{1-6}-$(例如当$Xaa^2$是氨基-$dPEG^{TM}_4$-酸或氨基-$dPEG^{TM}_6$-酸的残基时)。

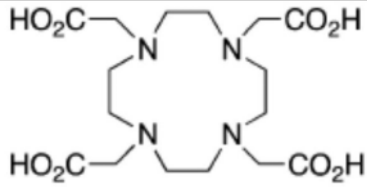
[0307] 在一些实施方案中,$Xaa^3$是不存在的。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{0-4}$是单个氨基酸残基。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{0-4}$是二肽,其中每个$Xaa^3$可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{0-4}$是三肽,其中每个$Xaa^3$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{0-4}$由通过肽键连接的4个氨基酸残基组成,其中每个$Xaa^3$可以是相同的、不同的或其组合。在一些实施方案中,每个$Xaa^3$独立地选自表1中列出的蛋白质氨基酸和非蛋白质氨基酸,其中每个肽骨干氨基任选地被甲基化。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{1-4}$中的每个$R^{13}$是氢。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{1-4}$中的至少一个$R^{13}$是甲基。在一些实施方案中,$(Xaa^3)_{1-4}$中的至少一个$R^{14}$是$-(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_{1-6}-$(例如当$Xaa^3$是氨基-$dPEG^{TM}_4$-酸或氨基-$dPEG^{TM}_6$-酸的残基时)。

[0308] 在一些实施方案中,一个或多个$R^X$包含任选地由放射性金属结合的放射性金属螯

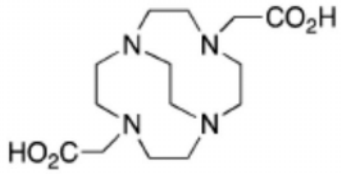
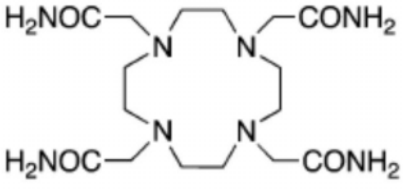
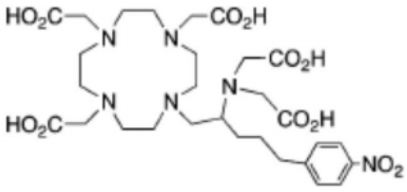
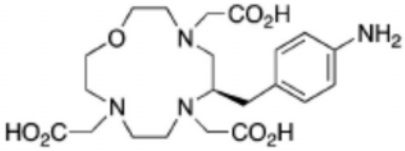
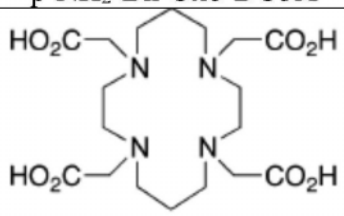
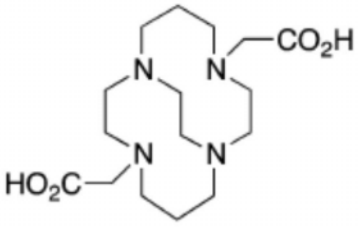
合剂。所述放射性金属螯合剂可以是适合于与放射性金属结合并且被官能化以附接至氨基的任何放射性金属螯合剂。许多合适的放射性金属螯合剂是已知的,例如如在Price and Orvig,Chem.Soc.Rev.,2014,43,260-290中总结的,其通过引用以其整体并入。放射性同位素螯合剂的非限制性实例包括选自由以下组成的组的螯合剂:DOTA和衍生物;DOTAGA;NOTA;NODAGA;NODASA;CB-DO2A;3p-C-DEPA;TCMC;DO3A;DTPA和任选地选自CHX-A"-DTPA和1B4M-DTPA的DTPA类似物;TETA;NOPO;Me-3,2-HOPO;CB-TE1A1P;CB-TE2P;MM-TE2A;DM-TE2A;大环石棺和任选地选自SarAr、SarAr-NCS、diamSar、AmBaSar和BaBaSar的大环石棺衍生物;TRAP;AAZTA;DATA和DATA衍生物;H2-macropa或其衍生物;$H_2$dedpa、$H_4$octapa、$H_4$py4pa、$H_4$Pypa、$H_2$azapa、$H_5$decapa和其他吡啶甲酸衍生物;CP256;PCTA;C-NETA;C-NE3TA;HBED;SHBED;BCPA;CP256;YM103;去铁胺(DFO)和DFO衍生物;以及$H_6$phospa。放射性同位素螯合剂的示例性非限制性实例和由这些螯合剂螯合的示例性放射性同位素在表2中示出。在替代实施方案中,$R^X$包含选自以上或在表2中列出的那些的放射性同位素螯合剂,或者是任何其他放射性同位素螯合剂。本领域技术人员可以用另一种螯合剂替换本文列出的任何螯合剂。

[0309] 表2:示例性螯合剂和结合所述螯合剂的示例性同位素

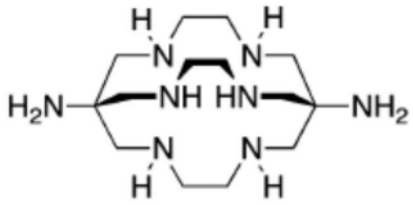
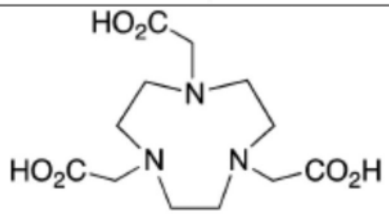
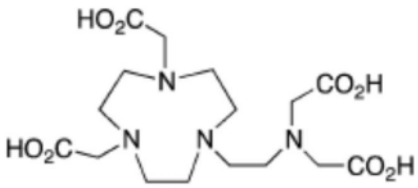
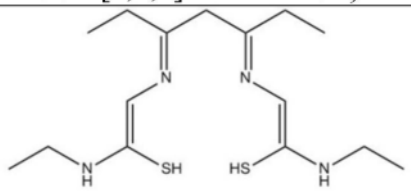
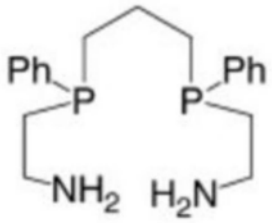
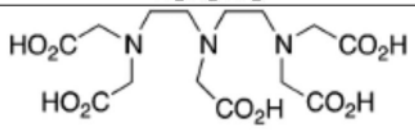
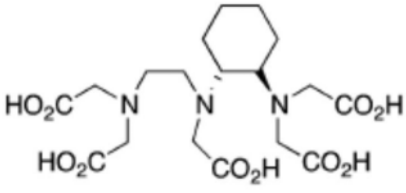
[0310]

| 螯合剂 | 同位素 |
|---|---|
|  DOTA, 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 | Cu-64/67<br>Ga-67/68<br>In-111<br>Lu-177<br>Y-86/90<br>Bi-203/212/213<br>Pb-212<br>Ac-225<br>Gd-159<br>Yb-175<br>Ho-166<br>As-211<br>Sc-44/47<br>Pm-149<br>Pr-142<br>Sn-117m<br>Sm-153<br>Tb-149/161<br>Er-165<br>Ra-223/224<br>Th-227 |

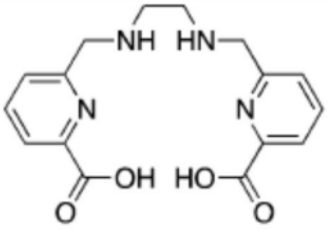
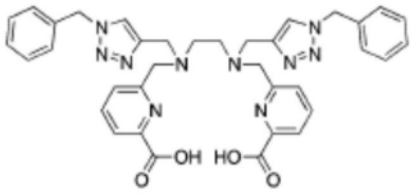
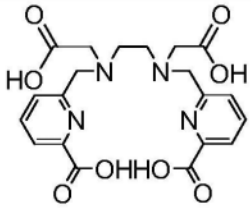
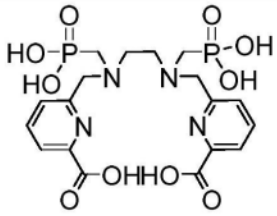
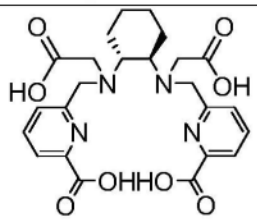
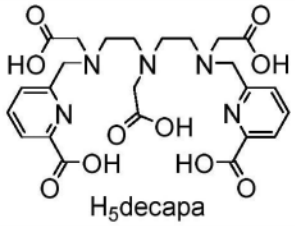
[0311]

| | |
|---|---|
| <br>CB-DO2A，4,10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷 | Cu-64/67 |
| <br>TCMC，1,4,7,10-四(氨基甲酰甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷 | Pb-212 |
| <br>3p-C-DEPA | Bi-212/213 |
| <br>p-$NH_2$-Bn-Oxo-DO3A | Cu-64/67 |
| <br>TETA，1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸 | Cu-64/67 |
| <br>CB-TE2A，4,11-双-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]-十六烷 | Cu-64/67 |

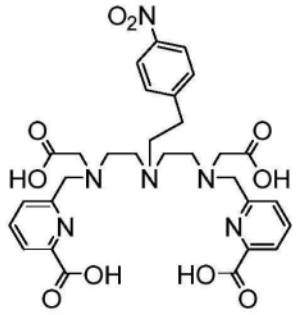
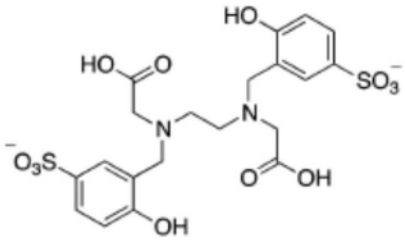
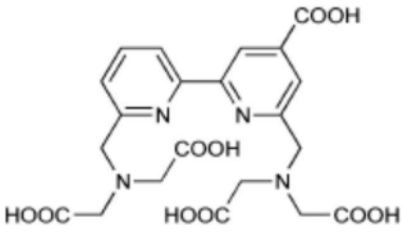
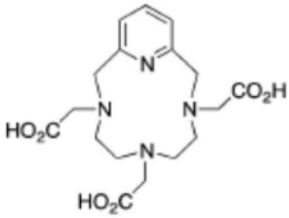
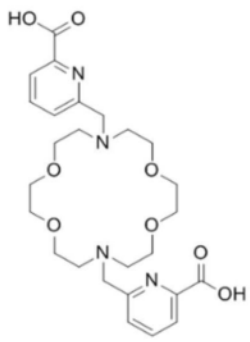
[0312]

| | |
|---|---|
| <br>Diamsar | Cu-64/67 |
| <br>NOTA，1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 | Cu-64/67<br>Ga-68<br>In-111<br>Sc-44/47 |
| <br>NETA，{4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三唑烷-1-基}-乙酸 | Cu-64/67<br>Ga-68<br>Lu-177<br>Y-86/90<br>Bi-213<br>Pb-212 |
| <br>HxTSE | Au-198/199 |
| <br>$P_2N_2Ph_2$ | Rh-105 |
| <br>DTPA，二亚乙基三胺五乙酸 | In-111<br>Sc-44/47<br>Lu-177<br>Y-86/90<br>Sn-117m<br>Pd-109 |
|  | In-111<br>Lu-177<br>Y-86/90<br>Bi-212/213 |

[0313]

| | |
|---|---|
| CHX-A00-DTPA，2-(对异硫氰基苄基)-环己基二亚乙基三胺五乙酸 | |
| <br>$H_2$dedpa，1,2-[[6-(羧基)-吡啶-2-基]-甲氨基]乙烷 | Cu-64/67 |
| <br>$H_2$azapa，N,N0-[1-苄基-1,2,3-三唑-4-基]甲基-N,N0-[6-(羧基)吡啶-2-基]-1,2-二氨基乙烷 | Cu-64/67 |
| <br>$H_4$octapa | In-111<br>Lu-177<br>Y-86/90<br>Ac-225 |
| <br>$H_6$phospa | Ac-225 |
| <br>$H_4$*CHX*octapa | In-111<br>Ac-225 |
| <br>$H_5$decapa | In-111<br>Lu-177<br>Ac-225 |

[0314]

| | |
|---|---|
| <br>$H_4$neunpa-p-Bn-$NO_2$ | In-111<br>Lu-177<br>Ac-225 |
| <br>SHBED，N,N0-双(2-羟基-5-磺苄基)-乙二胺-N,N0-二乙酸 | In-111<br>Ga-68 |
| <br>BPCA | In-111 |
| <br>PCTA，3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]-十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸 | Cu-64/67 |
| <br>H2-MACROPA (N,N'-双[(6-羧基-2-吡啶基)甲 | Ac-225 |

[0315]

| | |
|---|---|
| 基]-4,13-二氮杂-18-冠-6) | |

[0316] 在一些实施方案中,放射性同位素螯合剂与放射性同位素缀合。缀合的放射性同位素可以是但不限于$^{68}$Ga、$^{61}$Cu、$^{64}$Cu、$^{67}$Ga、$^{99m}$Tc、$^{111}$In、$^{44}$Sc、$^{86}$Y、$^{89}$Zr、$^{90}$Nb、$^{177}$Lu、$^{117m}$Sn、$^{165}$Er、$^{90}$Y、$^{227}$Th、$^{225}$Ac、$^{213}$Bi、$^{212}$Bi、$^{211}$As、$^{203}$Pb、$^{212}$Pb、$^{47}$Sc、$^{166}$Ho、$^{188}$Re、$^{186}$Re、$^{149}$Pm、$^{159}$Gd、$^{105}$Rh、$^{109}$Pd、$^{198}$Au、$^{199}$Au、$^{175}$Yb、$^{142}$Pr、$^{114m}$In等。在一些实施方案中,螯合剂是来自表2的螯合剂并且缀合的放射性同位素是在表2中指示为螯合剂的结合剂的放射性同位素。

[0317] 在一些实施方案中,放射性同位素螯合剂未与放射性同位素缀合。

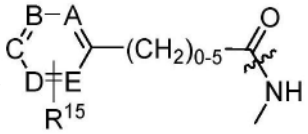
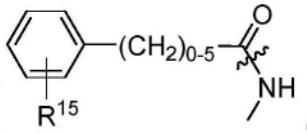
[0318] 在一些实施方案中,螯合剂是:与$^{177}$Lu、$^{111}$In、$^{213}$Bi、$^{68}$Ga、$^{67}$Ga、$^{203}$Pb、$^{212}$Pb、$^{44}$Sc、$^{47}$Sc、$^{90}$Y、$^{86}$Y、$^{225}$Ac、$^{117m}$Sn、$^{153}$Sm、$^{149}$Tb、$^{161}$Tb、$^{165}$Er、$^{213}$Bi、$^{224}$Ra、$^{212}$Bi、$^{227}$Th、$^{223}$Ra、$^{64}$Cu或$^{67}$Cu缀合的DOTA或其衍生物;与$^{225}$Ac缀合的H2-MACROPA;与$^{227}$Th缀合的Me-3,2-HOPO;与$^{225}$Ac、$^{227}$Th或$^{177}$Lu缀合的$H_4$py4pa;与$^{177}$Lu缀合的$H_4$pypa;与$^{68}$Ga缀合的NODAGA;与$^{111}$In缀合的DTPA;或者与$^{89}$Zr缀合的DFO。

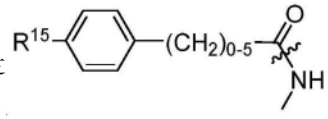
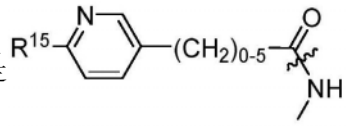
[0319] 在一些实施方案中,螯合剂是TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、SarAr(1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]-二十烷-1,8-二胺)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸)、TRAP(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三[甲基(2-羧乙基)次膦酸)、HBED(N,NO-双(2-羟基苄基)-乙二胺-N,NO-二乙酸)、2,3-HOPO(3-羟基吡啶-2-酮)、PCTA(3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]-十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸)、DFO(去铁胺)、DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)、OCTAPA(N,NO-双(6-羧基-2-吡啶基甲基)-乙二胺-N,NO-二乙酸)或另一种吡啶甲酸衍生物。

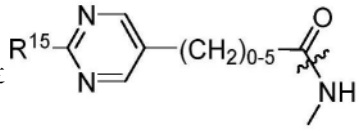
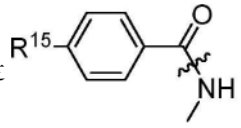
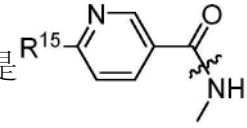
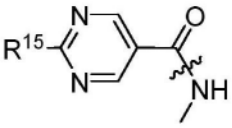
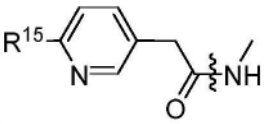
[0320] 一个或多个$R^X$可以包含以供用$^{99m}$Tc、$^{94m}$Tc、$^{186}$Re或$^{188}$Re进行放射性标记的螯合剂,诸如巯基乙酰基、肼基烟酰胺、二巯基琥珀酸、1,2-亚乙基二基双-L-半胱氨酸二乙酯、亚甲基二膦酸酯、六甲基丙烯胺肟和六(甲氧基异丁基异腈)等。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$包含螯合剂,其中所述螯合剂是巯基乙酰基、肼基烟酰胺、二巯基琥珀酸、1,2-亚乙基二基双-L-半胱氨酸二乙酯、亚甲基二膦酸酯、六甲基丙烯胺肟或六(甲氧基异丁基异腈)。在这些实施方案的一些中,螯合剂由放射性同位素结合。在一些此类实施方案中,放射性同位素是$^{99m}$Tc、$^{94m}$Tc、$^{186}$Re或$^{188}$Re。

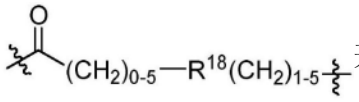
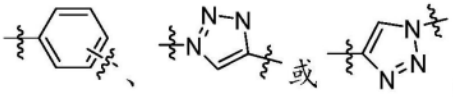
[0321] 一个或多个$R^X$可以包含可以结合$^{18}$F-氟化铝([$^{18}$F]AlF)的螯合剂,诸如1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯(NODA)等。在一些实施方案中,螯合剂是NODA。在一些实施方案中,螯合剂由[$^{18}$F]AlF结合。

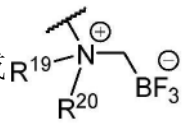
[0322] 一个或多个$R^X$可以包含可以结合$^{72}$As或$^{77}$As的螯合剂,诸如三硫醇螯合物等。在一些实施方案中,螯合剂是三硫醇螯合物。在一些实施方案中,螯合剂与$^{72}$As缀合。在一些实施方案中,螯合剂与$^{77}$As缀合。

[0323] 一个或多个$R^X$可以包含被放射性同位素取代的芳基。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是,其中A、B、C、D和E独立地是C或N,并且$R^{15}$是放射性卤素。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$

是。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。

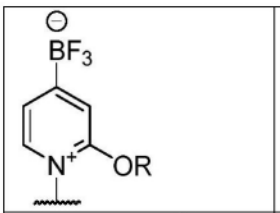
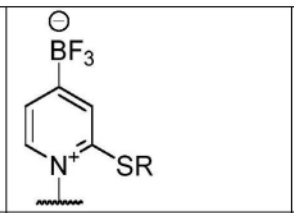
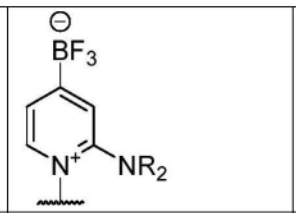
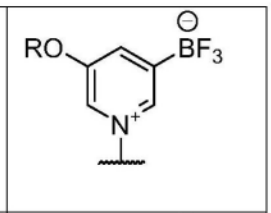
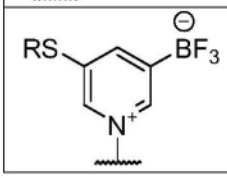
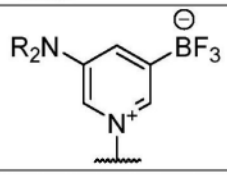
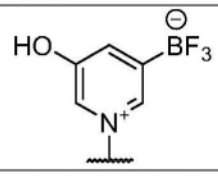
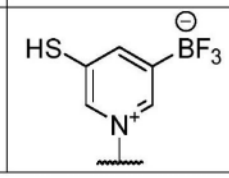
在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$是。在这些实施方案的一些中,$R^{15}$独立地是$^{211}At$、$^{131}I$、$^{124}I$、$^{123}I$、$^{77}Br$或$^{18}F$。在这些实施方案的一些中,$R^{15}$是$^{18}F$。

[0324] 在一些实施方案中,一个或多个$R^X$可以包含含有三氟硼酸酯($BF_3$)的辅基,能够进行$^{18}F/^{19}F$交换放射性标记。在此类实施方案中,一个或多个$R^X$可以是$R^{16}R^{17}BF_3$,其中每个$R^{16}$独立地是并且$R^{18}$是不存在的、。

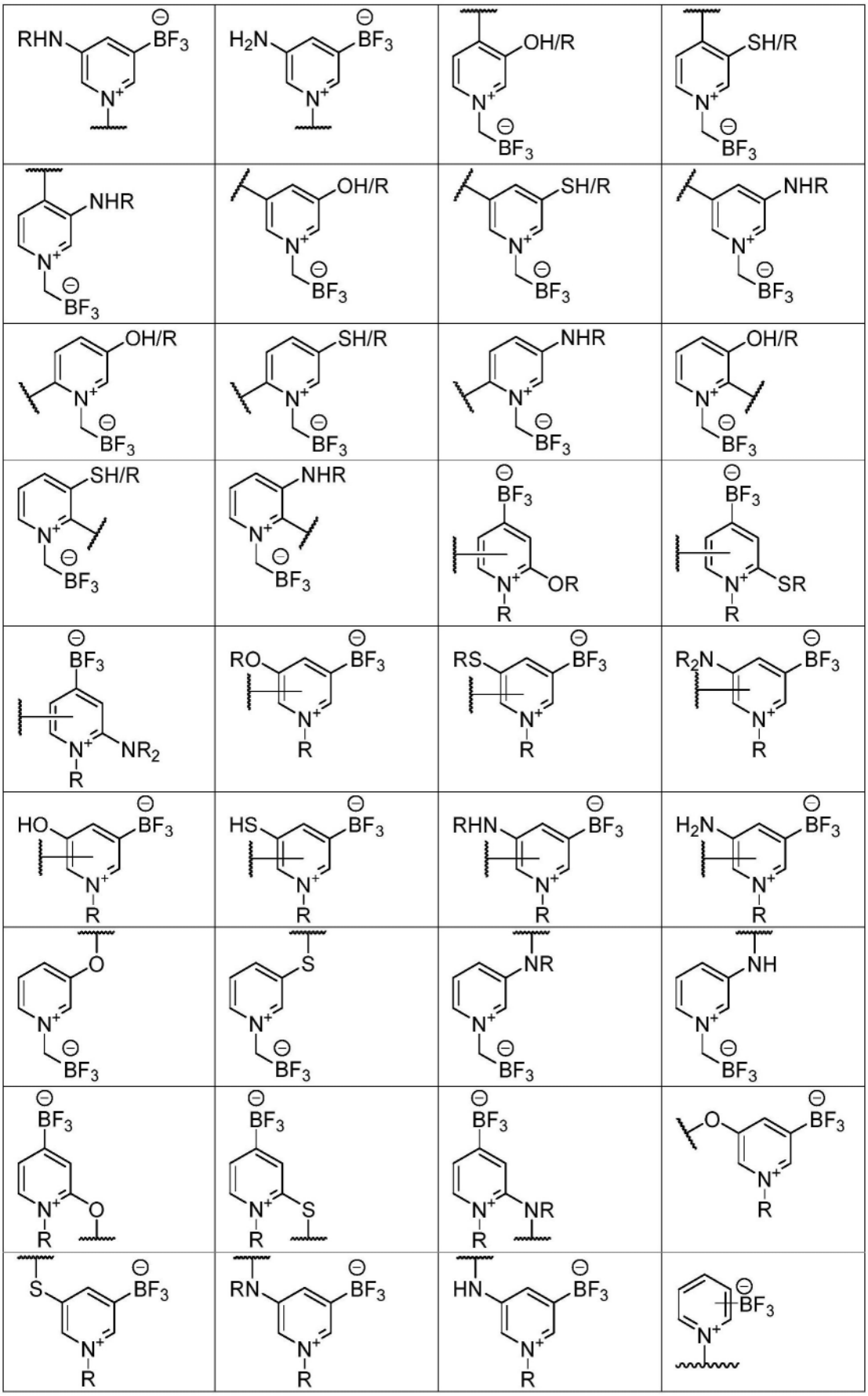
每个-$R^{17}BF_3$可以独立地选自在表3(下文)、表4(下文)或中列出的那些中的一种或其组合,其中$R^{19}$和$R^{20}$独立地是$C_1$-$C_5$直链或支链烷基。对于表3和表4,被-OR、-SR、-NR-、-NHR或-$NR_2$基团取代的吡啶中的R是$C_1$-$C_5$支链或直链烷基。在一些实施方案中,一个或多个-$R^{17}BF_3$独立地选自在表3中列出的那些中的一种或其组合。在一些实施方案中,一个或多个-$R^{17}BF_3$独立地选自在表4中列出的那些中的一种或其组合。在一些实施方案中,一个氟是$^{18}F$。在一些实施方案中,所有三个氟都是$^{19}F$。

[0325] 表3:示例性$R^{17}BF_3$基团。

[0326]

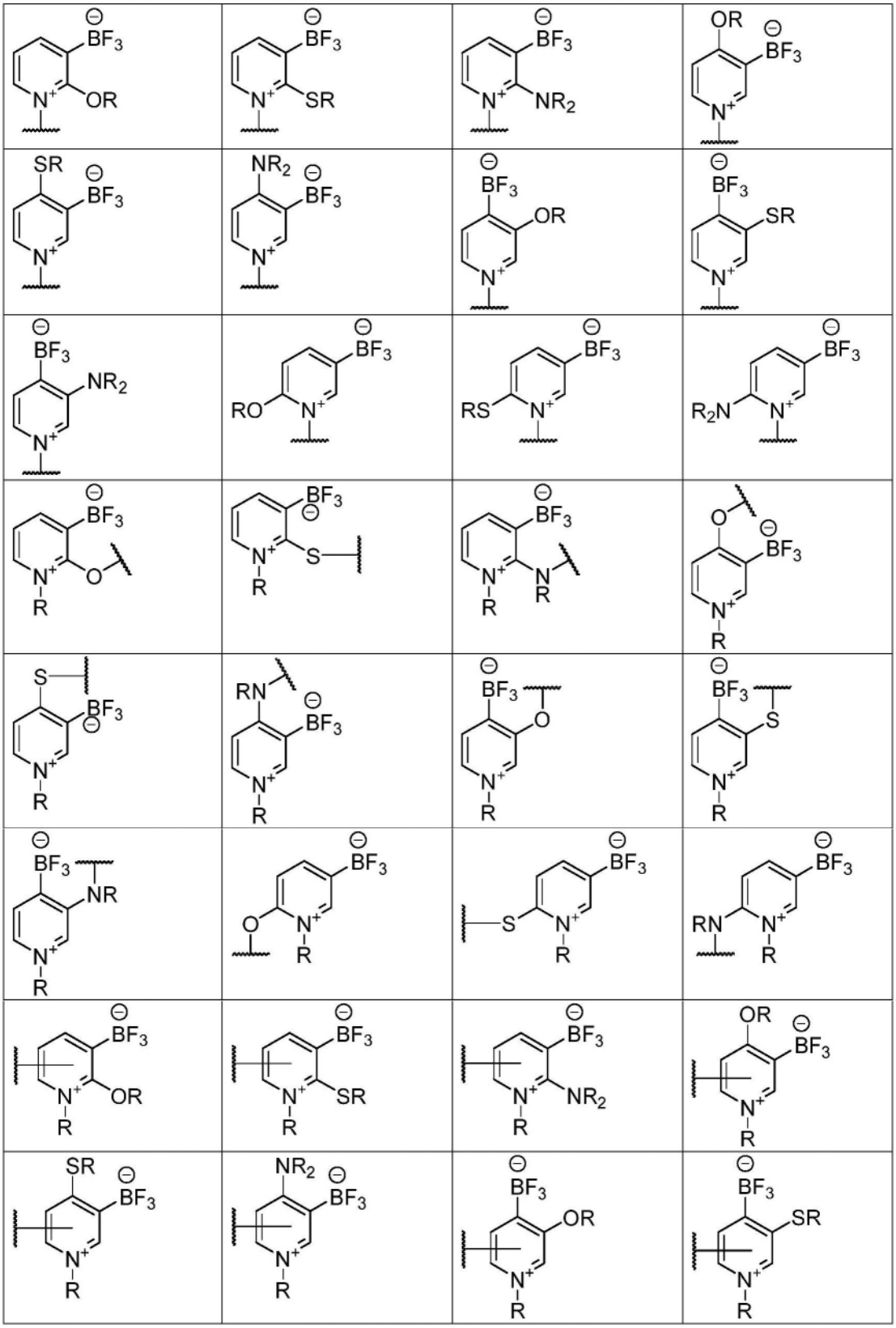
| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

[0327]

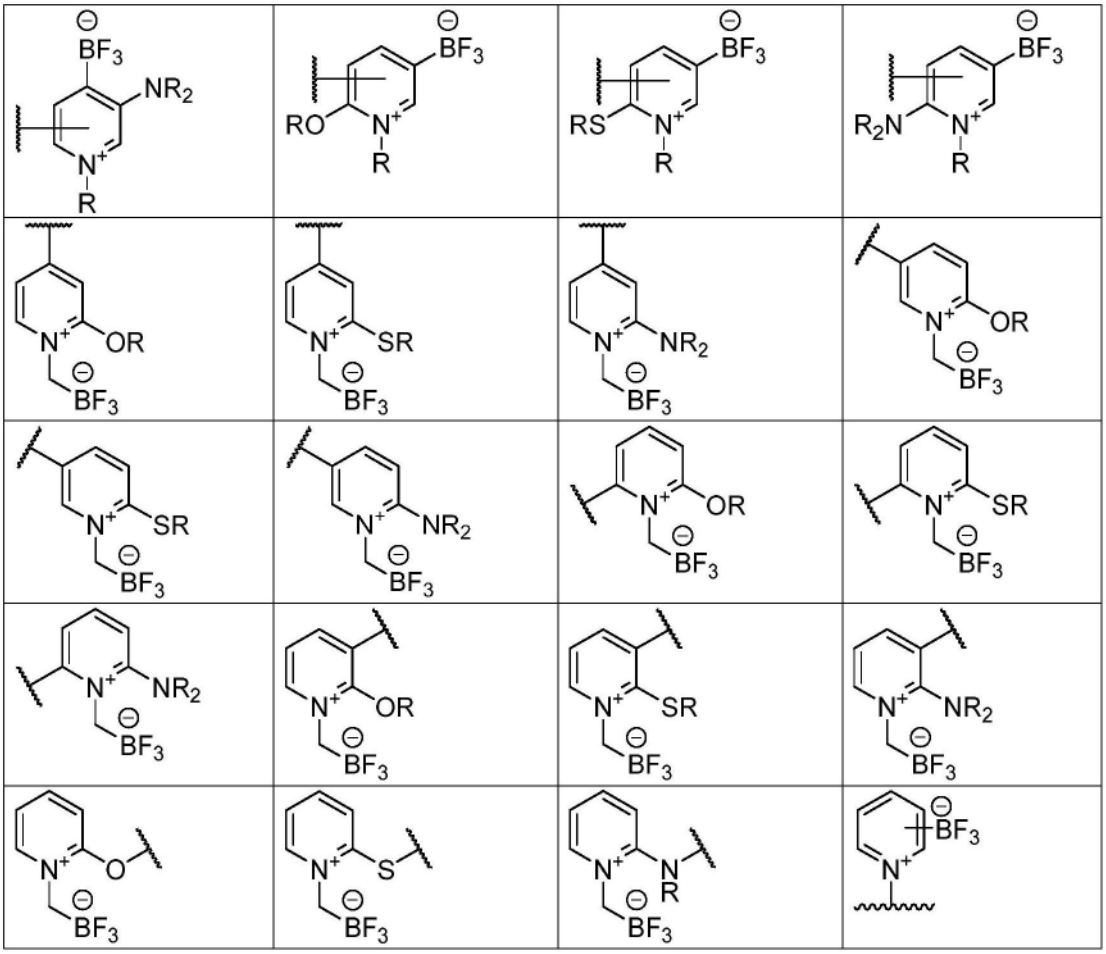


[0328] 表4:示例性$R^{17}BF_3$基团。

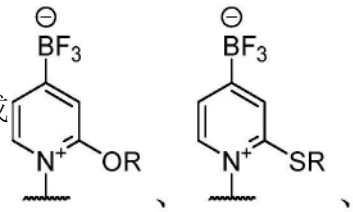
[0329]



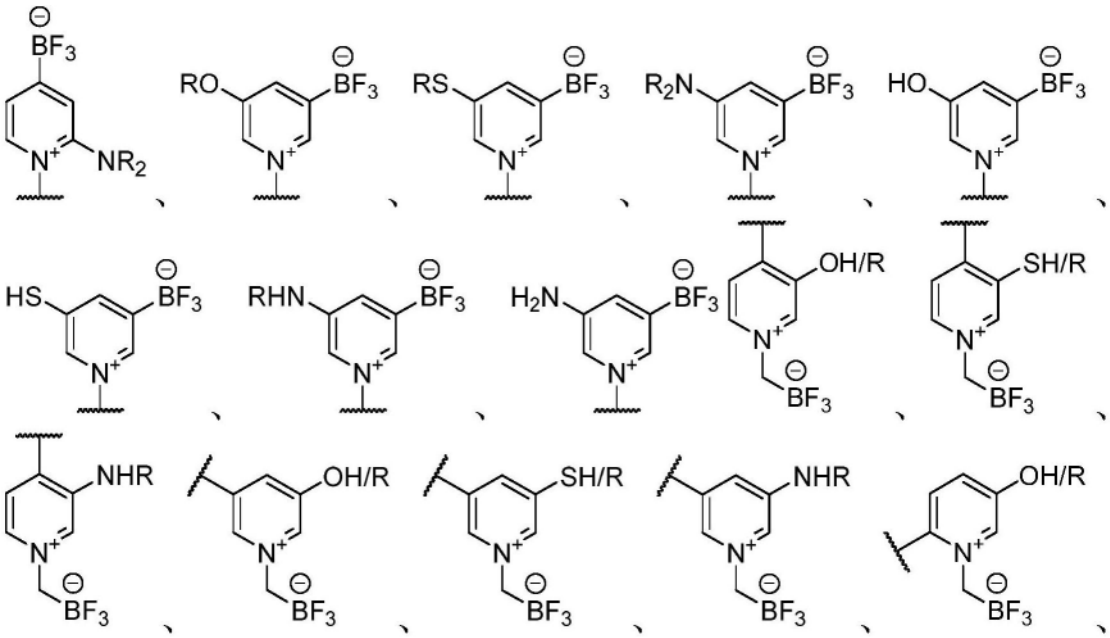
[0330]

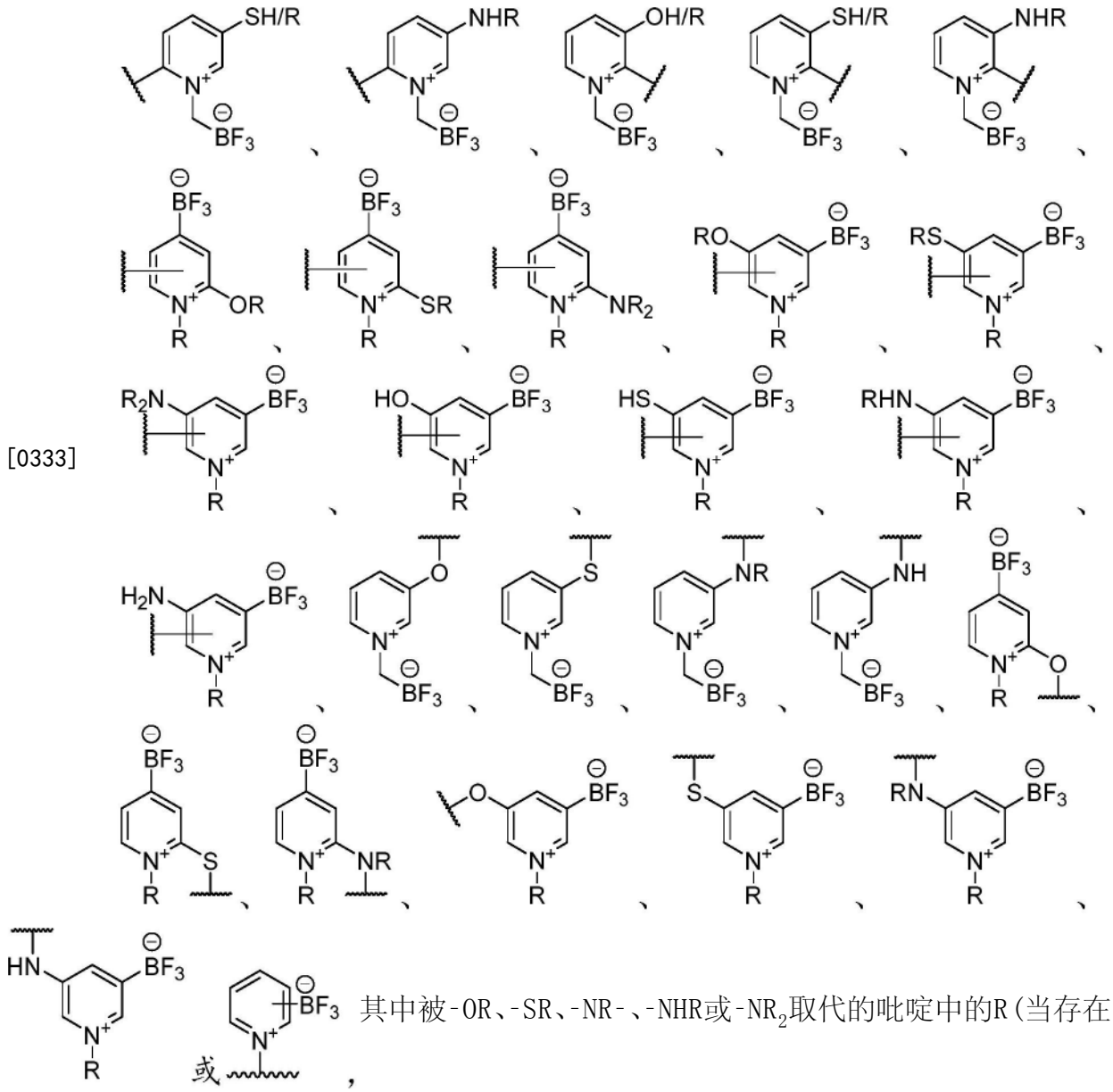


[0331] 在一些实施方案中，$R^{17}BF_3$可以形成

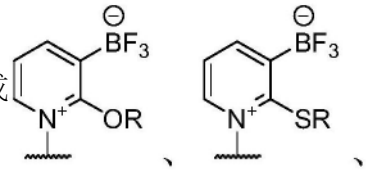


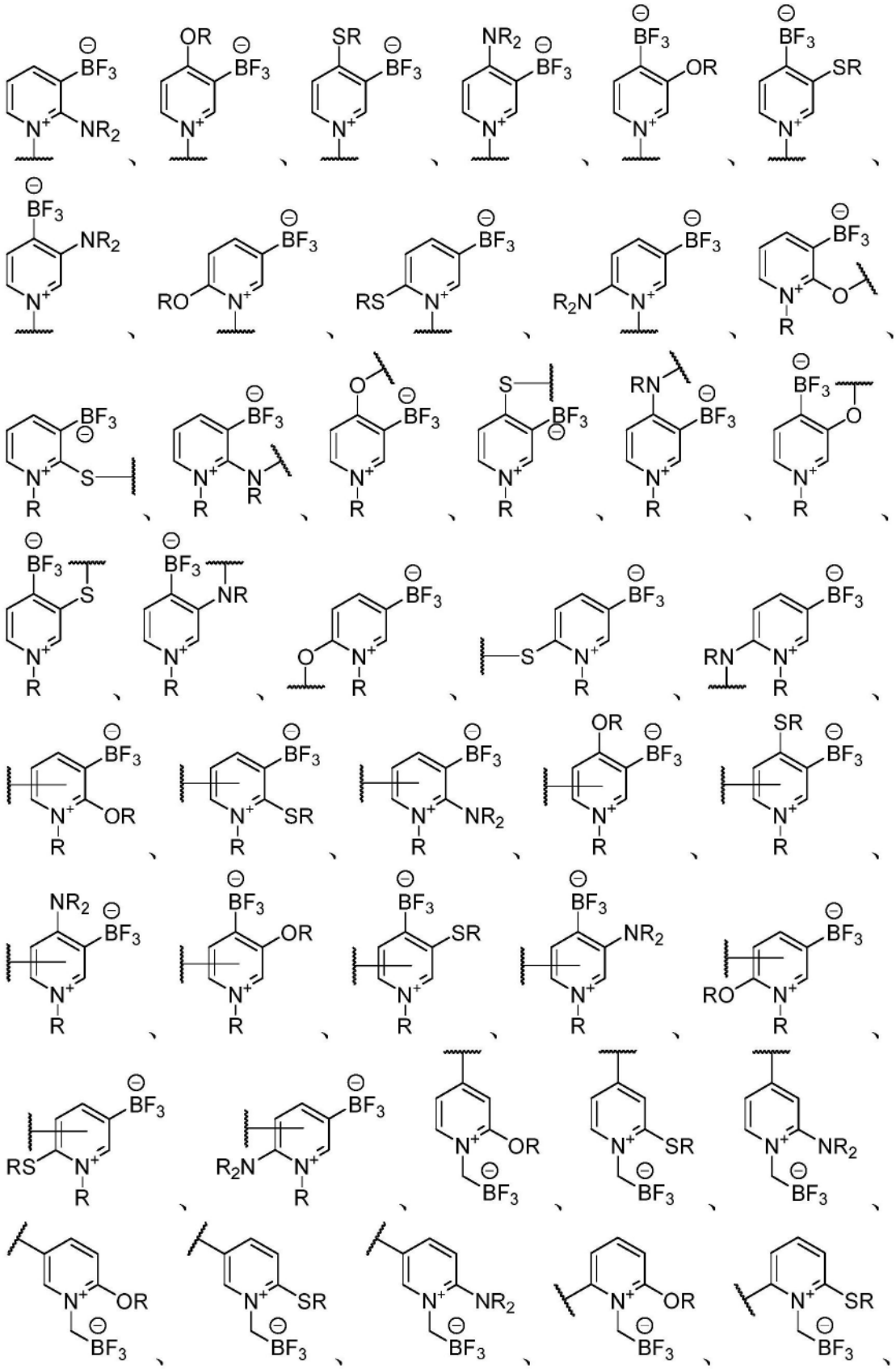
[0332]

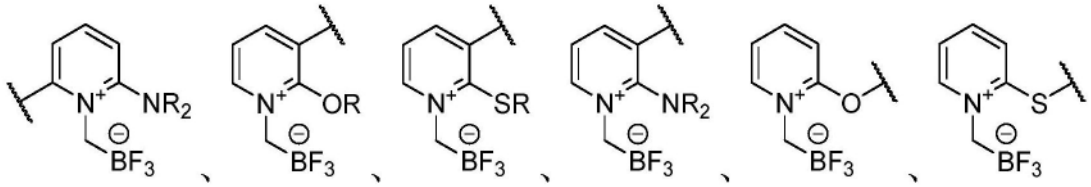
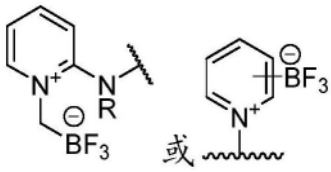
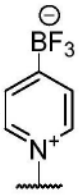


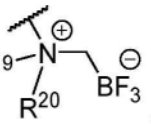
[0333] 

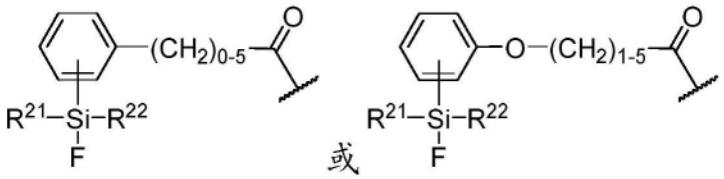
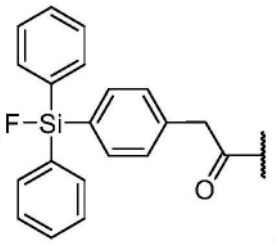
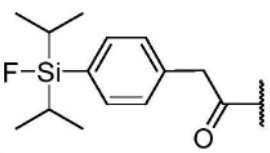
其中被-OR、-SR、-NR-、-NHR或-$NR_2$取代的吡啶中的R(当存在时)是支链或直链$C_1$-$C_5$烷基。在一些实施方案中,R是支链或直链$C_1$-$C_5$饱和烷基。在一些实施方案中,R是甲基。在一些实施方案中,R是乙基。在一些实施方案中,R是丙基。在一些实施方案中,R是异丙基。在一些实施方案中,R是正丁基。在一些实施方案中,一个氟是$^{18}F$。在一些实施方案中,所有三个氟都是$^{19}F$。

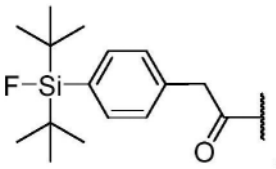
[0334] 在一些实施方案中,$R^{17}BF_3$可以形成

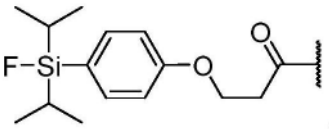
[0335] 

[0336] 

其中被-OR、-SR、-NR-或-$NR_2$取代的吡啶中的R(当存在时)是支链或直链$C_1$-$C_5$烷基。在一些实施方案中,R是支链或直链$C_1$-$C_5$饱和烷基。在一些实施方案中,R是甲基。在一些实施方案中,R是乙基。在一些实施方案中,R是丙基。在一些实施方案中,R是异丙基。在一些实施方案中,R是正丁基。在一些实施方案中,一个或多个-$R^{17}BF_3$是在一些实施方案中,一个氟是$^{18}F$。在一些实施方案中,所有三个氟都是$^{19}F$。

[0337] 在一些实施方案中,一个或多个-$R^{17}BF_3$是在一些实施方案中,$R^{19}$是甲基。在一些实施方案中,$R^{19}$是乙基。在一些实施方案中,$R^{19}$是丙基。在一些实施方案中,$R^{19}$是异丙基。在一些实施方案中,$R^{19}$是丁基。在一些实施方案中,$R^{19}$是正丁基。在一些实施方案中,$R^{19}$是戊基。在一些实施方案中,$R^{20}$是甲基。在一些实施方案中,$R^{20}$是乙基。在一些实施方案中,$R^{20}$是丙基。在一些实施方案中,$R^{20}$是异丙基。在一些实施方案中,$R^{20}$是丁基。在一些实施方案中,$R^{20}$是正丁基。在一些实施方案中,$R^{20}$是戊基。在一些实施方案中,$R^{19}$和$R^{20}$都是甲基。在一些实施方案中,一个氟是$^{18}F$。在一些实施方案中,所有三个氟都是$^{19}F$。

[0338] 在一些实施方案中,一个或多个$R^X$可以包含含有硅-氟-受体部分的辅基。在一些实施方案中,硅-氟受体部分的氟是$^{18}F$。包含硅-氟-受体部分的辅基可以独立地选自以下中的一种或其组合:其中$R^{21}$和$R^{22}$独立地是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{10}$烷基、烯基或炔基。在一些实施方案中,$R^{21}$和$R^{22}$独立地选自由苯基、叔丁基、仲丙基或甲基组成的组。在一些实施方案中,所述辅基是在一些实施方案中,所述辅基是在一

些实施方案中,所述辅基是。在一些实施方案中,所述辅基是

。

[0339] 在一些实施方案中,一个或多个$R^X$包含含有氟磷酸酯的辅基。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$包含含有氟硫酸酯的辅基。在一些实施方案中,一个或多个$R^X$包含含有磺酰氟的辅基。此类辅基是众所周知的并且是可商购获得的,并且易于附接(例如经由酰胺键联)。在一些实施方案中,氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟中的氟原子是$^{18}F$。在一些实施方案中,氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟中的氟原子是$^{19}F$。

[0340] 某些双重标记化合物(即当$R^7$包含两个$R^X$基团时)仅具有单个放射性原子。例如但不限于,一个$R^X$基团可以被$^{18}F$标记并且另一个$R^X$基团可以仅包含$^{19}F$,或者另一个$R^X$基团可以包含不与放射性金属螯合或与不是放射性同位素的金属螯合的螯合剂。在另一个非限制性实例中,一个$R^X$基团可以包含被放射性同位素取代的芳基,并且另一个$R^X$基团可以仅包含$^{19}F$,或者另一个$R^X$基团可以包含不与放射性金属螯合或与不是放射性同位素的金属螯合的螯合剂。在又一非限制性实例中,一个$R^X$基团可以包含与放射性同位素缀合的螯合剂并且另一个$R^X$基团可以仅包含$^{19}F$。

[0341] 在一些实施方案中,$R^7$包含第一$R^X$基团和第二$R^X$基团,其中第一$R^X$基团是任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂并且第二$R^X$基团是含有三氟硼酸酯的辅基。在一些实施方案中,$R^7$包含第一$R^X$基团和第二$R^X$基团,其中第一$R^X$基团是任选地由放射性金属结合的放射性金属螯合剂并且第二$R^X$基团是含有三氟硼酸酯的辅基。

[0342] 在某些实施方案中,所述化合物与放射性同位素缀合,用于PSMA表达肿瘤的正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)成像,其中所述化合物与放射性同位素缀合,所述放射性同位素是正电子发射体或γ发射体。非限制性地,正电子或γ发射放射性同位素是$^{68}Ga$、$^{67}Ga$、$^{61}Cu$、$^{64}Cu$、$^{99m}Tc$、$^{110m}In$、$^{111}In$、$^{44}Sc$、$^{86}Y$、$^{89}Zr$、$^{90}Nb$、$^{18}F$、$^{131}I$、$^{123}I$、$^{124}I$和$^{72}As$。

[0343] 在某些实施方案中,所述化合物与用于治疗PSMA表达肿瘤的放射性同位素缀合。这包括放射性同位素,诸如$^{165}Er$、$^{212}Bi$、$^{211}At$、$^{166}Ho$、$^{149}Pm$、$^{159}Gd$、$^{105}Rh$、$^{109}Pd$、$^{198}Au$、$^{199}Au$、$^{175}Yb$、$^{142}Pr$、$^{177}Lu$、$^{111}In$、$^{213}Bi$、$^{203}Pb$、$^{212}Pb$、$^{44}Sc$、$^{47}Sc$、$^{90}Y$、$^{225}Ac$、$^{117m}Sn$、$^{153}Sm$、$^{149}Tb$、$^{161}Tb$、$^{224}Ra$、$^{227}Th$、$^{223}Ra$、$^{77}As$、$^{64}Cu$或$^{67}Cu$。

[0344] 所述化合物可以是HTK03149或其盐或溶剂化物,任选地与放射性金属缀合。在一些实施方案中,放射性金属是$^{177}Lu$、$^{111}In$、$^{213}Bi$、$^{68}Ga$、$^{67}Ga$、$^{203}Pb$、$^{212}Pb$、$^{44}Sc$、$^{47}Sc$、$^{90}Y$、$^{86}Y$、$^{225}Ac$、$^{117m}Sn$、$^{153}Sm$、$^{149}Tb$、$^{161}Tb$、$^{165}Er$、$^{224}Ra$、$^{212}Bi$、$^{227}Th$、$^{223}Ra$、$^{64}Cu$或$^{67}Cu$。在一些实施方案中,放射性金属是$^{68}Ga$。

[0345] 所述化合物可以是HTK03169、HTK03161、HTK03177、HTK03187、HTK03153、HTK03170、HTK04053、HTK03189A、HTK03189B、HTK04018、HTK04033、HTK04040、HTK04036、HTK04037、HTK04041、HTK04028、HTK04048、HTK04050、HTK03162或HTK04055,或其盐或溶剂

化物,任选地与放射性金属缀合。在一些实施方案中,放射性金属是$^{177}$Lu、$^{111}$In、$^{213}$Bi、$^{68}$Ga、$^{67}$Ga、$^{203}$Pb、$^{212}$Pb、$^{44}$Sc、$^{47}$Sc、$^{90}$Y、$^{86}$Y、$^{225}$Ac、$^{117m}$Sn、$^{153}$Sm、$^{149}$Tb、$^{161}$Tb、$^{165}$Er、$^{224}$Ra、$^{212}$Bi、$^{227}$Th、$^{223}$Ra、$^{64}$Cu或$^{67}$Cu。在一些实施方案中,放射性金属是$^{68}$Ga。在一些实施方案中,放射性金属是$^{177}$Lu。

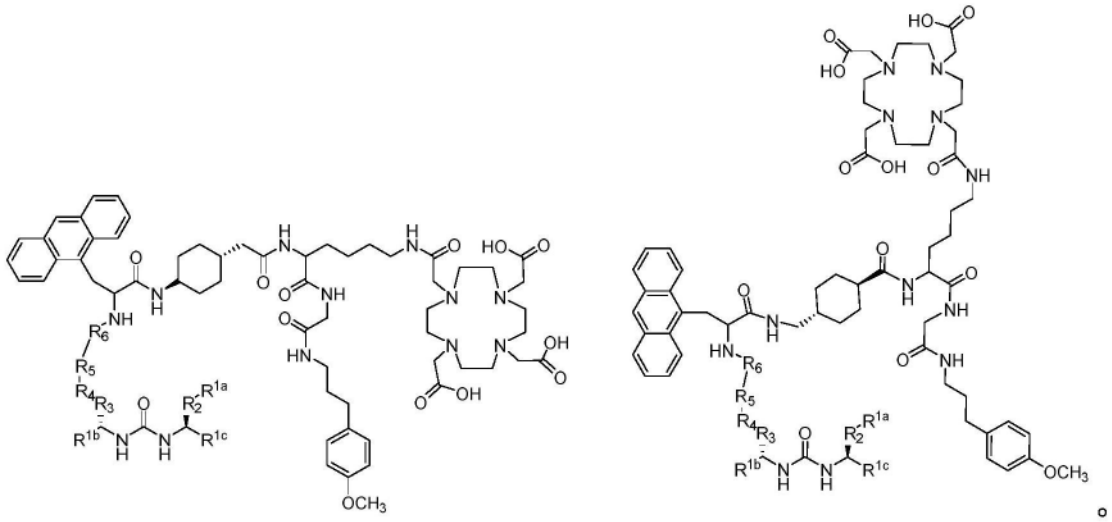
[0346] 当放射性标记基团包含诊断性放射性同位素或与其缀合时,公开了化合物的某些实施方案用于制备供对受试者中的PSMA表达组织进行成像用的放射性标记示踪剂的用途。还公开了一种对受试者中的PSMA表达组织进行成像的方法,其中所述方法包括:向受试者施用包含某些实施方案的化合物和药学上可接受的赋形剂的组合物;以及例如使用PET或SPECT对受试者的组织进行成像。当组织是患病组织(例如PSMA表达癌症)时,则可以选择PSMA靶向治疗来治疗受试者。

[0347] 当放射性标记基团包含治疗性放射性同位素时,公开了化合物(或其药物组合物)的某些实施方案用于治疗受试者中的PSMA表达病状或疾病(例如癌症等)的用途。因此,提供了所述化合物在制备用于治疗受试者中PSMA表达病状或疾病的药剂中的用途。还提供了一种治疗受试者中PSMA表达疾病的方法,其中所述方法包括:向受试者施用包含所述化合物和药学上可接受的赋形剂的组合物。例如但不限于,所述疾病可以是PSMA表达癌症。

[0348] PSMA表达已在各种癌症中检测到(例如Rowe等人,2015,Annals of Nuclear Medicine 29:877-882;Sathekge等人,2015,Eur J Nucl Med Mol Imaging 42:1482-1483;Verburg等人,2015,Eur J Nucl Med Mol Imaging 42:1622-1623;以及Pyka等人,J Nucl Med 2015年11月19日jnumed.115.164442)。因此,非限制性地,所述PSMA表达癌症可以是前列腺癌、肾癌、乳腺癌、甲状腺癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、胰腺癌、肺癌、肝癌、脑肿瘤、黑色素瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌或肉瘤。在一些实施方案中,所述癌症是前列腺癌。

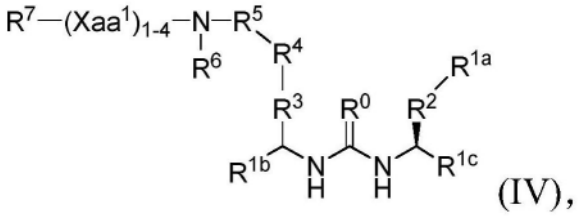
[0349] 包含逆倒位肽接头的化合物

[0350] 本领域技术人员公知的是逆倒位肽设计的理念可用于进一步改变为以上各种化合物定义的接头构建体。在不损害给定立体异构体且不一定受给定立体异构体约束的情况下,使用逆倒位方法将需要在被反转的某些立体原子处的优选立体化学构型,前提是包括所讨论的立体原子的一个或多个连接基团(例如N末端和C末端)的极性在逆倒位肽片段的设计中已被反转。还公知的是肽接头中的酰胺键联可被替代的键联取代并且在某些情况下由另一组原子延伸,例如在给定氨基酸处的$CH_2$或C=O。因此,用接头(其中氨基酸的极性被反转和/或其中酰胺键联被替代的键联(其中保留了接头的整体位置和3D构象)替换)替换以上(或本文其他地方,例如在实施例中)定义的此类接头将是显而易见的。此原理在以下实施方案的非限制性实例中得到证明,以说明具有相同或相似官能团的分子部分如何被逆倒位对应物替换,如肽化学领域技术人员将容易理解的:

[0351] 

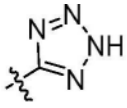
[0352] 因此,还公开了以下所定义的式IV或式V的化合物。

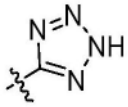
[0353] 公开了一种化合物,其中所述化合物具有式IV或者是式IV的盐或溶剂化物:

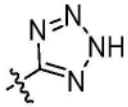
[0354] 

[0355] 其中:

[0356] $R^0$是S或O;

[0357] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$OPO_3H_2$、-$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或;

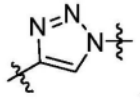
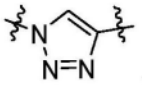
[0358] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0359] $R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

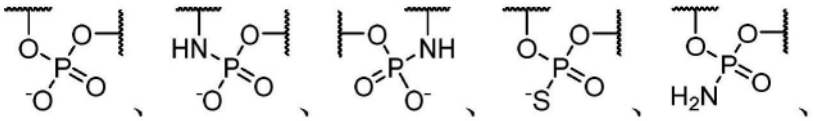
[0360] $R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-、-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-、-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2SeCH_2$-、-CH(COOH)-、-

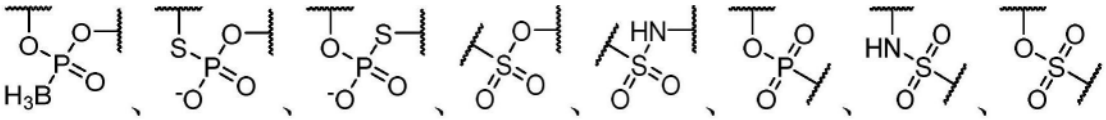
$CH_2CH(COOH)-$、$-CH_2CH(COOH)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(COOH)-$、$-CH=CH-$、$-CH=CHCH_2-$、$-C\equiv CCH_2-$、$-HC[CH_2]CH-$或$-HC[CH_2]CHCH_2-$，其中$HC[CH_2]CH$表示环丙基环；

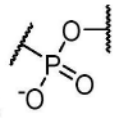
[0361] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{20}$亚烷基或亚烯基，或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基；

[0362] $R^4$是$-O-$、$-S-$、$-Se-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-NHC(O)-$、$-C(O)NH-$、、、

$-C(O)-(NH)_2-C(O)-$、$-OC(O)NH-$、$-NHC(O)O-$、$-NHC(O)NH-$、$-OC(S)NH-$、$-NHC(S)O-$、$-NHC(S)NH-$、$-NHC(O)C(O)NH-$、$-S-S-$、$-S-CH_2-S-$、$-NH-NH-C(O)-$、$-C(O)-NH-NH-$、





或；

[0363] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基，或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

[0364] $R^6$是氢或甲基或乙基；

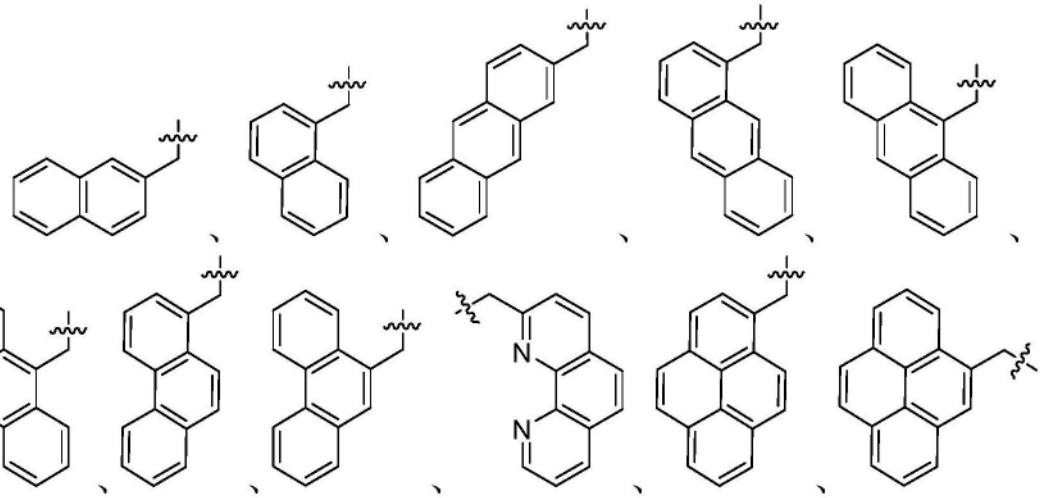
[0365] $Xaa^1$是具有式$-N(R^8)R^9C(O)-$的氨基酸，其中每个$R^8$独立地是氢或甲基，并且其中每个$R^9$独立地是：直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1-C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基；或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基；

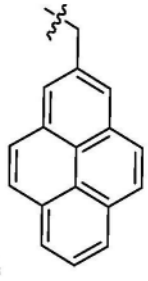
[0366] 至少一个$R^9$或$R^5$是$-(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}-$，其中$R^{10}$是：

[0367] 直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2-C_{19}$烷基、烯基或炔基；仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2-X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基；

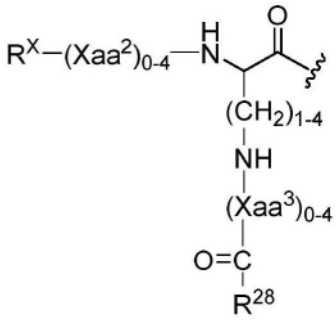
[0368] $-CH_2R^{23}$，其中$R^{23}$是任选取代的$C_4-C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统，其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代，并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1-C_6$烷基和/或$C_1-C_6$烷氧基；或者

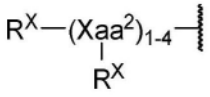
[0369] 选自：

[0370] 

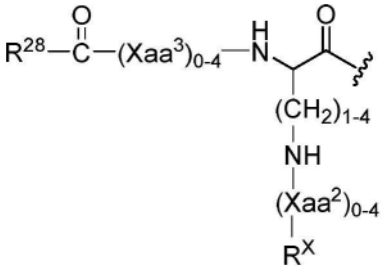


任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰:卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、或 ，OH或另外的内环氮原子;

[0371] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、



、或



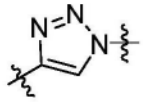
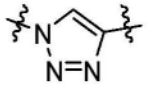
;

[0372] $R^{28}$是白蛋白结合剂;

[0373] $Xaa^2$和$Xaa^3$,当存在时,独立地是-N($R^{13}$)$R^{14}$C(O)-,其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^{14}$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;并且

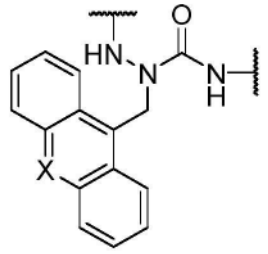
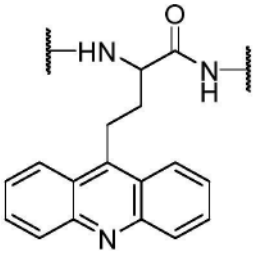
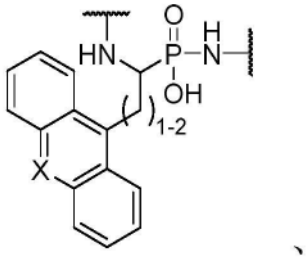
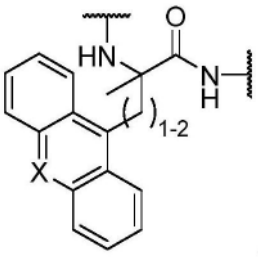
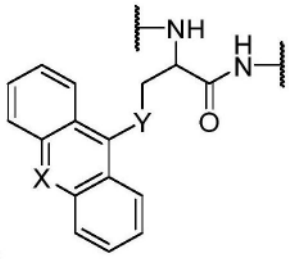
[0374] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团:任选地由金属结合的放射性金属螯合剂;被放射性同位素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;或者含有硅-氟-受体

部分、氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟的辅基；

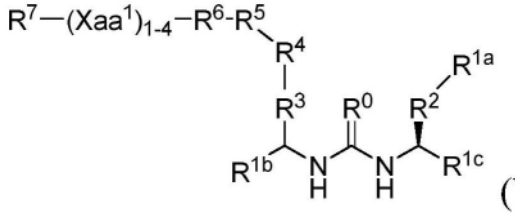
[0375] 并且其中$R^7$-$(Xaa^1)_{1-4}$-$N(R^6)$-$R^5$-$R^4$-$R^3$内的任一个酰胺键联或其任何组合任选地由选自由以下组成的组的一个或组合替代：-O-、-S-、-Se-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、、、-C(O)-、-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-OC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)C(O)NH-、-S-S-、-S-$CH_2$-S-、-NH-NH-C(O)-和-C(O)-NH-NH-。

[0376] 在式IV化合物或者式IV的盐或溶剂化物的各种实施方案中，对变量$R^0$、$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$和$R^7$或者在对前述变量的定义中所定义的任何变量的定义可以是对式II所定义的任何此类定义。

[0377] 在式IV化合物或者式IV的盐或溶剂化物的一些实施方案中，-$N(R^6)$-$R^5$-$R^4$-是

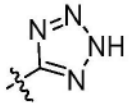
[0378] 、、、或，其中X＝CH或N，并且Y＝NH、S或O，并且其中这些三芳基/杂芳基中的任一个任选地被以下中的一个、多于一个或组合修饰：卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或者一个或多个另外的内环氮原子。

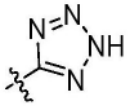
[0379] 还公开了一种化合物，其中所述化合物具有式V或者是式V的盐或溶剂化物：

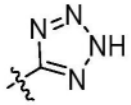
[0380] (V)，

[0381] 其中：

[0382] $R^0$是S或O；

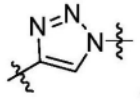
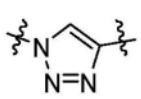
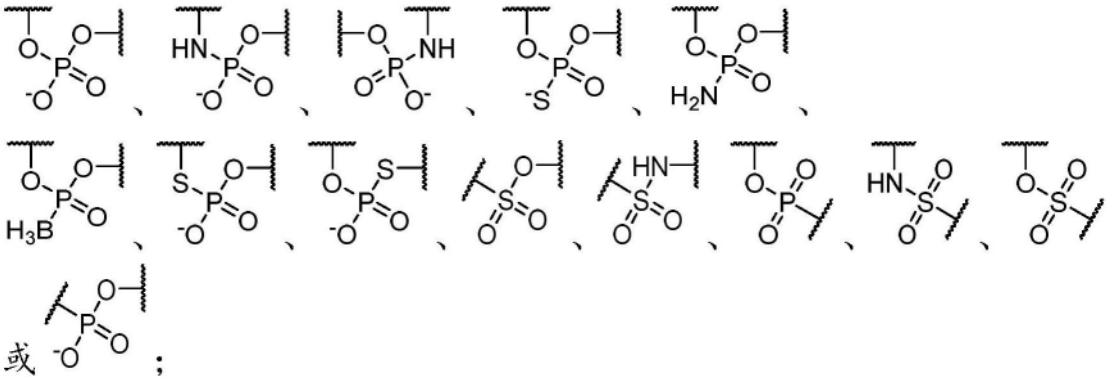
[0383] $R^{1a}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$OPO_3H_2$、-$OSO_3H$、-$B(OH)_2$或；

[0384] $R^{1b}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或；

[0385] $R^{1c}$是-$CO_2H$、-$SO_2H$、-$SO_3H$、-$PO_2H$、-$PO_3H_2$、-$B(OH)_2$或;

[0386] $R^2$是-$CH_2$-、-CH(OH)-、-CHF-、-$CF_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)$-、-$CH_2CHF$-、-$CHFCH_2$-、-$CF_2CH_2$-、-$CH_2CF_2$-、-$CH(OH)CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CHFCH_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)$-、-$(CH_2)_2CHF$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2SCH_2$-、-$CHFCH_2CH_2$-、-$CH(OH)CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-O-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-O-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-O-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-S-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-S(O)-、-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-S(O)-$CH_2$-、-$CH_2$-S(O)-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-S(O)-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-$S(O)_2$-$CH_2$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH_2$-$S(O)_2$-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2$-NH-C(O)-、-C(O)-NH-$CH_2$-、-C(O)-NH-$CH(CH_3)$-、-C(O)-NH-$C(CH_3)_2$-、-$CH_2SeCH_2$-、-CH(COOH)-、-$CH_2CH(COOH)$-、-$CH_2CH(COOH)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(COOH)$-、-CH=CH-、-CH=$CHCH_2$-、-C≡$CCH_2$-、-$HC[CH_2]CH$-或-$HC[CH_2]CHCH_2$-,其中$HC[CH_2]CH$表示环丙基环;

[0387] $R^3$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或亚烯基,或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基或杂亚烯基;

[0388] $R^4$是-O-、-S-、-Se-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、、、-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-OC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)C(O)NH-、-S-S-、-S-$CH_2$-S-、-NH-NH-C(O)-、-C(O)-NH-NH-、;

[0389] $R^5$是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{30}$亚烷基、亚烯基或亚炔基,或者是直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{30}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;

[0390] $R^6$任选地是羰基、磷酰基或磺酰基,其与$Xaa^1$中的α氮连接以分别产生酰胺、磷酰胺/膦酰胺或磺酰胺键联;或者替代地是:-NHC(O)-、-$(NH)_2$-C(O)-、-C(O)-$(NH)_2$-C(O)-、-OC(O)-、-OC(S)-、-NHC(S)-、-NHC(O)C(O)-、-NH-NH-C(O)-,以连接$Xaa^1$中的α氮。

[0391] $Xaa^1$是具有式-$N(R^8)R^9C(O)$-的氨基酸,其中每个$R^8$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^9$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或

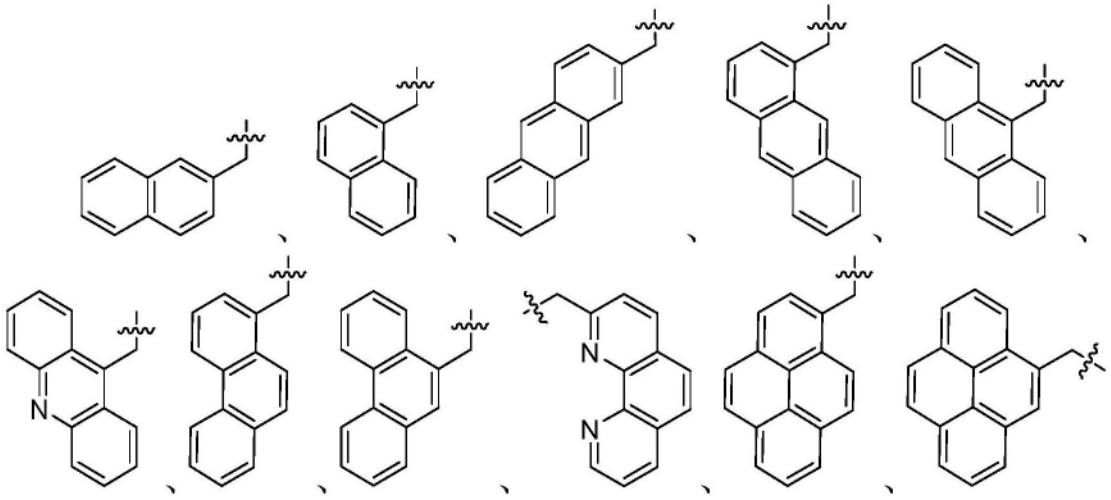
杂亚炔基;

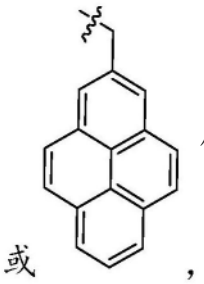
[0392] 至少一个$R^9$或$R^5$是-$(CH_2)_{0-3}CH(R^{10})(CH_2)_{0-3}$-,其中$R^{10}$是:

[0393] 直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_2$-$C_{19}$烷基、烯基或炔基;仅具有1-3个杂原子的直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{19}$杂烷基、杂烯基或杂炔基;

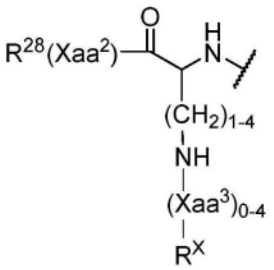
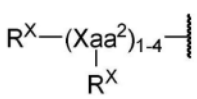
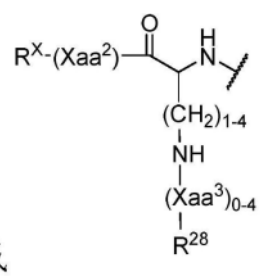
[0394] -$CH_2R^{23}$,其中$R^{23}$是任选取代的$C_4$-$C_{16}$芳环或者部分或完全芳族稠环系统,其中芳环或者部分或完全芳族稠环系统中的0-3个碳被N、S和/或O杂原子替代,并且其中所述任选的取代基选自OH、$NH_2$、$NO_2$、卤素、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$烷氧基;或者

[0395] 选自:

[0396] 



任选地用以下中的一种、多于一种或组合修饰:卤素、OMe、SMe、$NH_2$、$NO_2$、CN、OH或另外的内环氮原子;

[0397] $R^7$是$R^X$-$(Xaa^2)_{0-4}$-、、、;

[0398] $R^{28}$是白蛋白结合剂;

[0399] $Xaa^2$和$Xaa^3$,当存在时,独立地是-$N(R^{13})R^{14}C(O)$-,其中每个$R^{13}$独立地是氢或甲基,并且其中每个$R^{14}$独立地是:直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$C_1$-$C_{20}$亚烷基、亚烯基或亚炔基;或者直链或支链、环状或非环状和/或芳族或非芳族的$X_2$-$X_{20}$杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基;并且

[0400] 每个$R^X$是独立地选自以下的放射性标记基团:任选地由金属结合的放射性金属螯

合剂;被放射性同位素取代的芳基或杂芳基;含有三氟硼酸酯的辅基;或者含有硅-氟-受体部分、氟磷酸酯、氟硫酸酯或磺酰氟的辅基。

[0401] 在式V化合物或者式V的盐或溶剂化物的各种实施方案中,对变量$R^0$、$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$或者在对前述变量或对变量$R^6$或$R^7$的定义中所定义的任何变量的定义可以是对式II所定义的任何此类定义。

[0402] 本文提供的化合物掺有肽,其可以通过本领域确立的多种方法中的任一种合成。这包括但不限于使用采用9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)和/或叔丁氧基羰基(Boc)化学的方法的液相以及固相肽合成,和/或其他合成途径。

[0403] 固相肽合成方法和技术在本领域中是确立的。例如,肽可以通过一次一个依次掺入目标氨基酸残基来合成。在这样的方法中,肽合成通常是通过将目标肽的C末端氨基酸附接至合适的树脂来起始。在此之前,氨基酸的反应性侧链和α氨基被合适的保护基团保护以免发生反应,仅允许α羧基与官能团诸如氨基、羟基或卤代烷基在固体支持物上发生反应。在将C末端氨基酸偶联至支持物后,选择性去除氨基酸的侧链和/或α氨基上的保护基团,从而允许偶联下一个目标氨基酸。重复此过程,直到完全合成所需的肽,此时可以将所述肽从支持物上切割下来并进行纯化。用于固相肽合成的仪器的非限制性实例是Aapptec Endeavor 90肽合成仪。

[0404] 为了允许偶联另外的氨基酸,可以将Fmoc保护基团从固体支持物上的氨基酸上去除,例如在温和的碱性条件下,诸如DMF中的哌啶(20%-50%v/v)。待添加的氨基酸也必须已被活化以进行偶联(例如在α羧酸酯处)。活化试剂的非限制性实例包括但不限于2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氨基)鏻六氟磷酸盐(BOP)、苯并三唑-1-基-氧基-三(吡咯烷基)鏻六氟磷酸盐(PyBOP)。通过使用三唑,诸如1-羟基-苯并三唑(HOBt)和1-羟基-7-氮杂-苯并三唑(HOAt)最小化外消旋化。偶联可以在合适的碱诸如N,N-二异丙基乙胺(DIPEA/DIEA)等的存在下进行。对于长肽或如果需要,可以使用肽合成和连接。

[0405] 除了形成典型的肽键以延长肽之外,肽可以通过附接至侧链官能团(例如羧酸基或氨基)以支链方式延长:侧链到侧链;或者侧链到骨干氨基或羧酸酯。偶联至氨基酸侧链可以通过任何已知的方法进行,并且可以在树脂上或不在树脂上进行。非限制性实例包括:在含有羧基的氨基酸侧链(例如Asp、D-Asp、Glu、D-Glu等)与含有氨基的氨基酸侧链(例如Lys、D-Lys、Orn、D-Orn、Dab、D-Dab、Dap、D-Dap等)或肽N末端之间形成酰胺;在含有氨基的氨基酸侧链(例如Lys、D-Lys、Orn、D-Orn、Dab、D-Dab、Dap、D-Dap等)与含有羧基的氨基酸侧链(例如Asp、D-Asp、Glu、D-Glu等)或肽C末端之间形成酰胺;以及经由点击化学在含有叠氮基的氨基酸侧链(例如Lys($N_3$)、D-Lys($N_3$)等)与炔基(例如Pra、D-Pra等)之间形成1,2,3-三唑。在酰胺键形成之前,必须选择性去除适当官能团上的保护基团,而炔烃与叠氮基之间经由点击反应形成1,2,3-三唑的反应不需要选择性脱保护。可选择性去除的保护基团的非限制性实例包括2-苯基异丙酯(O-2-PhiPr)(例如在Asp/Glu上)以及4-甲基三苯甲基(Mtt)、烯丙氧基羰基(alloc)、1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环已-1-亚基)乙基(Dde)和1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环已-1-亚基)-3-甲基丁基(ivDde)(例如在Lys/Orn/Dab/Dap上)。O-2-PhiPr和Mtt保护基团可以在温和的酸性条件下选择性脱保护,诸如DCM中的2.5%三氟乙酸

(TFA)。Alloc保护基团可以使用在DCM中的四(三苯基膦)钯(0)和苯基硅烷选择性脱保护。Dde和ivDde保护基团可以使用DMF中的2%-5%肼选择性脱保护。Asp/Glu(L-型或D-型)和Lys/Orn/Dab/Dap(L-型或D-型)的脱保护的侧链则可以例如通过使用上述偶联反应条件进行偶联。

[0406] 肽骨干酰胺可以是N-甲基化的(即α氨基甲基化的)。这可以通过在肽合成过程中直接使用Fmoc-N-甲基化氨基酸来实现。或者,可以在光延条件下进行N-甲基化。首先,使用NMP中的4-硝基苯磺酰氯(Ns-Cl)和2,4,6-三甲基吡啶(可力丁)的溶液保护游离的伯胺基团。然后可以在三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)和甲醇的存在下完成N-甲基化。随后,可以使用NMP中的巯基乙醇和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)进行N-脱保护。为了将受保护的氨基酸偶联至N-甲基化的α氨基,可以使用HATU、HOAt和DIEA。

[0407] PSMA结合部分(例如Lys-ureido-Aad等)可以经由在两个氨基酸的氨基之间形成脲基键联而在固相上构建。这可以通过使用标准活化/偶联策略(例如,在N,N-二甲基甲酰胺中的Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和N,N-二异丙基乙胺(7当量))将Fmoc保护氨基酸(例如Fmoc-Lys(ivDde)-OH)附接至Wang树脂来完成。然后通过N,N-二甲基甲酰胺中的20%哌啶去除Fmoc保护基团。为了形成脲基键联,使固相附接的氨基酸的游离氨基与第2^个氨基酸反应,后者的羧酸酯基被叔丁基保护并且其氨基被活化并转化为异氰酸酯基(-N=C=O)。氨基活化并转化为异氰酸酯基可以通过使氨基与光气或三光气反应来实现。在脲基键联形成之后,可以去除氨基酸的侧链官能团(例如Lys上的ivDde),并且接头、白蛋白结合基序和/或放射性标记基团(例如放射性金属螯合剂等))可随后偶联至PSMA结合部分。

[0408] 硫醚(-S-)和醚(-O-)键联(例如对于$R^4$)的形成可以在固相上或在溶液相中实现。例如,硫醚(-S-)键联的形成可以通过在碱(诸如N,N-二异丙基乙胺等)的存在下在适当的溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺等)中含硫醇的化合物(诸如半胱氨酸侧链上的硫醇基)与卤代烷(诸如3-(Fmoc-氨基)溴代丙烷等)之间的偶联来实现。醚(-O-)键联的形成可以在非质子溶剂(诸如1,4-二恶烷等)中在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)的存在下经由醇(诸如丝氨酸或苏氨酸的侧链上的羟基)与酚基(诸如酪氨酸的侧链)之间的光延反应来实现。如果反应在溶液相中进行,那么所用反应物优选呈等摩尔比率(1比1),并且所需产物可以通过快速柱色谱或高效液相色谱(HPLC)来纯化。如果反应在固相上进行,意味着一种反应物已经附接至固相,那么另一种反应物通常会过量使用(≥3当量的附接至固相的反应物)。在反应之后,可以通过使用溶剂的组合(诸如N,N-二甲基甲酰胺、甲醇和二氯甲烷)依次洗涤固相(树脂)来去除过量的未反应的反应物和试剂。

[0409] 非肽部分(例如放射性标记基团、白蛋白结合基团和/或接头)在肽附接至固体支持物时可以偶联至肽N末端。当非肽部分包含活化的羧酸酯(和必要时受保护的基团)时,这很容易,以便偶联可以在树脂上进行。例如但不限于,双功能螯合剂诸如1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)三(叔丁酯)可以在N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)的存在下被活化以偶联至肽。或者,非肽部分可以在液相或固相条件下经由铜催化的点击反应并入化合物中。铜催化的点击反应是本领域充分确立的。例如,2-叠氮基乙酸首先由NHS和DCC活化,然后偶联至肽。然后,含炔的非肽部分可在水和有机溶剂诸如乙腈(ACN)和DMF等中在$Cu^{2+}$和抗坏血酸钠的存在下被点击成含叠氮化物的肽。

[0410] 放射性金属螯合剂的合成是众所周知的并且许多螯合剂是可商购获得的(例如来

自Sigma-Aldrich™/Milipore Sigma™等)。放射性金属与螯合剂的缀合方案也是众所周知的(例如参见以下实施例1)。硅-氟-受体部分的合成可以按照先前报道的程序来完成(例如Bernard-Gauthier等人Biomed Res Int.2014 2014:454503;Kostikov等人Nature Protocols 2012 7:1956-1963;Kostikov等人Bioconjug Chem.2012 18:23:106-114;其各自通过引用以其整体并入)。放射性同位素取代的芳基的合成或获取同样容易。

[0411] 在PSMA靶向化合物上的$R^{16}R^{17}BF_3$组分的合成可以按照先前报道的程序来完成(Liu等人Angew Chem Int Ed 2014 53:11876-11880;Liu等人J Nucl Med 2015 55:1499-1505;Liu等人Nat Protoc 2015 10:1423-1432;Kuo等人J Nucl Med,in press,doi:10.2967/jnumed.118.216598;其各自通过引用以其整体并入)。通常,含$BF_3$的基序可以通过在接头上的含$BF_3$的叠氮基(或炔基)与炔基(或叠氮基)之间形成1,2,3-三唑环,或者通过在接头上的含$BF_3$的羧酸酯与氨基之间形成酰胺键联经由点击化学偶联至接头。为了制备含$BF_3$的叠氮化物、炔烃或羧酸酯,首先制备含硼酸酯的叠氮化物、炔烃或羧酸酯,然后在HCl、DMF和$KHF_2$的混合物中将硼酸酯转化为$BF_3$。对于烷基$BF_3$,含硼酸酯的叠氮化物、炔烃或羧酸酯可以通过将含硼酸酯的卤代烷(诸如碘甲基硼酸频哪醇酯)与含氨基的叠氮化物、炔烃或羧酸酯(诸如N,N-二甲基炔丙胺)偶联来制备。对于芳基$BF_3$,硼酸酯可以使用芳基卤化物(碘或溴化物)和双(频哪醇合)二硼经由铃木(Suzuki)偶联来制备。

[0412] 含$BF_3$的PSMA靶向化合物经由$^{18}F$-$^{19}F$同位素交换反应的$^{18}F$-氟化可以按照先前公开的程序来实现(Liu等人Nat Protoc 201510:1423-1432,通过引用以其整体并入)。通常,将约100nmol的含$BF_3$的化合物溶解在15μl的哒嗪-HCl缓冲液(pH=2.0-2.5,1M)、15μl的DMF和1μl的7.5mM $KHF_2$水溶液的混合物中。将$^{18}F$-氟化物溶液(在盐水中,60μl)添加到反应混合物中,并且将所得溶液在80℃下加热20分钟。在反应结束时,可以通过固相萃取或通过使用水与乙腈的混合物作为流动相的反相高效液相色谱(HPLC)纯化所需产物。

[0413] 当肽在固体支持物上完全合成时,可以使用合适的试剂诸如TFA、三异丙基硅烷(TIS)和水从固体支持物上切割所需肽。侧链保护基团诸如Boc、五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、三苯甲基(Trt)和叔丁基(tBu)同时被去除(即脱保护)。可以通过添加冷乙醚然后离心从溶液中沉淀并收集粗肽。肽的纯化和表征可以通过标准分离技术诸如高效液相色谱(HPLC)基于肽的大小、电荷和极性进行。纯化的肽的身份可以通过质谱法或其他类似方法来确认。

[0414] HTK03149的合成方案及其与$^{68}Ga$的缀合描绘于图2中,并且在以下实施例1中进一步详细解释。其他化合物的一般合成方案的实例示于图3和图4中。示例性化合物HTK03041、HTK03169、HTK03161、HTK03177、HTK03187、HTK03153、HTK03170、HTK04053、HTK03189(A和B)、HTK04018、HTK04033、HTK04040、HTK04036、HTK04037、HTK04041、HTK04028、HTK04048、HTK04050、HTK03162和HTK04055的合成和测试描述在实施例2中。

[0415] 本发明将在以下实施例中进一步说明。

[0416] 实施例1:HTK03149

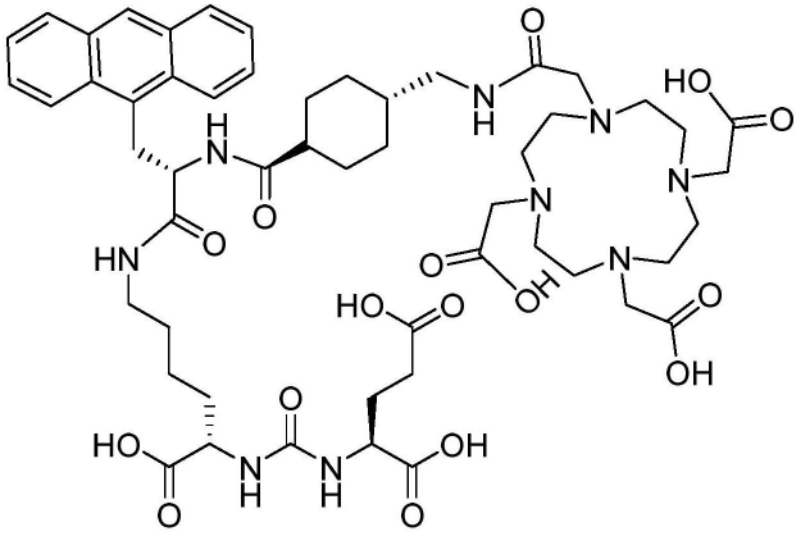
[0417] 一般方法

[0418] 所有化学品和溶剂都从商业来源获得,并且无需进一步纯化即可使用。PSMA靶向肽是在AAPPTec(Louisville,KY)Endeavor 90肽合成仪上使用固相方法合成的。肽的纯化在配备有1260 Infinity II型制备型二元泵、1260 Infinity型可变波长检测器(设置为

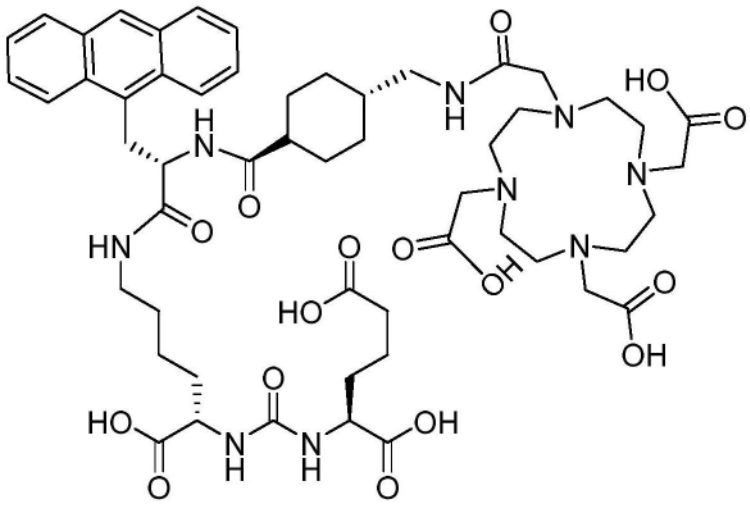
220nm)和1290Infinity II制备型开床式馏分收集器的Agilent 1260 Infinity II制备型系统上进行。所用的HPLC柱是制备型柱(Gemini,NX-C18,5μ,50×30mm),购自Phenomenex。将所收集的含有所需肽的HPLC洗脱液使用Labconco(Kansas City,MO)FreeZone 4.5Plus冷冻干燥器冻干。使用具有ESI离子源的AB SCIEX(Framingham,MA)4000QTRAP质谱仪系统进行质量分析。C18 Sep-Pak固相萃取柱(1cm$^3$,50mg)得自Waters(Milford,MA)。$^{68}$Ga从iThemba Labs(Somerset West,SouthAfrica)发生器中洗脱。使用Capintec(Ramsey,NJ)CRC®-25R/W剂量校准器测量$^{68}$Ga标记肽的放射性,并使用Perkin Elmer(Waltham,MA)Wizard2 2480自动γ计数仪对从生物分布研究中收集的小鼠组织的放射性进行计数。

[0419] HTK03149的合成

[0420] 以下示出了HTK03041和HTK03149的结构,不同之处仅在于前者在PSMA结合部分(Lys-ureido-Glu)中具有Glu残基,而后者在PSMA结合部分(Lys-ureido-Aad)中具有Aad且因此具有长一个碳的侧链:

[0421] 

**HTK03041 ;**



**HTK03149。**

[0422] 如图2所示,拟肽PSMA靶向Lys-ureido-Aad部分是通过固相肽化学合成的。将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.05mmol,0.58mmol/g负载量)悬浮在DMF中30分钟。然后通过用DMF中的20%哌啶处理树脂(3×8分钟)来去除Fmoc。为了生成2-氨基己二酰部分的异氰酸酯,将L-2-氨基己二酸(Aad)二叔丁酯盐酸盐(154.9mg,0.5mmol,10当量,相对于树脂)和

二异丙基乙胺(287.4μL,1.65mmol,DIEA)在$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。将三光气(49.0mg,0.165mmol)溶解在$CH_2Cl_2$(5mL)中,并且在-78℃下将所得溶液逐滴添加到反应中。然后使反应升温至室温并搅拌30分钟,得到2-氨基己二酰部分的异氰酸酯溶液。之后再添加87.1μL DIEA(0.5mmol),然后添加到赖氨酸固定树脂中并反应16h。用DMF洗涤树脂之后,用DMF中的2%肼去除(5×5分钟)ivDde保护基团。然后使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和N,N-二异丙基乙胺(7当量)将Fmoc-Ala(9-Anth)-OH偶联至Lys的侧链。之后,通过添加Fmoc-氨甲环酸且最后添加DOTA-三(叔丁基)酯(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10)-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸来继续延伸。

[0423] 然后通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2h,将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱,通过HPLC纯化粗肽。收集、汇集并冻干含有所需肽的洗脱液。制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中24%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是6.9分钟。HTK03149的产率是21.4%。ESI-MS:HTK03149 $C_{54}H_{75}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1106.5410;$[M+H]^+$实测值1106.0954。

[0424] Ga-HTK03149的合成

[0425] 为了制备Ga-HTK03149,将HTK03149溶液与$GaCl_3$(5当量)在NaOAc缓冲液(0.1M,500μL,pH 4.2)中在80℃下培育15分钟。然后使用半制备柱通过HPLC纯化反应混合物,并且收集、汇集并冻干含有所需肽的HPLC洗脱液。HPLC条件是含0.1%TFA的水中24%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是10.9分钟。Ga-HTK03149的产率是90.3%。ESI-MS:Ga-HTK03149 $C_{54}H_{74}N_9O_{16}Ga$的$[M+H]^+$计算值1173.4509;$[M+H]^+$实测值1173.5450。

[0426] 细胞培养

[0427] LNCaP细胞系获自ATCC(LNCaP克隆FGC,CRL-1740)。它是从人前列腺腺癌的左锁骨上淋巴结的转移部位建立的。将细胞在含有5%$CO_2$的加湿培育箱中在37℃下在补充有10%FBS、青霉素(100U/mL)和链霉素(100μg/mL)的PRMI 1640培养基中培养。然后将生长至80%-90%汇合度的细胞用无菌磷酸盐缓冲盐水(1×PBS pH 7.4)洗涤并通过胰蛋白酶消化来收集。将所收集的细胞浓度用Hausser Scientific(Horsham,PA)血细胞计数器计数。

[0428] PET/CT成像和生物分布

[0429] 成像和生物分布实验使用NODSCID 1L2Rγ KO雄性小鼠进行。将小鼠通过吸入氧气中的2%异氟醚进行麻醉,并在左肩后皮下植入$1\times10^7$个LNCaP细胞。当肿瘤在5-6周内长到直径达5-8mm时,对小鼠进行成像或将小鼠用于生物分布研究。

[0430] 使用Siemens Inveon微型PET/CT扫描仪进行PET成像实验。每个荷瘤小鼠在麻醉(氧气中的2%异氟醚)下通过尾静脉注射6-8MBq的Ga-68标记示踪剂。允许小鼠恢复并在它们的笼子中自由活动。50分钟之后,小鼠通过吸入氧气中的2%异氟醚再次镇静并被放置在扫描仪中。在分割以重建PET图像之后,首先进行10-Min CT扫描以进行定位和衰减校正。然后,进行10-min静态PET成像以确定肿瘤和其他器官中的摄取。在采集过程中通过加热垫使小鼠保持温暖。对于生物分布研究,给小鼠注射如上所述的放射性示踪剂。使小鼠吸入2%异氟醚而麻醉,并通过吸入$CO_2$施以安乐死。立即从心脏中抽取血液,并收集目标器官/组织。对收集的器官/组织进行称重并使用Perkin Elmer(Waltham,MA)Wizard2 2480γ计数器计数。使用标准曲线将每个器官/组织中的摄取归一化为注射剂量,并表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)。图5示出了在静脉内注射$^{68}$Ga-HTK03149后1和3小时获得的图像。

图像示出了非常高的肿瘤积累(实线箭头)以及最低的肾脏积累(虚线箭头)和其他器官中非常低的活性。

[0431] 表5A和5B示出了HTK03149在注射后1小时和3小时的生物分布数据,并且表6示出了HTK03041在注射后1小时的生物分布数据。

[0432] 表5A:在注射后1h,$^{68}$Ga标记的HTK03149在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0433]

| 组织 (%ID/g) | $^{68}$Ga-HTK03149 (注射后 1 小时) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 | 平均值 |
| 血液 | 0.90 | 0.83 | 0.97 | 1.32 | 0.97 | 0.81 | 0.95 | 0.96 ± 0.17 |
| 尿液 | 488.21 | 473.17 | 417.73 | 258.22 | 330.48 | 169.39 | 215.32 | 336 ± 127 |
| 脂肪 | 0.09 | 0.06 | 0.16 | | 0.19 | 0.45 | 0.40 | 0.22 ± 0.16 |
| 精液 | 17.94 | 0.68 | 15.91 | 1.91 | 7.13 | 0.49 | 1.14 | 6.46 ± 7.52 |
| 睾丸 | 0.28 | 0.19 | 0.28 | 0.59 | 0.27 | 0.47 | 0.56 | 0.38 ± 0.16 |
| 肠 | 0.35 | 0.22 | 0.41 | 0.26 | 0.26 | 0.34 | 0.26 | 0.30 ± 0.07 |
| 胃 | 0.07 | 0.06 | 0.18 | 0.08 | 0.07 | 0.07 | 0.09 | 0.09 ± 0.04 |
| 脾脏 | 0.36 | 0.33 | 0.36 | 0.49 | 0.25 | 0.26 | 0.56 | 0.37 ± 0.12 |
| 肝脏 | 0.34 | 0.21 | 0.67 | 0.48 | 0.23 | 0.23 | 0.28 | 0.35 ± 0.17 |
| 胰腺 | 0.14 | 0.15 | 0.21 | 0.19 | 0.15 | 0.14 | 0.21 | 0.17 ± 0.03 |
| 肾上腺 | 0.30 | 0.31 | 0.33 | 1.03 | 0.38 | 0.44 | 0.46 | 0.46 ± 0.26 |
| **肾脏** | **4.27** | **4.63** | **4.09** | **17.66** | **6.34** | **3.92** | **6.66** | **6.79 ± 4.91** |
| 肺 | 0.67 | 0.63 | 0.73 | 1.63 | 0.68 | 0.54 | 0.87 | 0.82 ± 0.37 |
| 心脏 | 0.26 | 0.23 | 0.32 | 0.43 | 0.27 | 0.23 | 0.30 | 0.29 ± 0.07 |
| **肿瘤** | **19.95** | **9.52** | **15.18** | **20.15** | **17.76** | **19.78** | **52.40** | **22.1 ± 13.9** |
| 肌肉 | 0.12 | | 0.13 | 0.21 | 0.13 | 0.11 | 0.13 | 0.14 ± 0.04 |
| 骨 | 0.12 | 0.56 | 0.09 | 0.11 | 0.08 | 0.08 | 0.14 | 0.10 ± 0.03 |
| 脑 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 ± 0.01 |
| 尾 | 0.68 | 0.45 | 0.69 | 1.45 | 0.71 | 0.45 | 1.59 | 0.86 ± 0.47 |
| 甲状腺 | 0.23 | 0.23 | 0.27 | 0.44 | 0.27 | 0.24 | 0.35 | 0.29 ± 0.08 |
| **唾液腺** | **0.19** | **0.19** | **0.18** | 0.30 | 0.27 | 0.20 | 0.25 | 0.23 ± 0.05 |
| 泪腺 | 0.11 | 0.15 | 0.05 | 0.13 | 0.10 | 0.08 | 0.10 | 0.10 ± 0.03 |
| 肿瘤:肌肉 | 168.25 | | 119.94 | 95.71 | 139.14 | 176.19 | 410.47 | **185 ± 114** |
| 肿瘤:血液 | 22.27 | 11.44 | 15.69 | 15.26 | 18.38 | 24.47 | 55.21 | **23.2 ± 14.8** |
| 肿瘤:肾脏 | 4.67 | 2.06 | 3.71 | 1.14 | 2.80 | 5.05 | 7.87 | **3.9 ± 2.2** |
| 肿瘤:唾液腺 | 103.76 | 50.85 | 84.60 | 66.28 | 64.67 | 98.55 | 210.42 | **97.0 ± 53.5** |

[0434] 表5B:在注射后3h,$^{68}$Ga标记的HTK03149在携带PSMA表达LNCAP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0435]

| 组织 | $^{68}$Ga-HTK03149 (注射后 3 小时) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (%ID/g) | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | 平均值 |
| 血液 | 0.21 | 0.22 | 0.38 | 0.40 | 0.54 | 0.35 ± 0.14 |
| 尿液 | 53.82 | 162.18 | 237.96 | 33.15 | 255.02 | 148 ± 102 |
| 脂肪 | 0.21 | 0.25 | 0.07 | 0.05 | 0.22 | 0.16 ± 0.09 |
| 精液 | 0.08 | 1.97 | 1.78 | 0.05 | 2.09 | 1.19 ± 1.04 |
| 睾丸 | 0.13 | 0.13 | 0.06 | 0.11 | 0.15 | 0.11 ± 0.03 |
| 肠 | 0.17 | 0.13 | 0.17 | 0.24 | 0.21 | 0.18 ± 0.04 |
| 胃 | 0.03 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.05 | 0.03 ± 0.01 |
| 脾脏 | 0.25 | 0.30 | 0.16 | 0.17 | 0.30 | 0.24 ± 0.07 |
| 肝脏 | 0.11 | 0.13 | 0.12 | 0.15 | 0.15 | 0.13 ± 0.02 |
| 胰腺 | 0.05 | 0.05 | 0.04 | 0.07 | 0.09 | 0.06 ± 0.02 |
| 肾上腺 | 0.54 | 0.46 | 0.25 | 0.68 | 0.38 | 0.46 ± 0.16 |
| **肾脏** | **2.08** | **1.67** | **1.88** | **1.87** | **4.14** | **2.33 ± 1.02** |
| 肺 | 0.20 | 0.20 | 0.17 | 0.27 | 0.27 | 0.22 ± 0.05 |
| 心脏 | 0.09 | 0.08 | 0.09 | 0.08 | 0.12 | 0.09 ± 0.02 |
| **肿瘤** | **44.05** | **39.21** | **34.49** | **15.81** | **34.21** | **33.55 ± 10.70** |
| 肌肉 | 0.06 | 0.08 | 0.02 | 0.05 | 0.04 | 0.05 ± 0.02 |
| 骨 | 0.10 | 0.14 | 0.06 | 0.04 | 0.09 | 0.08 ± 0.04 |
| 脑 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.02 ± 0.01 |
| 尾 | 0.09 | 0.23 | 0.07 | 0.13 | 0.11 | 0.13 ± 0.06 |
| 甲状腺 | 0.09 | 0.09 | 0.07 | 0.08 | 0.18 | 0.10 ± 0.04 |
| **唾液腺** | 0.35 | 0.17 | 0.04 | 0.04 | 0.16 | 0.15 ± 0.13 |
| 泪腺 | 0.43 | 0.42 | 0.07 | 0.14 | 0.00 | 0.21 ± 0.20 |
| 肿瘤:肌肉 | 782.04 | 512.04 | 1399.53 | 327.34 | 837.13 | **771 ± 407** |
| 肿瘤:血液 | 212.16 | 178.07 | 91.50 | 39.81 | 63.38 | **117 ± 75** |
| 肿瘤:肾脏 | 21.21 | 23.42 | 18.37 | 8.47 | 8.27 | **15.95 ± 7.15** |
| 肿瘤:唾液腺 | 125.04 | 233.18 | 775.33 | 361.93 | 207.82 | **341 ± 257** |

[0436] 表6:在注射后1h,$^{68}$Ga标记的HTK03041在携带PSMA表达LNCAP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0437]

| 组织 | $^{68}$Ga-HTK03041 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (%ID/g) | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | 平均值 |
| 血液 | 1.28 | 1.73 | 1.35 | 1.72 | 0.95 | 1.52 | 1.43 ± 0.30 |
| 尿液 | 108.02 | 143.03 | 360.39 | 142.02 | 136.34 | 146.19 | 172.67 ± 93.01 |
| 脂肪 | 2.31 | 1.91 | 1.63 | 1.58 | 3.14 | 1.82 | 2.06 ± 0.59 |
| 精液 | 1.17 | 0.81 | 1.40 | 1.00 | 1.14 | 0.65 | 1.03 ± 0.27 |
| 睾丸 | 1.14 | 1.41 | 1.36 | 1.57 | 1.53 | 1.03 | 1.34 ± 0.22 |
| 肠 | 1.15 | 1.28 | 1.03 | 1.28 | 1.25 | 0.82 | 1.14 ± 0.18 |
| 胃 | 0.30 | 0.50 | 0.27 | 0.49 | 0.50 | 0.36 | 0.41 ± 0.11 |
| 脾脏 | 7.04 | 13.14 | 5.11 | 10.87 | 11.23 | 6.31 | 8.95 ± 3.22 |
| 肝脏 | 1.26 | 1.43 | 1.45 | 1.61 | 1.58 | 0.93 | 1.38 ± 0.25 |
| 胰腺 | 1.34 | 1.43 | 1.30 | 1.72 | 1.60 | 1.43 | 1.47 ± 0.16 |
| 肾上腺 | 7.48 | 7.13 | 5.34 | 11.16 | 11.24 | 11.02 | 8.90 ± 2.56 |

[0438]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **肾脏** | **177.26** | **207.66** | **161.12** | **183.52** | **161.36** | **129.20** | **170.02 ± 26.35** |
| 肺 | 3.63 | 4.78 | 4.19 | 5.19 | 4.47 | 3.66 | 4.32 ± 0.62 |
| 心脏 | 1.66 | 1.96 | 1.72 | 2.06 | 1.97 | 1.54 | 1.82 ± 0.21 |
| **肿瘤** | **33.79** | **24.10** | **19.61** | **16.63** | **25.03** | **19.40** | **23.09 ± 6.11** |
| 肌肉 | 0.62 | 0.80 | 0.75 | 0.84 | 0.83 | 0.69 | 0.75 ± 0.09 |
| 骨 | 0.99 | 1.18 | 0.70 | 1.39 | 1.53 | 1.98 | 1.29 ± 0.45 |
| 脑 | 0.07 | 0.07 | 0.06 | 0.11 | 0.12 | 0.18 | 0.10 ± 0.05 |
| 尾 | 2.12 | 1.29 | 1.20 | 1.65 | 1.00 | 0.90 | 1.36 ± 0.45 |
| 甲状腺 | 2.32 | 2.47 | 2.21 | 2.68 | 3.23 | 1.97 | 2.48 ± 0.44 |
| **唾液腺** | **4.15** | **5.60** | **3.83** | **5.47** | **6.10** | **4.82** | **4.99 ± 0.88** |
| 泪腺 | 0.96 | 1.38 | 0.56 | 2.65 | 4.29 | 4.82 | 2.44 ± 1.79 |
| 肿瘤:肌肉 | 54.90 | 30.01 | 26.10 | 19.71 | 30.29 | 28.28 | 31.55 ± 12.08 |
| 肿瘤:血液 | 26.37 | 13.93 | 14.48 | 9.66 | 26.33 | 12.78 | 17.26 ± 7.24 |
| 肿瘤:肾脏 | 0.19 | 0.12 | 0.12 | 0.09 | 0.16 | 0.15 | 0.14 ± 0.04 |
| 肿瘤:唾液腺 | 8.14 | 4.31 | 5.12 | 3.04 | 4.10 | 4.03 | 4.79 ± 1.77 |

[0439] 将表5A和5B(HTK03149)与表6(HTK03041)进行比较,因而证明与Lys-ureido-Glu相比,Lys-ureido-Aad PSMA靶向部分的较长侧链显著降低肾脏和唾液腺中与HTK03041相比HTK03149的摄取,而不牺牲肿瘤与背景对比度。Glu残基的修饰因此产生用于PSMA表达疾病/病状的改进的显像剂和治疗剂。

[0440] 实施例2:HTK03041、HTK03169、HTK03161、HTK03177、HTK03187、HTK03153、HTK03170、HTK04053、HTK03189(A和B)、HTK04018、HTK04033、HTK04040、HTK04036、HTK04037、HTK04041、HTK04028、HTK04048、HTK04050、HTK03162和HTK04055

[0441] 一般方法

[0442] 在AAPPTec(Louisville,KY)Endeavor 90肽合成仪上使用固相方法合成PSMA靶向肽。冷的且放射性标记的肽的纯化和质量控制在以下系统上进行:(1)配备有1200型四元泵、1200型UV吸光度检测器(设置在220nm)和Bioscan(Washington,DC)NaI闪烁检测器的Agilent HPLC系统。Agilent HPLC系统的操作使用AgilentChemStation软件进行控制。所用的HPLC柱是半制备柱(Luna C18,5μ,250×10mm)和分析柱(Luna C18,5μ,250×4.6mm),购自Phenomenex(Torrance,CA);或者(2)配备有1260Infinity II型制备型二元泵、1260Infinity型可变波长检测器(设置在220nm)和1290Infinity II制备型开床式馏分收集器的Agilent 1260Infinity II制备型系统。所用的HPLC柱是制备柱(Gemini,NX-C18,5μ,50×30mm),购自Phenomenex。使用Labconco(Kansas City,MO)FreeZone 4.5Plus冷冻干燥器将收集的含有所需肽的HPLC洗脱液冻干。使用具有ESI离子源的AB SCIEX(Framingham,MA)4000QTRAP质谱仪系统进行质量分析。C18 Sep-Pak固相萃取柱(1$cm^3$,50mg)获自Waters(Milford,MA)。使用Capintec(Ramsey,NJ)CRC®-25R/W剂量校准器测量$^{68}$Ga标记肽的放射性,并且使用Perkin Elmer(Waltham,MA)Wizard2 2480自动γ计数器对从生物分布研究中收集的小鼠组织的放射性进行计数。

[0443] HTK03041、HTK03149、HTK03169、HTK03161、HTK03177、HTK03187、HTK03153、

HTK03170、HTK04053、HTK03189A、HTK03189B、HTK04018、HTK04033、HTK04040、HTK04036、HTK04037、HTK04041、HTK04028、HTK04048、HTK04050、HTK03162和HTK04055的结构在图6中示出。

[0444] HTK03169和HTK04053的合成

[0445] 通过固相肽化学合成拟肽PSMA靶向Aad-脲基-赖氨酸部分。将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.10mmol,0.58mmol/g负载量)悬浮在DMF中30分钟。然后通过用DMF中的20％哌啶处理树脂(3×8分钟)来去除Fmoc。为了生成2-氨基己二酰部分的异氰酸酯,将L-2-氨基己二酸(Aad)二叔丁酯盐酸盐(154.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)和二异丙基乙胺(287.4μL,1.65mmol,DIEA)在$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。将三光气(49.0mg,0.165mmol)溶解在$CH_2Cl_2$(5mL)中,并且在-78℃下将所得溶液逐滴添加到反应中。然后使反应升温至室温并搅拌30分钟,得到2-氨基己二酰部分的异氰酸酯溶液。之后再添加87.1μL DIEA(0.5mmol),然后添加到赖氨酸固定树脂中并反应16h。用DMF洗涤树脂之后,用DMF中的2％肼去除(5×5分钟)ivDde保护基团。然后使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)将Fmoc-2-萘基丙氨酸(对于HTK03169)或Fmoc-3-碘基-L-苯基丙氨酸(对于HTK04053)偶联至Lys的侧链。之后,通过添加Fmoc-氨甲环酸且最后添加DOTA-三(叔丁基)酯(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10)-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸来继续延伸。

[0446] 然后通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2h,将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱或半制备柱通过HPLC纯化粗肽。收集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK03169,制备型HPLC条件是含0.1％TFA的水中20％乙腈,流速是30mL/min。保留时间是9.0分钟。产率是29.6％。ESI-MS:HTK03169 $C_{50}H_{73}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1056.5254;$[M+H]^+$实测值1056.5647。对于HTK04053,半制备型HPLC条件是含0.1％TFA的水中24％乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是11.9分钟。产率是47.6％。ESI-MS:HTK04053 $C_{46}H_{70}N_9O_{16}I$的$[M+H]^+$计算值1132.4063;$[M+H]^+$实测值1132.5523。

[0447] HTK03041、HTK03161、HTK03177、HTK03187、HTK03189(A和B)、HTK04018、HTK04033和HTK04040的合成

[0448] 拟肽PSMA靶向Asp-(对于HTK03161)、Glu-(对于HTK03041)、S-羧甲基半胱氨酸-(对于HTK03177)和O-羧甲基丝氨酸-(对于HTK03187)、外消旋2-氨基庚二酸-(对于HTK03189A和B)、3-(羧甲基)磺酰基-L-丙氨酸-(对于HTK04018)、(4R)-4-氟-Glu-(对于HTK04040)脲基-赖氨酸部分通过固相肽化学合成。将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.1mmol,0.58mmol/g负载量)悬浮在DMF中30分钟。然后通过用DMF中的20％哌啶处理树脂(3×8分钟)来去除Fmoc。为了生成异氰酸酯衍生物,将L-天冬氨酸二叔丁酯盐酸盐(140.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)、L-谷氨酸二叔丁酯盐酸盐(147.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)、S-羧甲基半胱氨酸二叔丁酯盐酸盐(163.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)、O-羧甲基丝氨酸二叔丁酯盐酸盐(155.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)、2-氨基庚二酸二叔丁酯盐酸盐(161.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)、3-(羧甲基)磺酰基-L-丙氨酸二叔丁酯(179.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)、(4R)-4-氟-L-谷氨酸二叔丁酯盐酸盐(156.6mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)或(4S)-4-氟-L-谷氨酸二叔丁酯盐酸盐(156.6mg,

0.5mmol,5当量,相对于树脂)和DIEA(287.4μL,1.65mmol,DIEA)在$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。将三光气(49.0mg,0.165mmol)溶解在$CH_2Cl_2$(5mL)中,并且在-78℃下将所得溶液逐滴添加到反应中。然后使反应升温至室温并搅拌30分钟,得到衍生物的溶液。之后再添加87.1μL DIEA(0.5mmol),然后添加到赖氨酸固定树脂中并反应16h。用DMF洗涤树脂之后,用DMF中的2%肼去除(5×5分钟)ivDde保护基团。然后使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)将Fmoc-Ala(9-Anth)-OH偶联至Lys的侧链。之后,通过添加Fmoc氨甲环酸且最后添加DOTA-三(叔丁基)酯继续延伸。

[0449] 然后通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2h,将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱或半制备柱通过HPLC纯化粗肽。收集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK03161,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中23%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是7.9分钟。产率是17.2%。ESI-MS:HTK03161 $C_{52}H_{72}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1078.5097;$[M+H]^+$实测值1078.4720。对于HTK03041,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中31%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是7.2分钟。产率是27%。ESI-MS:HTK03161 $C_{53}H_{74}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1092.5;$[M+H]^+$实测值1092.6。对于HTK03177,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中24%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是8.2分钟。产率是34.0%。ESI-MS:HTK03177 $C_{53}H_{73}N_9O_{16}S$的$[M+H]^+$计算值1124.4974;$[M+H]^+$实测值1124.4980。对于HTK03187,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中28%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是10.4分钟。产率是30.3%。ESI-MS:HTK03187 $C_{53}H_{73}N_9O_{17}$的$[M+H]^+$计算值1108.5203;$[M+H]^+$实测值1108.5101。对于HTK03189,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中的28%乙腈,流速是4.5mL/min。HTK03189A的保留时间是13.9分钟,产率是19.7%。HTK03189B的保留时间是15.5分钟,产率是15.6%。ESI-MS:HTK03189 $C_{55}H_{77}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1120.5567;$[M+H]^+$实测值1120.5865(对于HTK03189A)和1120.5118(对于HTK03189B)。对于HTK04018,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中30%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是9.2分钟。ESI-MS:HTK04018 $C_{53}H_{73}N_9O_{18}S$的$[M+H]^+$计算值1156.4873;$[M+H]^+$实测值1156.3678。对于HTK04033,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中23%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是8.5分钟。产率是45.7%。ESI-MS:HTK04033 $C_{53}H_{72}N_9O_{16}F$的$[M+H]^+$计算值1110.5159;$[M+H]^+$实测值1110.3887。对于HTK04040,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中23%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是9.4分钟。产率是33.3%。ESI-MS:HTK04040 $C_{53}H_{72}N_9O_{16}F$的$[M+H]^+$计算值1110.5159;$[M+H]^+$实测值1110.0578。

[0450] HTK04036、HTK04037和HTK04041的合成

[0451] 通过固相肽化学合成拟肽PSMA靶向Aad-脲基-赖氨酸部分。将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.10mmol,0.58mmol/g负载量)悬浮在DMF中30分钟。然后通过用DMF中的20%哌啶处理树脂(3×8分钟)来去除Fmoc。为了生成2-氨基己二酰部分的异氰酸酯,将L-2-氨基己二酸(Aad)二叔丁酯盐酸盐(154.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)和DIEA(287.4μL,1.65mmol)在$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。将三光气(49.0mg,0.165mmol)溶解在$CH_2Cl_2$(5mL)中,并且在-78℃下将所得溶液逐滴添加到反应中。然后使反应升温至室温并搅拌30分钟,得到2-氨基己二酰部分的异氰酸酯溶液。之后再添加87.1μL DIEA(0.5mmol),然后添加到赖氨酸固定树脂中并反应16h。用DMF洗涤树脂之后,用DMF中的

2%肼去除(5×5分钟)ivDde保护基团。然后使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)将Fmoc-Ala(9-Anth)-OH偶联至Lys的侧链。之后,通过添加Fmoc-4-氨基甲基-苯乙酸(对于HTK04036)、Fmoc-3-氨基甲基-苯乙酸(对于HTK04037)或Fmoc-4-氨基苯甲酸(对于HTK04041)且最后添加DOTA-三(叔丁基)酯继续延伸。

[0452] 然后通过在室温下用95/5TFA/TIS处理2h将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱或半制备柱通过HPLC纯化粗肽。收集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK04036,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中23%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是9.7分钟。产率是28.2%。ESI-MS:HTK04036 $C_{55}H_{71}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1114.5097;$[M+H]^+$实测值1114.3070。对于HTK04037,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中23%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是11.6分钟。产率是27.0%。ESI-MS:HTK04037 $C_{55}H_{71}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1114.5097;$[M+H]^+$实测值1114.3629。对于HTK04041,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中23%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是10.8分钟。产率是12.8%。ESI-MS:HTK04041 $C_{53}H_{67}N_9O_{16}$的$[M+H]^+$计算值1086.4784;$[M+H]^+$实测值1086.4066。

[0453] HTK03153和HTK03170的合成

[0454] 通过固相肽化学合成拟肽PSMA靶向Aad-脲基-赖氨酸部分。将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.10mmol,0.58mmol/g负载量)悬浮在DMF中30分钟。然后通过用DMF中的20%哌啶处理树脂(3×8分钟)来去除Fmoc。为了生成2-氨基己二酰部分的异氰酸酯,将L-2-氨基己二酸(Aad)二叔丁酯盐酸盐(154.9mg,0.5mmol,5当量,相对于树脂)和DIEA(287.4μL,1.65mmol)在$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。将三光气(49.0mg,0.165mmol)溶解在$CH_2Cl_2$(5mL)中,并且在-78℃下将所得溶液逐滴添加到反应中。然后使反应升温至室温并搅拌30分钟,得到2-氨基己二酰部分的异氰酸酯溶液。之后再添加87.1μL DIEA(0.5mmol),然后添加到赖氨酸固定树脂中并反应16h。用DMF洗涤树脂之后,用DMF中的2%肼去除(5×5分钟)ivDde保护基团。然后使用基于Fmoc的化学将Fmoc-Ala(9-Anth)-OH偶联至Lys的侧链,然后是Fmoc-氨甲环酸、Fmoc-Lys(ivDde)-OH和Fmoc-Gly-OH。所有偶联都使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)在DMF中进行。之后,通过添加偶联至相同的肽结合树脂上的4-(对氯苯基)丁酸(对于HTK03153)或4-(对甲氧基苯基)丁酸(对于HTK03170),使用基于Fmoc的化学来继续延伸。在用DMF中的2%肼去除ivDde保护基团(5×5分钟)之后,将DOTA-三(叔丁基)酯偶联至Lys的侧链以得到前体。

[0455] 然后通过在室温下用95/5TFA/TIS处理2h将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱或半制备柱通过HPLC纯化粗肽。收集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK03153,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中32%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是7.9分钟。ESI-MS:HTK03153 $C_{72}H_{99}N_{12}O_{19}Cl$的$[M+H]^+$计算值1471.6916;$[M+H]^+$实测值1471.1257。对于HTK03170,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中34%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.1分钟。ESI-MS:HTK03170 $C_{73}H_{102}N_{12}O_{20}$的$[M+2H]^{2+}$计算值734.3745;$[M+2H]^{2+}$实测值734.5822。

[0456] HTK04028、HTK04048和HTK04050的合成

[0457] 构建HTK04028、HTK04048和HTK04050的核心结构的合成程序分别与构建HTK03187、HTK03177和HTK04033的核心结构的合成程序相同,如上所述。在Fmoc-氨甲环酸

之后,通过添加Fmoc-Lys(ivDde)-OH、Fmoc-Gly-OH和4-(对甲氧基苯基)丁酸,使用基于Fmoc的化学继续延伸。所有偶联都使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)在DMF中进行。在用DMF中的2%肼去除ivDde保护基团(5×5分钟)之后,将DOTA-三(叔丁基)酯偶联至Lys的侧链以得到前体。

[0458] 然后通过在室温下用95/5TFA/TIS处理2h将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱或半制备柱通过HPLC纯化粗肽。收集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK04028,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中28%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是14.8分钟。产率是21.4%。ESI-MS:HTK04028 $C_{72}H_{100}N_{12}O_{21}$的$[M+H]^+$计算值1469.7204;$[M+H]^+$实测值1469.7000。对于HTK04048,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中35%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是11.7分钟。产率是53.4%。ESI-MS:HTK04048 $C_{72}H_{100}N_{12}O_{20}S$的$[M+H]^+$计算值1485.6976;$[M+H]^+$实测值1485.9910。对于HTK04050,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中35%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是11.4分钟。产率是17.5%。ESI-MS:HTK04050$C_{72}H_{99}N_{12}O_{20}F$的$[M+H]^+$计算值1471.7161;$[M+H]^+$实测值1471.9511。

[0459] 非放射性Ga络合标准品的合成

[0460] 为了制备非放射性Ga络合的标准品,将每个前体的溶液与$GaCl_3$(5当量)在NaOAc缓冲液(0.1M,500μL,pH 4.2)中在80℃下培育15分钟。然后使用制备柱或半制备柱通过HPLC纯化反应混合物,并且收集、汇集并冻干含有所需肽的HPLC洗脱液。对于Ga-HTK03041,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中31%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是9.3分钟。产率是89%。ESI-MS:Ga-HTK03041 $C_{53}H_{72}N_9O_{16}Ga$的$[M+H]^+$计算值1159.4;$[M+H]^+$实测值1159.4。对于Ga-HTK03161,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是11.3分钟。产率是37.4%。ESI-MS:Ga-HTK03161 $C_{52}H_{69}N_9O_{16}Ga$的$[M+H]^+$计算值1145.4196;$[M+H]^+$实测值1146.1355。对于Ga-HTK03169,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中25%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是14.1分钟。产率是55.0%。ESI-MS:Ga-HTK03169$C_{50}H_{70}N_9O_{16}Ga$的$[M+H]^+$计算值1122.4275;$[M+H]^+$实测值1122.3041。对于Ga-HTK03177,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中32%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是7.8分钟。产率是55.9%。ESI-MS:Ga-HTK03177 $C_{53}H_{70}N_9O_{16}SGa$的$[M+H]^+$计算值1190.3995;$[M+H]^+$实测值1190.3061。对于Ga-HTK03187,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.3分钟。产率是52.8%。ESI-MS:Ga-HTK03187 $C_{53}H_{70}N_9O_{17}Ga$的$[M+H]^+$计算值1174.4224;$[M+H]^+$实测值1174.3425。对于Ga-HTK03189A,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中30%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.0分钟。产率是52.6%。ESI-MS:Ga-HTK03189A C55H74N9O16Ga的[M+H]+计算值1186.4588;[M+H]+实测值1186.4164。对于Ga-HTK03189B,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中30%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.9分钟。产率是42.1%。ESI-MS:Ga-HTK03189B C55H74N9O16Ga的[M+H]+计算值1186.4588;[M+H]+实测值1186.3279。对于Ga-HTK04033,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.3分钟。产率是59.5%。ESI-MS:Ga-HTK04033 C53H70N9O16FGa的[M+H]+计算值1177.4259;[M+H]+实测值1178.4800。对于Ga-HTK04036,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.1分钟。产率是61.3%。ESI-MS:Ga-HTK04036

C55H69N9O16Ga的[M+H]+计算值1181.4196;[M+H]+实测值1181.4720。对于Ga-HTK04037,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是15.6分钟。产率是54.2%。ESI-MS:Ga-HTK04037 C55H69N9O16Ga的[M+H]+计算值1181.4196;[M+H]+实测值1180.5278。对于Ga-HTK04040,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中30%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是10.2分钟。产率是46.5%。ESI-MS:Ga-HTK04040 C53H70N9O16FGa的[M+H]+计算值1177.4259;[M+H]+实测值1176.7043。对于Ga-HTK04041,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是14.4分钟。产率是55.2%。ESI-MS:Ga-HTK04041C53H65N9O16Ga的[M+H]+计算值1153.3883;[M+H]+实测值1153.5379。对于Ga-HTK04053,半制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中25%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是12.4分钟。产率是74.7%。ESI-MS:Ga-HTK04053 C46H68N9O16Ga的[M+H]+计算值1199.3163;[M+H]+实测值1199.5712。

[0461] Ga-68标记化合物的合成

[0462] 用总共4mL的0.1M HCl将[$^{68}$Ga]$GaCl_3$从iThemba Labs发生器中洗脱出来。将洗脱的[$^{68}$Ga]$GaCl_3$溶液添加到2mL浓HCl中。然后将此放射性混合物添加到DGA树脂柱中并用3mL的5M HCl洗涤。然后用空气干燥该柱,并用0.5mL的水将[$^{68}$Ga]$GaCl_3$(0.10-0.50Gbq)洗脱到含有未标记前体(25μg)在0.7mL HEPES缓冲液(2M,pH 5.3)中的溶液的小瓶中。将反应混合物在微波炉(Danby;DMW7700WDB)中以功率设置2加热1分钟。通过半制备型HPLC柱纯化混合物并且在共进样未标记标准品下经由分析型HPLC进行质量控制。放射化学产率(衰减校正)>50%并且放射化学纯度>95%。

[0463] Lu络合标准品的合成

[0464] 为了制备HTK03149、HTK03153、HTK03170、HTK04028、HTK04048和HTK04050的非放射性Lu络合标准品,将前体溶液与$LuCl_3$(5当量)在NaOAc缓冲液(0.1M,500μL,pH 4.2)中在90℃下培育30分钟。然后使用半制备柱通过HPLC纯化反应混合物,并且收集、汇集并冻干含有所需肽的HPLC洗脱液。对于Lu-HTK03149,HPLC条件是含0.1%TFA的水中29%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是8.4分钟。Lu-HTK03149的产率是91.3%。ESI-MS:Lu-HTK03149 $C_{54}H_{74}N_9O_{16}Lu$的$[M+H]^+$计算值1173.4509;$[M+H]^+$实测值1173.5450。对于Lu-HTK03153,HPLC条件是含0.1%TFA的水中39%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是8.1分钟。Lu-HTK03153的产率是62.5%。ESI-MS:Lu-HTK03153 $C_{72}H_{96}N_{12}O_{19}ClLu$的$[M+H]^+$计算值1643.6089;$[M+H]^+$实测值1643.9000。对于Lu-HTK03170,HPLC条件是含0.1%TFA的水中34%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是15.4分钟。Lu-HTK03170的产率是94.7%。ESI-MS:Lu-HTK03170 $C_{73}H_{99}N_{12}O_{20}Lu$的$[M+H]^+$计算值1639.6585;$[M+H]^+$实测值1639.6933。对于Lu-HTK04028,HPLC条件是含0.1%TFA的水中35%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是11.5分钟。Lu-HTK04028的产率是29.4%。ESI-MS:Lu-HTK04028 $C_{72}H_{97}N_{12}O_{21}Lu$的$[M+H]^+$计算值1641.6377;$[M+H]^+$实测值1641.7775。对于Lu-HTK04048,HPLC条件是含0.1%TFA的水中35%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.9分钟。Lu-HTK04048的产率是70.2%。ESI-MS:Lu-HTK04048 $C_{72}H_{97}N_{12}O_{20}SLu$的$[M+H]^+$计算值1657.6149;$[M+H]^+$实测值1657.8672。对于Lu-HTK04050,HPLC条件是含0.1%TFA的水中35%乙腈,流速是4.5mL/min。保留时间是13.2分钟。Lu-HTK04050的产率是44.9%。ESI-MS:Lu-HTK04050 $C_{72}H_{96}N_{12}O_{20}FLu$的$[M+H]^+$计算值1643.6334;$[M+H]^+$实测值1644.7152。

[0465] Lu-177标记化合物的合成

[0466] [$^{177}$Lu]$LuCl_3$购自ITM Isotopen Technologien Munchen AG。将在0.04M HCl(10-100μL)中的[$^{177}$Lu]$LuCl_3$(100-1000MBq)添加到未标记前体(25μg)在0.5mL的NaOAc缓冲液(0.1M,pH 4.5)中的溶液中。将反应混合物在100℃下培育15分钟。通过半制备型HPLC柱纯化混合物并且在共进样未标记标准品下经由分析型HPLC柱进行质量控制。放射化学产率(衰减校正)>50%并且放射化学纯度>95%。

[0467] HTK03162和HTK04055的合成

[0468] 分别用于合成HTK03162和HTK04055的含二叠氮化物的中间体HTK03156和HTK04039通过固相方法合成。HTK03156和HTK04039的核心结构的制备的合成程序与HTK03149(对于HTK03156)和HTK03187(对于HTK04039)的合成相同。偶联Fmoc-氨甲环酸之后,通过添加Fmoc-Lys(Fmoc)-OH继续延伸。偶联使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)在DMF中进行。去除Fmoc保护的基团之后,将Fmoc-Aad(OtBu)-OH偶联至Lys的侧链和N末端两者。偶联使用Fmoc保护的氨基酸(5当量)、HATU(5当量)和DIEA(9当量)在DMF中进行。用DIEA(5当量)和N-羟基琥珀酰亚胺(6当量)将2-叠氮乙酸(5当量)偶联至N末端,得到含二叠氮化物的中间体。在结束时,通过在室温下用95/5TFA/TIS处理2h将肽脱保护并同时从树脂上切割下来。过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷乙醚使肽沉淀。使用制备柱,通过HPLC纯化粗肽。收集、汇集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK03156,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中34%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是4.8分钟,并且前体的产率是39%。ESI-MS:$C_{60}H_{82}N_{15}O_{18}$的$[M+H]^+$计算值1300.5962;$[M+H]^+$实测值1300.6369。对于HTK04039,制备型HPLC条件是含0.1%TFA的水中31%乙腈,流速是30mL/min。保留时间是8.0min,并且前体的产率是5.8%。ESI-MS:$C_{59}H_{79}N_{15}O_{19}$的$[M+H]^+$计算值1302.5755;$[M+H]^+$实测值1302.6022。

[0469] 为了合成HTK03162,将含二叠氮化物的中间体HTK03156(7.4mg,5.7μmol)、N-炔丙基-N,N-二甲基铵基甲基-三氟硼酸酯(4.7mg,28.5μmol,5当量)溶解在300μL乙腈中,然后通过1M $K_2CO_3$将溶液调节至碱性条件(pH约8)。然后添加1M $CuSO_4$(28.5μL,5当量)和1M抗坏血酸钠(57μL,10当量)的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物使用半制备柱通过HPLC纯化,以4.5mL/min的流速用含0.1%TFA的水中的36%乙腈洗脱。保留时间是8.0min,并且HTK03162的产率是70.7%。ESI-MS:$C_{72}H_{104}B_2F_6N_{17}O_{18}$的$[M+H]^+$计算值1630.7836;$[M+H]^+$实测值1630.8000。

[0470] 为了合成HTK04055,将含二叠氮化物的中间体HTK04039(2.0mg,1.5μmol)、N-炔丙基-N,N-二甲基铵基甲基-三氟硼酸酯(1.24mg,7.5μmol,5当量)溶解在300μL乙腈中,然后通过1M $K_2CO_3$将溶液调节至碱性条件(pH约8)。然后添加1M $CuSO_4$(7.5μL,5当量)和1M抗坏血酸钠(15μL,10当量)的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物使用半制备柱通过HPLC纯化,以4.5mL/min的流速用含0.1%TFA的水中的33%乙腈洗脱。保留时间是11.6min,并且HTK04055的产率是55.9%。ESI-MS:$C_{71}H_{101}B_2F_6N_{17}O_{19}$的$[M+H]^+$计算值1632.7628;$[M+H]^+$实测值1632.6622。

[0471] F-18标记化合物的合成

[0472] 通过用18-MeV质子(Advanced Cyclotron Systems Inc)轰击$H_2{}^{18}O$,然后在阴离子交换树脂柱(用盐水预活化并用DI水洗涤)上捕获,获得不添加载剂的[$^{18}$F]氟化物。然后使

用HCl-哒嗪缓冲液(pH 2.0)从柱中洗脱[$^{18}$F]氟化物。将未标记的三氟硼酸酯前体HTK03162或HTK04055(100nmol)悬浮在DMF(15μL)中。将洗脱的[$^{18}$F]氟化物(30-100GBq)添加到含有HTK03162或HTK04055溶液的反应容器中。将小瓶在加热块上在80℃下加热20分钟,并在添加1mL的水后淬灭。通过半制备型HPLC柱纯化混合物并且在共进样未标记标准品下经由分析型HPLC柱进行质量控制。放射化学产率(衰减校正)>10%并且放射化学纯度>95%。

[0473] 细胞培养

[0474] LNCaP细胞系获自ATCC(LNCaP克隆FGC,CRL-1740)。它是从人前列腺腺癌的左锁骨上淋巴结的转移部位建立的。将细胞在含有5%$CO_2$的加湿培育箱中在37℃下在补充有10%FBS、青霉素(100U/mL)和链霉素(100μg/mL)的PRMI 1640培养基中培养。然后将生长至80%-90%汇合度的细胞用无菌磷酸盐缓冲盐水(1×PBS pH 7.4)洗涤并通过胰蛋白酶消化收集。收集的细胞浓度用Hausser Scientific(Horsham,PA)血细胞计数器计数。

[0475] PET/CT、SPECT/CT成像和生物分布研究

[0476] 成像和生物分布实验使用NODSCID 1L2Rγ KO雄性小鼠进行。将小鼠通过吸入氧气中的2%异氟醚进行麻醉,并在左肩后皮下植入1×$10^7$个LNCaP细胞。当肿瘤在5-6周内长到直径达5-8mm时,对小鼠进行成像或将小鼠用于生物分布研究。

[0477] 使用Siemens Inveon微型PET/CT扫描仪进行PET成像实验。每个荷瘤小鼠在麻醉(氧气中的2%异氟醚)下通过尾静脉注射6-8MBq的Ga-68或F-18标记示踪剂。允许小鼠恢复并在它们的笼子中自由活动。50分钟之后,小鼠通过吸入氧气中的2%异氟醚再次镇静并被放置在扫描仪中。在分割以重建PET图像之后,首先进行10-Min CT扫描以进行定位和衰减校正。然后,进行10-min静态PET成像以确定肿瘤和其他器官中的摄取。

[0478] 使用MILabs(Utrecht,the Netherlands)U-SPECT-II/CT扫描仪进行SPECT/CT成像实验。每个荷瘤小鼠在麻醉(氧气中的2%异氟醚)下通过尾静脉注射约37MBq的$^{177}$Lu标记示踪剂。允许小鼠恢复并在它们的笼子中自由活动,并且在注射后1、4、24、72和120小时进行成像。在每个时间点,再次使小鼠镇静并放置在扫描仪中。首先在设置在60kV的电压和设置在615μA的电流下进行5-min CT扫描作为解剖参考,然后使用超高分辨率多针孔大鼠-小鼠(1mm针孔大小)准直器在列表模式下进行60-min静态发射扫描。使用U-SPECT II软件在三个能量窗口上以20%的窗口宽度重建数据。光峰窗口以208keV为中心,下散射窗口和上散射窗口分别以170keV和255keV为中心。重建参数使用极大似然期望最大化(3次迭代)、基于像素的有序子集期望最大化(16个子集)和0.5mm的后处理滤波器(高斯模糊)。在PMOD(PMOD Technologies,Switzerland)中将图像衰减校正为注射时间,然后在Inveon Research Workplace(Siemens Medical Solutions USA,Inc.)中转换为DICOM以进行定性可视化。

[0479] 对于生物分布研究,给小鼠注射如上所述的放射性示踪剂。在预定时间点(对于$^{68}$Ga研究:1h;对于$^{177}$Lu研究:1、4、24、72或120h),小鼠通过吸入2%异氟醚而麻醉,并通过吸入$CO_2$安乐死。立即从心脏中抽取血液,并收集目标器官/组织。对所收集的器官/组织进行称重并使用Perkin Elmer(Waltham,MA)Wizard2 2480γ计数器计数。使用标准曲线将每个器官/组织中的摄取归一化为注射剂量,并表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)。

[0480] 实施例2的结果在下表7A、表7B和表8-表13以及图7-图13中示出。

[0481] 表7A:$^{68}$Ga标记的HTK03149、HTK03161、HTK03169、HTK3177、HTK03187、HTK03189A和

HTK03189B在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0482]

| 组织 (%ID/g) | $^{68}$Ga-HTK 03149 1 h (n = 6) | $^{68}$Ga-HTK 03161 1 h (n = 4) | $^{68}$Ga-HTK 03169 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK 03177 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK 03187 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK0 3189A 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK0 3189B 1 h (n = 5) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血液 | 0.70 ± 0.17 | 1.13 ± 0.19 | 0.63 ± 0.36 | 0.70 ± 0.06 | 0.67 ± 0.10 | 0.89 ± 0.22 | 1.06 ± 0.25 |
| 尿液 | 319 ± 183 | 363 ± 155 | 421 ± 187 | 400 ± 262 | 444 ± 192 | 343 ± 54.4 | 441 ± 138 |
| 脂肪 | 0.17 ± 0.15 | 0.15 ± 0.04 | 0.09 ± 0.04 | 0.09 ± 0.04 | 0.07 ± 0.02 | 0.18 ± 0.11 | 0.17 ± 0.10 |
| 精液 | 3.66 ± 5.36 | 6.22 ± 12.2 | 3.83 ± 2.93 | 0.28 ± 0.38 | 0.65 ± 0.80 | 3.61 ± 4.59 | 2.62 ± 4.74 |
| 睾丸 | 0.23 ± 0.13 | 0.54 ± 0.51 | 0.13 ± 0.07 | 0.25 ± 0.07 | 0.15 ± 0.03 | 0.23 ± 0.11 | 0.26 ± 0.05 |
| 肠 | 0.24 ± 0.05 | 0.31 ± 0.09 | 0.23 ± 0.16 | 0.21 ± 0.02 | 0.23 ± 0.05 | 0.31 ± 0.18 | 0.28 ± 0.07 |
| 胃 | 0.07 ± 0.01 | 0.10 ± 0.04 | 0.09 ± 0.11 | 0.15 ± 0.09 | 0.08 ± 0.05 | 0.11 ± 0.06 | 0.11 ± 0.03 |
| 脾脏 | 0.27 ± 0.05 | 0.27 ± 0.06 | 0.13 ± 0.06 | 0.42 ± 0.15 | 0.17 ± 0.02 | 0.21 ± 0.10 | 0.20 ± 0.05 |
| 肝脏 | 0.25 ± 0.06 | 0.28 ± 0.05 | 0.21 ± 0.16 | 0.33 ± 0.20 | 0.21 ± 0.05 | 0.34 ± 0.15 | 0.39 ± 0.08 |
| 胰腺 | 0.13 ± | 0.18 ± | 0.11 ± | 0.14 ± | 0.12 ± 0.02 | 0.15 ± 0.04 | 0.18 ± 0.05 |

[0483]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.02 | 0.03 | 0.05 | 0.01 | | | |
| 肾上腺 | 0.33 ± 0.11 | 0.41 ± 0.07 | 0.24 ± 0.08 | 0.46 ± 0.17 | 0.26 ± 0.06 | 0.35 ± 0.06 | 0.37 ± 0.15 |
| **肾脏** | **4.15 ± 1.46** | **4.41 ± 1.26** | **2.18 ± 0.48** | **7.76 ± 1.00** | **2.83 ± 0.45** | **2.65 ± 0.69** | **2.13 ± 0.45** |
| 肺 | 0.53 ± 0.09 | 0.75 ± 0.13 | 0.38 ± 0.17 | 0.61 ± 0.08 | 0.52 ± 0.09 | 0.68 ± 0.12 | 0.82 ± 0.22 |
| 心脏 | 0.21 ± 0.03 | 0.32 ± 0.05 | 0.14 ± 0.07 | 0.21 ± 0.01 | 0.19 ± 0.04 | 0.24 ± 0.06 | 0.30 ± 0.06 |
| **肿瘤** | **19.1 ± 6.37** | **12.7 ± 1.91** | **3.19 ± 0.70** | **24.7 ± 6.85** | **21.1 ± 3.62** | **2.10 ± 0.28** | **0.67 ± 0.15** |
| 肌肉 | 0.11 ± 0.04 | 0.15 ± 0.04 | 0.08 ± 0.05 | 0.18 ± 0.18 | 0.09 ± 0.01 | 0.14 ± 0.04 | 0.12 ± 0.03 |
| 骨 | 0.11 ± 0.04 | 0.11 ± 0.02 | 0.08 ± 0.03 | 0.10 ± 0.03 | 0.13 ± 0.03 | 0.12 ± 0.03 | 0.10 ± 0.02 |
| 脑 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.03 ± 0.00 |
| 尾 | 0.58 ± 0.14 | 0.55 ± 0.10 | 0.48 ± 0.20 | 0.74 ± 0.12 | 0.46 ± 0.10 | 0.77 ± 0.30 | 0.90 ± 0.29 |
| 甲状腺 | 0.20 ± 0.05 | 0.29 ± 0.05 | 0.16 ± 0.07 | 0.23 ± 0.01 | 0.18 ± 0.02 | 0.25 ± 0.05 | 0.29 ± 0.08 |
| 唾液腺 | 0.22 ± 0.06 | 0.23 ± 0.05 | 0.14 ± 0.03 | 0.22 ± 0.02 | 0.16 ± 0.02 | 0.20 ± 0.04 | 0.22 ± 0.04 |
| 泪腺 | 0.15 ± 0.09 | 0.12 ± 0.06 | 0.13 ± 0.06 | 0.12 ± 0.06 | 0.09 ± 0.03 | 0.18 ± 0.18 | 0.13 ± 0.04 |
| 肿瘤:血液 | 29.5 ± 15.8 | 11.4 ± 1.73 | 6.09 ± 2.24 | 36.1 ± 12.5 | 32.2 ± 8.53 | 2.41 ± 0.29 | 0.65 ± 0.15 |
| 肿瘤:肌肉 | 185 ± 79.6 | 89.4 ± 36.1 | 47.1 ± 12.3 | 220 ± 135 | 249 ± 61.2 | 16.5 ± 4.08 | 5.68 ± 1.12 |
| 肿瘤:肾脏 | 5.44 ± 3.88 | 3.03 ± 0.84 | 1.47 ± 0.16 | 3.25 ± 1.16 | 7.67 ± 2.10 | 0.83 ± 0.21 | 0.32 ± 0.05 |
| 肿瘤:唾液腺 | 97.3 ± 59.2 | 57.2 ± 7.11 | 23.2 ± 1.91 | 112 ± 33.1 | 133 ± 14.0 | 10.5 ± 1.07 | 3.08 ± 0.53 |
| 血液:唾液腺 | 3.21 ± 0.64 | 5.08 ± 0.62 | 4.39 ± 2.06 | 3.14 ± 0.19 | 4.27 ± 0.74 | 4.39 ± 0.44 | 4.86 ± 1.16 |

[0484] 表7B:$^{68}$Ga标记的HTK04033、HTK04040、HTK04036、HTK04037、HTK04041和HTK04053在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0485]

| 组织 (%ID/g) | $^{68}$Ga-HTK04033 1 h (n = 4) | $^{68}$Ga-HTK04040 1 h (n = 4) | $^{68}$Ga-HTK04036 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK04037 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK04041 1 h (n = 5) | $^{68}$Ga-HTK04053 1 h (n = 5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血液 | 0.59 ± 0.12 | 0.94 ± 0.12 | 0.69 ± 0.35 | 0.51 ± 0.12 | 1.00 ± 0.09 | 0.29 ± 0.05 |
| 尿液 | 440 ± 211 | 325 ± 66.8 | 422 ± 163 | 396 ± 114 | 396 ± 92.3 | 523 ± 330 |
| 脂肪 | 0.10 ± 0.03 | 0.60 ± 0.30 | 0.09 ± 0.05 | 0.06 ± 0.01 | 0.11 ± 0.03 | 0.04 ± 0.01 |
| 精液 | 0.10 ± 0.04 | 0.51 ± 0.12 | 2.08 ± 3.09 | 8.45 ± 10.0 | 1.68 ± 3.44 | 7.61 ± 12.5 |
| 睾丸 | 0.17 ± 0.05 | 0.74 ± 0.04 | 0.25 ± 0.14 | 0.18 ± 0.04 | 0.31 ± 0.05 | 0.11 ± 0.02 |
| 肠 | 0.20 ± 0.04 | 0.53 ± 0.04 | 0.41 ± 0.23 | 0.28 ± 0.03 | 0.19 ± 0.04 | 0.15 ± 0.03 |
| 胃 | 0.07 ± 0.03 | 0.23 ± 0.08 | 0.12 ± 0.11 | 0.12 ± 0.05 | 0.07 ± 0.03 | 0.06 ± 0.04 |
| 脾脏 | 0.19 ± 0.03 | 2.58 ± 0.80 | 0.27 ± 0.13 | 0.24 ± 0.05 | 0.40 ± 0.11 | 0.12 ± 0.03 |

[0486]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 肝脏 | 0.29 ± 0.09 | 0.94 ± 0.11 | 0.48 ± 0.67 | 0.20 ± 0.03 | 0.37 ± 0.08 | 0.13 ± 0.07 |
| 胰腺 | 0.15 ± 0.08 | 0.61 ± 0.08 | 0.13 ± 0.07 | 0.11 ± 0.01 | 0.15 ± 0.02 | 0.06 ± 0.02 |
| 肾上腺 | 0.16 ± 0.03 | 2.68 ± 0.70 | 0.30 ± 0.16 | 0.19 ± 0.03 | 0.31 ± 0.05 | 0.12 ± 0.03 |
| **肾脏** | **3.31 ± 0.34** | **76.0 ± 22.6** | **5.82 ± 5.00** | **4.47 ± 0.90** | **6.82 ± 2.93** | **3.48 ± 2.39** |
| 肺 | 0.50 ± 0.05 | 2.01 ± 0.21 | 0.55 ± 0.26 | 0.46 ± 0.09 | 0.82 ± 0.08 | 0.28 ± 0.04 |
| 心脏 | 0.18 ± 0.06 | 0.88 ± 0.08 | 0.22 ± 0.12 | 0.15 ± 0.03 | 0.30 ± 0.03 | 0.09 ± 0.02 |
| **肿瘤** | **18.5 ± 4.05** | **18.8 ± 5.06** | **12.1 ± 2.15** | **13.1 ± 4.69** | **12.2 ± 3.15** | **4.96 ± 2.75** |
| 肌肉 | 0.09 ± 0.04 | 0.64 ± 0.50 | 0.11 ± 0.06 | 0.08 ± 0.03 | 0.13 ± 0.03 | 0.05 ± 0.01 |
| 骨 | 0.08 ± 0.01 | 0.18 ± 0.03 | 0.10 ± 0.03 | 0.07 ± 0.01 | 0.13 ± 0.02 | 0.04 ± 0.01 |
| 脑 | 0.02 ± 0.00 | 0.25 ± 0.43 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| 尾 | 0.66 ± 0.50 | 0.85 ± 0.54 | 0.42 ± 0.18 | 0.41 ± 0.16 | 0.57 ± 0.05 | 0.20 ± 0.07 |
| 甲状腺 | 0.18 ± 0.03 | 1.14 ± 0.14 | 0.22 ± 0.12 | 0.16 ± 0.03 | 0.29 ± 0.04 | 0.09 ± 0.01 |
| 唾液腺 | 0.13 ± 0.02 | 1.29 ± 0.24 | 0.18 ± 0.08 | 0.14 ± 0.03 | 0.26 ± 0.04 | 0.06 ± 0.02 |
| 泪腺 | 0.04 ± 0.03 | 0.06 ± 0.02 | 0.06 ± 0.03 | 0.07 ± 0.04 | 0.11 ± 0.05 | 0.05 ± 0.01 |
| 肿瘤:血液 | 31.7 ± 5.00 | 20.4 ± 6.02 | 21.0 ± 8.58 | 26.3 ± 10.5 | 12.4 ± 3.62 | 16.8 ± 7.00 |
| 肿瘤:肌肉 | 221 ± 53.4 | 43.2 ± 24.9 | 139 ± 62.4 | 165 ± 52.9 | 95.1 ± 33.7 | 93.7 ± 27.0 |
| 肿瘤:肾脏 | 5.64 ± 1.37 | 0.26 ± 0.08 | 3.02 ± 1.44 | 3.02 ± 1.22 | 2.06 ± 0.89 | 1.84 ± 1.26 |
| 肿瘤:唾液腺 | 138 ± 21.1 | 14.9 ± 4.40 | 75.1 ± 28.2 | 92.2 ± 34.5 | 48.2 ± 12.2 | 84.3 ± 32.1 |
| 血液:唾液腺 | 4.38 ± 0.57 | 0.73 ± 0.06 | 3.68 ± 0.41 | 3.55 ± 0.46 | 3.96 ± 0.51 | 5.19 ± 1.73 |

[0487] 表8:$^{177}$Lu标记的HTK03149在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0488]

| 组织 (%ID/g) | $^{177}$Lu-HTK03149 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h (n = 4) | 4 h (n = 4) | 24 h (n = 4) | 72 h (n = 4) | 120 h (n = 4) |
| 血液 | 0.88 ± 0.07 | 0.17 ± 0.03 | 0.12 ± 0.01 | 0.07 ± 0.02 | 0.02 ± 0.01 |
| 尿液 | 460 ± 199 | 60.6 ± 30.4 | 1.29 ± 0.98 | 0.47 ± 0.44 | 0.33 ± 0.23 |
| 脂肪 | 0.14 ± 0.05 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.04 ± 0.04 | 0.01 ± 0.01 |
| 精液 | 0.38 ± 0.47 | 0.04 ± 0.03 | 0.02 ± 0.00 | 0.03 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 |
| 睾丸 | 0.26 ± 0.02 | 0.06 ± 0.00 | 0.05 ± 0.00 | 0.05 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 |
| 肠 | 0.27 ± 0.06 | 0.19 ± 0.07 | 0.09 ± 0.05 | 0.09 ± 0.03 | 0.31 ± 0.48 |
| 胃 | 0.10 ± 0.02 | 0.05 ± 0.02 | 0.13 ± 0.11 | 0.14 ± 0.10 | 0.24 ± 0.31 |
| 脾脏 | 0.26 ± 0.05 | 0.09 ± 0.02 | 0.09 ± 0.01 | 0.14 ± 0.06 | 0.13 ± 0.08 |
| 肝脏 | 0.26 ± 0.03 | 0.11 ± 0.01 | 0.10 ± 0.01 | 0.13 ± 0.03 | 0.08 ± 0.04 |
| 胰腺 | 0.17 ± 0.03 | 0.03 ± 0.00 | 0.03 ± 0.00 | 0.03 ± 0.00 | 0.02 ± 0.01 |
| 肾上腺 | 0.35 ± 0.07 | 0.08 ± 0.01 | 0.07 ± 0.02 | 0.12 ± 0.05 | 0.02 ± 0.03 |
| 肾脏 | **7.67 ± 1.35** | **1.67 ± 0.38** | **0.60 ± 0.11** | **0.68 ± 0.39** | **0.28 ± 0.06** |
| 肺 | 0.72 ± 0.06 | 0.17 ± 0.01 | 0.12 ± 0.01 | 0.11 ± 0.02 | 0.09 ± 0.08 |
| 心脏 | 0.28 ± 0.04 | 0.07 ± 0.01 | 0.06 ± 0.00 | 0.06 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 |
| 肿瘤 | **14.0 ± 2.16** | **20.9 ± 2.99** | **13.8 ± 2.88** | **17.1 ± 4.70** | **16.4 ± 11.0** |
| 肌肉 | 0.18 ± 0.14 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| 骨 | 0.07 ± 0.02 | 0.02 ± 0.01 | 0.03 ± 0.00 | 0.03 ± 0.01 | 0.01 ± 0.01 |
| 脑 | 0.02 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 尾 | 0.52 ± 0.13 | 0.20 ± 0.14 | 0.14 ± 0.14 | 0.08 ± 0.02 | 0.04 ± 0.01 |
| 甲状腺 | 0.27 ± 0.02 | 0.07 ± 0.01 | 0.06 ± 0.00 | 0.08 ± 0.01 | 0.04 ± 0.01 |
| 唾液腺 | 0.23 ± 0.06 | 0.05 ± 0.01 | 0.05 ± 0.01 | 0.05 ± 0.02 | 0.03 ± 0.01 |
| 泪腺 | 0.02 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 | 0.01 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 |
| 肿瘤:血液 | 16.0 ± 2.44 | 12.6 ± 1.11 | 120 ± 31.1 | 258 ± 74.7 | 780 ± 451 |

[0489]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 肿瘤:肌肉 | 101 ± 48.3 | 1028 ± 227 | 842 ± 216 | 985 ± 342 | 1336 ± 566 |
| 肿瘤:肾脏 | 1.83 ± 0.21 | 12.9 ± 2.72 | 24.0 ± 7.26 | 28.1 ± 6.86 | 56.8 ± 26.2 |
| 肿瘤:唾液腺 | 63.4 ± 13.6 | 415 ± 60.5 | 286 ± 88.4 | 349 ± 109 | 533 ± 218 |
| 血液:唾液腺 | 3.98 ± 0.65 | 3.32 ± 0.59 | 2.37 ± 0.24 | 1.45 ± 0.69 | 0.75 ± 0.19 |

[0490] 表9:$^{177}$Lu标记的HTK03153在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0491]

| 组织 (%ID/g) | $^{177}$Lu-HTK03153 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h (n = 7) | 4 h (n = 7) | 24 h (n = 7) | 72 h (n = 7) | 120 h (n = 6) |
| 血液 | 24.7 ± 2.11 | 18.8 ± 1.16 | 7.44 ± 1.12 | 1.46 ± 0.58 | 0.37 ± 0.13 |
| 尿液 | 36.9 ± 21.8 | 35.6 ± 11.1 | 22.3 ± 7.35 | 4.92 ± 3.36 | 2.65 ± 1.27 |
| 脂肪 | 1.61 ± 0.36 | 1.46 ± 0.36 | 0.66 ± 0.16 | 0.30 ± 0.13 | 0.19 ± 0.09 |
| 精液 | 1.30 ± 0.32 | 1.20 ± 0.32 | 0.70 ± 0.50 | 0.23 ± 0.11 | 0.15 ± 0.05 |
| 睾丸 | 3.24 ± 0.40 | 3.45 ± 0.40 | 2.15 ± 0.33 | 1.38 ± 0.48 | 0.98 ± 0.22 |
| 肠 | 1.56 ± 0.16 | 1.22 ± 0.16 | 0.78 ± 0.10 | 0.30 ± 0.10 | 0.18 ± 0.08 |
| 胃 | 0.89 ± 0.15 | 0.71 ± 0.15 | 0.68 ± 0.15 | 0.31 ± 0.17 | 0.15 ± 0.10 |
| 脾脏 | 2.54 ± 0.27 | 1.54 ± 0.27 | 1.21 ± 0.24 | 1.03 ± 0.46 | 1.53 ± 0.71 |
| 肝脏 | 3.61 ± 0.65 | 3.19 ± 0.65 | 1.52 ± 0.25 | 0.73 ± 0.21 | 0.40 ± 0.03 |
| 胰腺 | 2.17 ± 0.21 | 1.60 ± 0.21 | 0.77 ± 0.09 | 0.29 ± 0.13 | 0.15 ± 0.04 |
| 肾上腺 | 4.52 ± 0.46 | 3.50 ± 0.46 | 2.35 ± 0.47 | 1.20 ± 0.26 | 0.82 ± 0.19 |
| 肾脏 | **10.0 ± 1.09** | **9.10 ± 1.09** | **8.81 ± 1.06** | **4.95 ± 2.39** | **2.81 ± 0.35** |
| 肺 | 10.8 ± 1.38 | 9.40 ± 1.38 | 3.93 ± 0.41 | 1.87 ± 1.31 | 0.56 ± 0.12 |
| 心脏 | 5.95 ± 0.44 | 4.26 ± 0.44 | 1.90 ± 0.25 | 0.68 ± 0.25 | 0.32 ± 0.07 |
| 肿瘤 | **14.2 ± 7.67** | **27.9 ± 7.67** | **57.2 ± 10.1** | **69.1 ± 13.4** | **86.4 ± 8.05** |
| 肌肉 | 1.54 ± 0.16 | 1.19 ± 0.16 | 0.56 ± 0.10 | 0.18 ± 0.07 | 0.07 ± 0.01 |
| 骨 | 1.26 ± 0.15 | 0.83 ± 0.15 | 0.40 ± 0.08 | 0.16 ± 0.06 | 0.06 ± 0.04 |
| 脑 | 0.35 ± 0.03 | 0.27 ± 0.03 | 0.13 ± 0.02 | 0.05 ± 0.02 | 0.03 ± 0.00 |
| 尾 | 5.38 ± 5.96 | 6.89 ± 5.96 | 1.55 ± 0.34 | 0.44 ± 0.15 | 0.24 ± 0.04 |
| 甲状腺 | 4.80 ± 0.32 | 3.57 ± 0.32 | 1.95 ± 0.32 | 0.85 ± 0.28 | 0.52 ± 0.12 |
| 唾液腺 | 3.56 ± 0.39 | 2.86 ± 0.39 | 1.25 ± 0.14 | 0.68 ± 0.22 | 0.37 ± 0.04 |
| 泪腺 | 0.35 ± 0.07 | 0.35 ± 0.14 | 0.18 ± 0.06 | 0.05 ± 0.05 | 0.02 ± 0.02 |
| 肿瘤:血液 | 0.58 ± 0.17 | 1.48 ± 0.34 | 7.80 ± 1.51 | 49.4 ± 8.48 | 217 ± 40.7 |
| 肿瘤:肌肉 | 9.24 ± 2.53 | 23.5 ± 5.88 | 106 ± 25.1 | 406 ± 76.4 | 1073 ± 218 |
| 肿瘤:肾脏 | 1.44 ± 0.50 | 3.06 ± 0.76 | 6.49 ± 0.85 | 18.1 ± 14.4 | 27.9 ± 7.77 |
| 肿瘤:唾液腺 | 3.96 ± 1.02 | 10.0 ± 3.38 | 45.6 ± 6.71 | 105 ± 17.1 | 237 ± 33.3 |
| 血液:唾液腺 | 6.95 ± 0.67 | 6.67 ± 0.91 | 5.99 ± 1.07 | 2.10 ± 0.21 | 0.99 ± 0.30 |

[0492] 表10:$^{177}$Lu标记的HTK03170在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0493]

| 组织 (%ID/g) | $^{177}$Lu-HTK03170 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h (n = 6) | 4 h (n = 6) | 24 h (n = 6) | 72 h (n = 6) | 120 h (n = 6) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 血液 | 16.9 ± 1.97 | 8.34 ± 1.67 | 0.59 ± 0.13 | 0.06 ± 0.02 | 0.02 ± 0.01 |
| 尿液 | 201 ± 45.6 | 117 ± 17.7 | 11.1 ± 4.32 | 3.55 ± 2.05 | 2.36 ± 1.36 |
| 脂肪 | 1.38 ± 0.45 | 0.60 ± 0.13 | 0.12 ± 0.04 | 0.04 ± 0.02 | 0.03 ± 0.03 |
| 精液 | 1.22 ± 0.40 | 0.49 ± 0.10 | 0.08 ± 0.02 | 0.04 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 |
| 睾丸 | 2.17 ± 0.32 | 1.83 ± 0.58 | 0.64 ± 0.53 | 0.24 ± 0.04 | 0.14 ± 0.06 |
| 肠 | 1.19 ± 0.25 | 0.61 ± 0.17 | 0.18 ± 0.07 | 0.14 ± 0.11 | 0.04 ± 0.03 |
| 胃 | 0.59 ± 0.12 | 0.42 ± 0.15 | 0.25 ± 0.13 | 0.28 ± 0.33 | 0.05 ± 0.08 |
| 脾脏 | 1.64 ± 0.83 | 0.96 ± 0.29 | 0.45 ± 0.10 | 0.38 ± 0.15 | 0.49 ± 0.38 |
| 肝脏 | 2.67 ± 0.37 | 1.89 ± 0.69 | 0.69 ± 0.27 | 0.36 ± 0.13 | 0.23 ± 0.13 |
| 胰腺 | 1.41 ± 0.31 | 0.74 ± 0.18 | 0.12 ± 0.03 | 0.04 ± 0.01 | 0.02 ± 0.02 |
| 肾上腺 | 3.34 ± 0.45 | 1.78 ± 0.45 | 0.50 ± 0.16 | 0.27 ± 0.11 | 0.22 ± 0.18 |
| 肾脏 | **13.2 ± 1.87** | **9.23 ± 2.18** | **5.80 ± 1.24** | **2.56 ± 0.62** | **1.30 ± 0.55** |
| 肺 | 8.06 ± 1.48 | 4.35 ± 0.82 | 0.72 ± 0.19 | 0.18 ± 0.04 | 0.06 ± 0.03 |
| 心脏 | 3.60 ± 0.52 | 1.91 ± 0.40 | 0.26 ± 0.04 | 0.09 ± 0.03 | 0.04 ± 0.02 |
| 肿瘤 | **27.2 ± 7.55** | **47.6 ± 13.5** | **57.2 ± 15.3** | **59.3 ± 16.0** | **61.9 ± 22.3** |
| 肌肉 | 1.15 ± 0.19 | 0.58 ± 0.13 | 0.08 ± 0.02 | 0.02 ± 0.01 | 0.01 ± 0.01 |
| 骨 | 0.89 ± 0.27 | 0.45 ± 0.13 | 0.06 ± 0.04 | 0.03 ± 0.02 | 0.02 ± 0.01 |
| 脑 | 0.23 ± 0.04 | 0.13 ± 0.03 | 0.02 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 尾 | 6.11 ± 3.05 | 2.66 ± 0.90 | 0.31 ± 0.06 | 0.19 ± 0.12 | 0.08 ± 0.06 |
| 甲状腺 | 2.90 ± 0.41 | 1.62 ± 0.42 | 0.37 ± 0.06 | 0.15 ± 0.01 | 0.08 ± 0.05 |
| 唾液腺 | 2.43 ± 0.33 | 1.31 ± 0.30 | 0.28 ± 0.04 | 0.11 ± 0.03 | 0.05 ± 0.04 |
| 泪腺 | 0.27 ± 0.08 | 0.15 ± 0.07 | 0.04 ± 0.03 | 0.01 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 |
| 肿瘤:血液 | 1.58 ± 0.26 | 5.81 ± 1.58 | 105 ± 57.4 | 1029 ± 459 | 3996 ± 2182 |
| 肿瘤:肌肉 | 23.5 ± 4.66 | 83.1 ± 17.0 | 736 ± 333 | 3374 ± 1417 | 12777 ± 19955 |
| 肿瘤:肾脏 | 2.07 ± 0.55 | 5.38 ± 1.91 | 10.5 ± 4.77 | 24.0 ± 6.93 | 46.4 ± 21.3 |
| 肿瘤:唾液腺 | 11.3 ± 2.76 | 36.4 ± 5.35 | 202 ± 49.3 | 566 ± 236 | 1167 ± 533 |
| 血液:唾液腺 | 7.04 ± 0.86 | 6.48 ± 1.02 | 2.11 ± 0.47 | 0.57 ± 0.17 | 0.31 ± 0.06 |

[0494]

[0495] 表11：$^{177}$Lu标记的HTK04028在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

| 组织 (%ID/g) | $^{177}$Lu-HTK04028 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h (n = 5) | 4 h (n = 5) | 24 h (n = 5) | 72 h (n = 5) | 120 h (n = 6) |
| 血液 | 17.7 ± 2.10 | 12.2 ± 1.66 | 0.82 ± 0.11 | 0.05 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 |
| 尿液 | 95.3 ± 21.1 | 101 ± 40.6 | 16.2 ± 4.19 | 1.73 ± 0.89 | 1.59 ± 0.44 |
| 脂肪 | 1.26 ± 0.21 | 0.89 ± 0.24 | 0.14 ± 0.02 | 0.06 ± 0.02 | 0.03 ± 0.01 |
| 精液 | 1.53 ± 0.97 | 0.90 ± 0.20 | 0.12 ± 0.02 | 0.05 ± 0.01 | 0.05 ± 0.03 |
| 睾丸 | 2.26 ± 0.46 | 2.66 ± 0.41 | 0.55 ± 0.05 | 0.31 ± 0.05 | 0.22 ± 0.01 |
| 肠 | 1.23 ± 0.24 | 1.04 ± 0.12 | 0.23 ± 0.05 | 0.07 ± 0.03 | 0.08 ± 0.05 |
| 胃 | 0.51 ± 0.18 | 0.45 ± 0.06 | 0.31 ± 0.10 | 0.07 ± 0.07 | 0.10 ± 0.10 |
| 脾脏 | 1.53 ± 0.23 | 1.44 ± 0.31 | 0.48 ± 0.14 | 0.49 ± 0.16 | 0.69 ± 0.36 |
| 肝脏 | 2.93 ± 0.51 | 2.29 ± 0.55 | 0.54 ± 0.09 | 0.22 ± 0.02 | 0.31 ± 0.30 |
| 胰腺 | 1.53 ± 0.22 | 1.24 ± 0.04 | 0.15 ± 0.02 | 0.05 ± 0.01 | 0.03 ± 0.00 |
| 肾上腺 | 3.25 ± 0.34 | 2.18 ± 0.33 | 0.73 ± 0.13 | 0.48 ± 0.17 | 0.33 ± 0.05 |
| 肾脏 | **8.30 ± 1.58** | **9.21 ± 2.76** | **4.32 ± 0.58** | **1.77 ± 0.25** | **1.16 ± 0.13** |
| 肺 | 7.88 ± 1.77 | 5.79 ± 0.44 | 1.08 ± 0.72 | 0.18 ± 0.02 | 0.09 ± 0.01 |
| 心脏 | 4.15 ± 0.31 | 2.67 ± 0.31 | 0.36 ± 0.03 | 0.12 ± 0.03 | 0.07 ± 0.01 |
| 肿瘤 | **19.0 ± 5.86** | **42.6 ± 11.6** | **30.2 ± 2.74** | **26.1 ± 7.29** | **28.4 ± 5.11** |

[0496]

[0497]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 肌肉 | 1.32 ± 0.19 | 0.83 ± 0.09 | 0.11 ± 0.02 | 0.03 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 |
| 骨 | 0.99 ± 0.21 | 0.63 ± 0.10 | 0.11 ± 0.02 | 0.05 ± 0.02 | 0.04 ± 0.02 |
| 脑 | 0.26 ± 0.03 | 0.19 ± 0.02 | 0.02 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 |
| 尾 | 4.85 ± 1.59 | 2.21 ± 0.18 | 0.31 ± 0.10 | 0.15 ± 0.04 | 0.10 ± 0.03 |
| 甲状腺 | 3.30 ± 0.42 | 2.30 ± 0.30 | 0.52 ± 0.08 | 0.24 ± 0.04 | 0.13 ± 0.02 |
| 唾液腺 | 2.55 ± 0.21 | 1.75 ± 0.25 | 0.45 ± 0.10 | 0.19 ± 0.05 | 0.11 ± 0.03 |
| 泪腺 | 0.51 ± 0.23 | 0.39 ± 0.19 | 0.05 ± 0.04 | 0.01 ± 0.01 | 0.00 ± 0.00 |
| 肿瘤:血液 | 1.11 ± 0.45 | 3.60 ± 1.24 | 37.2 ± 4.22 | 550 ± 108 | 1714 ± 320 |
| 肿瘤:肌肉 | 14.5 ± 4.46 | 52.2 ± 17.4 | 275 ± 35.3 | 886 ± 181 | 1825 ± 415 |
| 肿瘤:肾脏 | 2.39 ± 0.99 | 4.89 ± 1.58 | 7.06 ± 0.86 | 14.6 ± 2.72 | 24.9 ± 5.16 |
| 肿瘤:唾液腺 | 7.60 ± 2.89 | 24.5 ± 5.95 | 69.3 ± 15.8 | 144 ± 35.6 | 284 ± 87.9 |
| 血液:唾液腺 | 6.93 ± 0.33 | 7.09 ± 1.45 | 1.88 ± 0.42 | 0.26 ± 0.06 | 0.17 ± 0.04 |

[0498] 表12：$^{177}$Lu标记的HTK04048在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比对。

[0499]

| 组织 (%ID/g) | $^{177}$Lu-HTK04048 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h (n = 4) | 4 h (n = 4) | 24 h (n = 4) | 72 h (n = 4) | 120 h (n = 5) |
| 血液 | 17.7 ± 2.05 | 12.3 ± 1.56 | 0.68 ± 0.11 | 0.12 ± 0.01 | 0.05 ± 0.02 |
| 尿液 | 232 ± 4.59 | 102 ± 27.2 | 11.5 ± 2.99 | 2.00 ± 0.58 | 1.34 ± 0.72 |
| 脂肪 | 1.32 ± 0.17 | 1.00 ± 0.13 | 0.15 ± 0.06 | 0.08 ± 0.03 | 0.06 ± 0.03 |
| 精液 | 1.14 ± 0.17 | 0.92 ± 0.20 | 0.11 ± 0.03 | 0.06 ± 0.01 | 0.04 ± 0.01 |
| 睾丸 | 2.25 ± 0.30 | 2.68 ± 0.16 | 0.73 ± 0.32 | 0.34 ± 0.03 | 0.26 ± 0.04 |
| 肠 | 1.26 ± 0.20 | 1.03 ± 0.10 | 0.49 ± 0.41 | 0.15 ± 0.09 | 0.05 ± 0.02 |
| 胃 | 0.74 ± 0.14 | 0.81 ± 0.04 | 0.89 ± 0.84 | 0.23 ± 0.16 | 0.03 ± 0.01 |
| 脾脏 | 2.54 ± 0.60 | 2.10 ± 0.39 | 0.60 ± 0.05 | 0.62 ± 0.14 | 0.92 ± 0.30 |
| 肝脏 | 3.95 ± 0.83 | 2.16 ± 0.17 | 0.45 ± 0.04 | 0.26 ± 0.01 | 0.22 ± 0.08 |
| 胰腺 | 1.70 ± 0.17 | 1.21 ± 0.14 | 0.17 ± 0.03 | 0.07 ± 0.01 | 0.04 ± 0.01 |
| 肾上腺 | 3.95 ± 0.34 | 2.10 ± 0.22 | 0.49 ± 0.04 | 0.34 ± 0.03 | 0.37 ± 0.09 |
| 肾脏 | **14.5 ± 3.33** | **12.4 ± 1.36** | **5.06 ± 0.91** | **2.28 ± 0.24** | **1.69 ± 0.58** |
| 肺 | 9.01 ± 0.91 | 6.35 ± 0.78 | 1.09 ± 0.33 | 0.29 ± 0.05 | 0.15 ± 0.05 |
| 心脏 | 4.41 ± 0.22 | 2.99 ± 0.36 | 0.36 ± 0.04 | 0.16 ± 0.01 | 0.10 ± 0.02 |
| 肿瘤 | **15.6 ± 2.98** | **46.5 ± 28.4** | **54.3 ± 10.6** | **66.3 ± 18.7** | **74.0 ± 35.5** |
| 肌肉 | 1.42 ± 0.11 | 1.00 ± 0.10 | 0.11 ± 0.01 | 0.04 ± 0.01 | 0.05 ± 0.05 |
| 骨 | 1.04 ± 0.20 | 0.74 ± 0.09 | 0.11 ± 0.02 | 0.07 ± 0.01 | 0.07 ± 0.01 |
| 脑 | 0.31 ± 0.02 | 0.18 ± 0.02 | 0.03 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| 尾 | 3.57 ± 0.35 | 2.72 ± 0.61 | 0.40 ± 0.17 | 0.15 ± 0.03 | 0.19 ± 0.13 |
| 甲状腺 | 3.79 ± 0.23 | 2.69 ± 0.26 | 0.55 ± 0.07 | 0.31 ± 0.04 | 0.19 ± 0.01 |
| 唾液腺 | 2.70 ± 0.29 | 2.01 ± 0.17 | 0.42 ± 0.07 | 0.20 ± 0.03 | 0.14 ± 0.02 |
| 泪腺 | 0.50 ± 0.05 | 0.32 ± 0.13 | 0.05 ± 0.01 | 0.01 ± 0.01 | 0.01 ± 0.01 |
| 肿瘤:血液 | 0.89 ± 0.20 | 4.01 ± 3.07 | 82.9 ± 26.3 | 533 ± 154 | 1338 ± 455 |
| 肿瘤:肌肉 | 11.1 ± 2.19 | 48.9 ± 36.0 | 476 ± 80.2 | 1625 ± 244 | 1860 ± 673 |
| 肿瘤:肾脏 | 1.12 ± 0.34 | 3.88 ± 2.77 | 11.0 ± 2.91 | 28.9 ± 7.09 | 44.0 ± 16.4 |
| 肿瘤:唾液腺 | 5.75 ± 0.54 | 23.6 ± 15.5 | 133 ± 31.7 | 351 ± 138 | 537 ± 257 |
| 血液:唾液腺 | 6.60 ± 0.83 | 6.14 ± 0.72 | 1.67 ± 0.42 | 0.65 ± 0.10 | 0.40 ± 0.16 |

[0500] 表13：$^{18}$F标记的HTK03162和HTK04055在携带PSMA表达LNCaP癌症异种移植物的小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景对比度。

[0501]

| 组织 (%ID/g) | $^{18}$F-HTK03162 | | $^{18}$F-HTK04055 | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 h (n = 5) | 2 h (n = 5) | 1 h (n = 4) | 2 h (n = 4) |
| 血液 | 0.47 ± 0.10 | 0.07 ± 0.01 | 0.36 ± 0.08 | 0.16 ± 0.03 |
| 尿液 | 363 ± 115 | 143 ± 46.6 | 329 ± 118 | 149 ± 34.2 |
| 脂肪 | 0.15 ± 0.02 | 0.03 ± 0.01 | 0.11 ± 0.04 | 0.03 ± 0.01 |
| 精液 | 3.82 ± 4.70 | 0.44 ± 0.71 | 0.60 ± 1.05 | 2.79 ± 5.49 |
| 睾丸 | 0.23 ± 0.04 | 0.05 ± 0.01 | 0.17 ± 0.04 | 0.08 ± 0.01 |
| 肠 | 0.26 ± 0.08 | 0.25 ± 0.28 | 0.16 ± 0.03 | 0.19 ± 0.03 |
| 胃 | 0.07 ± 0.01 | 1.03 ± 2.09 | 0.07 ± 0.04 | 0.03 ± 0.01 |
| 脾脏 | 0.27 ± 0.14 | 0.06 ± 0.02 | 0.23 ± 0.04 | 0.11 ± 0.02 |
| 肝脏 | 0.17 ± 0.07 | 0.05 ± 0.01 | 0.13 ± 0.02 | 0.10 ± 0.01 |
| 胰腺 | 0.15 ± 0.05 | 0.02 ± 0.01 | 0.09 ± 0.02 | 0.07 ± 0.05 |
| 肾上腺 | 0.44 ± 0.10 | 0.08 ± 0.01 | 0.17 ± 0.06 | 0.10 ± 0.02 |
| 肾脏 | **14.2 ± 6.55** | **2.50 ± 0.45** | **4.10 ± 1.05** | **2.98 ± 0.45** |
| 肺 | 0.52 ± 0.10 | 0.14 ± 0.03 | 0.36 ± 0.06 | 0.19 ± 0.04 |
| 心脏 | 0.17 ± 0.04 | 0.03 ± 0.01 | 0.13 ± 0.03 | 0.06 ± 0.01 |
| 肿瘤 | **14.1 ± 3.71** | **13.9 ± 2.93** | **8.48 ± 2.31** | **10.2 ± 2.44** |
| 肌肉 | 0.12 ± 0.06 | 0.10 ± 0.11 | 0.09 ± 0.04 | 0.04 ± 0.02 |
| 骨 | 0.15 ± 0.06 | 0.10 ± 0.03 | 0.10 ± 0.04 | 0.08 ± 0.02 |
| 脑 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.02 ± 0.01 | 0.01 ± 0.00 |
| 尾 | 0.46 ± 0.07 | 0.43 ± 0.63 | 0.49 ± 0.28 | 0.14 ± 0.03 |
| 甲状腺 | 0.20 ± 0.04 | 0.04 ± 0.01 | 0.16 ± 0.04 | 0.06 ± 0.01 |
| 唾液腺 | 0.18 ± 0.03 | 0.05 ± 0.01 | 0.15 ± 0.06 | 0.05 ± 0.01 |
| 泪腺 | 0.06 ± 0.03 | 0.03 ± 0.02 | 0.03 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 |
| 肿瘤:血液 | 30.1 ± 6.62 | 200 ± 37.8 | 23.2 ± 2.96 | 67.5 ± 25.1 |
| 肿瘤:肌肉 | 143 ± 73.8 | 423 ± 452 | 105 ± 46.5 | 277 ± 107 |
| 肿瘤:肾脏 | 1.11 ± 0.39 | 5.57 ± 0.43 | 2.06 ± 0.06 | 3.53 ± 1.33 |

[0502] 实施例1表明,修饰式I、II和III化合物中Lys-ureido-Glu PSMA靶向部分中的Glu侧链(例如通过延长Glu侧链)可以显著降低示踪剂在肾脏和唾液腺中的摄取,而不牺牲放射性标记示踪剂中的肿瘤与背景对比度(将HTK03041与HTK03149相比)。实施例2中的结果进一步证实,Glu侧链的修饰为PSMA表达疾病/病状提供了改进的显像剂和治疗剂。具体来说,注意到式I、II或III化合物(其中$R^2$是亚甲基(-$CH_2$-)或亚丙基(-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-),或其密切相关衍生物(例如-$CH_2$-O-$CH_2$-、-$CH_2$-S-$CH_2$-或-CH2-CHF-))表现出肾脏和唾液腺摄取减少,同时保留与PSMA表达肿瘤的结合。相比之下,实施例2中的结果进一步证明用亚丁基(-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-)或其衍生物取代$R^2$导致PSMA表达肿瘤的摄取不良(参见化合物HTK03189A和HTK03189B),表明与PSMA的结合被严重削弱。

[0503] 实施例2进一步显示,式I、II和III化合物(其中$R^2$是亚乙基(-$CH_2$-$CH_2$-)的衍生物)可以导致肾脏和唾液腺摄取减少,同时保持与PSMA表达肿瘤的结合,诸如当$R^2$是取代的亚乙基或其他亚乙基衍生物时。例如,当$R^2$是-$CH_2$-CHF-(HTK04033和HTK04040)时,本结果表明本发明的化合物仍然可以很好地结合PSMA并且具有少得多的肾脏和唾液腺摄取。值得注意的是,尽管HTK04040(S异构体)具有相对较高的肾脏摄取(76%ID/g),但仍远低于缺少氟取代基的HTK03041的肾脏摄取(170%ID/g)。因此,这些结果表明,小取代基(例如F、$CH_3$、OH)不会消除PSMA结合。

[0504] 结果进一步显示,白蛋白结合剂的缀合进一步增强了肿瘤摄取,导致提高的肿瘤

与肾脏和肿瘤与唾液腺摄取率,尤其是在较晚的时间点。

[0505] 已经关于一个或多个实施方案描述了本发明。然而,对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不脱离以下权利要求所限定的本发明范围的情况下,可以进行多种改变和修改。因此,本发明的范围不应受到以上实施例中阐述的优选实施方案的限制,而应给予与整个描述一致的最广泛的解释。

[0506] 2020年4月7日提交的美国临时申请号63/006,643及2019年6月21日提交的美国临时申请号62/865,088的内容通过引用以其整体并入本文。如果其中的定义之间可能存在任何不一致,则以以上段落中本文的定义为准。

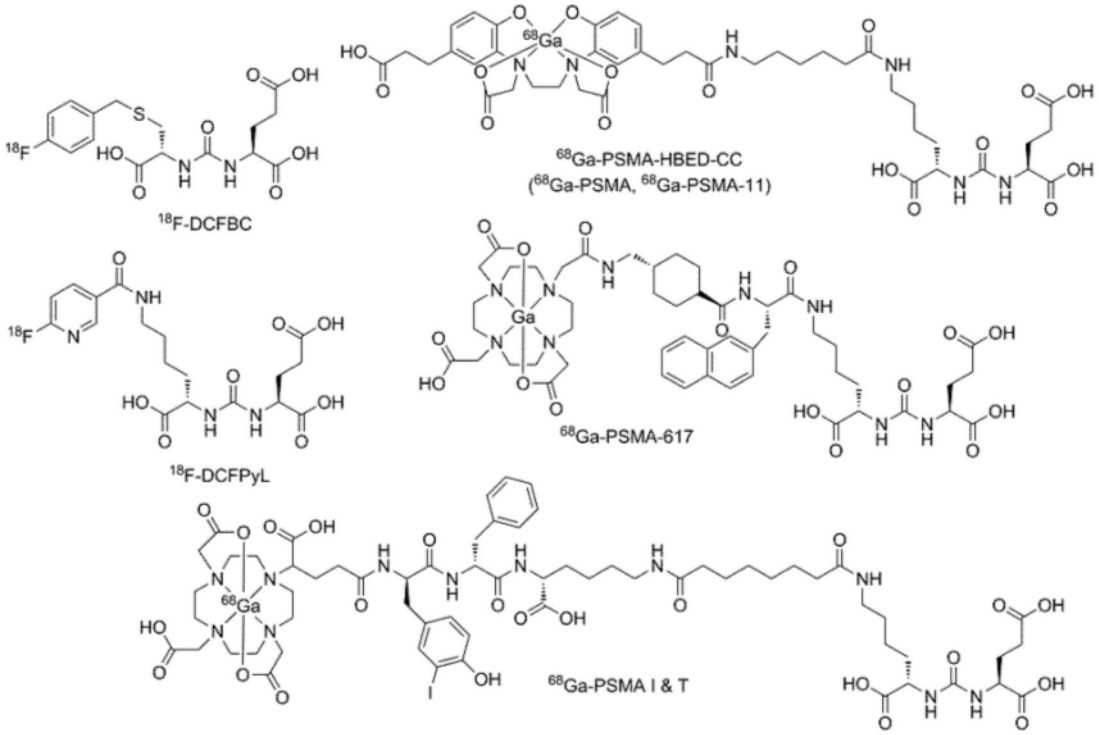

$^{18}$F-DCFBC
$^{68}$Ga-PSMA-HBED-CC
($^{68}$Ga-PSMA, $^{68}$Ga-PSMA-11)
$^{18}$F-DCFPyL
$^{68}$Ga-PSMA-617
$^{68}$Ga-PSMA I & T

图1(现有技术)

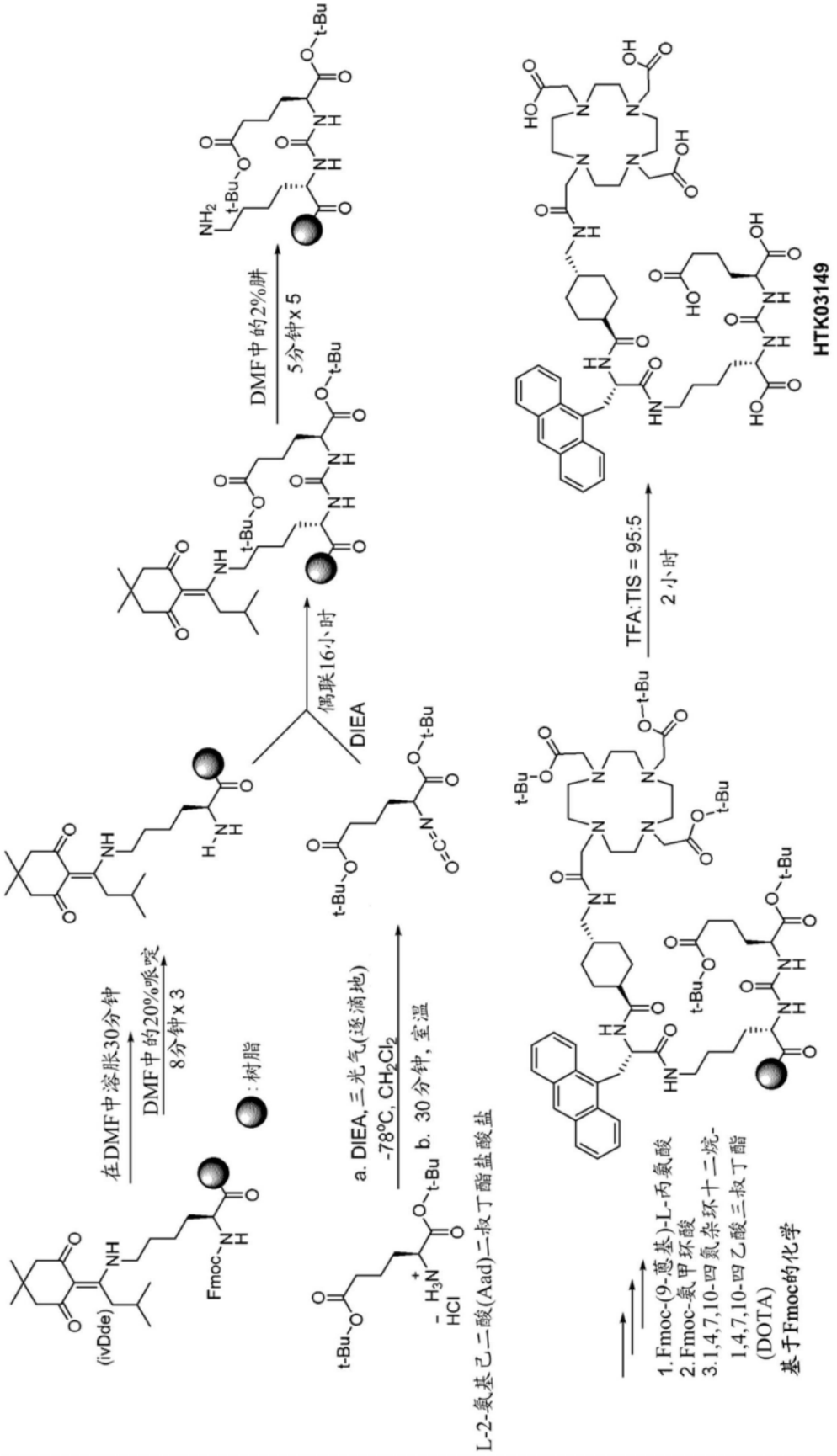

在DMF中溶胀30分钟
DMF中的20%哌啶
8分钟x 3
: 树脂
(ivDde)
Fmoc
a. DIEA,三光气(逐滴地)
-78°C, CH2Cl2
b. 30分钟, 室温
L-2-氨基己二酸(Aad)二叔丁酯盐酸盐
偶联16小时
DIEA
DMF中的2%肼
5分钟x 5
TFA:TIS = 95:5
2小时
1. Fmoc-(9-蒽基)-L-丙氨酸
2. Fmoc-氨甲环酸
3. 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸三叔丁酯(DOTA)
基于Fmoc的化学
HTK03149

图2

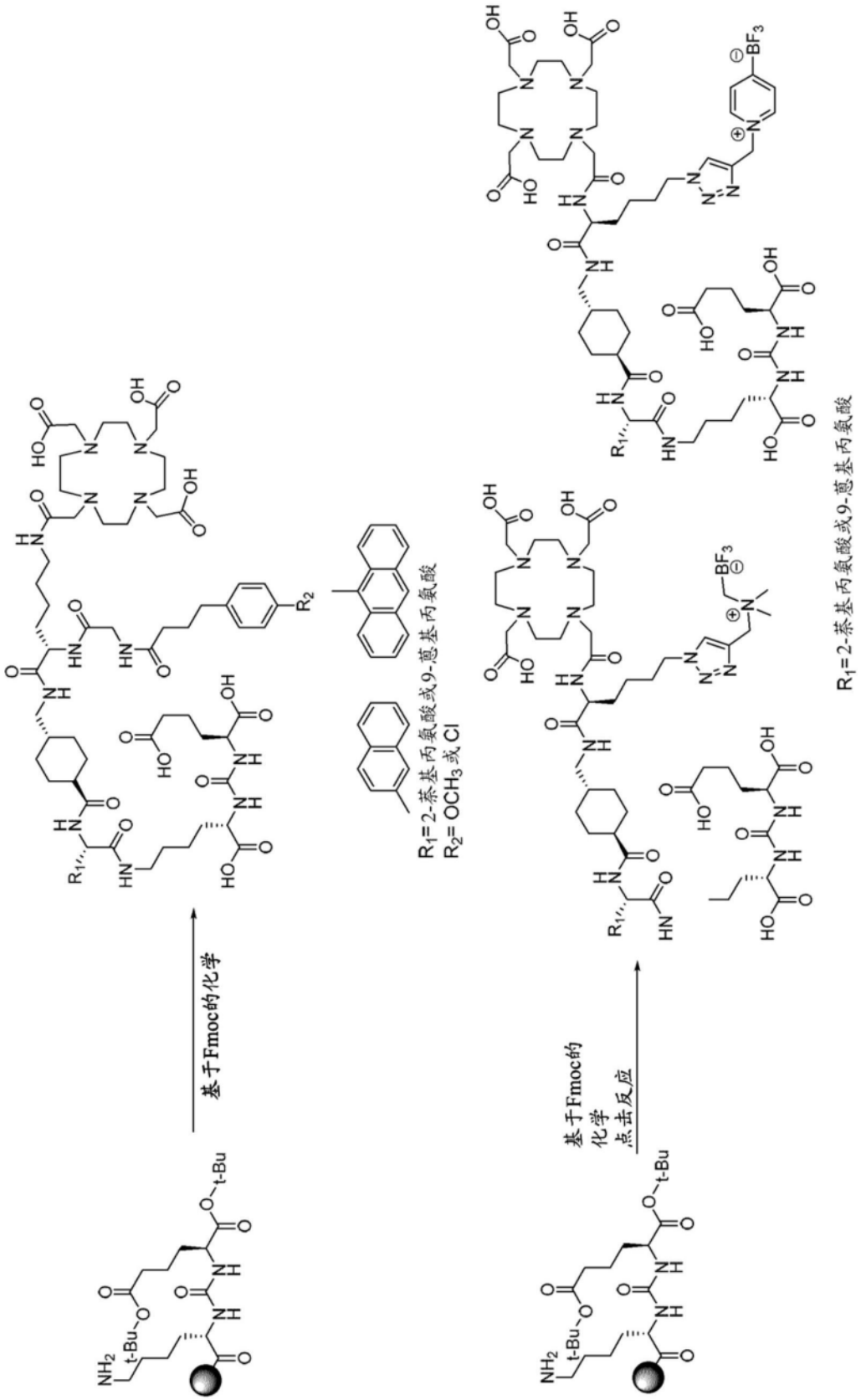

基于Fmoc的化学
基于Fmoc的
化学
点击反应
R1=2-萘基丙氨酸或9-蒽基丙氨酸
R2=OCH3或Cl
R1=2-萘基丙氨酸或9-蒽基丙氨酸

图3

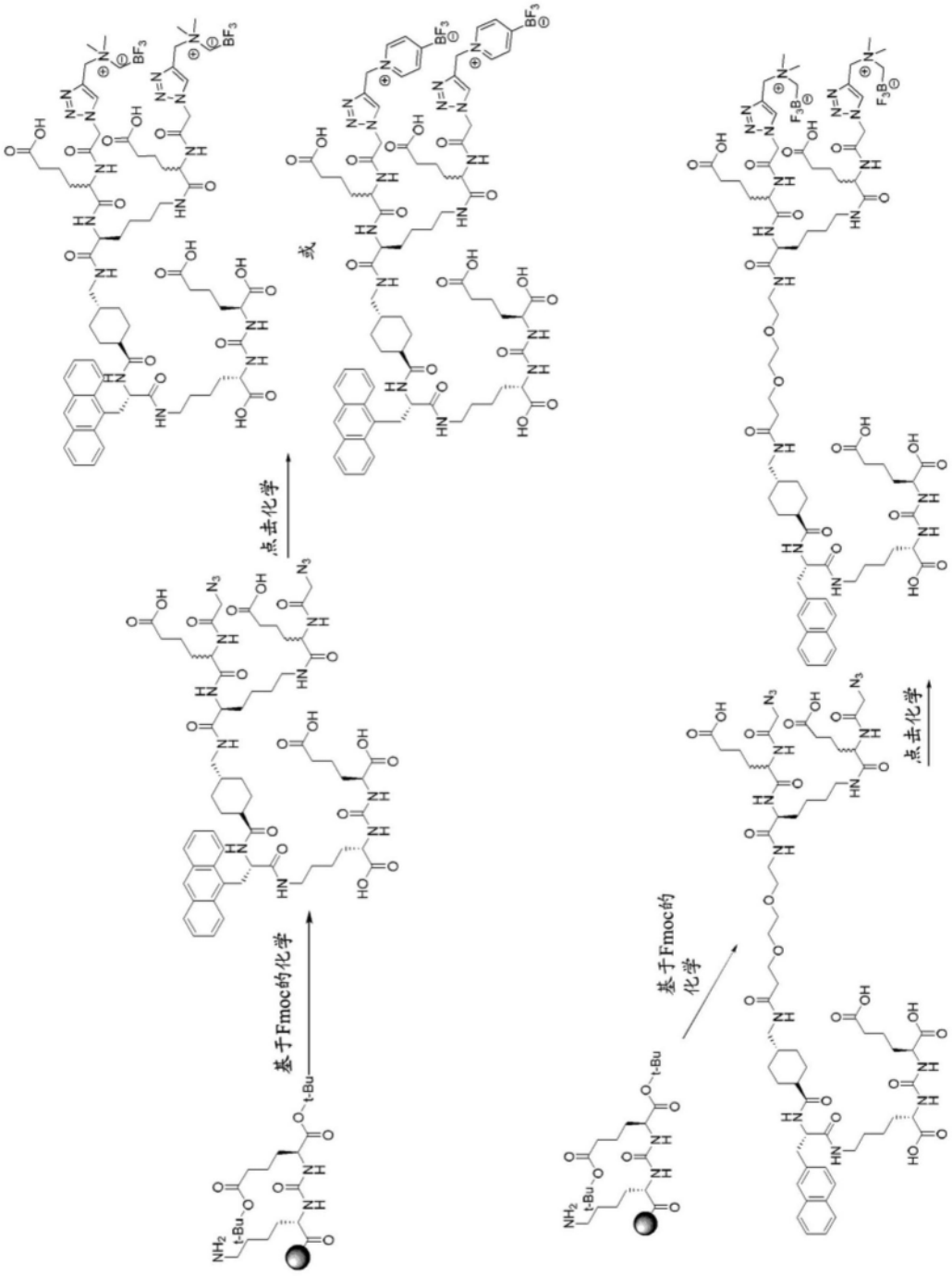



图4

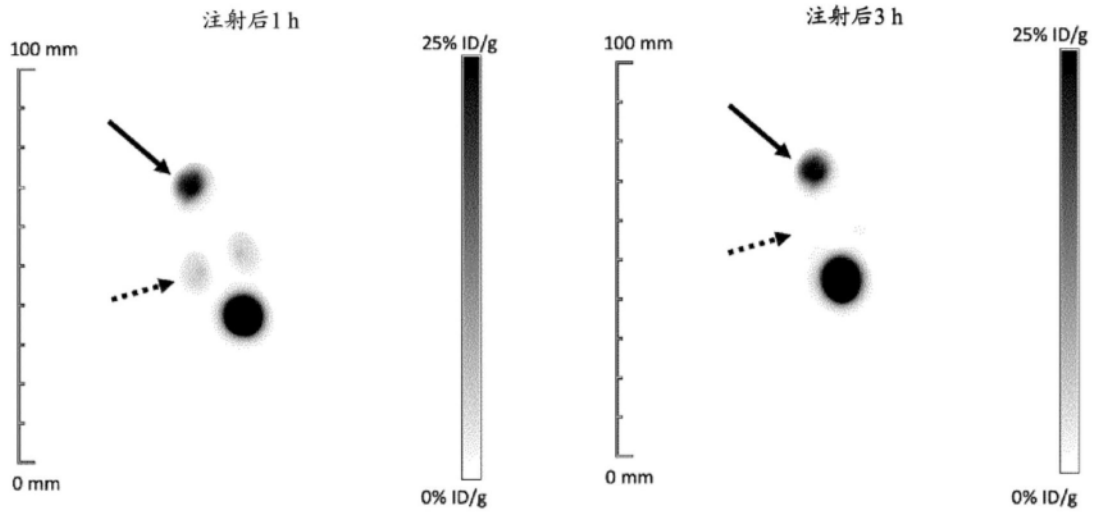



图5

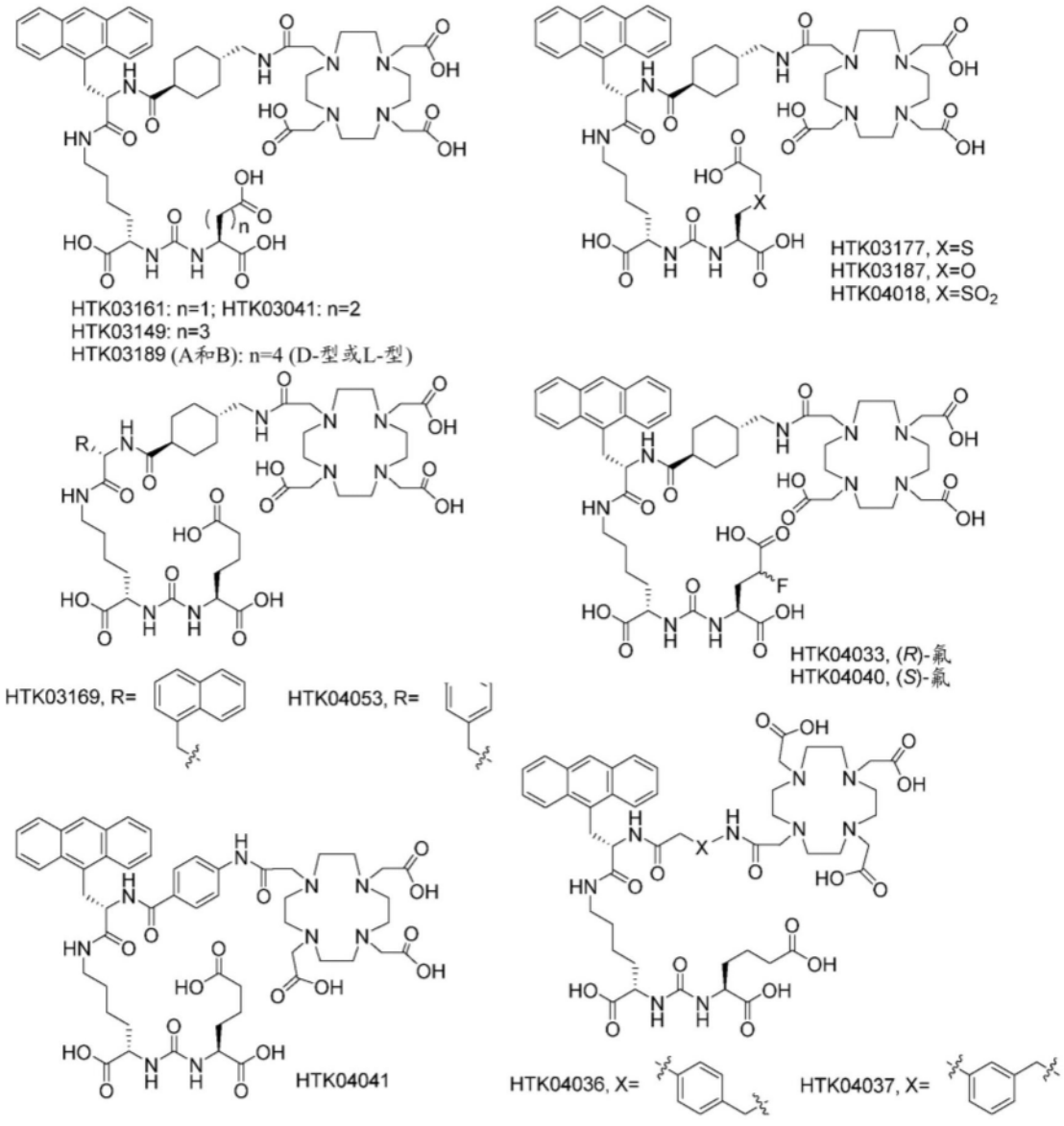

HTK03161: n=1; HTK03041: n=2
HTK03149: n=3
HTK03189 (A和B): n=4 (D-型或L-型)
HTK03177, X=S
HTK03187, X=O
HTK04018, X=SO2
HTK03169, R=
HTK04053, R=
HTK04033, (R)-氟
HTK04040, (S)-氟
HTK04041
HTK04036, X=
HTK04037, X=

图6

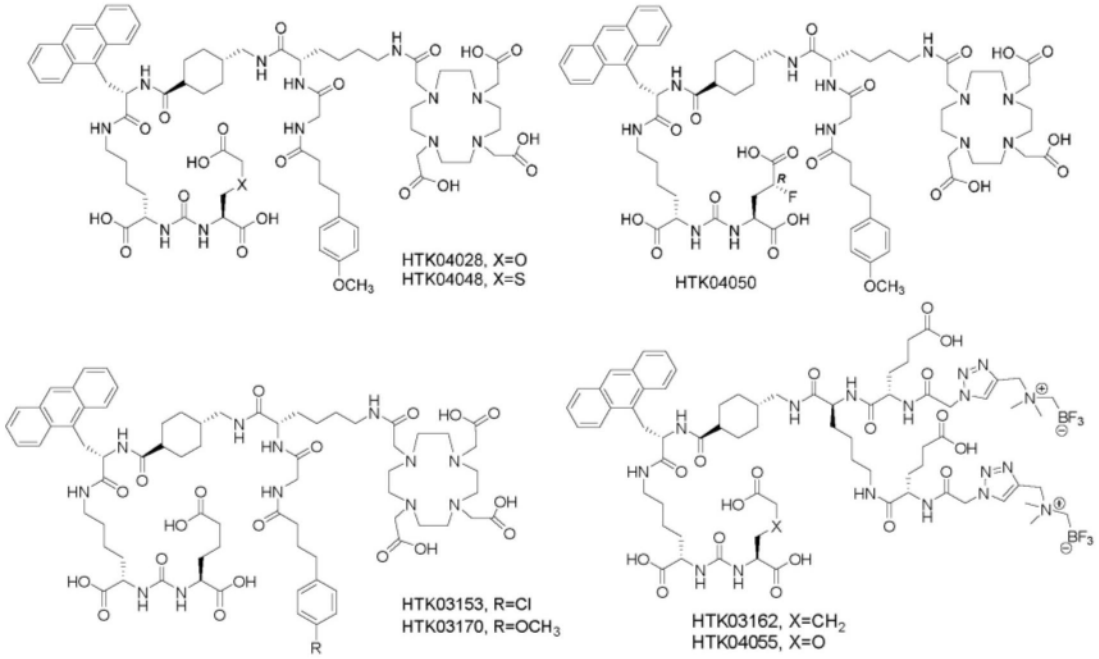

HTK04028, X=O
HTK04048, X=S
HTK04050
HTK03153, R=Cl
HTK03170, R=OCH3
HTK03162, X=CH2
HTK04055, X=O

图6(续)

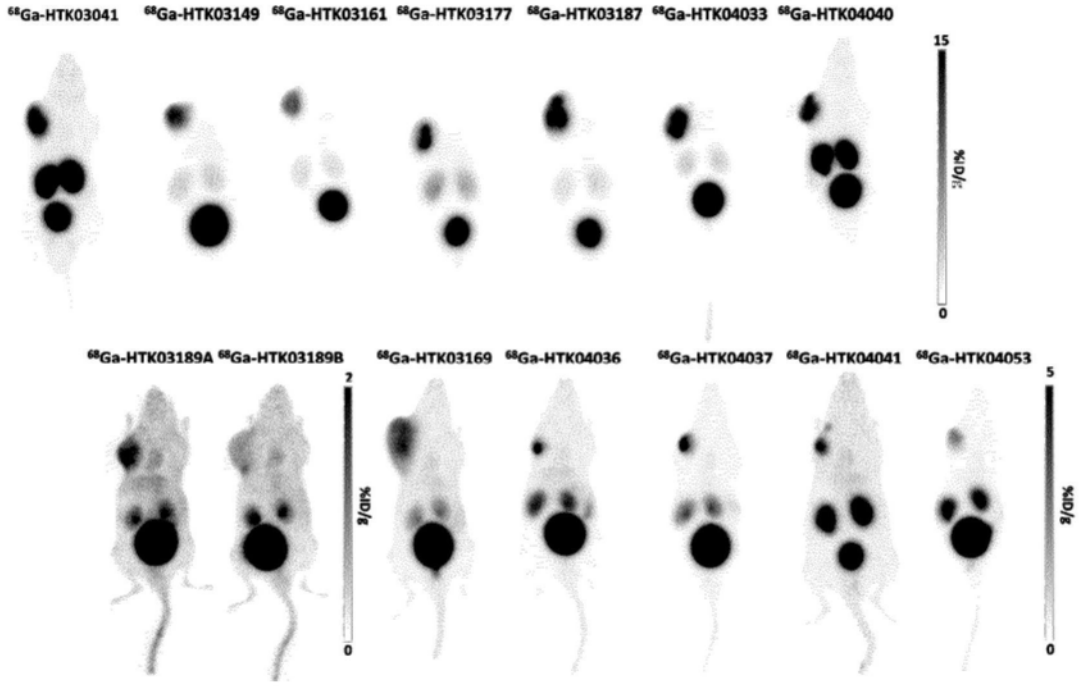

68Ga-HTK03041
68Ga-HTK03149
68Ga-HTK03161
68Ga-HTK03177
68Ga-HTK03187
68Ga-HTK04033
68Ga-HTK04040
68Ga-HTK03189A
68Ga-HTK03189B
68Ga-HTK03169
68Ga-HTK04036
68Ga-HTK04037
68Ga-HTK04041
68Ga-HTK04053

图7

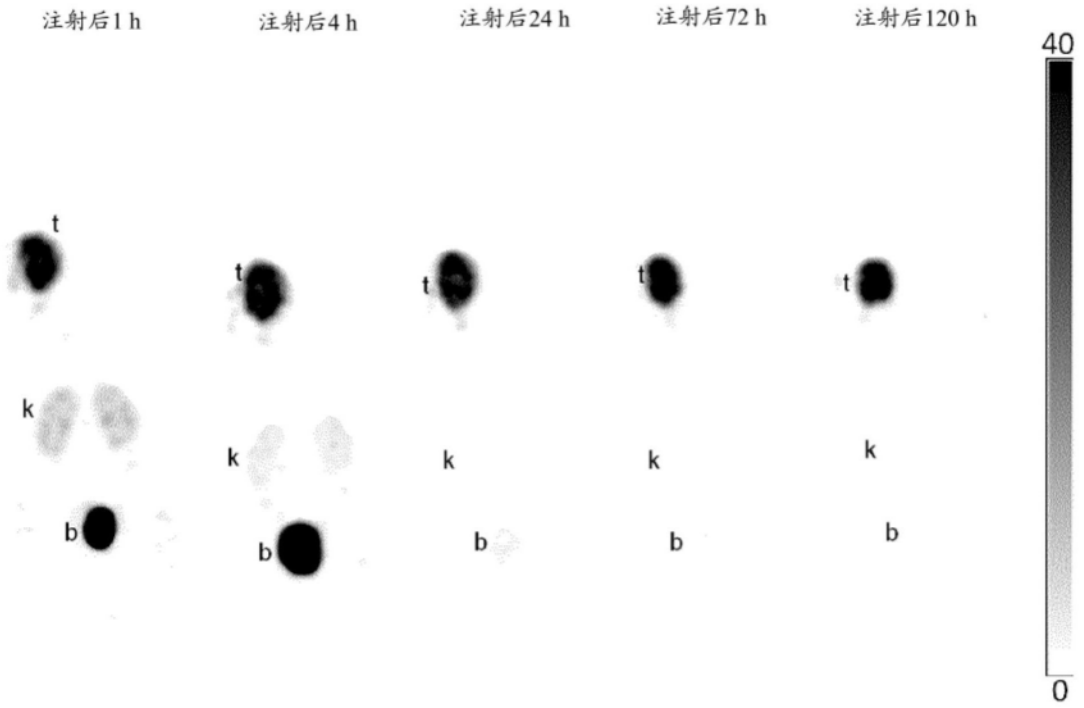

注射后1 h
注射后4 h
注射后24 h
注射后72 h
注射后120 h
40
0
t
k
b

图8

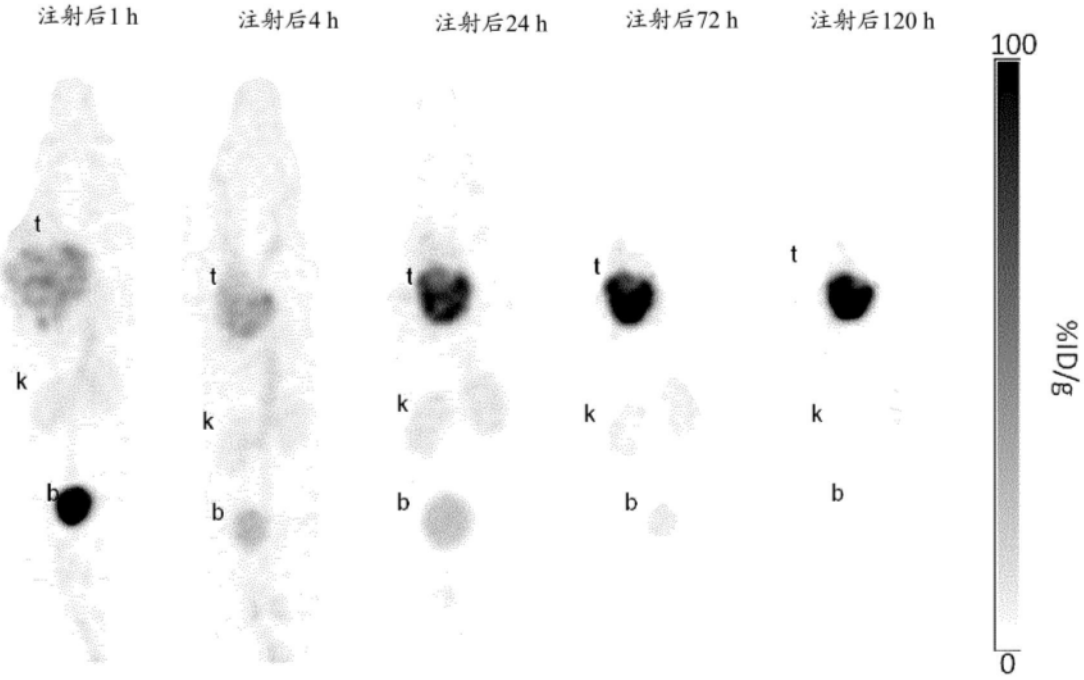

注射后1 h
注射后4 h
注射后24 h
注射后72 h
注射后120 h
100
0
%ID/g
t
k
b

图9

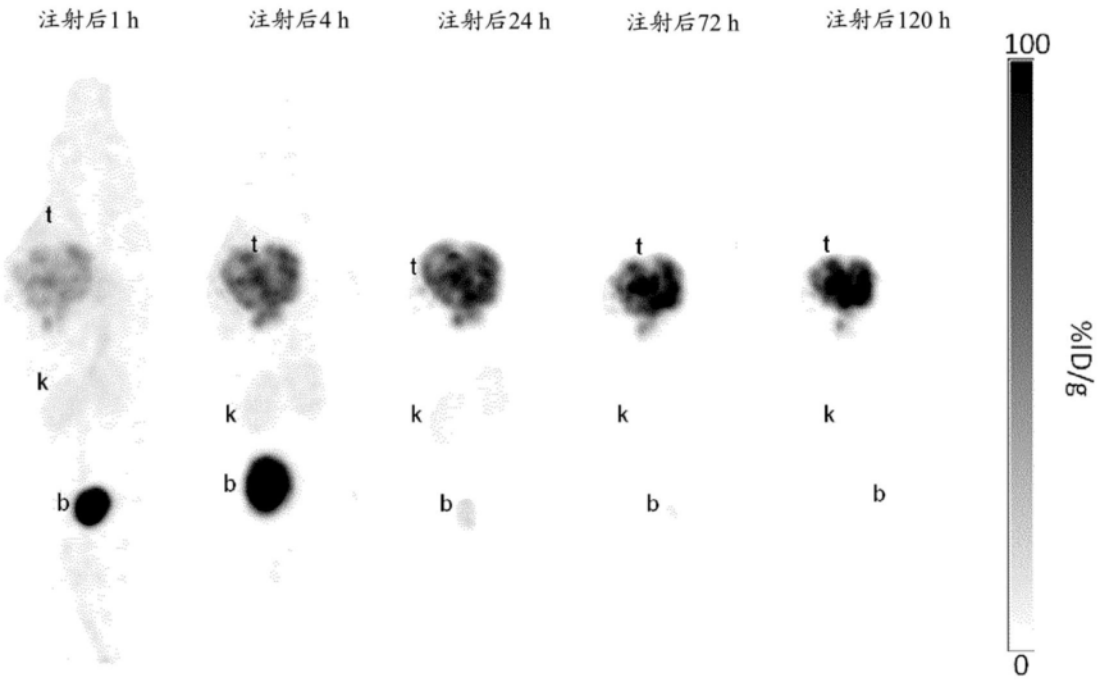

注射后1 h
注射后4 h
注射后24 h
注射后72 h
注射后120 h
100
%ID/g
0
t
k
b

图10

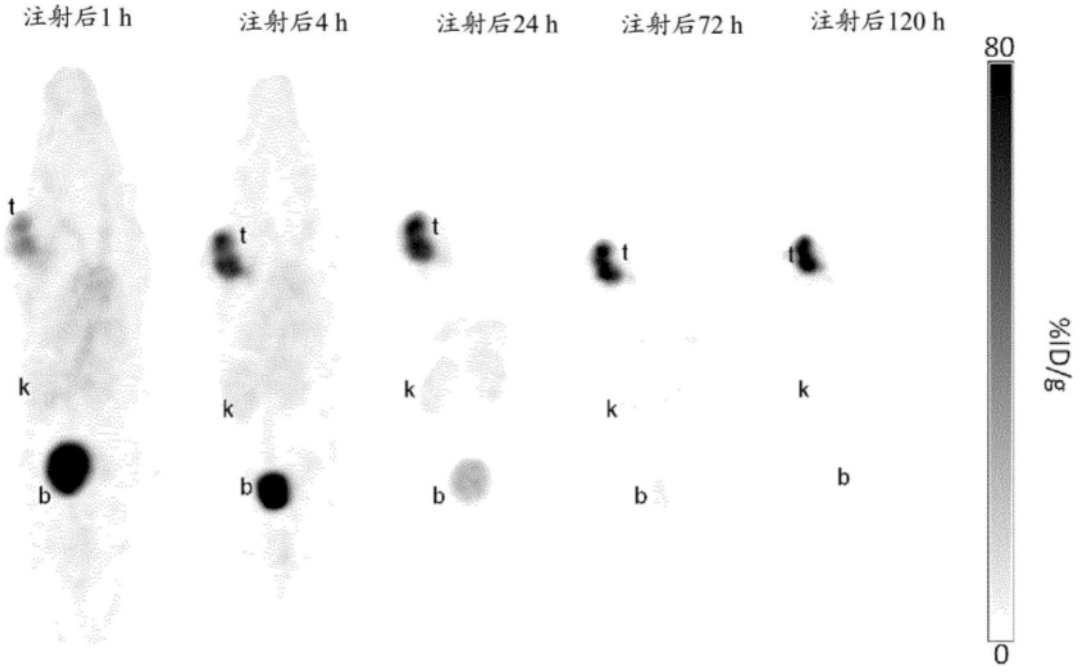

注射后1 h
注射后4 h
注射后24 h
注射后72 h
注射后120 h
80
%ID/g
0
t
k
b

图11

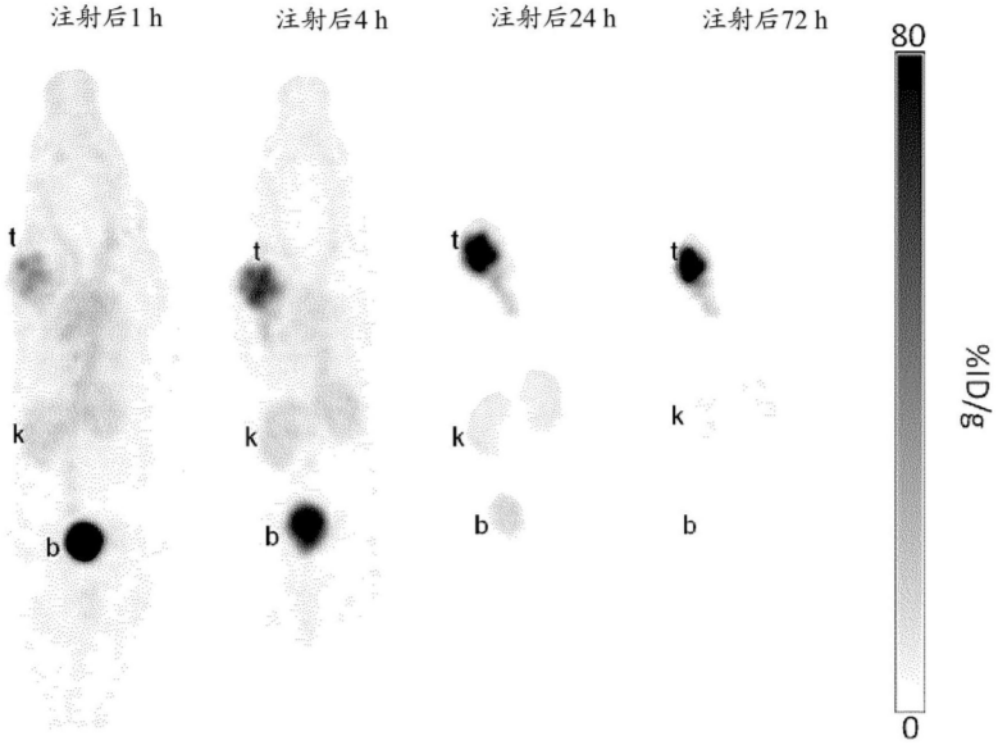

注射后1 h
注射后4 h
注射后24 h
注射后72 h
t
k
b
80
0
%ID/g

图12

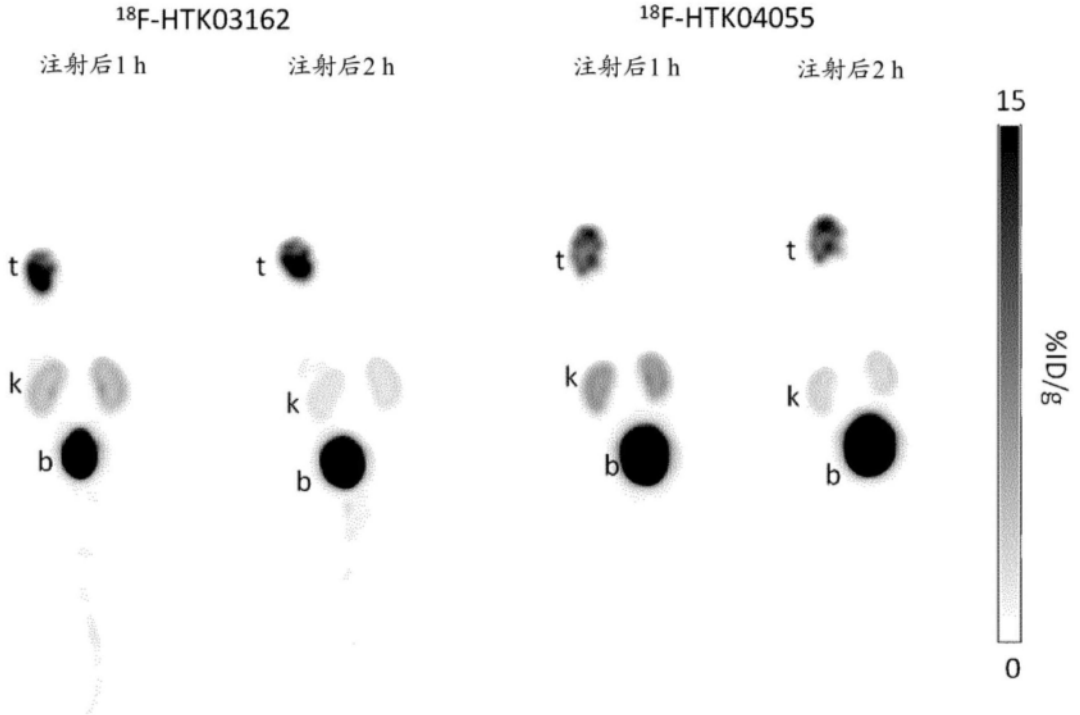

18F-HTK03162
18F-HTK04055
注射后1 h
注射后2 h
注射后1 h
注射后2 h
t
k
b
15
0
%ID/g

图13