



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117836013 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 05

(21) 申请号 202280053524.X

(22) 申请日 2022.07.08

(30) 优先权数据

2109922.1 2021.07.09 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/073544 2022.07.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/283627 EN 2023.01.12

(71) 申请人 蓝地诊断有限公司

地址 英国牛津

(72) 发明人 S·拉赫曼 R·贝玖 G·梁

A·K·哈吉 C·巴尔内斯

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 101/02 (2006.01)

A61K 103/00 (2006.01)

权利要求书13页 说明书79页 附图2页

(54) 发明名称

结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的放射性示踪剂和治疗剂

(57) 摘要

本发明涉及一种配体-SIFA缀合物,其在单个分子内包含两个单独部分:(a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体;和 (b) 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,其包含硅原子与氟原子之间的共价键。

1. 一种配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述缀合物在单个分子内包含两个单独部分:

(a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体,和

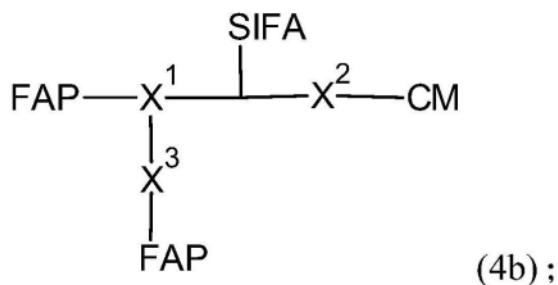
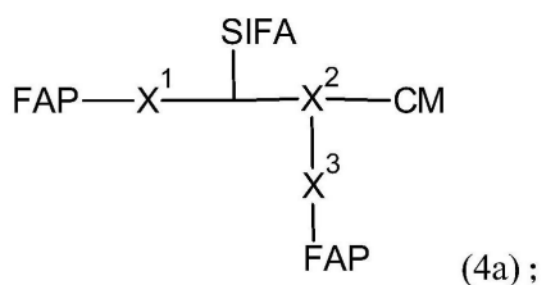
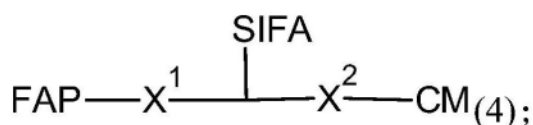
(b) 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且所述SIFA任选地用¹⁸F标记。

2. 根据权利要求1所述的缀合物,其还包含:

(c) 一个或多个螯合部分,其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子。

3. 根据权利要求1或2所述的缀合物,其中所述一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体各自独立地包含一个或多个杂环基团,所述杂环基团选自任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基和萘啶基。

4. 根据权利要求2所述的缀合物,其为式(4)、(4a)或(4b)的缀合物或其盐:



其中X¹、X²和X³表示二价连接基团,并且其中X¹、X²和X³连同它们所连接的基团一起包含一个或多个酰胺键;

FAP表示能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体;

L是任选取代的接头基团;

SIFA表示所述硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,其包含硅与氟原子之间的共价键;并且

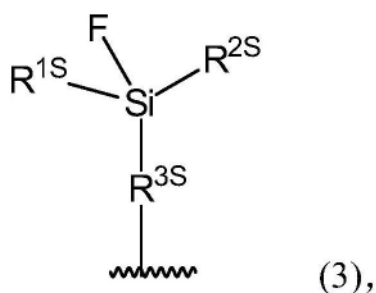
CM表示螯合部分,其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子。

5. 根据权利要求4所述的缀合物,其中X¹是包含一个或多个酰胺键的任选取代的10-20原子接头,其中所述任选的取代基选自-X³-FAP、CO₂H和CH₂OH;

X²是包含一个或多个酰胺键的任选取代的1-5原子接头,其中在式(4)或(4b)的化合物中,X²还可以是-NH-或表示键;

X³是包含一个或多个酰胺键的任选取代的10-20原子接头,其中所述任选的取代基选自CO₂H和CH₂OH。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的缀合物,其中所述硅-氟化物受体 (SIFA) 部分包括由式(3)表示的结构:

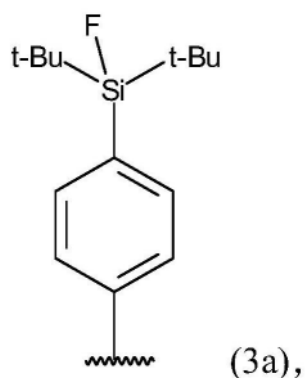


其中 R^{1S} 和 R^{2S} 独立地为直链、支链或环状 C_3 至 C_{10} 烷基；

R^{3S} 是包含一个或多个芳族和/或脂族单元和/或最多3个选自O和S的杂原子的 C_1 至 C_{20} 烃基；

并且其中所述SIFA部分经由标记为的键连接到所述缀合物的其余部分。

7. 根据权利要求6所述的缀合物, 其中所述硅-氟化物受体 (SIFA) 部分包括由式 (3a) 表示的结构:



其中t-Bu指示叔丁基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的缀合物, 其中所述螯合部分包括以下中的至少一种:

(i) 具有8至20个环原子的大环结构, 所述环原子中的2个或更多个是选自氧原子和氮原子的杂原子;

(ii) 具有8至20个主链原子的无环、开链螯合结构, 所述主链原子中的2个或更多个是选自氧原子和氮原子的杂原子; 或

(iii) 含有季碳原子的支链螯合结构。

9. 根据权利要求8所述的缀合物, 其中所述螯合部分选自双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷(CBTE2a)、环己基-1,2-二胺四乙酸(CDTA)、4-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)-甲基苯甲酸(CPTA)、 N' -[5-[乙酰基(羟基)氨基]戊基]- N -[5-[4-[5-氨基戊基-(羟基)氨基]-4-氧代丁酰基]氨基]戊基]- N -羟基丁二酰胺(DFO)、4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷(DO2A)、1,4,7,10-四环十二烷- N,N',N'',N''' -四乙酸(DOTA)、 α -(2-羧乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTAGA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷 N,N',N'',N''' 1,4,7,10-四(亚甲基)膦酸(DOTMP)、 N,N' -二吡啶氧基乙二胺- N,N' -二乙酸-5,5'-双(磷酸酯)(DPDP)、二亚乙基三胺 N,N',N'' 五(亚甲基)膦酸(DTMP)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、乙二胺- N,N' -四乙酸(EDTA)、乙二醇-0,0-双(2-氨基乙基)- N,N,N',N' -四乙酸(EGTA)、 N,N -双(羟基苄基)-乙二胺- N,N' -二乙酸(HBED)、羟乙基二

胺三乙酸 (HEDTA)、1-(对硝基苄基)-1,4,7,10-四氮杂环癸烷-4,7,10-三乙酸酯 (HP-DOA3)、6-胍基-N-甲基吡啶-3-甲酰胺 (HYNIC)、四3-羟基-N-甲基-2-吡啶酮螯合剂、4-((4-(3-(双(2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)乙基)氨基)-2-((双(2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)乙基)氨基)甲基)丙基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸) (缩写为Me-3,2-HOPO)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-琥珀酸-4,7-二乙酸 (NODASA)、1-(1-羧基-3-羧丙基)-4,7-(羧基)-1,4,7-三氮杂环壬烷 (NODAGA)、1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸 (NOTA)、4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二[6.6.2]十六烷 (TE2A)、1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸 (TETA)、三(羟基吡啶酮) (THP)、三联吡啶-双(亚甲基胺四乙酸 (TMT)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三[亚甲基(2-羧乙基)次膦酸] (TRAP)、1,4,7,10-四氮杂环十三烷-N,N',N'',N'''-四乙酸 (TRITA)、3-[[4,7-双[[2-羧乙基(羟基)磷酰基]甲基]-1,4,7-三唑烷-1-基]甲基-羟基-磷酰基]丙酸和三亚乙基四胺六乙酸 (TTHA)。

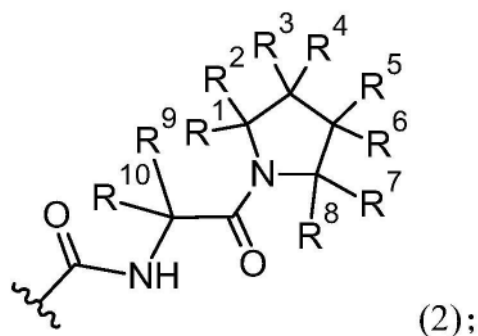
10. 根据权利要求9所述的缀合物,其中所述螯合部分是1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸 (DOTA)、 α -(2-羧乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTAGA) 或1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三[亚甲基(2-羧乙基)次膦酸] (TRAP)。

11. 根据权利要求9或权利要求10所述的缀合物,其中所述螯合部分含有选自以下的螯合阳离子: ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 和 ^{227}Th 的阳离子或包含 ^{18}F 的阳离子分子。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的缀合物,其中所述SIFA氟原子是 ^{18}F 。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的缀合物,其中所述FAP结合部分包括取代的吡咯烷环。

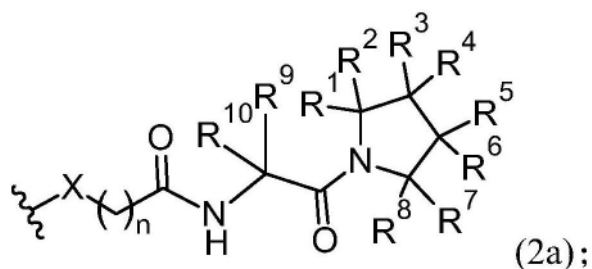
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的缀合物,其中所述FAP结合部分包括式(2)的部分:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、OH、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 CO_2H 、CN、卤代、 C_{1-6} 烷基和-O- C_{1-6} 烷基;并且

R^9 和 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基。

15. 根据权利要求13所述的缀合物,其包含式(2a)的部分:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、OH、 $B(OH)_2$ 、 CO_2H 、CN、卤代、 C_{1-6} 烷基和-O- C_{1-6} 烷基;

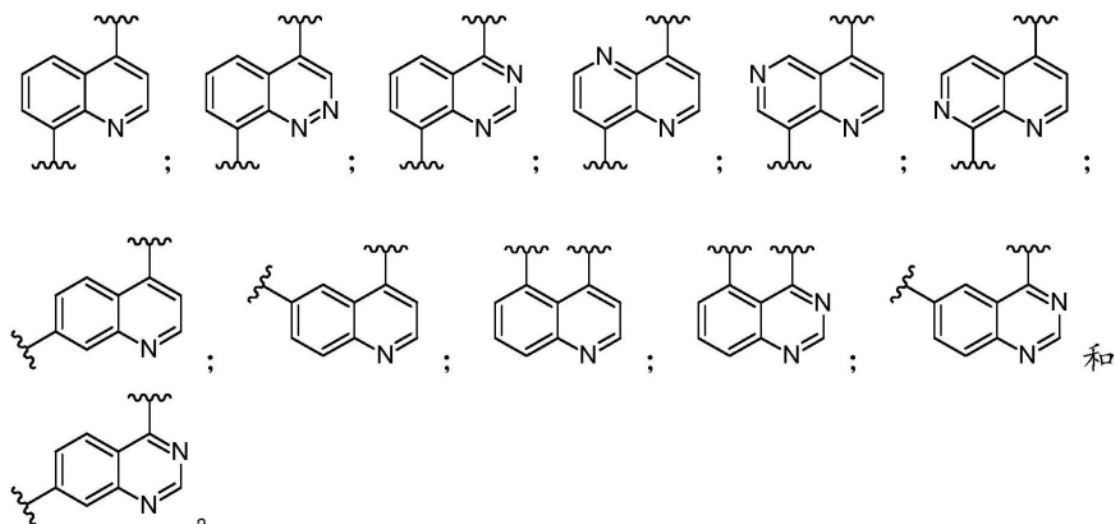
R^9 和 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基;

n是0至3;并且

X是含N的5至10元单环或二环杂环,其任选地还包含1、2或3个选自O、N和S的杂原子并且任选地被1至3个选自 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-S- C_{1-6} 烷基和-NR²⁰R²¹的取代基取代,其中R²⁰和R²¹独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

16. 根据权利要求15所述的缀合物,其中n是0。

17. 根据权利要求15或16所述的缀合物,其中X选自:



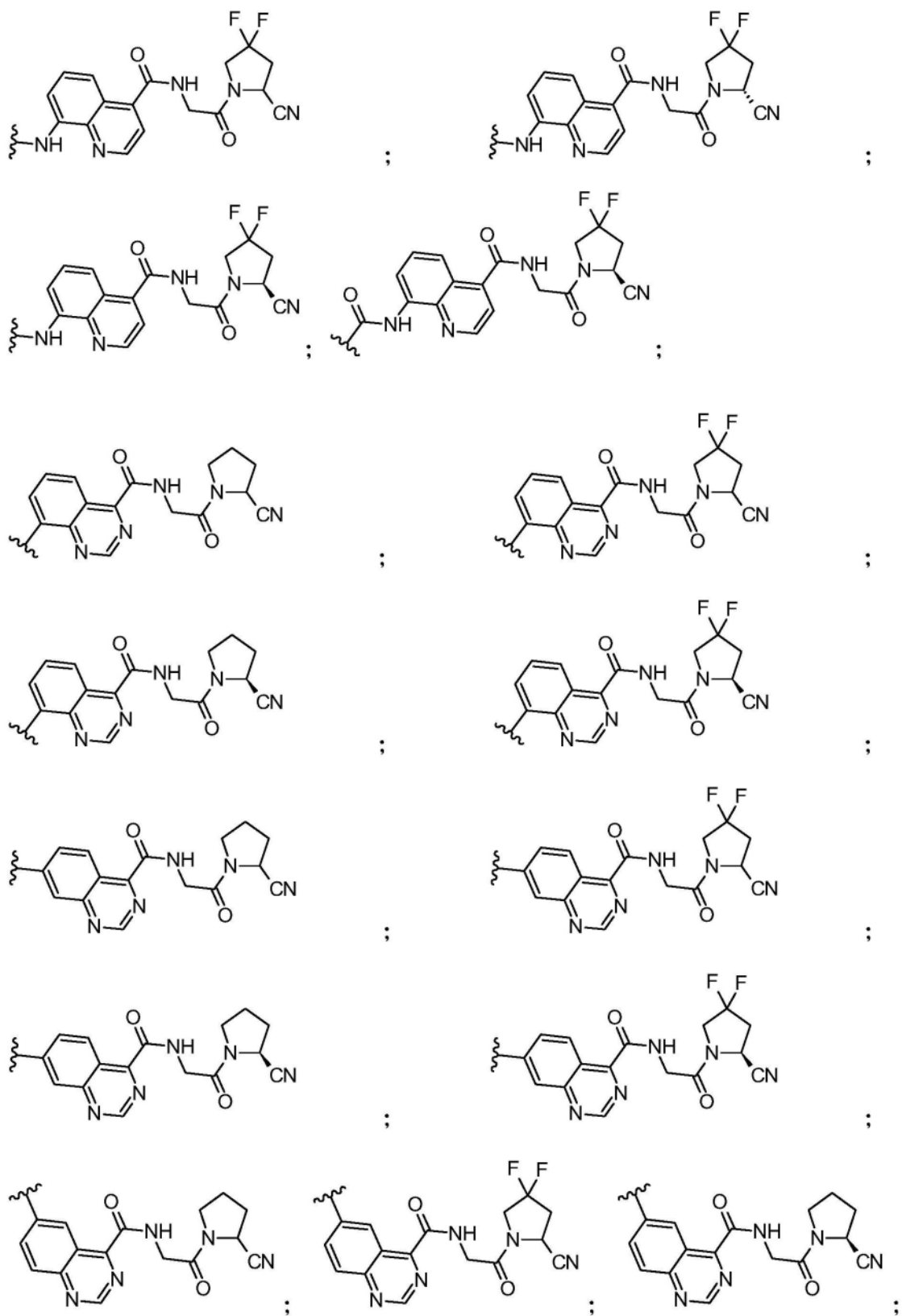
18. 根据权利要求14至17中任一项所述的缀合物,其中:

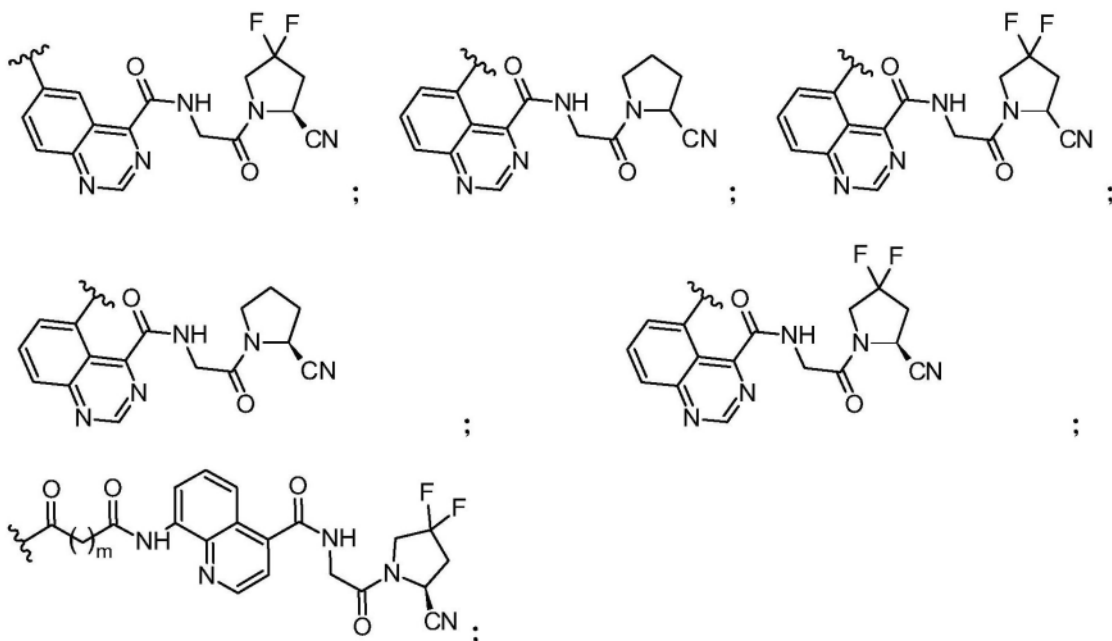
R^3 和 R^4 是F;

R^7 是CN;并且

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是H。

19. 根据权利要求1至12中任一项所述的缀合物,其中所述FAP结合部分包括选自由以下组成的组的部分:

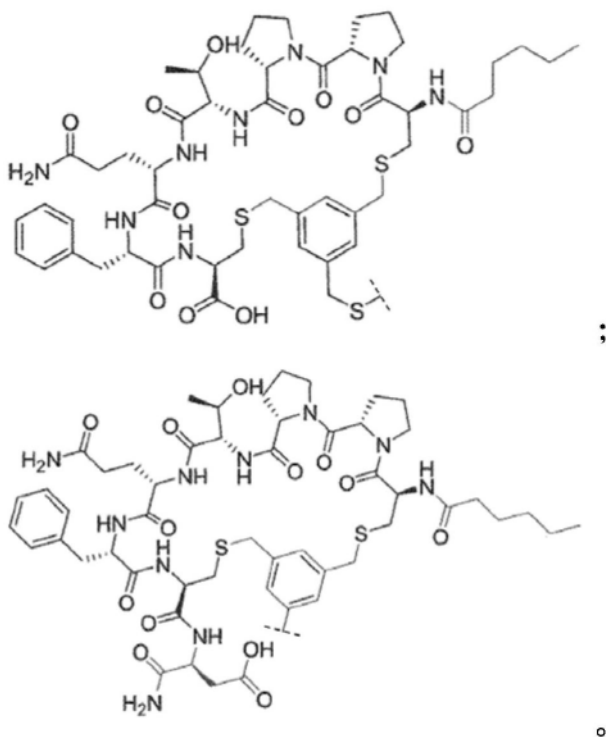




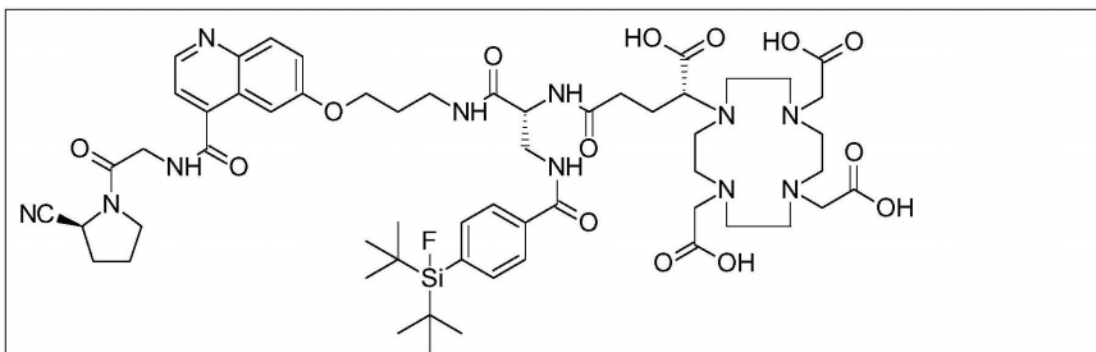
其中m是0至10。

20. 根据权利要求1至12中任一项所述的缀合物, 其中所述FAP结合部分包括环肽。

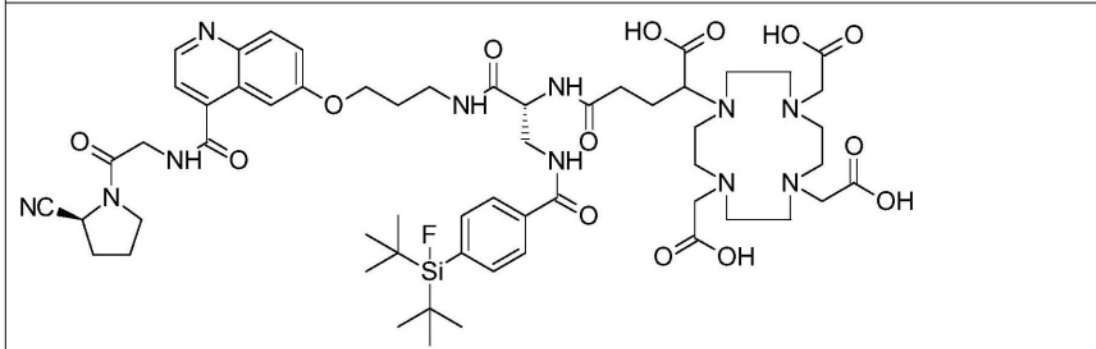
21. 根据权利要求1至12中任一项所述的缀合物, 其中所述FAP结合部分包括选自由以下组成的组的部分:



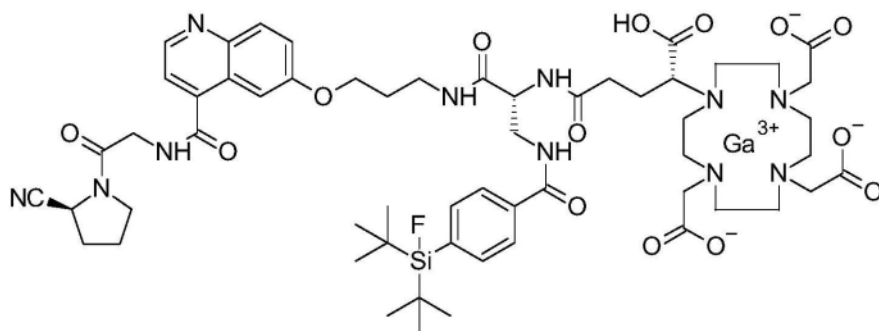
22. 根据权利要求1所述的缀合物, 其选自由以下组成的组:



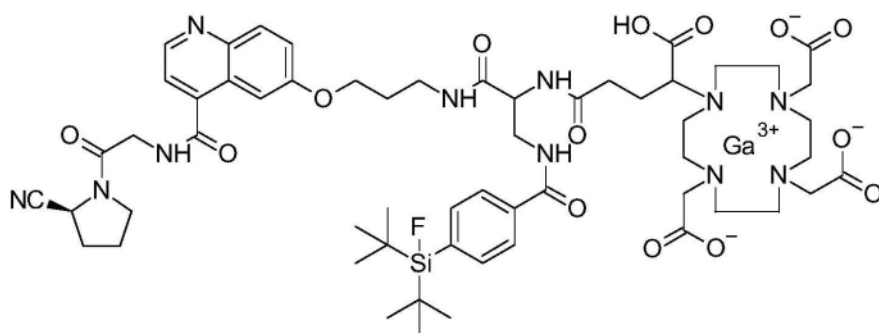
实施例 1



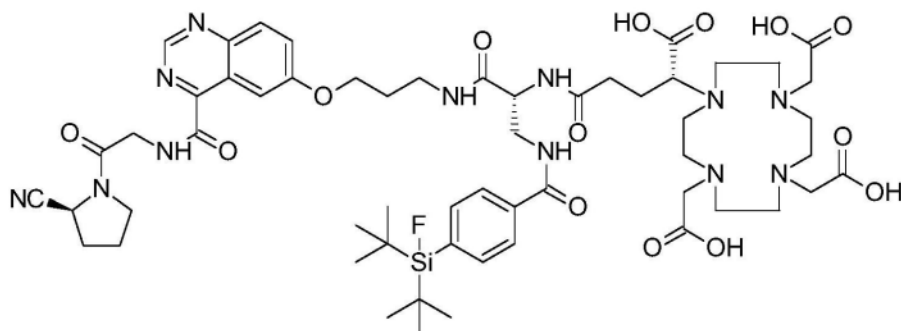
实施例 1a



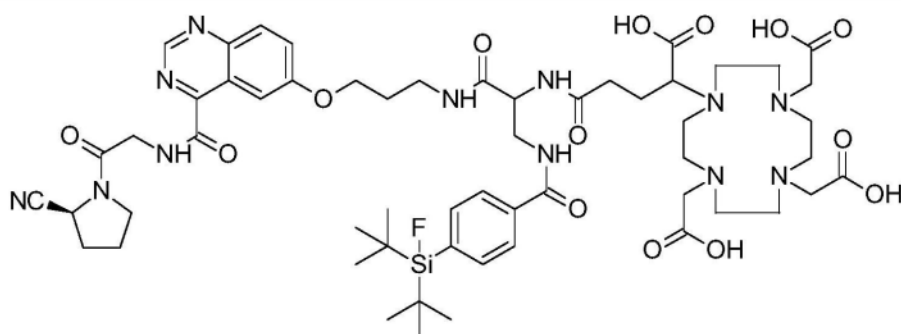
实施例 2



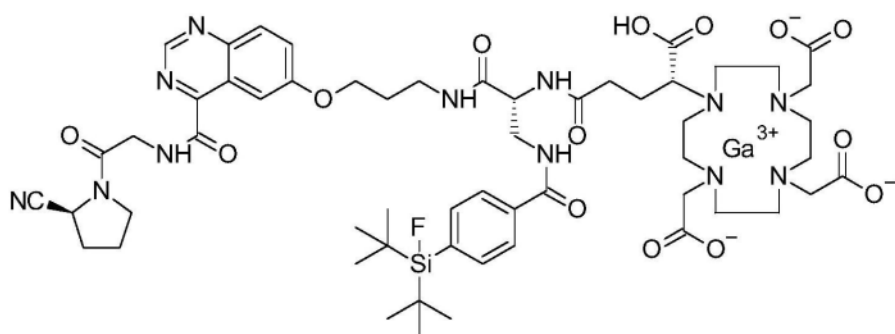
实施例 2a



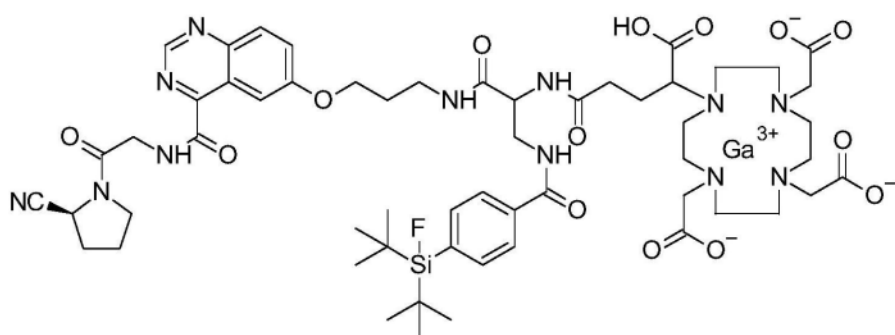
实施例 3



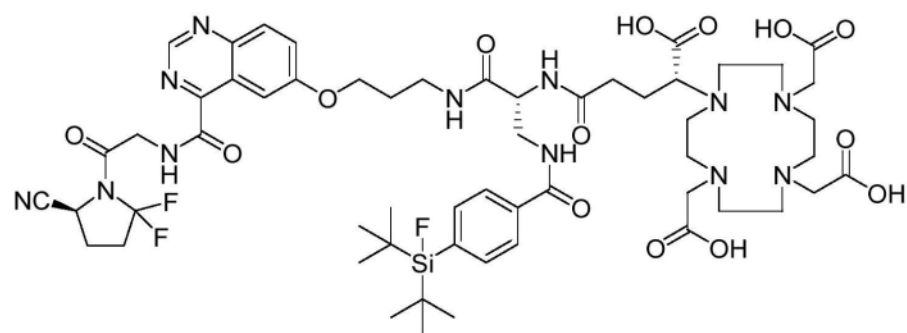
实施例 3a



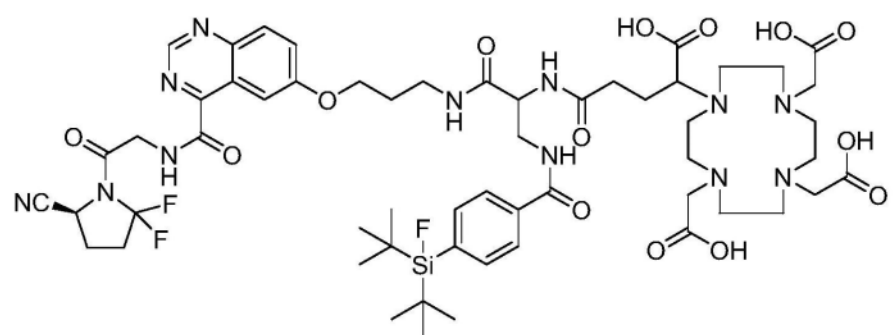
实施例 4



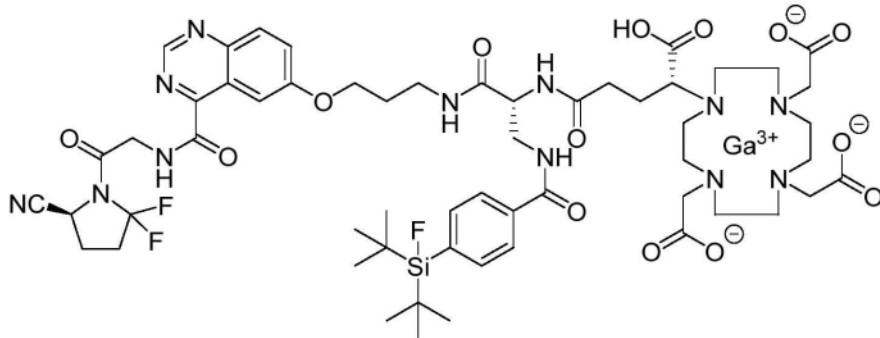
实施例 4a



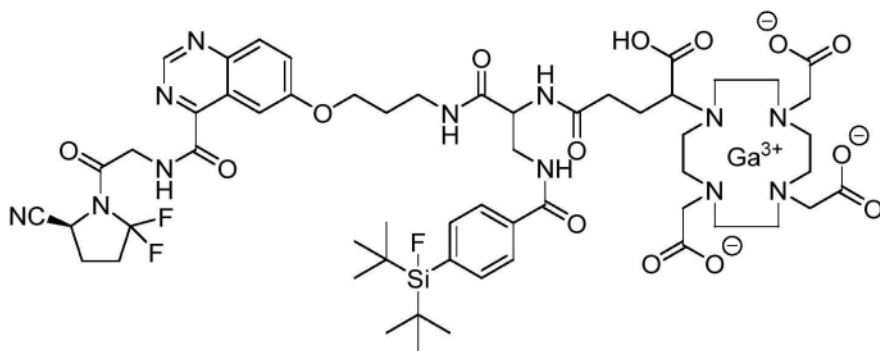
实施例 9



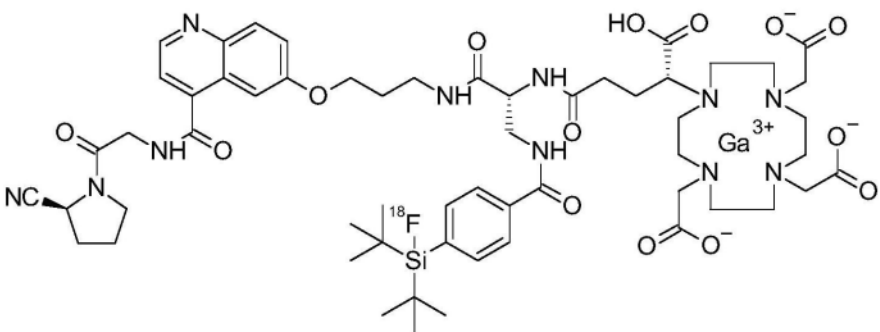
实施例 9a



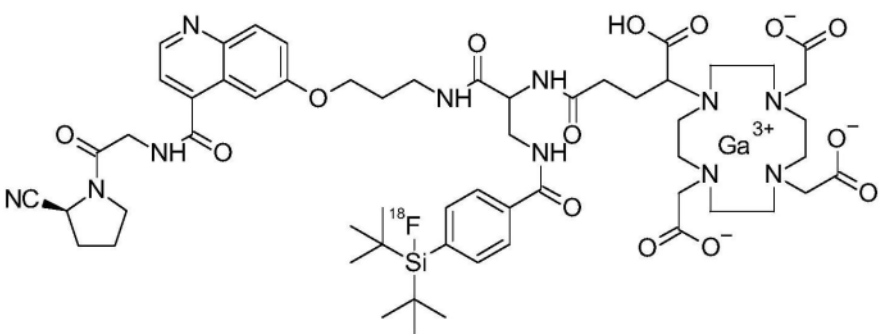
实施例 10



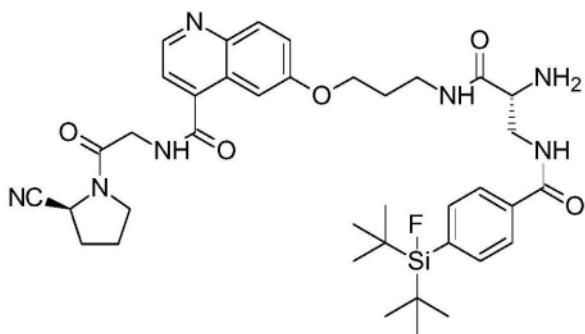
实施例 10a



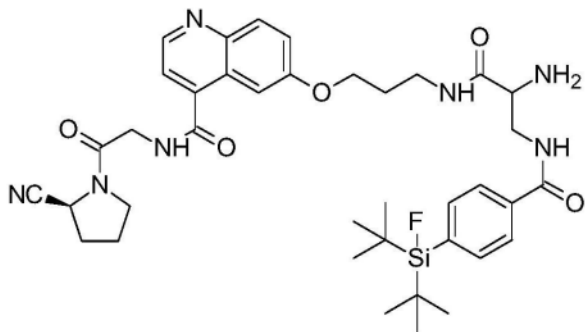
实施例 11



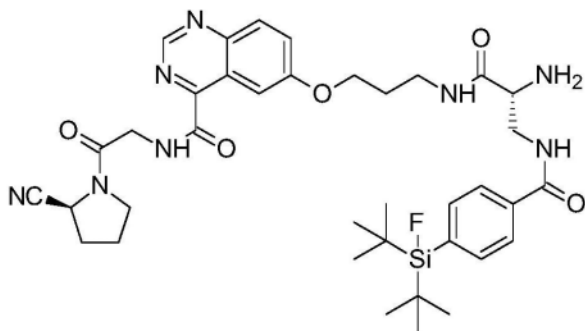
实施例 11a



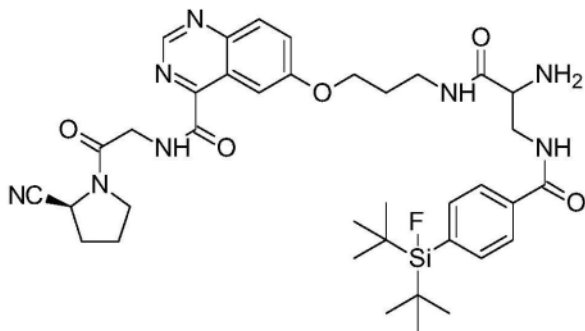
实施例 12



实施例 12a



实施例 13



实施例 13a

23. 一种药物组合物或诊断组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至22中任一项所述的缀合物或化合物,或者由一种或多种根据权利要求1至22中任一项所述的缀合物或化合物组成。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的缀合物、化合物或组合物,其用于医药中。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的缀合物、化合物或组合物,其用作癌症诊断剂或成像剂。

26. 一种对癌症进行成像和/或诊断的方法,其包括向有需要的患者施用根据权利要求1至25中任一项所述的缀合物、化合物或组合物。

27. 根据权利要求1至24中任一项所述的缀合物、化合物或组合物,其用于治疗癌症。

28. 根据权利要求1至25中任一项所述的缀合物、化合物或组合物,其用于诊断或治疗癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。

29. 根据权利要求28所述的供使用的缀合物、化合物或组合物,其中所述癌症选自由以下组成的组:乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食管癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、肿瘤性骨软化症、肉瘤、CUP(原发部位不明癌)、胸腺癌、硬纤维瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的放射性示踪剂和治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗和/或诊断有用的化合物,特别是可用于与升高的FAP表达相关的各种治疗和/或诊断领域(包括各种癌症的治疗和/或诊断)的化合物。合适地,本发明涉及配体-SIFA缀合物(即化合物),其在单个分子内包含:(a)一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;和(b)硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键,并且其可通过 ^{18}F 对 ^{19}F 的同位素交换用 ^{18}F 标记或其用 ^{18}F 标记。

背景技术

[0002] 成纤维细胞活化蛋白(FAP)

[0003] 成纤维细胞活化蛋白(FAP)以其在肿瘤基质中的提高的表达而闻名。这种非典型丝氨酸蛋白酶同时具有二肽基肽酶活性和内肽酶活性,在后脯氨酸键处切割底物。FAP表达在非患病成年器官中难以检测到,但在组织重塑(tissue remodelling)部位(其包括肝纤维化、肺纤维化、动脉粥样硬化、关节炎、肿瘤和胚胎组织)中大幅上调。FAP被认为参与在发育、组织修复和上皮癌发生期间控制成纤维细胞生长或上皮-间充质相互作用。在超过90%的所有人类癌症的活化基质成纤维细胞上观察到FAP表达。基质成纤维细胞在癌的发展、生长和转移中起重要作用。FAP由于其受限的表达模式和双重酶促活性而正在成为独特的治疗靶标,并且目前正在测试主要在癌症治疗中的进行FAP靶向的几种方法(Rui L.等, Cancer Biology&Therapy, 2012, 13:3, 123-129)。

[0004] ^{18}F 标记

[0005] ^{18}F 标记是众所周知的放射性标记技术,并且已被用于例如靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)的缀合物中的正电子发射断层扫描(PET)成像。用于引入 ^{18}F 标记物的一种有吸引力的方法是使用硅氟化物受体(SIFA)。硅氟化物受体描述于例如Lindner等Bioconjugate Chemistry 25, 738-749 (2014)中。为了保持硅-氟化物键,硅氟化物受体的使用造成了在硅原子周围的空间上需要的基团的必要性。这进而使得硅氟化物受体高度疏水。就与PSMA的结合来说,由硅氟化物受体提供的疏水部分可被开发用于建立放射性诊断或放射性治疗化合物与PSMA的疏水口袋的相互作用的目的,所述疏水口袋如Zhang等, Journal of the American Chemical Society 132, 12711-12716 (2010)所述。然而,在结合之前,引入到分子中的较高度度的亲脂性就开发具有适合的体内生物分布(即在非靶组织中低的非特异性结合)的放射性药物来说引起了严重的问题。

[0006] W02019/020831和W02020/157184公开了配体-SIFA-螯合剂缀合物。W02019/083990、W02019/154886、W02018/111989、W02021/005131和W02021/005125公开了包含FAP配体的化合物。

[0007] 需要能鉴别与人组织中升高的FAP表达相关的疾病的存在或成像剂。此类疾病可包括癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。

[0008] 本发明寻求提供靶向FAP的放射性诊断剂和/或放射性治疗剂,其含有包含硅-氟的部分并且其特征在于有利的体内性质。

[0009] 此外,本发明寻求为与升高的FAP表达相关的医学适应症提供改善的放射性治疗剂和/或放射性诊断剂。

[0010] 此外,本发明寻求提供靶向FAP和靶向PSMA的组合放射性诊断剂和/或放射性治疗剂,其含有包含硅-氟的部分并且其特征在于有利的体内性质。

[0011] 此外,本发明寻求为与升高的FAP表达和升高的前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 表达相关的医学适应症提供改善的放射性治疗剂和/或放射性诊断剂。

发明内容

[0012] 根据本发明的第一方面,提供在单个分子内包含以下两个单独部分的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物:

[0013] (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体;和

[0014] (b) 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且所述SIFA任选地用 ^{18}F 标记;

[0015] 所述缀合物在本文中一起被称为“本发明的缀合物”或“本发明的一些实施方案的缀合物”,并且所述缀合物还可任选地包含另外的部分。

[0016] 合适地,本发明的缀合物包含单个化学实体,其在单个分子内包含 (a) 所述一个或多个FAP配体和 (b) 所述SIFA部分。

[0017] 合适地,本发明的缀合物中的SIFA部分可任选地用 ^{18}F 标记物进行放射性标记。可通过本领域技术人员熟知的技术,例如如PCT/EP2020/052268中所公开的技术,通过SIFA部分的同位素 ^{19}F - ^{18}F 交换将 ^{18}F 放射性标记物引入SIFA部分中。优选地,本发明的缀合物包含用 ^{18}F 放射性标记的SIFA部分。合适地,在SIFA部分中包含 ^{18}F 放射性标记物允许本发明的缀合物用作例如在PET成像中的放射性诊断示踪剂。

[0018] 术语“药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物”包括如本文所述的盐和溶剂化物。

[0019] 在一些实施方案中,本发明的缀合物还可以包含 (c) 一个或多个螯合部分 (CM)。当存在时,所述一个或多个螯合部分 (CM) 可任选地含有螯合的非放射性阳离子或放射性阳离子。本发明的优选缀合物还包含所述 (c) 一个或多个含有如本文所鉴别的螯合的非放射性阳离子或放射性阳离子的螯合部分 (CM)。

[0020] 在一些实施方案中,本发明的缀合物还可包含 (d) 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的配体。

[0021] 合适地,当存在时,部分 (a) 和 (b) 以及 (c) 和 (d) 各自表示本发明的缀合物的单个分子内的单独部分。

[0022] 因此,本发明的缀合物包括配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述配体-SIFA缀合物在单个分子内包含两个单独部分 (a) 和 (b),其中: (a) 是一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体;并且 (b) 是硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,其包含硅与氟原子之间的共价键,并且其任选地用 ^{18}F 标记;并且其中所述配体-SIFA缀合物任选地在所述单个分子内包含:

[0023] (c) 一个或多个螯合部分 (CM),其任选地含有螯合的非放射性阳离子或放射性阳离子;或

[0024] (d) 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的配体;或,

[0025] (e) (c)所述一个或多个螯合部分(CM)和(d)所述一个或多个PSMA配体两者的组合。

[0026] 因此,本发明的缀合物包括:

[0027] 在单个分子内包含以下两个单独部分的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物:

[0028] (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;和

[0029] (b) 硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用¹⁸F标记。

[0030] 在单个分子内包含以下三个单独部分的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物:

[0031] (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;

[0032] (b) 硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用¹⁸F标记;和

[0033] (c) 一个或多个螯合部分(CM),其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子。

[0034] 在单个分子内包含以下三个单独部分的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物:

[0035] (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;

[0036] (b) 硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用¹⁸F标记;和

[0037] (d) 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体。

[0038] 在单个分子内包含四个单独部分的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物:

[0039] (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;

[0040] (b) 硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用¹⁸F标记;

[0041] (c) 一个或多个螯合部分(CM),其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子;和

[0042] (d) 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体。

[0043] 合适地,在单个分子内包含三个或更多个选自如本文所鉴别的FAP、SIFA和PSMA; FAP、SIFA和CM;以及FAP、SIFA、PSMA和CM的单独部分的本发明的缀合物可各自独立地由在单个分子内包含两个选自如本文所鉴别的FAP和SIFA的单独部分的本发明的缀合物制备。因此,在单个分子内包含两个选自如本文所鉴别的FAP和SIFA的单独部分的本发明的缀合物可被认为是用于合成在单个分子内包含三个或更多个选自如本文所鉴别的FAP、SIFA和PSMA; FAP、SIFA和CM;以及FAP、SIFA、PSMA和CM的单独部分的本发明的缀合物的中间体。

[0044] 合适地,当本发明的缀合物包含超过一个FAP配体时,每个FAP配体可相同或不同。

[0045] 合适地,在本发明的缀合物中,所述FAP配体各自独立地包含一个或多个4至12元杂环基团,所述杂环基团含有至少一个氮原子和任选地一个或多个选自氮、氧或硫的另外的杂原子。合适地,如本文所鉴别的所述4至12元杂环基团中的每一个表示在特征上可以是全部芳族、部分芳族或非芳族的环系。因此,每个FAP配体可包含的术语“4至12元杂环基团”包括诸如以下的基团:任选取代的氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑基、吡

唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、四唑基、吡啶基、噁二唑基、噻二唑基、噁三唑基、噻三唑基、哒嗪基、吡嗪基、吗啉基、嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、十氢异喹啉基、喹啉基(quinoliziny)、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基、茶啉基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基和蝶啶基。

[0046] 合适地,每个FAP配体可包含的本文所鉴别的所述4至12元杂环基团可任选地被一个或多个任选的取代基取代。优选的任选的一个或多个取代基包括卤代、氰基、OH、B(OH)₂、CO₂H、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、S-C₁₋₆烷基和任选取代的氨基。高度优选的一个或多个任选的取代基选自卤代,尤其是氟和氰基。

[0047] 合适地,在本发明的缀合物中,每个FAP配体独立地包含一个或多个如本文所鉴别的4至12元杂环基团,所述杂环基团仅含有一个或多个作为杂原子的氮原子。

[0048] 合适地,在本发明的缀合物中,每个FAP配体独立地包含一个或多个如本文所鉴别的4至12元杂环基团,所述基团含有至少一个氮原子和任选地一个或多个另外的氮原子。

[0049] 合适地,在本发明的缀合物中,每个FAP配体独立地包含一个或多个5至10元杂环基团,所述基团含有至少一个氮原子和任选地一个或多个另外的氮原子。

[0050] 合适地,在本发明的缀合物中,每个FAP配体独立地包含一个或多个如本文所鉴别的5元或10元杂环基团,所述基团含有至少一个氮原子和任选地一个或多个另外的氮原子。

[0051] 优选地,所述一个或多个含有至少一个氮原子和任选地一个或多个另外的氮原子的5至10元杂环基团仅包含氮作为杂原子。

[0052] 合适地,本发明的缀合物中的每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、十氢异喹啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基、茶啉基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基和蝶啶基。

[0053] 合适地,本发明的缀合物中的每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、四唑基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、十氢异喹啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基、茶啉基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基和蝶啶基。

[0054] 合适地,本发明的缀合物中的每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、十氢异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基和茶啉基。

[0055] 优选地,本发明的缀合物中的每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基和茶啉基,尤其是任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基。

[0056] 本发明的缀合物中的硅-氟化物受体(SIFA)部分通常包含基本上C₄至C₂₀的烃基,所述烃基被一个或多个硅氟化物官能团取代,所述硅氟化物官能团包含与一个或多个氟原

子共价结合的硅原子。本文鉴别了示例性SIFA部分。

[0057] 合适地,如本文所鉴别的所述SIFA部分的基本上 C_4 至 C_{20} 的烃基包含基本上 C_6 至 C_{10} 的烃基的基团,优选包含芳基的基本上 C_6 至 C_{10} 的烃基的基团,更优选包含苯环的基本上 C_6 至 C_{10} 的烃基的基团。

[0058] 合适地,如本文所定义的SIFA部分的基本上 C_4 至 C_{20} 、尤其是 C_6 至 C_{10} 的烃基部分的一个或多个硅氟化物官能团取代基中的每一个包含硅原子,所述硅原子与一个或多个氟原子共价结合并且与一个或多个基本上 C_3 至 C_{10} 的烃基基团共价结合。合适地,一个或多个硅氟化物官能团取代基包含硅原子,所述硅原子与单个氟原子共价结合并且与两个基本上 C_3 至 C_{10} 的烃基基团共价结合。合适地,一个或多个硅氟化物官能团取代基包含与单个氟原子共价结合并且与两个 C_3 至 C_{10} 烷基共价结合的硅原子,所述 C_3 至 C_{10} 烷基可相同或不同。

[0059] 本发明的缀合物中优选的SIFA部分包含被一个或多个本文所鉴别的硅氟化物官能团取代的苯基,尤其是当所述苯基被本文所鉴别的硅氟化物官能团对位取代时。本发明的缀合物中高度优选的SIFA部分包含被硅氟化物官能团对位取代的苯基,所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个 C_3 至 C_{10} 烷基共价结合的硅原子,所述 C_3 至 C_{10} 烷基可相同或不同。

[0060] 在一些实施方案中,本发明的缀合物可包含(c)一个或多个任选的螯合部分(CM)。合适地,当本发明的缀合物包含超过一个螯合部分(CM)时,每个CM可相同或不同。

[0061] 本文鉴别了可存在于本发明的缀合物中的示例性螯合部分。优选地,当本发明的缀合物包含一个或多个所述任选的螯合部分(CM)时,所述一个或多个螯合部分中的每一个独立地选自TRAP、DOTA和DOTAGA,尤其是DOTA和DOTAGA。

[0062] 合适地,一个或多个任选的螯合部分(CM)可各自独立地包含放射性阳离子或非放射性阳离子,优选如本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性金属阳离子。优选地,当一个或多个螯合部分包含放射性或非放射性阳离子时,阳离子选自Ga、Cu、Lu、Y和Ac阳离子,尤其是 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 和 ^{225}Ac 阳离子。在一些优选的实施方案中,放射性或非放射性阳离子是镓、铜、镱、钆、铜、镧或铈的阳离子。在一些优选的实施方案中,放射性或非放射性阳离子是 ^{111}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 或 ^{68}Ga 。在一些实施方案中,一个或多个任选的螯合部分(CM)可包含与放射性元素键合的阳离子。在一些实施方案中,一个或多个任选的螯合部分(CM)可包含与 ^{18}F 键合的阳离子。在一些实施方案中,一个或多个任选的螯合部分(CM)可包含 Al^{18}F_3 或 Sc^{18}F_3 。合适地,一个或更多个螯合部分(CM)可用放射性阳离子(诸如 ^{68}Ga 或 ^{64}Cu)标记,以在诊断中用作放射性示踪剂。或者,一个或多个螯合部分可用治疗性同位素(诸如 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 或 ^{225}Ac)标记。

[0063] 对于本发明的一些实施方案,缀合物包含 ^{18}F ,并且对于本发明的一些实施方案,缀合物包含一种或多种其他放射性同位素(例如与螯合部分缔合)。在本发明的一些实施方案中,缀合物包含 ^{18}F 和一种或多种其他放射性同位素两者。

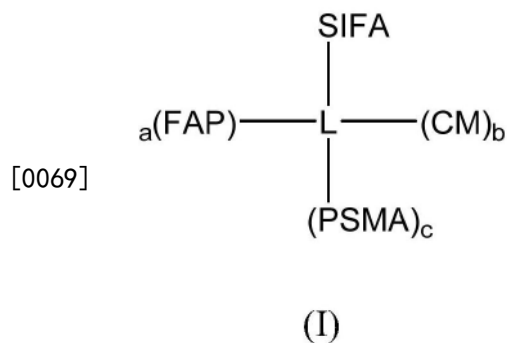
[0064] 因此,包含用 ^{18}F 放射性标记的SIFA部分和一个或多个包含适当放射性阳离子的螯合部分(CM)的本发明的缀合物允许本发明的缀合物用作“配对(paired)”示踪剂以桥接诊断和治疗放射性药物应用。

[0065] 在一些实施方案中,本发明的缀合物包含(d)一个或多个任选的PSMA配体。合适地,当本发明的缀合物包含超过一个PSMA配体时,每个PSMA配体可相同或不同。

[0066] 可任选地存在于本发明的缀合物中的示例性PSMA配体在本文中被鉴别和/或在W02019/020831、W02020/157177和W02020/157184中公开。

[0067] 合适地,当存在时,一个或多个任选的PSMA配体(d)各自独立地选自由如本文所鉴别的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5表示的结构。

[0068] 合适地,本发明的缀合物可由式I的缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物表示



[0070] 其中:

[0071] (i) 每个FAP独立地表示能够结合至如本文所鉴别的成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;

[0072] (ii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

[0073] (iii) SIFA表示硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记,如本文所鉴别的;

[0074] (iv) 每个CM独立地表示螯合部分,其任选地含有如本文所鉴别的螯合的非放射性阳离子或放射性阳离子;

[0075] (v) 每个PSMA独立地表示能够结合至前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体,如本文所鉴别的;

[0076] a是1至3的整数;b是0至2的整数;并且c是0至2的整数。

[0077] 合适地,式(I)化合物中的每个FAP配体可相同或不同,优选地,每个FAP配体是相同的。

[0078] 合适地,当存在时,式(I)化合物中的每个CM可相同或不同,优选每个CM是相同的。

[0079] 合适地,当存在时,式(I)的化合物中的每个PSMA配体可相同或不同,优选地每种PSMA配体是相同的。

[0080] 合适地,L,即式(I)和下文所鉴别的式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)的缀合物中的任选取代的接头基团,表示多价有机接头基团,其能够与以下形成单独的共价键:(a)所述一个或多个FAP配体中的每一个,(b)所述硅-氟化物受体(SIFA),(c)所述一个或多个任选的螯合部分(CM)中的每一个(当存在时),以及(d)所述一个或多个任选的PSMA配体(d)中的每一个(当存在时)。合适地,所述一个或多个FAP配体、所述SIFA、所述一个或多个任选的CM(当存在时)和所述一个或多个任选的PSMA配体(当存在时)中的每一个各自独立地与L共价键合。

[0081] 合适地,所述一个或多个FAP配体、所述SIFA、所述一个或多个任选的CM(当存在时)和所述一个或多个任选的PSMA配体(当存在时)中的每一个可各自独立地共价键合至接

头基团L的共同原子(即在相同位置)。合适地,所述一个或多个FAP配体、所述SIFA、所述一个或多个任选的CM(当存在时)和所述一个或多个任选的PSMA配体(当存在时)中的每一个可各自独立地共价键合在接头基团L的一个或多个不同原子(即一个或多个不同位置)处。优选地,所述一个或多个FAP配体、所述SIFA、所述一个或多个任选的CM(当存在时)和所述一个或多个任选的PSMA配体(当存在时)中的每一个各自独立地共价键合在接头基团L的一个或多个不同位置处。

[0082] 合适地,式(I)和下文所鉴别的式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)的缀合物中的L表示任选取代的多价连接基团,其包括选自以下的结构:低聚酰胺、低聚醚、低聚硫醚、低聚酯、低聚硫酯、低聚脲、低聚(醚-酰胺)、低聚(硫醚-酰胺)、低聚(硫酯-酰胺)、低聚(脲-酰胺)、低聚(硫醚-酯)、低聚(硫醚-硫酯)、低聚(硫醚脲)、低聚(酯-硫酯)、低聚(酯-脲)、低聚(硫酯-脲)。

[0083] 优选地,式(I)和下文所鉴别的式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)的缀合物中的L表示具有选自低聚酰胺和低聚(酯-酰胺)的结构任选取代的多价连接基团。

[0084] 合适地,多价连接基团的任选取代基可选自-OH、-OCH₃、-COOH、-COOCH₃、-NH₂和-NHC(NH)NH₂。

[0085] 如在低聚酰胺、低聚醚、低聚硫醚、低聚酯、低聚硫酯、低聚脲、低聚(醚-酰胺)、低聚(硫醚-酰胺)、低聚(酯-酰胺)、低聚(硫酯-酰胺)、低聚(脲-酰胺)、低聚(醚-硫醚)、低聚(醚-酯)、低聚(醚-硫酯)、低聚(醚-脲)、低聚(硫醚-酯)、低聚(硫醚-硫酯)、低聚(硫醚-脲)、低聚(酯-硫酯)、低聚(酯-脲)和低聚(硫酯-脲)中使用的术语“低聚”,优选被理解是指这样的基团,在所述基团中,2至20个、更优选2至10个亚基通过相同术语中所指定的键型连接。如具有本领域技术的读着将理解的,在括号中指示两种不同类型的键的情况下,两种类型的键均包含在相关基团中(例如在“低聚(酯-酰胺)”中,包含酯键和酰胺键)。

[0086] 优选接头基团具有选自任选取代的低聚酰胺和低聚(酯-酰胺)的结构,并且在主链内包含总共1至5个、更优选总共1至3个、最优选总共1或2个酰胺键和/或酯键,优选酰胺键。

[0087] 因此,术语低聚酰胺包括具有被选自NHC(=O)或CONH的基团中断的CH₂或CHR基团的链的部分。每次出现的R部分为选自例如-OH、-OCH₃、-COOH、-COOCH₃、-NH₂和-NHC(NH)NH₂的任选取代基。

[0088] 适当地,所述(a)一个或多个FAP配体、所述(b)SIFA、所述(c)一个或多个任选的CM(当存在时)和所述(d)一个或多个任选的PSMA(当存在时)可各自独立地通过共价键与接头基团(L)共价键合,所述共价键形成官能团(例如醚基团、酯基团、硫酯基团、硫醚基团、酰胺基团、氨基甲酸酯基团)的一部分。

[0089] 优选的式I的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0090] (i) 每个FAP配体独立地包含一个或多个如本文所鉴别的4至12元杂环基团,所述杂环基团含有至少一个氮原子和任选地一个或多个选自氮、氧或硫的另外的杂原子;

[0091] (ii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

[0092] (iii) SIFA包含基本上C₄-C₂₀的烃基,所述烃基被一个或多个如本文所鉴别的硅氟化物官能团取代,所述硅氟化物基团包含与一个或多个氟原子共价结合的硅原子,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记;并且

[0093] (iv)CM, (v)PSMA, a、b和c各自如针对式I化合物所定义。

[0094] 更优选的式I的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0095] (i) 每个FAP配体独立地包含一个或多个如本文所鉴别的5元或10元杂环基团,所述杂环基团含有至少一个氮原子和任选地一个或多个另外的氮原子,并且其中所述一个或多个杂环基团中的每一个仅包含氮杂原子;

[0096] (ii)L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

[0097] (iii)SIFA包含包括芳基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团,所述芳基被一个或多个如本文所鉴别的硅氟化物官能团取代,并且所述硅氟化物基团包含与一个或多个氟原子共价结合的硅原子,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记;并且

[0098] (iv)CM, (v)PSMA, a、b和c各自如针对式I缀合物所定义。

[0099] 甚至更优选的式I的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0100] (i) 每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、十氢异喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基和萘啶基;

[0101] (ii)L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

[0102] (iii)SIFA包含包括苯基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团,所述苯基被一个或多个如本文所鉴别的硅氟化物官能团取代,优选对位取代,并且所述硅氟化物基团包含硅原子,所述硅原子与一个或多个氟原子共价结合并与一个或多个基本上C₃至C₁₀的烃基基团共价结合,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记;并且

[0103] (iv)CM, (v)PSMA, a、b和c各自如针对式I缀合物所定义。

[0104] 甚至更优选的式I的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0105] (i) 每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、喹唑啉基、噌啉基和萘啶基;

[0106] (ii)L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

[0107] (iii)SIFA包含包括苯基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团,所述苯基被硅氟化物官能团对位取代,所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个C₃至C₁₀烷基共价结合的硅原子,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记;并且

[0108] (iv)CM, (v)PSMA, a、b和c各自如针对式I缀合物所定义。

[0109] 甚至更优选的式I的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0110] (i) 每个FAP配体独立地包含一个或多个选自以下的杂环基团:任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基;

[0111] (ii)L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

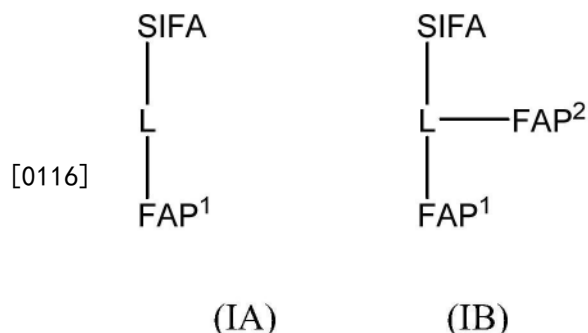
[0112] (iii)SIFA包含包括苯基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团,所述苯基被硅氟化物官能团对位取代,所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个C₃至C₁₀烷基共价结合的硅原子,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记;并且

[0113] (iv)CM, (v)PSMA, a、b和c各自如针对式I缀合物所定义。

[0114] 应当理解,在式I的缀合物中,并且类似地在本文所鉴别的式IA至IG的缀合物中,所述一个或多个FAP配体、所述SIFA、所述一个或多个任选的CM(当存在时)和所述一个或多个任选的PSMA配体(当存在时)中的每一个可各自独立地共价键合至接头基团L的共同原子

(即相同位置)或各自独立地共价键合在接头基团L的一个或多个不同原子(即一个或多个不同位置)处。

[0115] 在优选的实施方案中,本发明的缀合物包括式I的缀合物,其中a是1或2,b是0并且c是0,并且包括式IA和IB的缀合物:



[0117] 或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0118] 当存在时,FAP¹和FAP²各自独立地表示如针对式I缀合物所定义的FAP配体;且SIFA和L各自如针对式I缀合物所定义。

[0119] 优选的式IA和IB的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0120] (i) 当存在时,FAP¹和FAP²各自独立地表示如针对如本文所鉴别的优选式I缀合物所定义的FAP配体;

[0121] (iii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;并且

[0122] (iii) SIFA如针对如本文所鉴别的优选式I缀合物所定义。

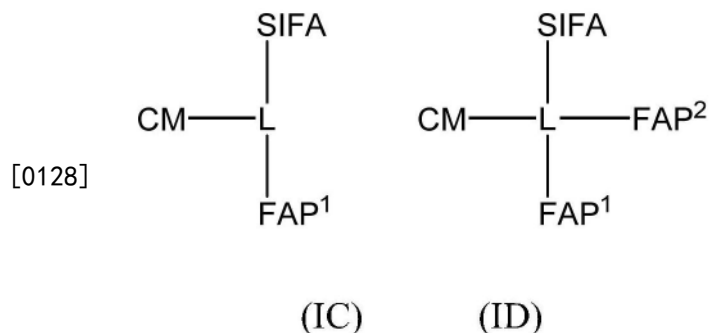
[0123] 合适地,高度优选的式IA和IB的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0124] (i) 当存在时,FAP¹和FAP²各自独立地表示包含一个或多个选自以下的杂环基团的FAP配体:任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基;

[0125] (ii) L表示如针对式I的缀合物所定义的任选取代的接头基团;

[0126] (iii) SIFA包含包括苯基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团,所述苯基被硅氟化物官能团对位取代,所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个C₃至C₁₀烷基共价结合的硅原子,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记。

[0127] 在替代的优选实施方案中,本发明的缀合物包括式I的缀合物,其中a是1或2,b是1并且c是0,并且包括式IC和ID的缀合物:



[0129] 或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0130] FAP¹和FAP²(当存在时)、SIFA和L如针对式IA和IB的缀合物所定义,并且CM如针对式(I)缀合物所定义。

[0131] 优选的式IC和ID的缀合物包括其中CM选自TRAP、DOTA和DOTAGA的缀合物,所述CM任选地被本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性阳离子取代,尤其任选地被⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y或²²⁵Ac阳离子取代。

[0132] 更优选的式IC和ID的缀合物包括如下缀合物,其中:

[0133] (i) 当存在时,FAP¹和FAP²各自独立地表示如针对如本文所鉴别的式IA和IB的优选缀合物所定义的FAP配体;

[0134] (ii) SIFA如针对如本文所鉴别的式IA的优选缀合物所定义;

[0135] (iii) L表示如针对式I的缀合物所定义的任选取代的接头基团;并且

[0136] (iv) CM选自TRAP、DOTA和DOTAGA,所述CM任选地被本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性阳离子取代,尤其任选地被⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y或²²⁵Ac阳离子取代。

[0137] 合适地,高度优选的式IC和ID的缀合物包括如下缀合物,其中:

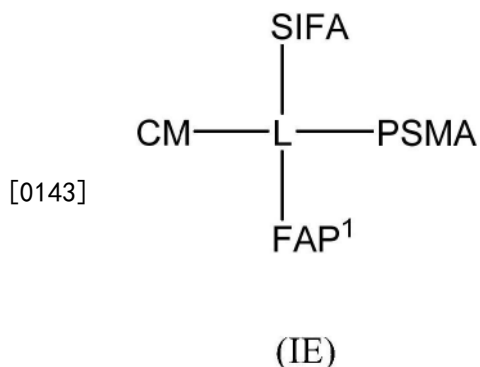
[0138] (i) 当存在时,FAP¹和FAP²各自独立地表示包含一个或多个选自以下的杂环基团的FAP配体:任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基;

[0139] (ii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团;

[0140] (iii) SIFA包含包括苯基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团,所述苯基被硅氟化物官能团对位取代,所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个C₃至C₁₀烷基共价结合的硅原子,并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记;并且

[0141] (iv) CM选自TRAP、DOTA和DOTAGA,所述CM任选地被本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性阳离子取代,尤其任选地被⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y或²²⁵Ac阳离子取代。

[0142] 在又一替代的优选实施方案中,本发明的缀合物包括式I的缀合物,其中a是1,b是1并且c是1,并且包括式IE的缀合物:



[0144] 或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,其中:

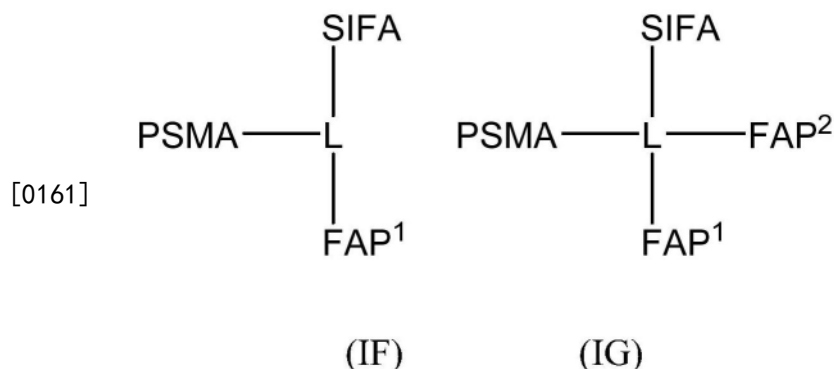
[0145] FAP¹、SIFA、CM和L各自如针对式IC的缀合物所定义,并且PSMA如针对式I的化合物所定义。

[0146] 优选的式IE缀合物包括这样的缀合物:在所述缀合物中PSMA选自由如本文所鉴别的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5表示的结构。

[0147] 更优选的式IE缀合物包括如下缀合物:其中PSMA选自由如本文所鉴别的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5表示的结构,并且CM选自TRAP、DOTA和DOTAGA,所述CM任选地被本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性阳离子,尤其是⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y或²²⁵Ac阳离子取代。

[0148] 甚至更优选的式IE的缀合物包括如下缀合物,其中:

- [0149] (i) FAP¹独立地表示如针对如本文所鉴别的式IC的优选缀合物所定义的FAP配体；
- [0150] (iii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团；
- [0151] (iii) SIFA如针对如本文所鉴别的式IC的优选缀合物所定义；
- [0152] (iv) PSMA选自自由如本文所鉴别的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5表示的结构；并且
- [0153] (v) CM选自TRAP、DOTA和DOTAGA，所述CM任选地被本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性阳离子取代，尤其是⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y或²²⁵Ac阳离子取代。
- [0154] 合适地，高度优选的式IE的缀合物包括如下缀合物，其中：
- [0155] (i) FAP¹独立地表示包含一个或多个选自以下的杂环基团的FAP配体：任选取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基；
- [0156] (ii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团；
- [0157] (iii) SIFA包含包括苯基的基本上C₆至C₁₀的烃基基团，所述苯基被硅氟化物官能团对位取代，所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个C₃至C₁₀烷基共价结合的硅原子，并且所述SIFA部分任选地用¹⁸F标记；
- [0158] (iv) PSMA选自自由如本文所鉴别的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5表示的结构；并且
- [0159] (v) CM选自TRAP、DOTA和DOTAGA，所述CM任选地被本文所鉴别的放射性金属阳离子或非放射性阳离子取代，尤其任选地被⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y或²²⁵Ac阳离子取代。
- [0160] 在又一替代实施方案中，本发明的替代的优选缀合物包括式I的缀合物，其中a是1或2，b是0并且c是1，并且包括式IF和IG的缀合物：



- [0162] 或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物，其中：
- [0163] FAP¹和FAP²（当存在时）、SIFA和L如针对式IA和IB的缀合物所定义，并且PSMA如针对式IE缀合物所定义。
- [0164] 优选的式IF和IG的缀合物包括如下缀合物，其中：
- [0165] (i) 当存在时，FAP¹和FAP²各自独立地表示如针对如本文所鉴别的式IA和IB的优选缀合物所定义的FAP配体；
- [0166] (iii) L表示如本文所鉴别的任选取代的接头基团；
- [0167] (iii) SIFA如针对如本文所鉴别的式IA和IB的优选缀合物所定义；并且
- [0168] (iv) PSMA选自自由如本文所鉴别的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5表示的结构。
- [0169] 合适地，高度优选的式IF和IG的缀合物包括如下缀合物，其中：

[0170] (i) 当存在时, FAP^1 和 FAP^2 各自独立地表示包含一个或多个选自以下的杂环基团的 FAP 配体: 任取代的吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基;

[0171] (ii) L 表示如本文所鉴别的任取代的接头基团;

[0172] (iii) SIFA 包含包括苯基的基本上 C_6 至 C_{10} 的烃基基团, 所述苯基被硅氟化物官能团对位取代, 所述硅氟化物官能团包含与单个氟原子共价结合并且与两个 C_3 至 C_{10} 烷基共价结合的硅原子, 并且所述 SIFA 部分任选地用 ^{18}F 标记; 并且

[0173] (iv) PSMA 选自由如本文所鉴别的式 PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4 和 PSMA 5 表示的结构。

[0174] 本发明的高度优选的缀合物包括如由式 IA、IB、IC 和 ID 的缀合物所表示的式 I 缀合物, 其中 a 是 1 或 2, b 是 0 或 1, 并且 c 是 0。本发明的尤其优选的缀合物包括如由式 IC 缀合物所表示的式 I 缀合物, 其中 a 是 1, b 是 1 并且 c 是 0。

[0175] 本发明的缀合物可包含如由式 IA、IC、IE 和 IF 的缀合物所例示的单个 FAP 配体, 如由式 IB、ID 和 IG 的缀合物所例示的两个 FAP 配体, 或三个或更多个 FAP 配体。当缀合物包含两个或更多个 FAP 配体时, 所述 FAP 配体中的每一个可相同或不同, 优选地, 所述 FAP 配体中每一个是相同的。因此, FAP^1 优选与式 IB、IC 和 IG 的缀合物中的 FAP^2 相同。

[0176] 在本发明的一些实施方案中, 除了一个或多个能够结合至 FAP 的配体之外, 缀合物还可包含一个或多个能够结合至 PSMA 的配体, 如由式 IE、IF 和 IG 的缀合物所例示。此类缀合物可用于作用于与升高的 FAP 表达和升高的前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 表达相关的医学适应症的“双重”放射治疗剂和/或放射性诊断剂。

[0177] 根据本发明的又一方面, 提供了用于制备本发明的缀合物的方法, 如下文所说明。

[0178] 以下方法说明了可用来获得本发明的缀合物的一般合成程序。

[0179] 本发明的缀合物在单个分子内包含两个单独部分: (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体; 和 (b) 包含硅与氟原子之间的共价键的硅-氟化物受体 (SIFA) 部分, 如由式 IA 和 IB 的缀合物所例示的, 本发明的所述缀合物可通过将 (a) 所述一个或多个 FAP 配体和 (b) 所述 SIFA 部分中的每一个与共同的接头基团 L 偶联以形成单个分子来制备。

[0180] 本发明的缀合物在单个分子内包含三个单独部分: (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体; (b) 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分, 其包含硅与氟原子之间的共价键; 和 (c) 一个或多个螯合部分 (CM), 其任选地含有螯合的非放射性阳离子或放射性阳离子, 如由式 IC 和 ID 的缀合物所例示的, 本发明的所述缀合物可通过将 (a) 所述一个或多个 FAP 配体、(b) 所述 SIFA 部分和 (c) 所述一个或多个螯合部分 (CM) 中的每一个与共同的接头基团 L 偶联以形成单个分子来制备。

[0181] 本发明的缀合物在单个分子内包含三个单独部分: (a) 一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体; (b) 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分, 其包含硅与氟原子之间的共价键; 和 (d) 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的配体, 如由式 IF 和 IG 的缀合物所例示的, 本发明的所述缀合物可通过将 (a) 所述一个或多个 FAP 配体、(b) 所述 SIFA 部分和 (d) 所述一个或多个 PSMA 配体中的每一个与共同的接头基团 L 偶联以形成单个分子来制备。

[0182] 本发明的缀合物在单个分子内包含四个单独部分: (a) 一个或多个能够结合至成

纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体; (b) 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分, 其包含硅与氟原子之间的共价键; (c) 一个或多个螯合部分 (CM), 其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子; 和 (d) 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的配体, 如由式 IE 的缀合物所例示的, 本发明的所述缀合物可通过将 (a) 所述一个或多个 FAP 配体、(b) 所述 SIFA 部分偶联至共同的接头基团、(c) 所述一个或多个螯合部分 (CM) 和 (d) 所述一个或多个 PSMA 配体中的每一个与共同的接头基团 L 偶联以形成单个分子来制备。

[0183] 用于制备本发明的缀合物的优选方法包括提供包含与共同接头基团 L 共价结合的如本文所鉴别的 FAP 配体的缀合物前体化合物, 以及随后将 (b) 所述 SIFA 部分、(c) 所述一个或多个任选的螯合部分 (CM)、所述一个或多个任选的 PSMA 配体和所述一个或多个另外任选的额外 FAP 配体与接头基团缀合物前体化合物偶联。

[0184] 所述一个或多个 FAP 配体和所述 SIFA 部分, 以及当存在时, 所述一个或多个任选的 CM 部分和/或所述一个或多个任选的 PSMA 配体与接头基团的偶联反应可通过本领域技术人员熟知的常规键形成技术, 例如使用常规的酰胺、酯、醚、硫醚、硫酯键形成技术来实现。可采用的典型程序包括本文所述的那些。此外, 应当理解, 所述一个或多个 FAP 配体和所述 SIFA 部分, 以及当存在时, 所述任选的一个或多个 CM 部分和/或所述任选的一个或多个 PSMA 配体与接头基团的偶联反应可以任何顺序进行。本发明的缀合物可使用常规技术 (例如结晶、色谱 (包括柱色谱) 和 HPLC) 从其反应混合物中分离。

[0185] 本发明的缀合物可用于与升高的 FAP 表达相关的各种治疗和/或诊断领域, 包括治疗和/或诊断动物或人受试者的各种癌症。合适地, 向动物或人受试者施用治疗和/或诊断有效量的本发明的缀合物。

[0186] 本发明的缀合物可用于治疗或诊断与人组织中升高的 FAP 表达相关的医学适应症。本发明的缀合物可用于治疗或诊断癌症。

[0187] 本发明的缀合物可用于诊断或治疗动物或人受试者的以成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的过表达为特征的疾病。以成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的过表达为特征的疾病可选自由以下组成的组: 癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。癌症可选自由以下组成的组: 乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食管癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、肿瘤性骨软化症 (oncogenic osteomalacia)、肉瘤、CUP (原发部位不明癌 (carcinoma of unknown primary))、胸腺癌、硬纤维瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。因此, 具有 FAP 结合部分 (即 FAP 配体) 的本发明的缀合物可用于具有 FAP 表达的癌症的诊断、成像或治疗。

[0188] 合适地, 当本发明的缀合物还包含所述任选的 (d) 一个或多个 PSMA 配体时, 所述本发明的缀合物可用于诊断或治疗动物或人受试者的以成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的过表达、或 PSMA 的过表达、或 FAP 和 PSMA 两者的过表达为特征的疾病。以 PSMA 过表达为特征的疾病不仅包括前列腺癌。已知表现 SMA 表达的非前列腺癌包括乳腺癌、肺癌、结直肠癌和肾细胞癌。因此, 本文所鉴别的具有 PSMA 结合部分 (即 PSMA 配体) 的任何本发明的缀合物均可用于具有 PSMA 表达的癌症的诊断、成像或治疗。

[0189] 本发明的缀合物可用于 (i) 检测较小的原发性肿瘤, 从而允许更早的诊断, (ii) 检测较小的转移, 从而提供对肿瘤分期的更好评估, (iii) 提供精确的术中指导, 便于肿瘤组

组织的完全手术切除, (iv) 提供炎症和肿瘤组织之间的更好区分, (v) 提供肿瘤患者的更精确分期, (vi) 在抗肿瘤治疗后提供肿瘤病变的更好随访, 以及 (vii) 作为治疗诊断剂用于诊断和治疗。此外, 本发明的缀合物可用于诊断和治疗非恶性疾病, 诸如慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。

[0190] 在又一方面, 本发明提供一种药物组合物, 其包含一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物, 或者由一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物组成。合适地, 所述药物组合物可包含药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0191] 在又一方面, 本发明提供一种诊断组合物, 其包含一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物, 或者由一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物组成。合适地, 所述诊断组合物可包含诊断上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0192] 在又一方面, 本发明提供本发明的所述一种或多种缀合物, 或包含本发明所述缀合物的组合物、尤其是药物或诊断组合物, 其用于医药中。

[0193] 在医药中的优选用途是在核医学 (诸如核诊断成像和/或分期, 也被称为核分子成像) 和/或与在患病组织上的过表达 (优选FAP的过表达) 相关的疾病的靶向放射疗法中。

[0194] 应当理解, 当本发明的缀合物还包含所述任选的 (d) 一个或多个PSMA配体时, 所述在医药中的优选用途可进一步扩展到与在患病组织上的过表达 (优选FAP和/或PSMA的过表达) 相关的疾病的核诊断成像和/或分期和/或靶向放射疗法。因此, 此类本发明的缀合物可用于与在患病组织上的过表达 (优选FAP和PSMA两者的过表达) 相关的疾病的组合诊断成像和/或分期和/或组合靶向放射疗法。

[0195] 在又一方面, 本发明提供如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物, 或包含如本文所定义的所述本发明的缀合物的组合物, 其用于治疗动物或人受试者的癌症。

[0196] 在又一方面, 本发明提供如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物, 或包含如本文所定义的所述本发明的缀合物的组合物, 其用于治疗动物或人受试者的以FAP的过表达为特征的疾病, 尤其是用于治疗动物或人受试者的以FAP的过表达为特征的癌症。

[0197] 在又一方面, 本发明提供如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物 (其包含所述任选的 (d) 一个或多个PSMA配体), 或包含所述本发明的缀合物的组合物, 其用于治疗动物或人受试者的以FAP的过表达、或PSMA的过表达、或FAP和PSMA两者的过表达为特征的疾病, 尤其是用于治疗动物或人受试者的以FAP和PSMA两者的过表达为特征的癌症。

[0198] 在又一方面, 本发明提供如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物, 或包含所述本发明的缀合物的组合物, 其用作动物或人受试者的诊断剂或成像剂, 尤其是用作与FAP的过表达相关的疾病 (优选癌症) 的诊断剂或成像剂。

[0199] 在又一方面, 本发明提供如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物 (其包含所述任选的 (d) 一个或多个PSMA配体), 或包含如本文所定义的所述本发明的缀合物的组合物, 其用作动物或人受试者的诊断剂或成像剂, 尤其是用作与FAP的过表达和/或PSMA的过表达相关的疾病 (优选癌症) 的诊断剂或成像剂。

[0200] 合适地, 在又一方面, 本发明提供如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物, 或包含所述本发明的缀合物的组合物, 其用作癌症诊断剂或成像剂。

[0201] 优选的适应症是与FAP的过表达相关的癌症的检测或分期, 前列腺癌是特别优选的适应症。

[0202] 合适地,在又一方面,本发明提供通过手术或疗法治疗人体或动物体的方法或对人体或动物体实施的诊断方法,其包括向人或动物受试者施用治疗或诊断有效量的如本文所定义的所述一种或多种本发明的缀合物,或包含如本文所定义的所述本发明的缀合物的组合物。合适地,治疗方法是癌症的治疗方法。

[0203] 定义

[0204] 提供以下定义是为了说明而非限制的目的。

[0205] “FAP配体”意指包含一个或多个官能团(例如有机官能团)的化学部分,其能够结合至哺乳动物(尤其是人)组织中表达的成纤维细胞活化蛋白(FAP)。本文鉴别了本发明的缀合物的示例性FAP配体。

[0206] “SIFA部分”意指硅-氟化物受体部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用 ^{18}F 标记。本文鉴别了本发明的缀合物的示例性SIFA部分。

[0207] “螯合部分”(CM)尤其包括:(i)具有8至20个环原子的大环结构,所述环原子中的2个或更多个是选自氧原子和氮原子的杂原子;(ii)具有8至20个主链原子的无环、开链螯合结构,所述主链原子中的2个或更多个是选自氧原子和氮原子的杂原子;(iii)含有季碳原子的支链螯合结构。本文鉴别了本发明的缀合物的示例性螯合部分。

[0208] “PSMA配体”意指包含一个或多个官能团(例如有机官能团)的化学部分,其能够结合至哺乳动物(尤其是人)组织中表达的前列腺特异性膜抗原。本发明的缀合物中的示例性PSMA配体在本文中鉴别和/或在W02019/020831、W02020/157177和W02020/157184中公开。

[0209] “烃基”意指含有碳原子和氢原子并且经由碳原子键合至分子的其余部分的基团或自由基(radical)。其可含有杂原子,即除碳和氢之外的原子,条件是它们基本上不改变基团的烃性质和特征。优选的烃基的基团和自由基仅包含氢和碳。合适地,术语烃基涵盖脂族和芳族的基团和自由基。优选的烃基包括脂族的基团和自由基,诸如烷基、亚烷基、烯基的基团和自由基。

[0210] “烷基”是指不含双键或三键的单价烃基。烷基可以是直链、支链、环状、非环状和/或部分环状/非环状的。烷基可任选地被一个或多个取代基取代。合适地,术语 C_1 至 C_{10} 烷基涵盖甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、己基、环己基、庚基、辛基、壬基和癸基。优选的烷基是无环的烷基。

[0211] “芳基”是指6至10元碳环芳族基团,诸如苯基和萘基。本文所鉴别的每个“芳基”可任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代、氰基、硝基、 C_1 至 C_6 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$,其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基。

[0212] “卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0213] “包括(Comprising)”或任何同源词指定所述特征、步骤或整数或组分的存在,但不排除一个或多个其他特征、步骤、整数、组分或其类别的存在或添加;表述“由……组成”和“基本上由……组成”或同源词可涵盖在“包括(comprises)”或同源词内,其中“基本上由……组成”允许包含不会实质上影响化合物、组合物的特性或其所指的其他特征的物质。

[0214] 本发明的缀合物可展现出互变异构现象。本发明的缀合物的所有互变异构体形式都包括在本发明的范围内。

[0215] 本发明的缀合物还可含有一个或多个不对称碳原子,并且可展现出光学和/或非

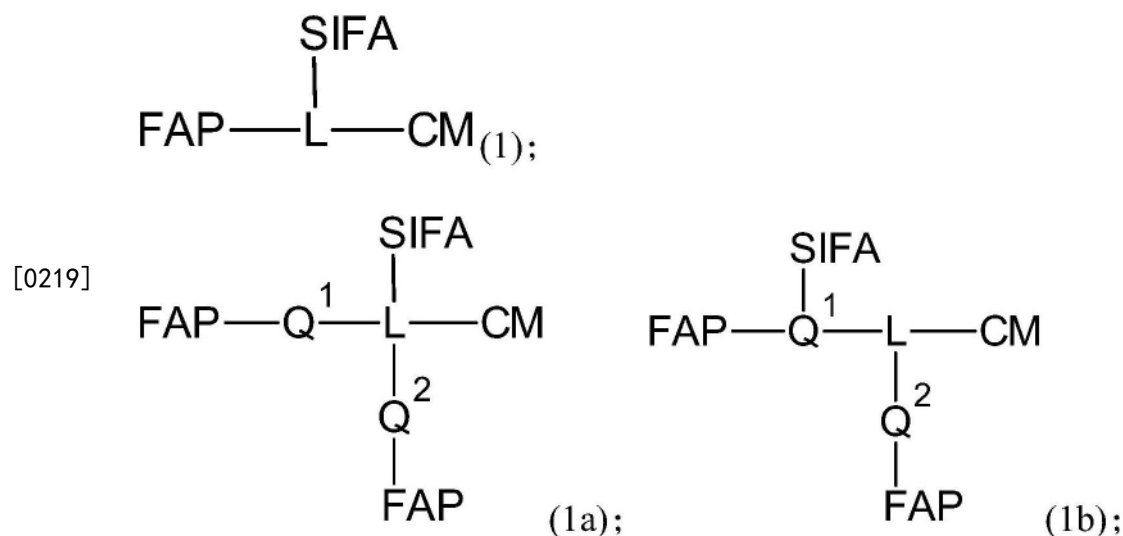
对映异构性 (diastereoisomerism)。非对映异构体可通过常规技术分离,例如通过分级结晶或色谱。各种立体异构体可通过使用常规技术例如分级结晶和高效液相色谱 (HPLC) 分离外消旋混合物或其他混合物来分离。所有立体异构体都包括在本发明的缀合物的范围内。

[0216] 此外,应当理解,本文所述的任何上限和下限的量、范围和比率极限可独立地组合并且包括所讨论的“大约”量、范围或比率极限。

[0217] 此外,应当理解,本发明的每个方面的每个特征和任一特征,例如本发明的缀合物,可被认为代表本发明的每个和任何其他所述方面的优选特征。

具体实施方式

[0218] 特别地,本发明涉及式 (1)、(1a) 或 (1b) 的缀合物:



[0220] 或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0221] FAP表示能够结合至如本文所定义的成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体;

[0222] L是如本文所定义的任选取代的多价接头基团;

[0223] 式1a和1b的缀合物中的 Q^1 和 Q^2 是任选取代的接头基团,所述接头基团可相同或不同;

[0224] SIFA表示硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且所述SIFA部分任选地包含 ^{18}F ;并且

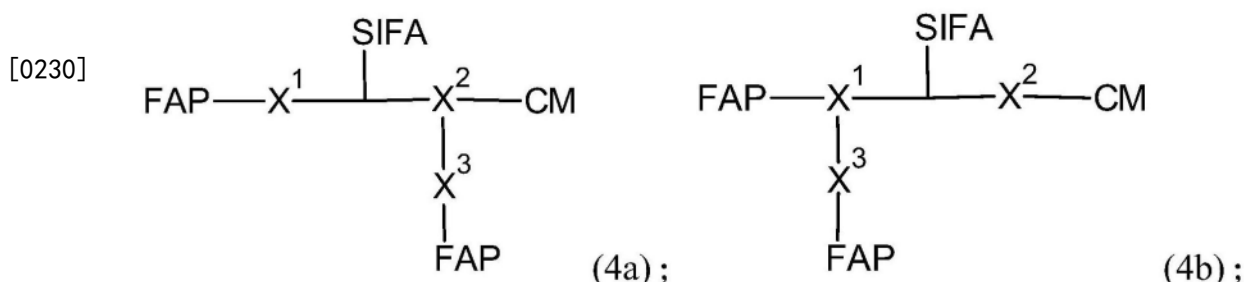
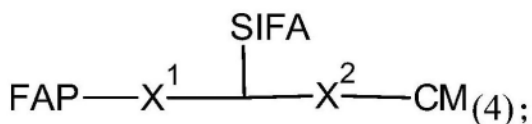
[0225] CM表示如本文所定义的螯合部分,其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子。

[0226] 本发明的缀合物可包含单个FAP配体 (即式 (1) 的缀合物)、两个FAP配体 (即式 (1a) 或 (1b)) 或三个或更多个FAP配体,所述配体可相同或不同。

[0227] 在本发明的一些实施方案中,除了一个或多个能够结合至FAP的配体之外,缀合物还可包含一个或多个能够结合至PSMA的配体。

[0228] 应当理解,式1a和1b的缀合物中的 Q^1 -L- Q^2 共同一起表示如本文所定义的多价接头基团。

[0229] 所述缀合物可以是式 (4)、(4a) 或 (4b) 的缀合物:



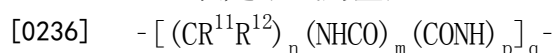
[0231] 或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,其中 X^1 、 X^2 和 X^3 表示二价连接基团,并且其中 X^1 、 X^2 和 X^3 连同它们所连接的基团一起包含一个或多个酰胺键。

[0232] X^1 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的5-30原子接头。 X^1 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的5-30原子接头,其中任选的取代基选自 $-\text{X}^3$ -FAP、 CO_2H 和 CH_2OH 。 X^1 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的10-20原子接头。 X^1 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的10-20原子接头,其中任选的取代基选自 $-\text{X}^3$ -FAP、 CO_2H 和 CH_2OH 。

[0233] X^2 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的1-30原子接头。 X^2 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的1-10原子接头。 X^2 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的1-5原子接头。在式(4)或(4b)的化合物中, X^2 还可以是 $-\text{NH}-$ 或表示键。

[0234] X^3 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的5-30原子接头。 X^3 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的5-30原子接头,其中任选的取代基选自 CO_2H 和 CH_2OH 。 X^3 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的10-20原子接头。 X^3 可以是包含一个或多个酰胺键的任选取代的10-20原子接头,其中任选的取代基选自 CO_2H 和 CH_2OH 。

[0235] X^1 可以是下式的基团:



[0237] 其中在每个重复单元内独立地:

[0238] n 是1至10;

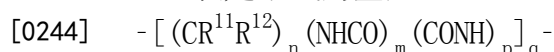
[0239] m 是0或1;

[0240] p 是0或1,其中 m 和 p 不可均为1;

[0241] q 是1至8;并且

[0242] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自 H 、 CO_2H 和 CH_2OH ;并且其中一次出现的 R^{11} 和 R^{12} 可以是 $-\text{X}^3$ -FAP。

[0243] X^2 可以是下式的基团:



[0245] 其中在每个重复单元内独立地:

[0246] n 是1至10;

[0247] m 是0或1;

[0248] p 是0或1,其中 m 和 p 不可均为1;

[0249] q 是1至8;并且

[0250] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 CO_2H 和 CH_2OH ；并且其中一次出现的 R^{11} 和 R^{12} 可以是 $-X^3$ -FAP。

[0251] X^3 可以是下式的基团：

[0252] $-[(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$

[0253] 其中在每个重复单元内独立地：

[0254] n 是1至10；

[0255] m 是0或1；

[0256] p 是0或1，其中 m 和 p 不可均为1；

[0257] q 是1至8；并且

[0258] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 CO_2H 和 CH_2OH 。

[0259] 在每个重复单元内独立地： n 可以是1-10。 n 可以是1-5。 n 可以是1-3。 n 可以是1。 n 可以是2。 n 可以是3。 n 可以是4。 n 可以是5。 n 可以是6。 n 可以是7。 n 可以是8。 n 可以是9。 n 可以是10。

[0260] 在每个重复单元内独立地： m 可以是0并且 p 可以是1。 m 可以是1并且 p 可以是0。 m 和 p 都可以是0。

[0261] q 可以是1-8。 q 可以是1-5。 q 可以是1-3。 q 可以是1。 q 可以是2。 q 可以是3。 q 可以是4。 q 可以是5。 q 可以是6。 q 可以是7。 q 可以是8。

[0262] X^1 可选自：

[0263] $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-C(O)-NH-R^{15}-NH-C(O)-$ ；和

[0264] $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-NH-C(O)-R^{15}-NH-C(O)-R^{16}-NH-C(O)-$ ；

[0265] 其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为 C_{1-10} 烷基，所述烷基各自可被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-NHC(NH)NH_2$ ；并且其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 中的一个可被 $-X^3$ -FAP取代。

[0266] X^1 可选自：

[0267] $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-C(O)-NH-R^{19}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ ；和

[0268] $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-NH-C(O)-R^{19}-NH-C(O)-CH(CH_2OH)-NH-C(O)-$ ；

[0269] 其中 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

[0270] X^3 可选自：

[0271] $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-C(O)-NH-R^{15}-NH-C(O)-$ ；和

[0272] $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-NH-C(O)-R^{15}-NH-C(O)-R^{16}-NH-C(O)-$ ；

[0273] 其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为 C_{1-10} 烷基，所述烷基各自可被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-NHC(NH)NH_2$ ；并且其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 中的一个可被 $-X^3$ -FAP取代。

[0274] X^2 可以是 $-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-$ 、 $-NH-C(O)-CH_2CH_2-$ 或 $-NH-C(O)-CH_2CH_2-CH(COOH)-$ ；这些基团中的每一个可被 $-X^3$ -FAP取代。在式(4)或(4b)的化合物中， X^2 可以是键。

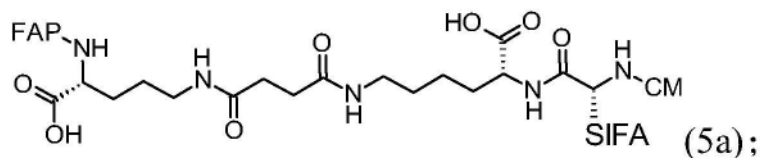
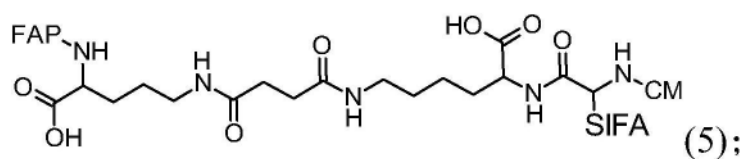
[0275] X^3 可选自：

[0276] $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-C(O)-NH-R^{19}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ ；和

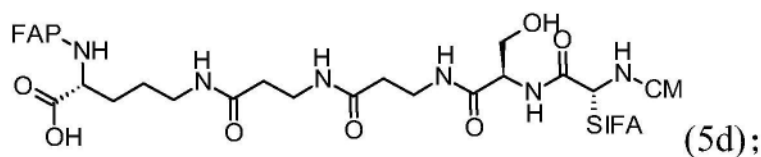
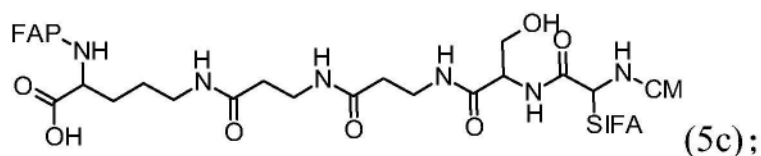
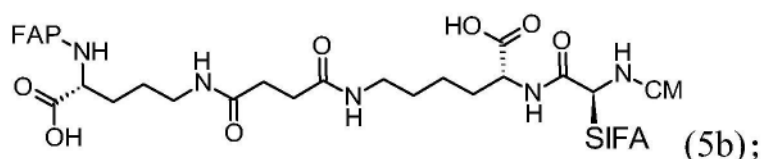
[0277] $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-NH-C(O)-R^{19}-NH-C(O)-CH(CH_2OH)-NH-C(O)-$ ；

[0278] 其中 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

[0279] 所述缀合物可以是式(5)、(5a)、(5b)、(5c)或(5d)的缀合物:

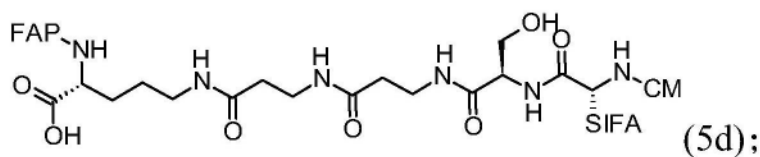
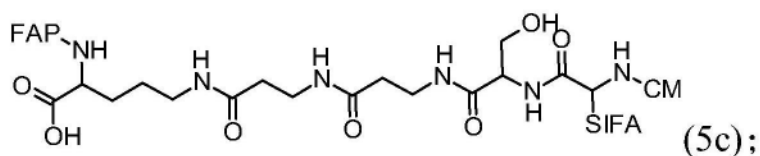
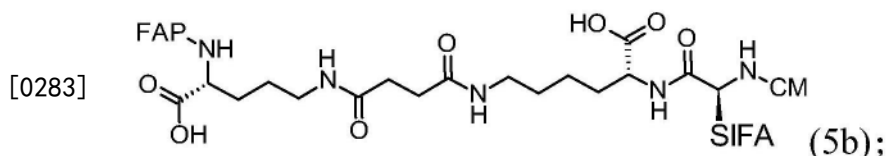
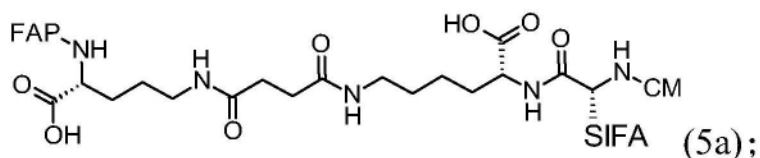
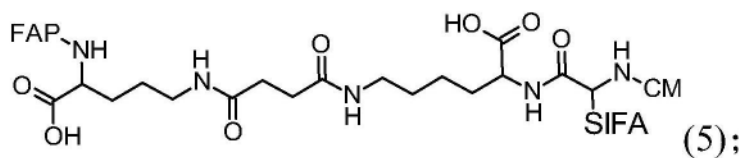


[0280]



[0281] 或其盐,其中FAP表示能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体,SIFA表示硅-氟化物受体(SIFA)部分,并且CM表示螯合部分;并且其中连接FAP和CM的接头可任选地在任何可用位置处被 $-X^3$ -FAP取代。

[0282] 所述缀合物可以是式(5)、(5a)、(5b)、(5c)或(5d)的缀合物:



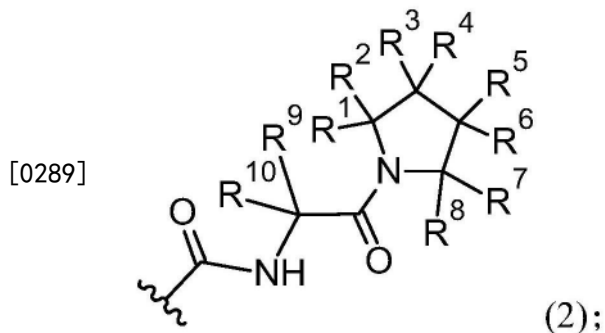
[0284] 或其盐,其中FAP表示能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体,SIFA表示硅-氟化物受体(SIFA)部分,并且CM表示螯合部分。

[0285] FAP配体

[0286] 在本发明的缀合物中,能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体可以是包含能够结合至FAP的部分的官能团。能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体可包含取代的吡咯烷环。能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体可包含被CN和任选地一个或更多个F原子取代的吡咯烷环。

[0287] 化合物可以包括每个缀合物多个FAP结合结构域。因此,化合物可包括两个或更多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体。

[0288] 能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体可包含式(2)的部分:

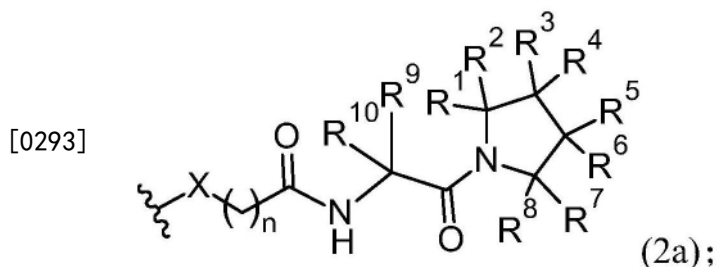


[0290] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、OH、 $B(OH)_2$ 、 CO_2H 、CN、卤代、 C_{1-6} 烷基

和- $O-C_{1-6}$ 烷基;并且

[0291] R^9 和 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基。

[0292] 能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体可包含式 (2a) 的部分:



[0294] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、OH、 $B(OH)_2$ 、 CO_2H 、CN、卤代、 C_{1-6} 烷基和- $O-C_{1-6}$ 烷基;

[0295] R^9 和 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基;

[0296] n是0至3;并且

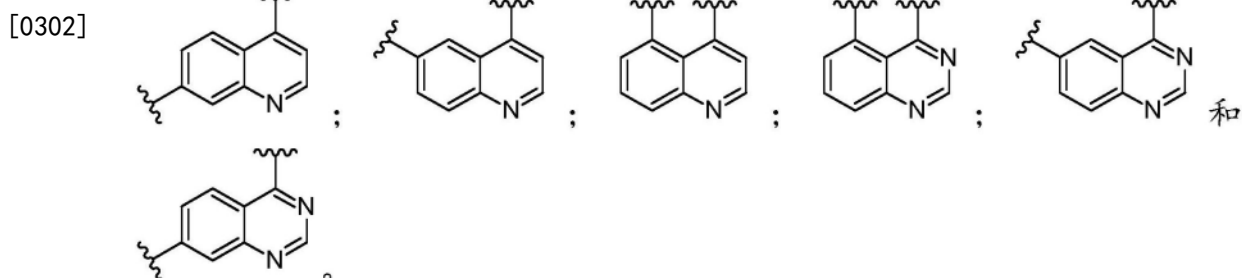
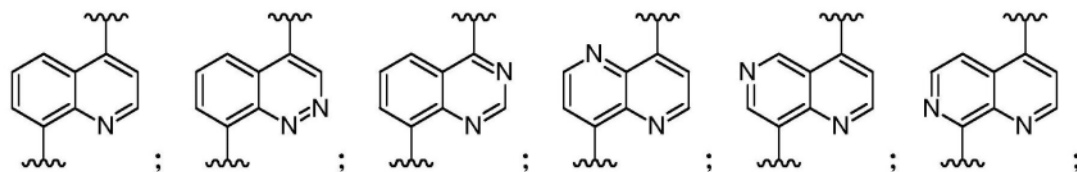
[0297] X是5至10元含N单环或二环杂环,其任选地还包含1、2或3个选自O、N和S的杂原子并且任选地被1至3个选自 C_{1-6} 烷基、- $O-C_{1-6}$ 烷基、- $S-C_{1-6}$ 烷基和-N $R^{20}R^{21}$ 的取代基取代,其中 R^{20} 和 R^{21} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0298] 在包含式 (2) 或 (2a) 的部分的缀合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可独立地选自H、CN和F。 R^1 可以是H、CN或F。 R^2 可以是H、CN或F。 R^3 可以是H、CN或F。 R^4 可以是H、CN或F。 R^5 可以是H、CN或F。 R^6 可以是H、CN或F。 R^7 可以是H、CN或F。 R^8 可以是H、CN或F。特定化合物包括如下的那些:其中 R^7 和 R^8 中的一个为CN并且另一个为H, R^3 和 R^4 为H或F,并且 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 为H。

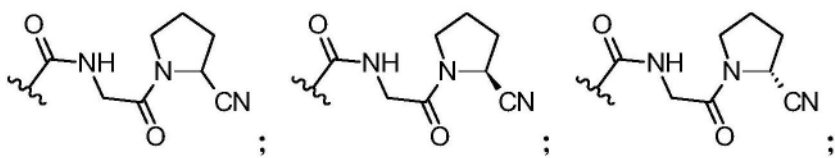
[0299] 在包含式 (2) 或 (2a) 的部分的缀合物中, R^9 和 R^{10} 可独立地为H或 C_{1-6} 烷基。 R^9 和 R^{10} 可独立地为H或甲基。

[0300] 在包含式 (2a) 的部分的缀合物中,n可以是0至3。n可以是0。n可以是1。n可以是2。n可以是3。

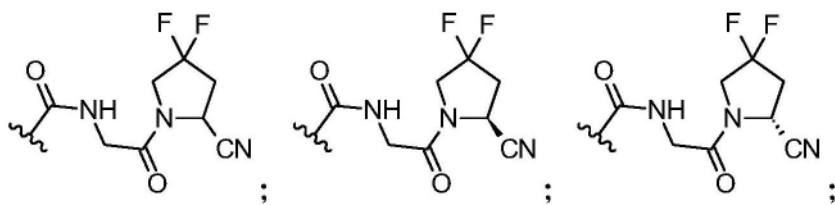
[0301] 在包含式 (2a) 的部分的缀合物中,X可选自:

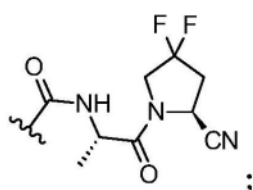
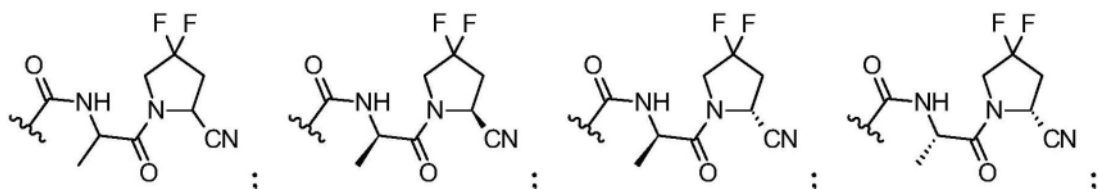
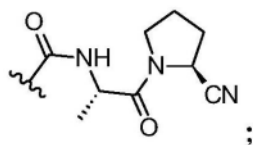
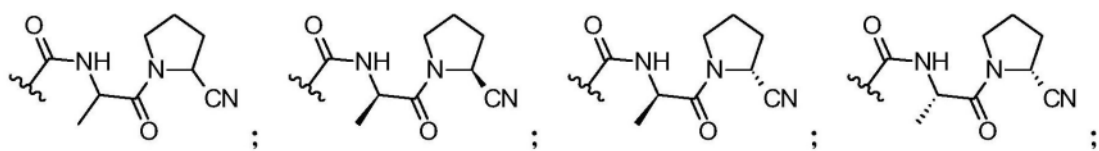


[0303] 具体缀合物可包含选自以下组成的组的部分:

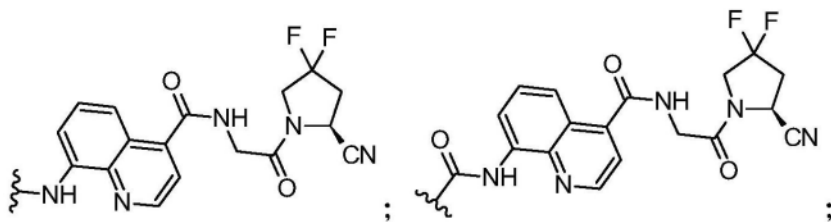
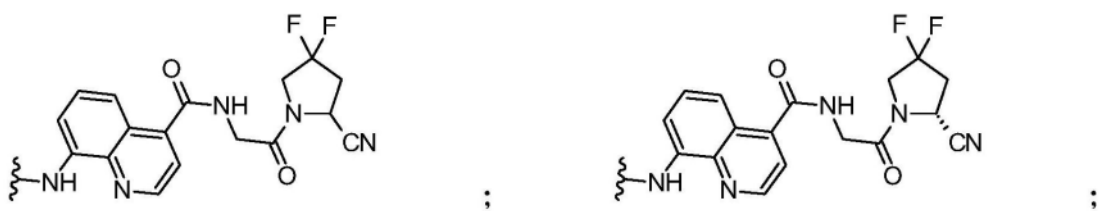
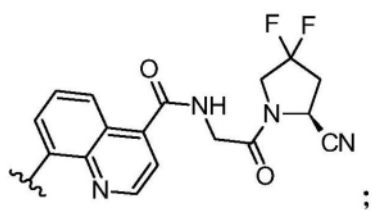
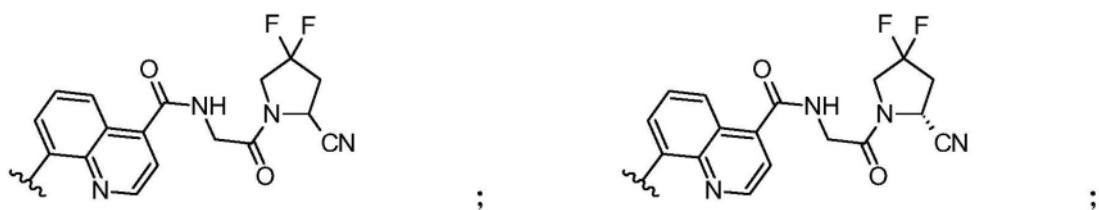


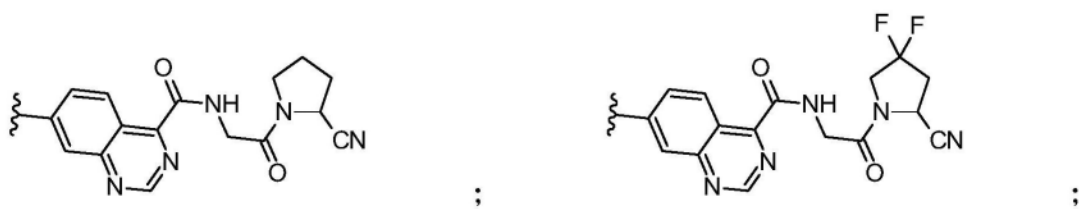
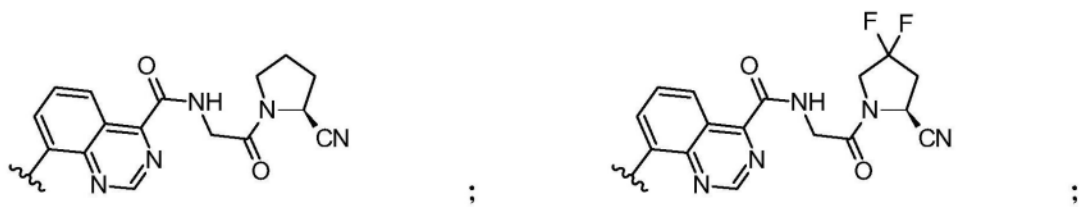
[0304]



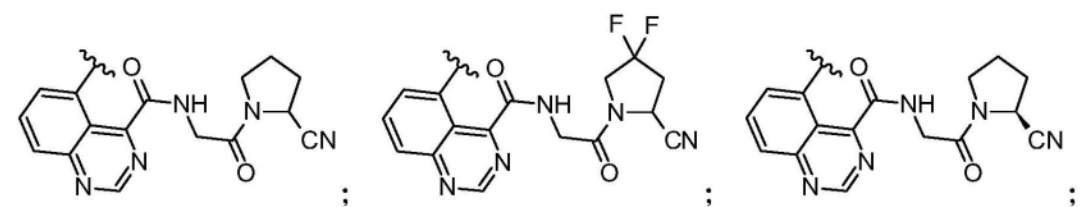
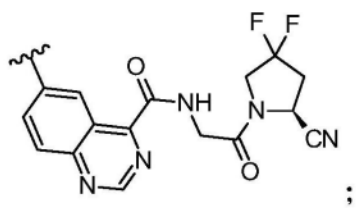
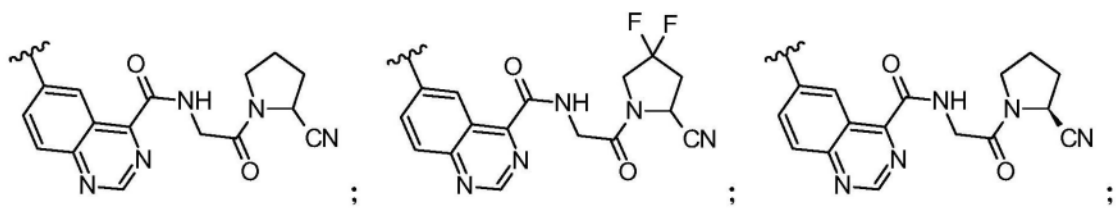
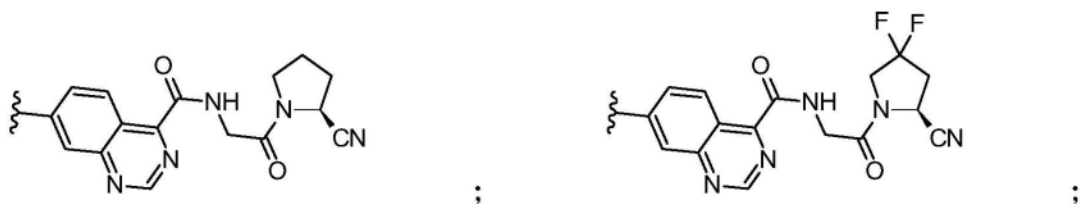


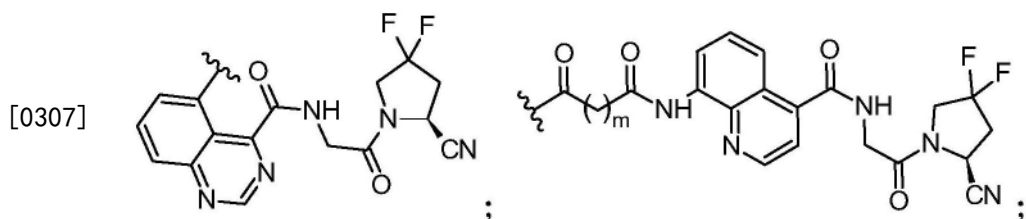
[0305]





[0306]

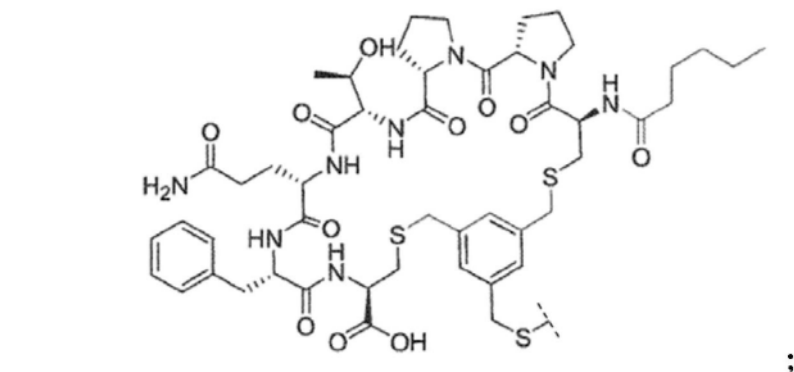




[0308] 其中m是0至10。

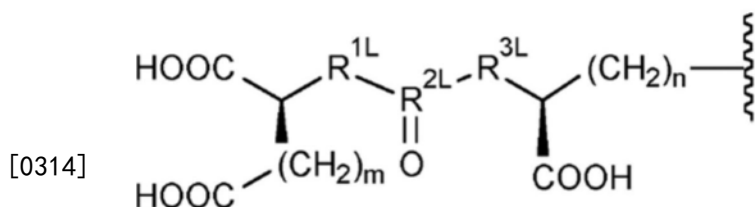
[0309] 在本发明的缀合物中,能够结合至成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的配体可包含环肽部分。配体可包含如W02021/005125或W02021/005131中所述的环肽部分。

[0310] 具体缀合物可包含选自以下组成的组的部分:



[0312] PSMA配体

[0313] 本发明的一些实施方案包括W02019/020831中所公开的PSMA配体。在本发明的一些实施方案中,一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA配体) 的配体包括由下式 PSMA 1表示的结构:

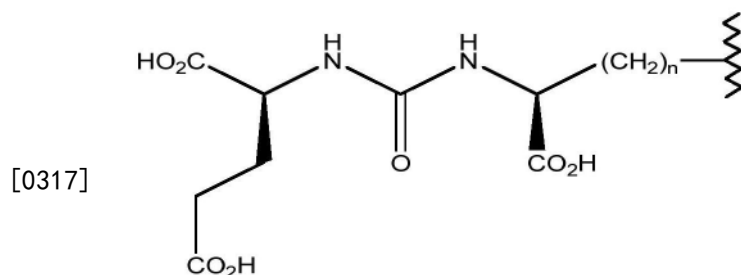


(PSMA 1)

[0315] 其中m是2至6、优选2至4、更优选2的整数;n是2至6、优选2至4、更优选2或3的整数;

R^{1L} 是 CH_2 、 NH 或 O , 优选 NH ; R^{3L} 是 CH_2 、 NH 或 O , 优选 NH ; R^{2L} 是 C 或 $P(OH)$, 优选 C ; 并且其中所述配体通过由  标记的键连接至缀合物的其余部分。

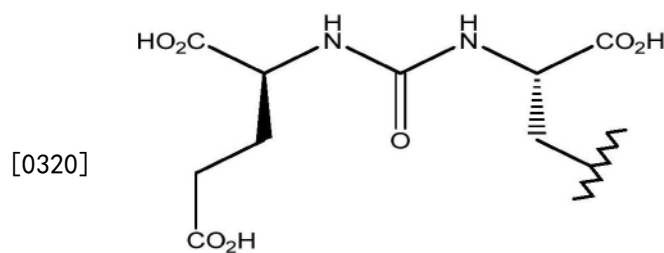
[0316] 在本发明的一些实施方案中, 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA 配体) 的配体包括由下式 PSMA 2 表示的结构:



(PSMA 2)

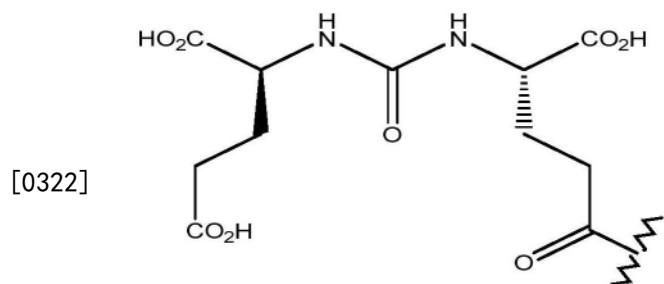
[0318] 其中 n 是 2 至 6 的整数; 并且其中所述配体通过由  标记的键连接至缀合物的其余部分。

[0319] 在本发明的一些实施方案中, 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA 配体) 的配体包括由下式 PSMA 3 表示的结构:



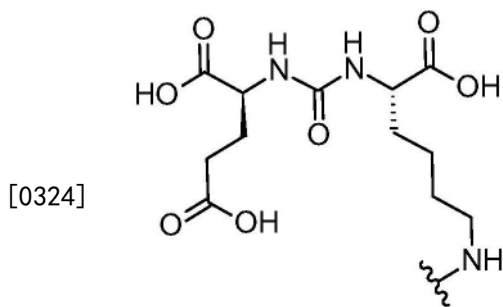
(PSMA 3)。

[0321] 在本发明的一些实施方案中, 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA 配体) 的配体包括由下式 PSMA 4 表示的结构:



(PSMA 4)。

[0323] 在本发明的一些实施方案中, 一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原 (PSMA 配体) 的配体包括由下式 PSMA 5 表示的结构:



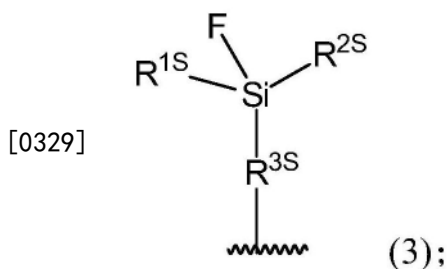
(PSMA 5)。

[0325] 本发明的缀合物包含硅-氟化物受体 (SIFA) 部分,所述部分包含硅与氟原子之间的共价键。在SIFA部分中,氟原子可以是F的任何已知同位素或其任何组合。特别地,SIFA部分的氟原子可以是 ^{19}F 或 ^{18}F 。对于诊断成像和治疗,SIFA部分的氟原子可以是 ^{18}F 。 ^{18}F 可通过与 ^{19}F 的同位素交换引入。

[0326] 虽然能够结合到疾病相关靶分子的某些配体可以是环肽,但此类环肽不是本文所设想的螯合基团,因为疏水性SIFA部分的问题在不存在另外的螯合部分的情况下没有得到解决。因此,除了能够结合至疾病相关靶分子的配体之外,本发明的化合物还需要亲水性螯合基团。需要亲水性螯合基团来降低由SIFA部分的存在引起的化合物的疏水性。

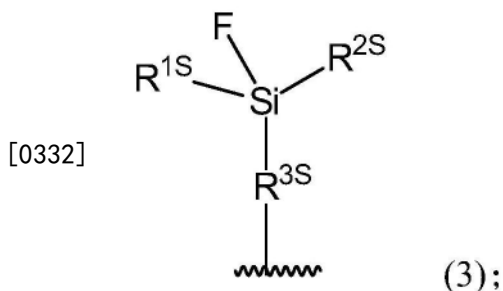
[0327] SIFA部分

[0328] 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分可包括由式 (3) 表示的结构:



[0330] 其中:F被理解为涵盖 ^{19}F 和 ^{18}F 两者; $\text{R}^{1\text{S}}$ 和 $\text{R}^{2\text{S}}$ 独立地为直链、支链或环状 C_3 至 C_{10} 烷基,优选地, $\text{R}^{1\text{S}}$ 和 $\text{R}^{2\text{S}}$ 选自异丙基和叔丁基,并且更优选地, $\text{R}^{1\text{S}}$ 和 $\text{R}^{2\text{S}}$ 是叔丁基; $\text{R}^{3\text{S}}$ 是 C_1 至 C_{20} 烷基,其可包含一个或多个芳族单元和一个或多个脂族单元和/或最多3个选自O和S的杂原子,优选地, $\text{R}^{3\text{S}}$ 是 C_6 至 C_{10} 烷基,其包含芳环并且可包含一个或多个脂族单元;更优选地, $\text{R}^{3\text{S}}$ 是苯基环,且最优选地, $\text{R}^{3\text{S}}$ 是苯基环,其中含Si的取代基和由~~~~~标记的键处于对位,并且其中SIFA部分通过由~~~~~标记的键连接至缀合物的其余部分。

[0331] 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分可包括由式 (3) 表示的结构:

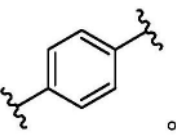


[0333] 其中:F被理解为涵盖 ^{19}F 和 ^{18}F 两者; $\text{R}^{1\text{S}}$ 和 $\text{R}^{2\text{S}}$ 独立地为直链、支链或环状 C_3 至 C_{10} 烷

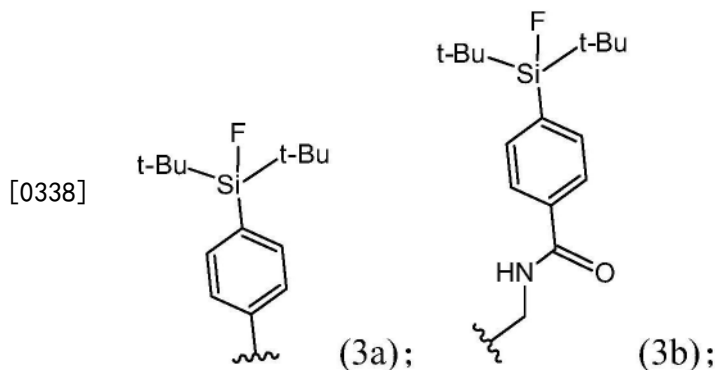
基; R^{3S} 为包含一个或多个芳族和/或脂族单元和/或最多3个选自O和S的杂原子的 C_1 至 C_{20} 烃基;

[0334] 并且其中所述SIFA部分经由标记为  的键连接到所述缀合物的其余部分。

[0335] 在包含式 (3) 的SIFA部分的缀合物中, R^{1S} 和 R^{2S} 可独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。 R^{1S} 和 R^{2S} 可独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。 R^{1S} 和 R^{2S} 可以是甲基。 R^{1S} 和 R^{2S} 可以是异丙基。 R^{1S} 和 R^{2S} 可以是叔丁基。 R^{1S} 可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。 R^{1S} 可以是甲基。 R^{1S} 可以是异丙基。 R^{1S} 可以是叔丁基。 R^{2S} 可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。 R^{2S} 可以是甲基。 R^{2S} 可以是异丙基。 R^{2S} 可以是叔丁基。

[0336] 在包含式 (3) 的SIFA部分的缀合物中, R^{3S} 是包含一个或多个芳族和/或脂族单元和/或最多3个选自O和S的杂原子的 C_1 至 C_{20} 烃基。 R^{3S} 可以是苯基环。 R^{3S} 可以是: .

[0337] 硅-氟化物受体 (SIFA) 部分可包括由式 (3a) 或 (3b) 表示的结构:



[0339] 其中 t-Bu 指示叔丁基并且 F 被理解为涵盖 ^{19}F 和 ^{18}F 两者。

[0340] 螯合部分

[0341] 在本文中的缀合物中, 优选的螯合部分 (CM) 包括以下 (i)、(ii) 或 (iii) 中的至少一种:

[0342] (i) 具有8至20个环原子的大环结构, 所述环原子中的2个或更多个、更优选3个或更多个选自氧原子或氮原子。优选地, 6个或更少的环原子选自氧原子或氮原子。尤其优选的是, 3或4个环原子为氮原子或氧原子。在氧原子和氮原子中, 优选氮原子。与大环结构相组合, 优选的螯合基团可包含2个或更多个 (诸如2至6个, 优选2至4个) 羧基和/或羟基。在羧基和羟基中, 优选羧基。

[0343] (ii) 具有8至20个主链 (骨架) 原子的无环、开链螯合结构, 所述主链原子中的2个或更多个、更优选3个或更多个是选自氧原子或氮原子的杂原子。优选地, 6个或更少的骨架原子选自氧原子或氮原子。在氧原子和氮原子中, 优选氮原子。更优选地, 开链螯合结构是包含2个或更多个、更优选3个或更多个选自氧原子或氮原子的杂原子与2个或更多个 (诸如2到6个, 优选2到4个) 羧基和/或羟基的组合物。在羧基和羟基中, 优选羧基。

[0344] (iii) 含有季碳原子的支链螯合结构。优选地, 除了缀合物的其余部分之外, 季碳原子还被3个相同的螯合基团取代。取代的螯合基团可包括酰胺。取代的螯合基团可包括芳

族基团。取代的螯合基团可包括羟基吡啶酮。

[0345] 螯合部分可包括以下中的至少一种：

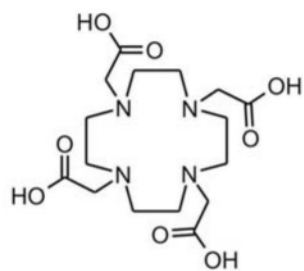
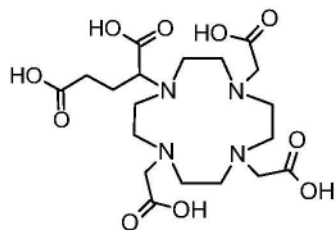
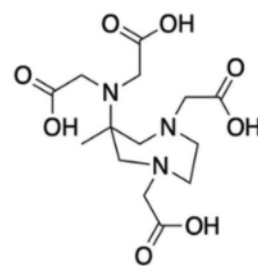
[0346] (i) 具有8至20个环原子的大环结构，所述环原子中的2个或更多个是选自氧原子和氮原子的杂原子；

[0347] (ii) 具有8至20个主链原子的无环、开链螯合结构，所述主链原子中的2个或更多个是选自氧原子和氮原子的杂原子；或

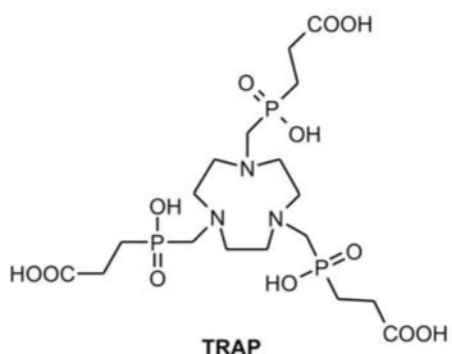
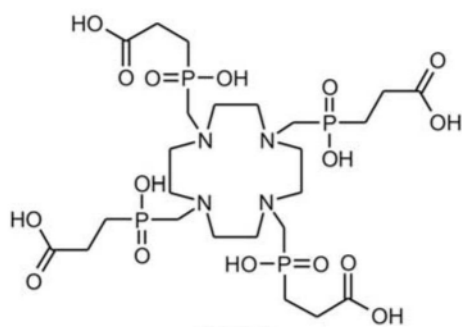
[0348] (iii) 含有季碳原子的支链螯合结构。

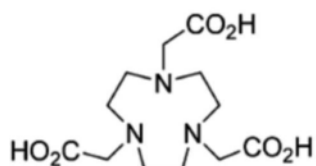
[0349] 螯合部分 (CM) 可选自双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷(CBTE2a)、环己基-1,2-二胺四乙酸(CDTA)、4-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)-甲基苯甲酸(CPTA)、N'-[5-[乙酰基(羟基)氨基]戊基]-N-[5-[[4-[5-氨基戊基-(羟基)氨基]-4-氧代丁酰基]氨基]戊基]-N-羟基丁二酰胺(DFO)、4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷(D02A) 1,4,7,10-四环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)、 α -(2-羧乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTAGA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷N,N',N'',N''' 1,4,7,10-四(亚甲基)膦酸(DOTMP)、N,N'-二吡啶氧基乙二胺-N,N'-二乙酸-5,5'-双(磷酸酯)(DPDP)、二亚乙基三胺N,N',N''五(亚甲基)膦酸(DTMP)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、乙二胺-N,N'-四乙酸(EDTA)、乙二醇-0,0-双(2-氨基乙基)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、N,N-双(羟基苄基)-乙二胺-N,N'-二乙酸(HBED)、羟乙基二胺三乙酸(HEDTA)、1-(对硝基苄基)-1,4,7,10-四氮杂环癸烷-4,7,10-三乙酸酯(HP-D0A3)、6-胍基-N-甲基吡啶-3-甲酰胺(HYNIC)、四3-羟基-N-甲基-2-吡啶酮螯合剂(4-((4-(3-(双(2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)乙基)氨基)-2-((双(2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)乙基)氨基)甲基)丙基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸)(缩写为Me-3,2-HOPO)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-琥珀酸-4,7-二乙酸(NODASA)、1-(1-羧基-3-羧丙基)-4,7-(羧基)-1,4,7-三氮杂环壬烷(NODAGA)、1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸(NOTA)、4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷(TE2A)、1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA)、三(羟基吡啶酮)(THP)、三联吡啶-双(亚甲基胺四乙酸(TMT)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三[亚甲基(2-羧乙基)次膦酸](TRAP)、1,4,7,10-四氮杂环十三烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(TRITA)、3-[[4,7-双[[2-羧乙基(羟基)磷酰基]甲基]-1,4,7-三唑烷-1-基]甲基-羟基-磷酰基]丙酸、三亚乙基四胺六乙酸(TTHA)和1,4-双(羧甲基)-6-[双(羧甲基)]氨基-6-甲基全氢-1,4-二氮杂卓(AAZTA)。

[0350] 特定的螯合部分(CM)如下所示：

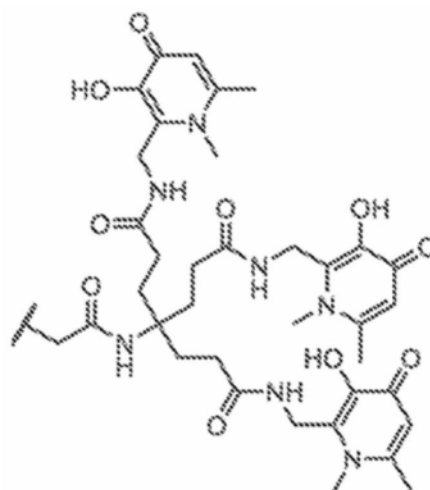
**DOTA****DOTAGA****AAZTA**

[0351]

**TRAP****DOTPI**

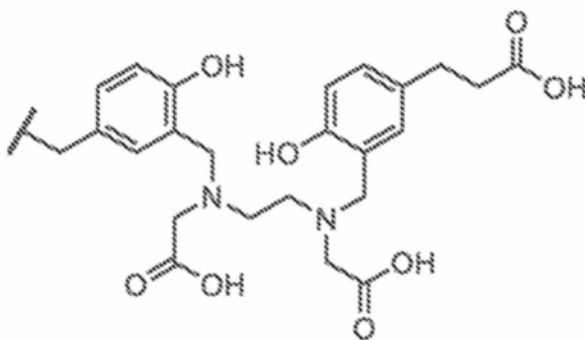


NOTA

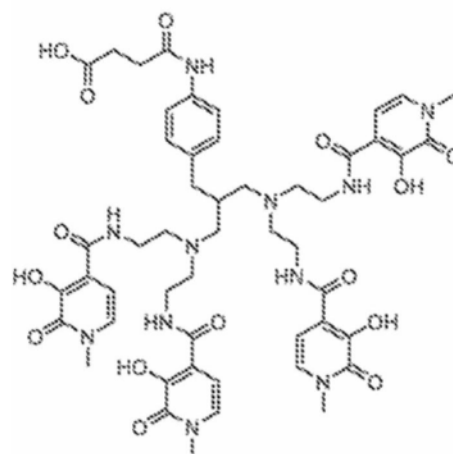


THP

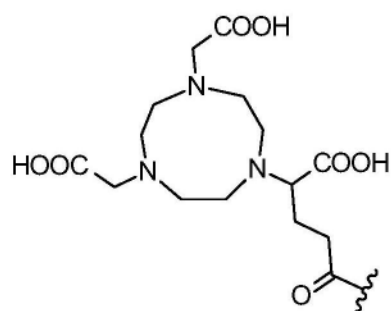
[0352]



HBED



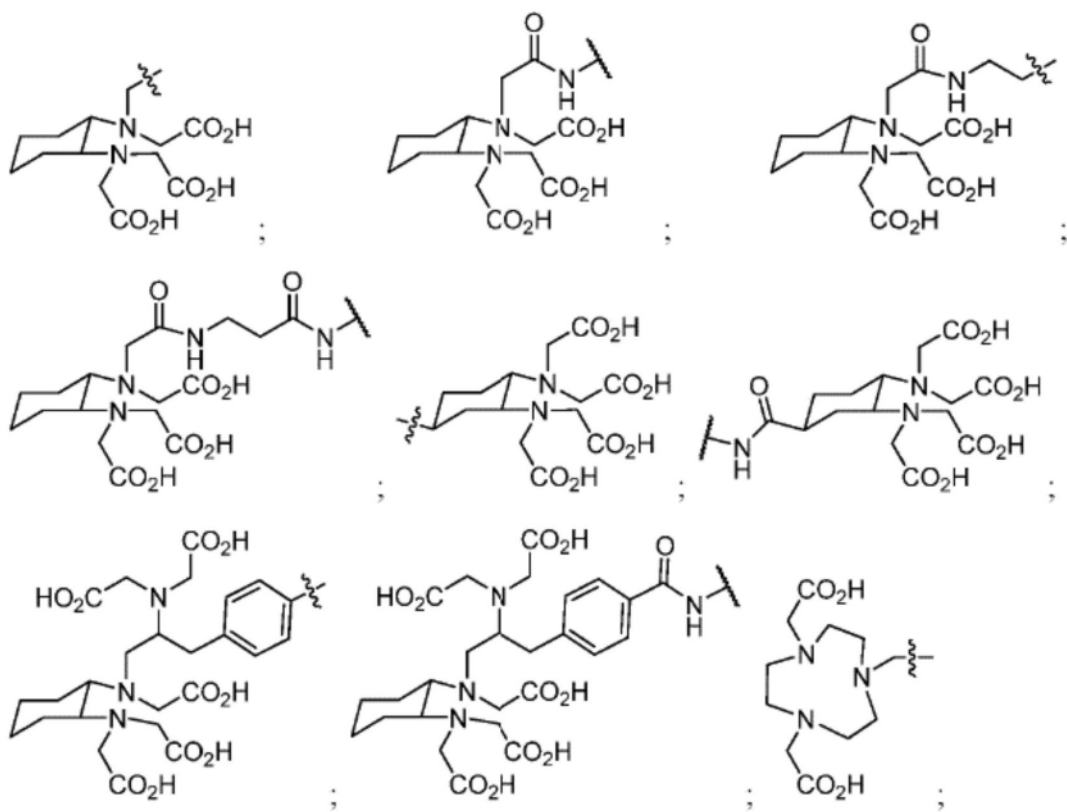
Me-3,2-HOPO



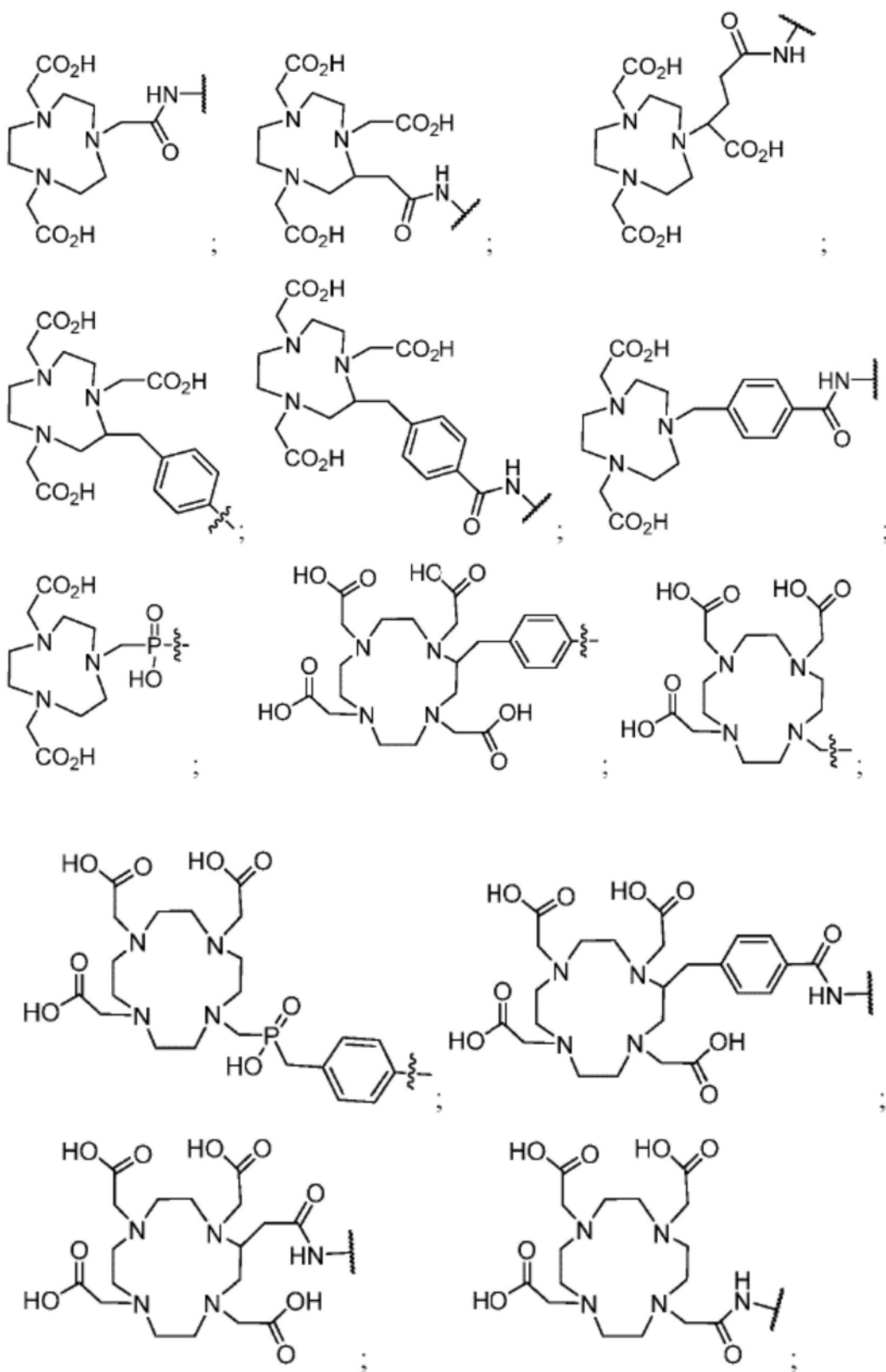
NODAGA。

[0353] 具体的螯合部分(CM)包括：

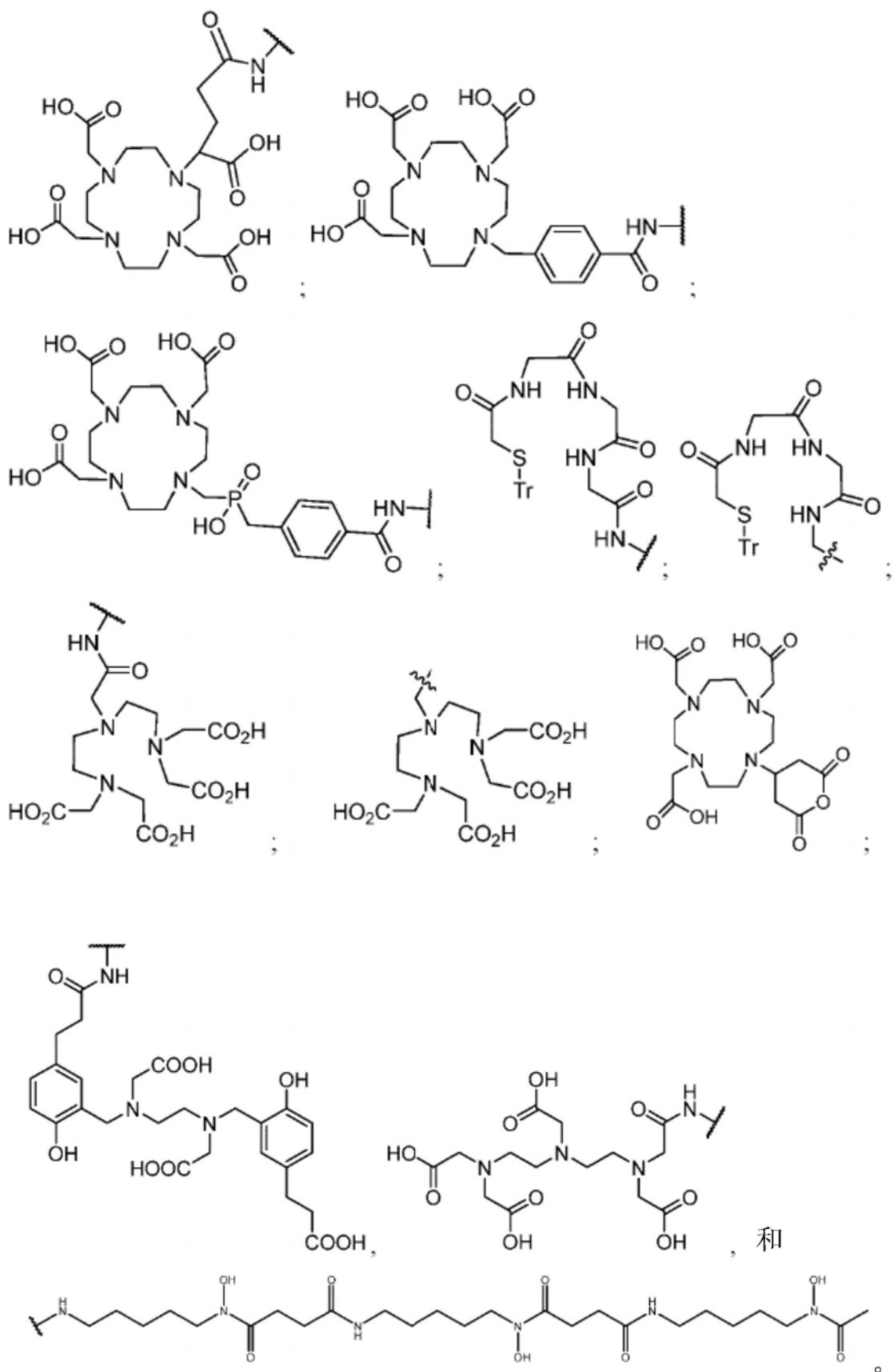
[0354]



[0355]

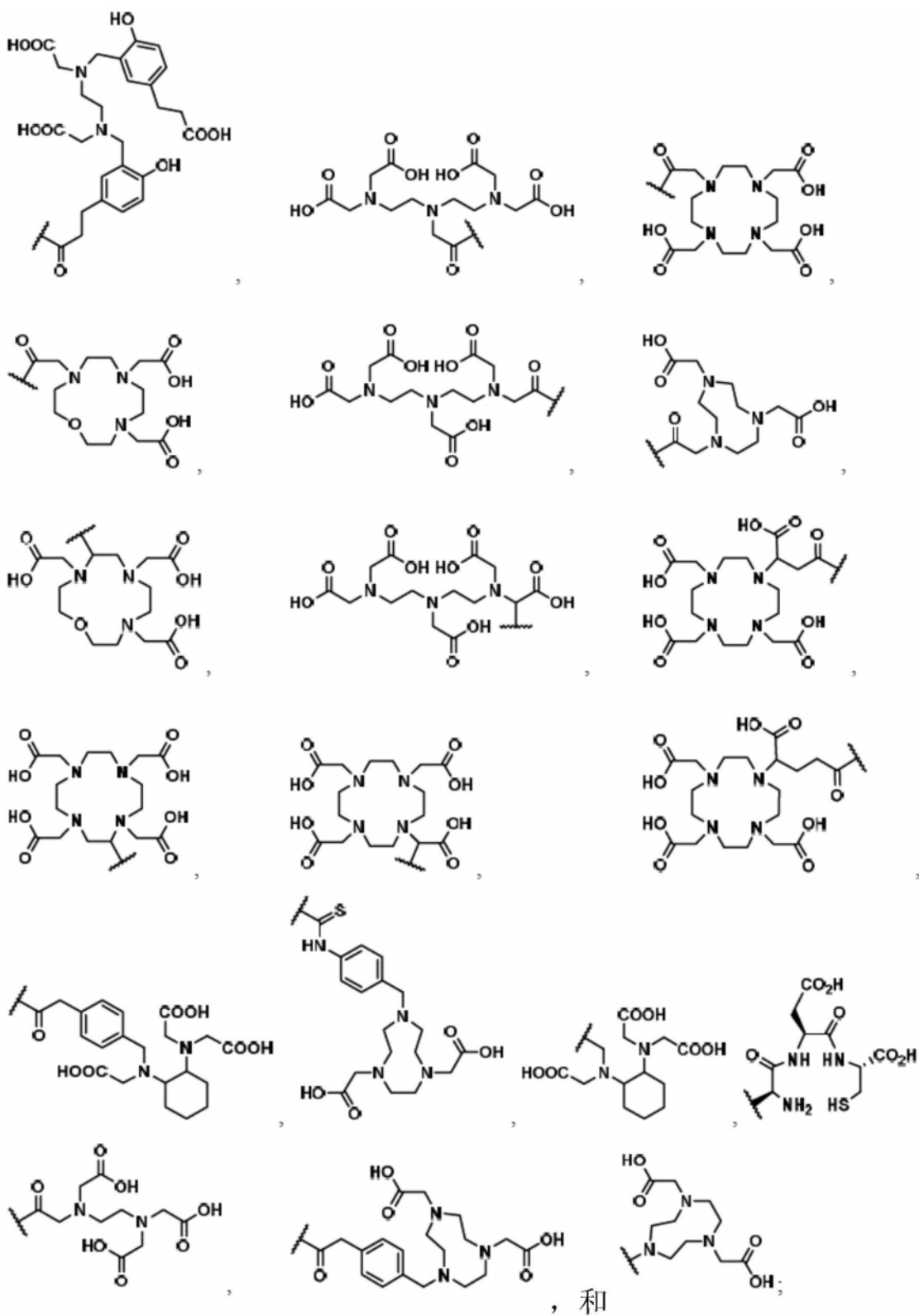


[0356]



[0357] 具体的螯合部分 (CM) 包括:

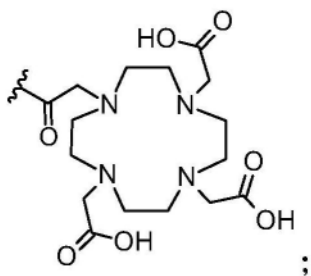
[0358]



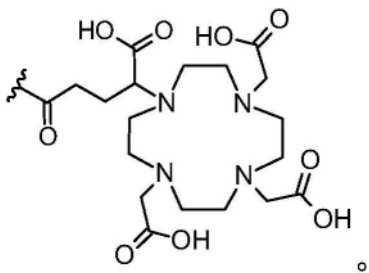
[0359] 在上述示例性螯合剂中,特别优选选自TRAP、DOTA和DOTAGA的螯合部分。

[0360] 螯合部分(CM)可以是1,4,7,10-四环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA):

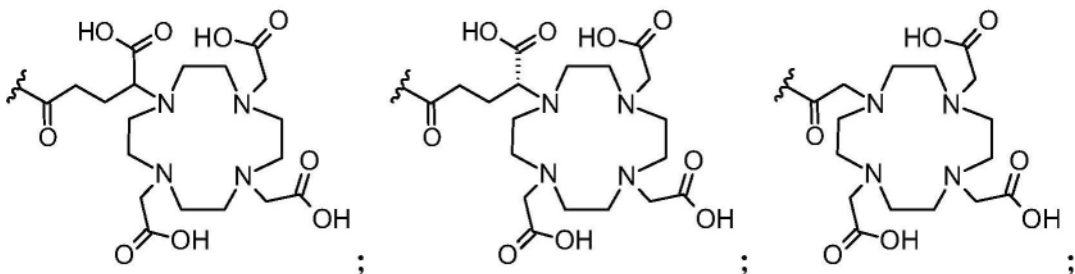
[0361]

[0362] 或 α -(2-羧乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTAGA) :

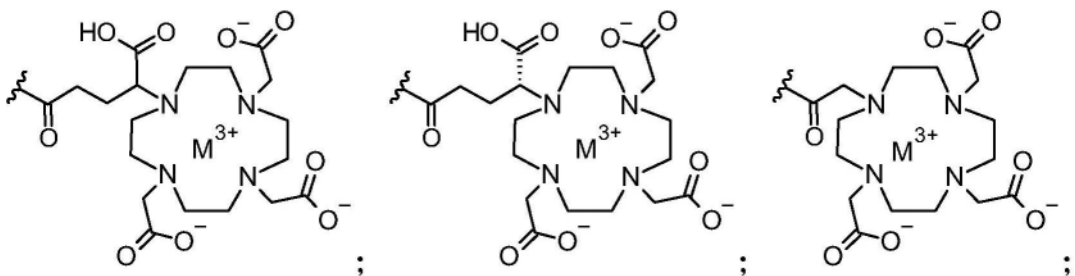
[0363]

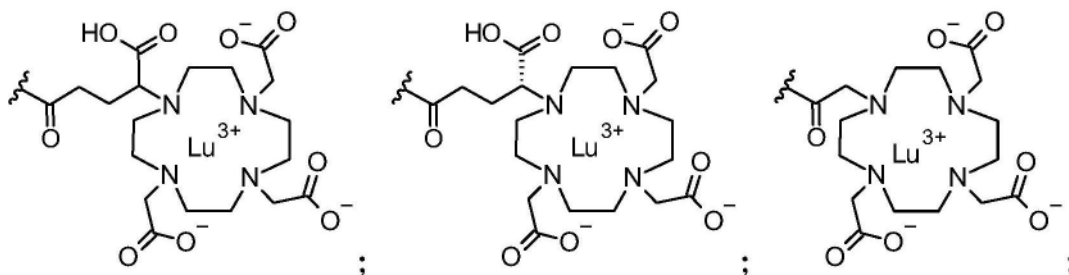


[0364] 螯合部分 (CM) 可选自 :

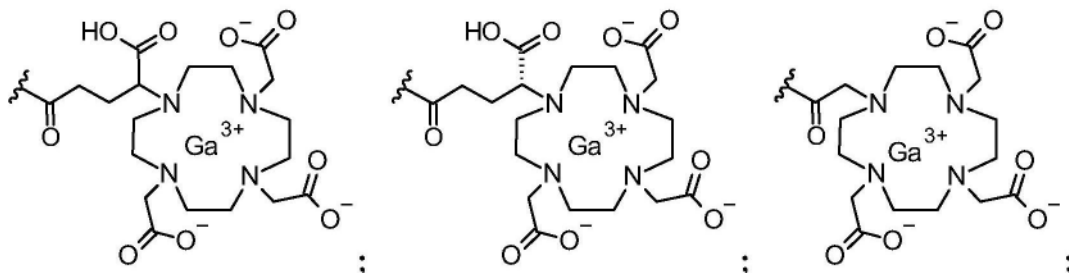


[0365]





[0366]



[0367] 其中M表示螯合金属阳离子。

[0368] 金属或阳离子螯合大环和无环化合物是本领域众所周知的,并且可从许多制造商获得。虽然根据本发明的螯合部分不受特别限制,但应当理解,许多部分可由技术人员以现成的方式使用,而无需再费周折。

[0369] 螯合部分可包含可以是放射性或非放射性的螯合阳离子,优选可以是放射性或非放射性的螯合金属阳离子。螯合部分可包括放射性的螯合阳离子。螯合部分可包括非放射性的螯合阳离子。

[0370] 尤其优选的是,CM表示选自DOTA和DOTAGA的螯合部分,所述螯合部分的一个羧酸基经由酰胺键结合至缀合物的其余部分。

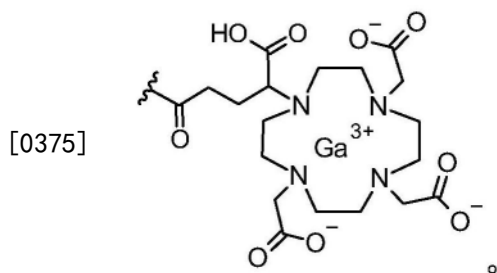
[0371] 可被螯合基团螯合的阳离子的优选示例是Sc、Cr、Mn、Co、Fe、Ni、Cu、Ga、Zr、Y、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、In、Sn、Te、Pr、Pm、Tb、Sm、Gd、Tb、Ho、Dy、Er、Yb、Tm、Lu、Re、Pt、Hg、Au、Pb、Bi、Ra、Ac、Th的放射性或非放射性阳离子;更优选Sc、Cu、Ga、Y、In、Tb、Ho、Lu、Re、Pb、Bi、Ac、Th和Er的阳离子。阳离子可以是Ga。阳离子可以是Lu。

[0372] 螯合部分可含有选自以下的螯合阳离子或阳离子物质:⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、⁵¹Cr、^{52m}Mn、⁵⁸Co、⁵²Fe、⁵⁶Ni、⁵⁷Ni、⁶¹Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁶Ga、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、⁹⁰Y、⁸⁹Y、^{99m}Tc、⁹⁷Ru、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹¹¹Ag、^{110m}In、¹¹¹In、^{113m}In、^{114m}In、^{117m}Sn、¹²¹Sn、¹²⁷Te、¹⁴²Pr、¹⁴³Pr、¹⁴⁹Pm、¹⁵¹Pm、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁵³Sm、¹⁵⁷Gd、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁹Er、¹⁶⁹Yb、¹⁷⁵Yb、¹⁷²Tm、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁹¹Pt、¹⁹⁷Hg、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、²¹²Pb、²⁰³Pb、²¹¹At、²¹²Bi、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁵Ac、²²⁷Th的阳离子、包含¹⁸F或²¹¹At的阳离子分子、或诸如¹⁸F-[AlF]²⁺的阳离子;更优选⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁸Ga、⁹⁰Y、¹¹¹In、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁸Re、²¹²Pb、²¹²Bi、²¹³Bi、²²⁵Ac和²²⁷Th的阳离子或包含¹⁸F的阳离子分子。

[0373] 螯合部分可含有选自以下的螯合阳离子:⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁹⁰Y、¹¹¹In、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²¹²Pb、²¹²Bi、²¹³Bi、²²⁵Ac和²²⁷Th的阳离子或包含¹⁸F的阳离子分子。螯合部分可含有选自⁶⁸Ga或¹⁷⁷Lu的阳离子的螯合阳离子。螯合部分可含有螯合的⁶⁸Ga阳离子。螯合部分可含有螯合的¹⁷⁷Lu阳离子。M可选自⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁹⁰Y、¹¹¹In、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、

^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 和 ^{227}Th 的阳离子。M可选自 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 和 ^{225}Ac 的阳离子。M可以是选自 ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 的阳离子。M可以是螯合的 ^{68}Ga 阳离子。M可以是螯合的 ^{177}Lu 阳离子。M可以是螯合的 ^{64}Cu 阳离子。M可以是螯合的 ^{90}Y 阳离子。M可以是螯合的 ^{225}Ac 阳离子。

[0374] 在本文的化合物中,螯合部分的螯合非放射性或放射性阳离子可与一个或多个 COO^- 基团螯合。螯合部分的螯合非放射性或放射性阳离子可与一个或多个N原子螯合。螯合部分的螯合非放射性或放射性阳离子可与一个或多个N原子或一个或多个 COO^- 基团螯合。螯合部分的螯合非放射性或放射性阳离子可与一个或多个N原子和一个或多个 COO^- 基团螯合。在本文所提供的结构中,在显示螯合的非放射性或放射性阳离子的情况下,仅代表性地显示了它们所螯合的基团。例如,包含以下所示的螯合部分的化合物的公开内容在其范围内包括在 Ga^{3+} 阳离子与作为整体的缀合物之间化学上可能的所有络合物或螯合模式:



[0376] 本发明的关键方面是硅氟化物受体和螯合基团(螯合剂)或螯合物在单个分子内的组合。这两种结构要素(SIFA和螯合剂)展现出空间接近性。优选地,两种要素的两个原子之间的最短距离小于或等于25 Å,更优选小于20 Å,且甚至更优选小于15 Å。或者或此外,优选不超过25个共价键将SIFA部分的原子和螯合剂的原子分开,优选不超过20个化学键,且甚至更优选不超过15个化学键。

[0377] 合适地,阳离子是放射性的或非放射性的阳离子。其优选为放射性或非放射性金属阳离子,且更优选放射性金属阳离子。下面进一步给出了示例。

[0378] 因此,缀合物属于在SIFA部分和螯合基团两者处经放射性标记的第一方面的术语,在两侧中的仅一侧经放射性标记的分子,以及完全没有放射性标记的分子。在后一种情况下,螯合基团可以是冷(非放射性)离子的络合物,或者可不含任何离子。

[0379] 将硅酮氟化物受体置于亲水螯合剂(诸如但不限于DOTAGA或DOTA)附近可有效地屏蔽或补偿SIFA部分的亲脂性,其程度使放射治疗或放射诊断化合物的总体疏水性在使化合物适于体内施用的范围内转变。

[0380] 此外,螯合剂的使用和借助于 ^{18}F -氟化物在SIFA上的同位素交换的组合也产生“配对的”诊断示踪剂,所述诊断示踪剂可在具有现场回旋加速器的中心或通过从回旋加速器中心运输获得 ^{18}F -氟化物的中心用作 ^{18}F [$^{\text{nat}}\text{Ion}$] 示踪剂,而在不能获得 ^{18}F -氟化物但可获得放射性同位素发生器(诸如Ge-68/Ga-68发生器)的中心中,可使用相应的形式,例如 ^{18}F [^{68}Ga] 示踪剂。

[0381] 重要的是,在两种情况下,注射化学上相同的放射性药物,因此预期体内行为没有差异。而目前,由于化学差异,由一个地点的患者群组提供的经 ^{18}F 标记的化合物的临床数据不能与由另一地点的另一组提供的 ^{68}Ga -类似物的临床数据直接比较,根据本发明的放射性药物和/或诊断剂可直接比较,因此将允许链接此类数据(例如来自欧洲用F-18运行的中心和印度用Ga-68运行的另一中心的数据)。此外,在适当选择时,螯合物还可用于用治疗性同

位素(诸如 β 发射同位素Lu-177、Y-90或 α 发射同位素Ac-225)标记,从而允许扩展“配对”示踪剂的概念以桥接诊断性放射性药物($[^{18}\text{F}][^{\text{nat}}\text{Lu}]$ 示踪剂)和治疗性放射性药物($[^{\text{nat}}\text{F}][^{177}\text{Lu}]$)。

[0382] 还提供一种药物成像组合物,其包含一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物,或者由一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物组成。

[0383] 还提供一种诊断组合物,其包含一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物,或者由一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物组成。

[0384] 还提供一种治疗性组合物,其包含一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物,或者由一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物组成。

[0385] 所述药物组合物还可包含药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。合适的药物载体、赋形剂和/或稀释剂的示例是本领域众所周知的,其包括磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(诸如油/水乳液)、各种类型的润湿剂、无菌溶液等。包含此类载体的组合物可通过众所周知的常规方法配制。这些药物组合物可以合适的剂量施用给受试者。合适的组合物的施用可以不同的方式实现,例如通过静脉内、腹膜内、皮下、肌内、局部、真皮内、鼻内或支气管内施用。特别优选地,通过注射和/或递送至例如胰腺中的部位,或注射和/或递送至脑动脉中,或直接注射和/或递送至脑组织中来实施所述施用。还可将所述组合物直接施用至靶部位,例如通过基因枪法(biolistic)递送至外部或内部靶部位,如胰腺或脑。剂量方案将由主治医师和临床因素确定。如医药领域中众所周知的,用于任一患者的剂量取决于许多因素,包括患者的大小、体表面积、年龄、待施用的特定化合物、性别、施用的时间和途径、一般健康状况以及同时施用的其他药物。药物活性物质可以有效治疗量存在,该有效治疗量可以是每剂量0.1ng至10mg/kg体重;然而,可设想低于或高于该示例性范围的剂量,尤其是在考虑到上述因素的情况下。

[0386] 还提供一种或多种如本文所公开的本发明的缀合物、化合物或组合物,其用于诊断医学。

[0387] 本发明的缀合物可用于治疗或诊断与人组织中升高的FAP表达相关的医学适应症。本发明的缀合物可用于治疗或诊断癌症。本发明的缀合物可用于(i)检测较小的原发性肿瘤,从而允许更早的诊断,(ii)检测较小的转移,从而提供对肿瘤分期的更好评估,(iii)提供精确的术中指导,便于肿瘤组织的完全手术切除,(iv)提供炎症和肿瘤组织之间的更好区分,(v)提供肿瘤患者的更精确分期,(vi)在抗肿瘤治疗后提供肿瘤病变的更好随访,以及(vii)作为诊断和治疗的治疗诊断剂。此外,所述分子可用于诊断和治疗非恶性疾病,诸如慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。

[0388] 本发明的缀合物可用于诊断或治疗动物或人受试者的以成纤维细胞活化蛋白(FAP)的过表达为特征的疾病。以成纤维细胞活化蛋白(FAP)的过表达为特征的疾病可选自由以下组成的组:癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。癌症可选自由以下组成的组:乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食管癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、肿瘤性骨软化症、肉瘤、CUP(原发部位不明癌)、胸腺癌、硬纤维瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

[0389] 在医药中的优选用途是在核医学(诸如核诊断成像,也被称为核分子成像)和/或

与在患病组织上的FAP的过表达相关的疾病的靶向放射疗法中。

[0390] 还提供了用于对癌症进行诊断和/或分期的方法中的如本文所定义的本发明的缀合物、化合物或组合物。

[0391] 与本文所述的任何缀合物或化合物的用途相关的术语“治疗”用于描述任何如下形式的干预：向罹患所讨论的疾病或病症或处于罹患所讨论的疾病或病症的风险中或可能处于罹患所讨论的疾病或病症的风险中的受试者施用化合物。因此，术语“治疗”涵盖防止性(预防性)治疗和显示疾病或病症的可测量或可检测症状的治疗两者。

[0392] 术语“有效治疗量”(例如关于治疗疾病或病况的方法)是指有效产生期望治疗作用的化合物的量。

[0393] 除非另有说明，否则诸如“烷基”、“炔”和“环烷基”的术语均以其常规含义使用(例如，如IUPAC Gold Book中所定义)。应用于任何基团的“任选取代的”意指如果期望，所述基团被一个或多个取代基取代，所述取代基可相同或不同。

[0394] 在任何所述化合物具有手性中心的情况下，本发明延伸至此类化合物的所有光学异构体，无论是外消旋体形式还是拆分的对映异构体形式。然而，本文所述的发明涉及如此制备的任何公开的化合物的所有晶体形式、溶剂化物和水合物。在本文所公开的任何化合物具有酸或碱中心(诸如羧酸根或氨基)的程度上，则所述化合物的所有盐形式都包括在本文中。在药物用途的情况下，盐应被视为药学上可接受的盐。

[0395] 可提及的盐或药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐以及由于螯合的非放射性或放射性阳离子的存在而产生的盐形式。此类盐可通过常规手段形成，例如通过使化合物的游离酸或游离碱形式与一当量或多当量的适当的酸或碱，任选地在溶剂中或在盐不溶的介质中反应，之后使用标准技术(例如在真空中，通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可以通过例如使用合适的离子交换树脂将盐形式的化合物的抗衡离子与另一抗衡离子交换来制备。

[0396] 关于上文所述的合适的螯合的非放射性或放射性阳离子，药学上可接受的盐的其他示例包括衍生自无机酸和有机酸的酸加成盐，以及衍生自诸如钠、镁、钾和钙的金属的盐。

[0397] 酸加成盐的示例包括与以下酸形成的酸加成盐：乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、芳基磺酸(例如苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸和对甲苯磺酸)、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸(例如D-葡萄糖酸)、葡萄糖醛酸(例如D-葡萄糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、 α -酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸和(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、马来酸、苹果酸(例如(-)-L-苹果酸)、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、偏磷酸、甲磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸)、硫氰酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0398] 还涵盖缀合物或化合物和它们的盐的任何溶剂化物。优选的溶剂化物是通过将无毒的药学上可接受的溶剂(下文称为溶剂化溶剂)的分子掺入本发明化合物的固态结构(例

如晶体结构)中而形成的溶剂化物。此类溶剂的示例可包括水、醇(诸如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。溶剂化物可通过用溶剂或含有溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明的化合物来制备。在任何给定情况下是否已形成溶剂化物可通过使用诸如热重分析(TGA)、差示扫描量热(DSC)和X射线晶体学的熟知标准的技术对化合物的晶体进行分析来确定。

[0399] 溶剂化物可以是化学计量或非化学计量的溶剂化物。具体的溶剂化物可以是水合物,并且水合物的示例包括半水合物、一水合物和二水合物。关于溶剂化物以及用于制备和表征它们的方法的更详细讨论,参见Bryn等,药物的固态化学(Solid-State Chemistry of Drugs),第二版,由West Lafayette, IN, USA的SSCI Inc出版(1999, ISBN 0-967-06710-3)。

[0400] 本发明的缀合物可含有一个或多个同位素取代,并且对特定元素的提及在其范围内包括该元素的所有同位素。例如,对氢的提及在其范围内包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T)。类似地,对碳和氧的提及在其范围内分别包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 以及 ^{16}O 和 ^{18}O 。以类似的方式,除非上下文另有说明,否则对特定官能团的提及在其范围内还包括同位素变体。例如,对烷基(诸如乙基)或烷氧基(诸如甲氧基)的提及也涵盖其中基团中的一个或多个氢原子为氘或氚同位素形式的变型,例如,如其中所有五个氢原子均为氘同位素形式的乙基(全氘代乙基)或其中所有三个氢原子均为氘同位素形式的甲氧基(三氘代甲氧基)。同位素可以是放射性的或非放射性的。

[0401] 所选实施方案

[0402] 本发明的一些实施方案包括:

[0403] 1. 配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述缀合物在单个分子内包含两个单独部分(a)和(b),其中:(a)是一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;并且(b)是硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键,并且其任选地用 ^{18}F 标记;并且其中所述配体-SIFA缀合物任选地在所述单个分子内包含:

[0404] (c)一个或多个螯合部分(CM),其任选地含有螯合的非放射性阳离子或放射性阳离子;或(d)一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体;或(e) (c)所述一个或多个螯合部分(CM)和(d)所述一个或多个PSMA配体两者的组合。

[0405] 2. 根据实施方案1所述的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述缀合物在单个分子内包含两个单独部分:(a)一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;和(b)硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用 ^{18}F 标记。

[0406] 3. 根据实施方案1所述的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述缀合物在单个分子内包含三个单独部分:(a)一个或多个配体,其能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP);(b)硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用 ^{18}F 标记;和(c)一个或多个螯合部分(CM),其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子。

[0407] 4. 根据实施方案1所述的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述缀合物在单个分子内包含三个单独部分:(a)一个或多个配体,其能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP);(b)硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用 ^{18}F 标记;和(d)一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配

体。

[0408] 5. 根据实施方案1所述的配体-SIFA缀合物或其药学上或诊断上可接受的盐或溶剂化物,所述缀合物在单个分子内包含四个单独部分:(a)一个或多个能够结合至成纤维细胞活化蛋白(FAP)的配体;(b)硅-氟化物受体(SIFA)部分,其包含硅与氟原子之间的共价键并且其任选地用¹⁸F标记;(c)一个或多个螯合部分(CM),其任选地含有螯合的非放射性或放射性阳离子;和(d)一个或多个能够结合至前列腺特异性膜抗原(PSMA)的配体。

[0409] 6. 根据实施方案1至5所述的配体-SIFA缀合物,其中所述一个或多个FAP配体如权利要求3和13至21中任一项中所定义。

[0410] 7. 根据实施方案1至6所述的配体-SIFA缀合物,其中所述SIFA部分如权利要求6、7和12中任一项中所定义。

[0411] 8. 根据实施方案1、3、5、6和7所述的配体-SIFA缀合物,其中所述一个或多个螯合部分(CM)如权利要求8、9、10和11中任一项中所定义。

[0412] 9. 根据实施方案1、4、5、6、7和8所述的配体-SIFA缀合物,其中所述一个或多个PSMA配体选自如本文所述的式PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4和PSMA 5的结构。

[0413] 10. 一种药物组合物或诊断组合物,其包含一种或多种根据实施方案1至9中任一项所述的缀合物或化合物,或者由一种或多种根据实施方案1至9中任一项所述的缀合物或化合物组成。

[0414] 11. 根据实施方案1至10中任一项所述的配体-SIFA缀合物,其用于医药中。

[0415] 12. 根据实施方案1至10中任一项所述的配体-SIFA缀合物,其用作癌症诊断剂或成像剂。

[0416] 13. 一种对癌症进行成像和/或诊断的方法,其包括向有需要的患者施用根据实施方案1至10中任一项所述的配体-SIFA缀合物。

[0417] 14. 根据实施方案1至10中任一项所述的配体-SIFA缀合物,其用于治疗癌症。

[0418] 15. 根据实施方案1至10中任一项所述的配体-SIFA缀合物,其用于诊断或治疗癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕疙瘩病症。

[0419] 16. 根据实施方案1至10中任一项所述的配体-SIFA缀合物,其用于诊断或治疗癌症,其中所述癌症选自乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食管癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、肿瘤性骨软化症、肉瘤、CUP(原发部位不明癌)、胸腺癌、硬纤维瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

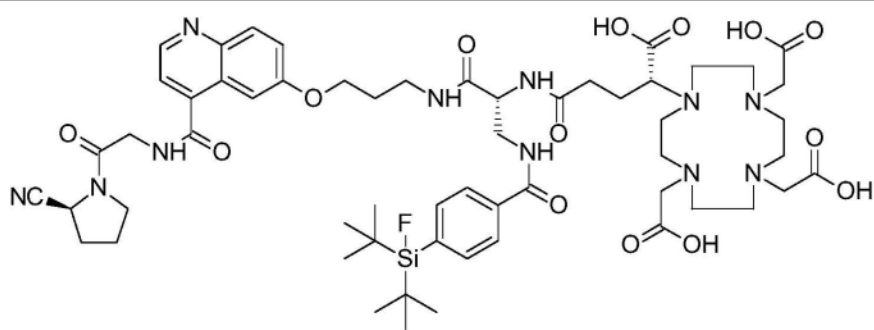
[0420] 本发明的高度优选的缀合物包括下表1中所示的实施例1至13a的缀合物。

[0421] 实施例和制备

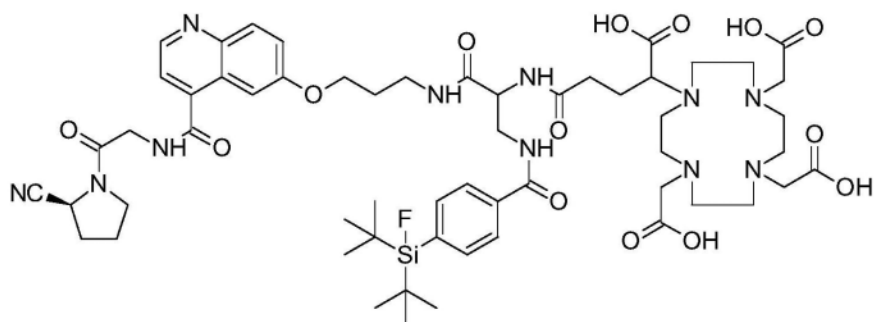
[0422] 以下非限制性实施例说明本发明。本发明的一些实施方案的缀合物和用于其中的中间体的合成由以下非限制性实施例和制备来说明。

[0423] 本发明的缀合物的实例包括下表1中所示的那些。本发明的缀合物可选自表1中所示的实施例1至13a中的任一个。

[0424] 表1-示例性缀合物

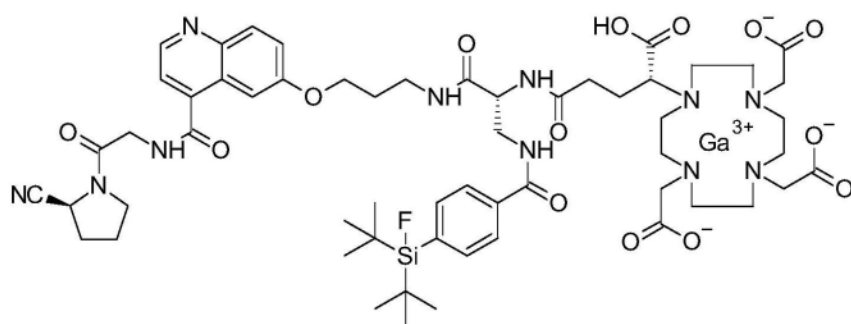


实施例 1

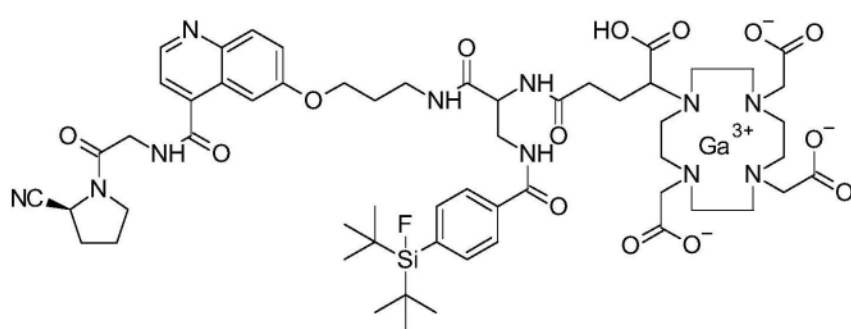


实施例 1a

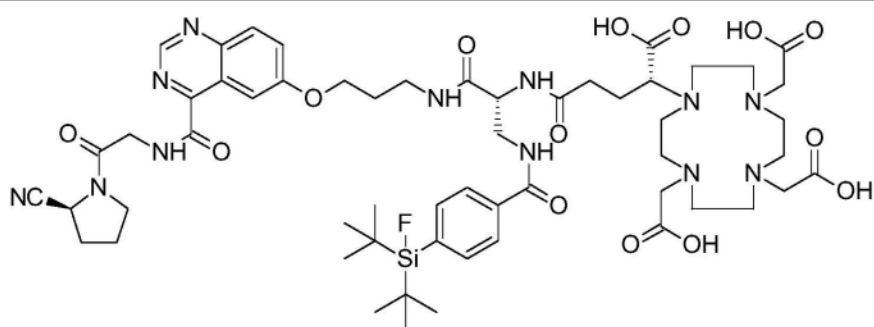
[0425]



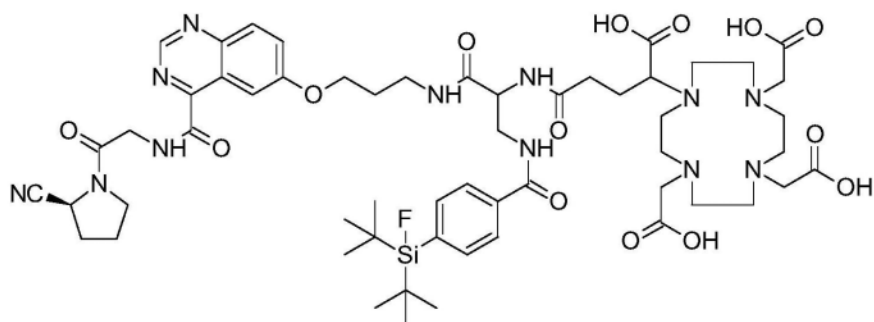
实施例 2



实施例 2a

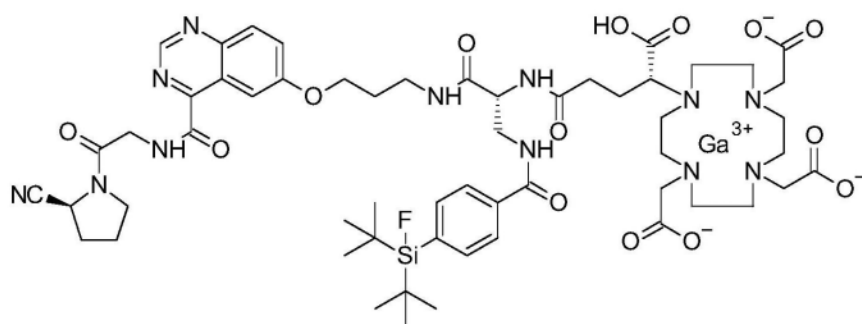


实施例 3

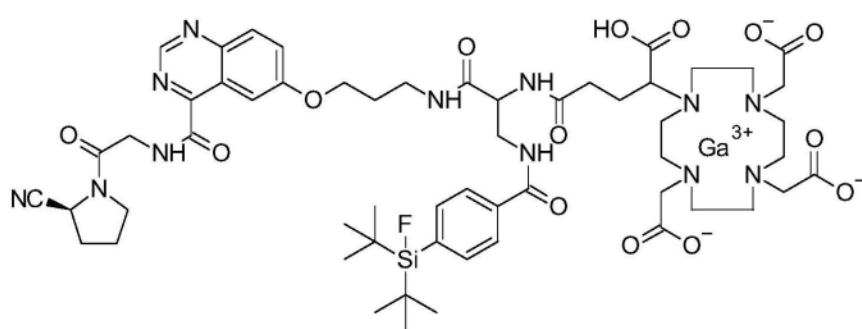


实施例 3a

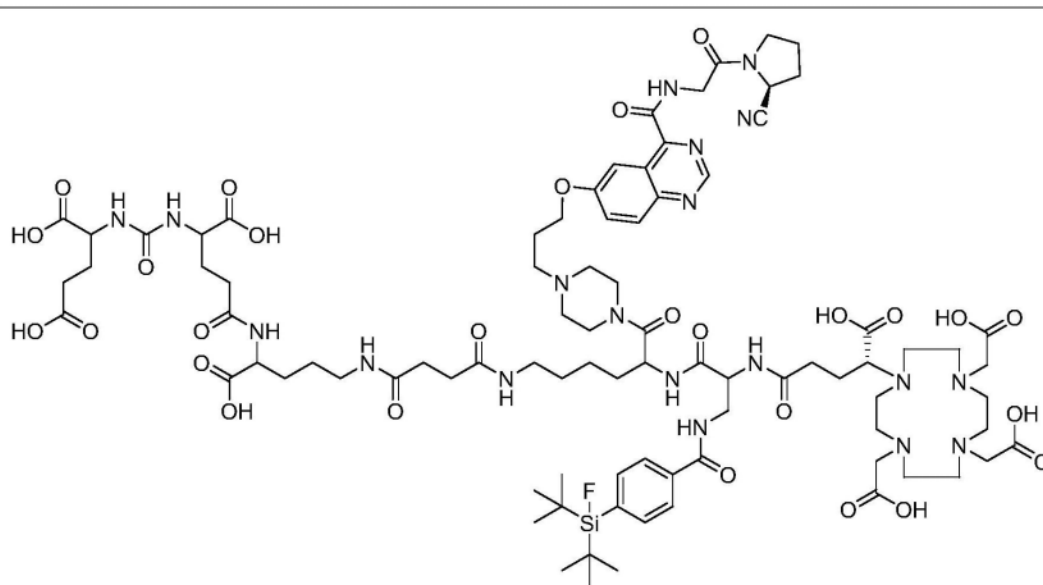
[0426]



实施例 4

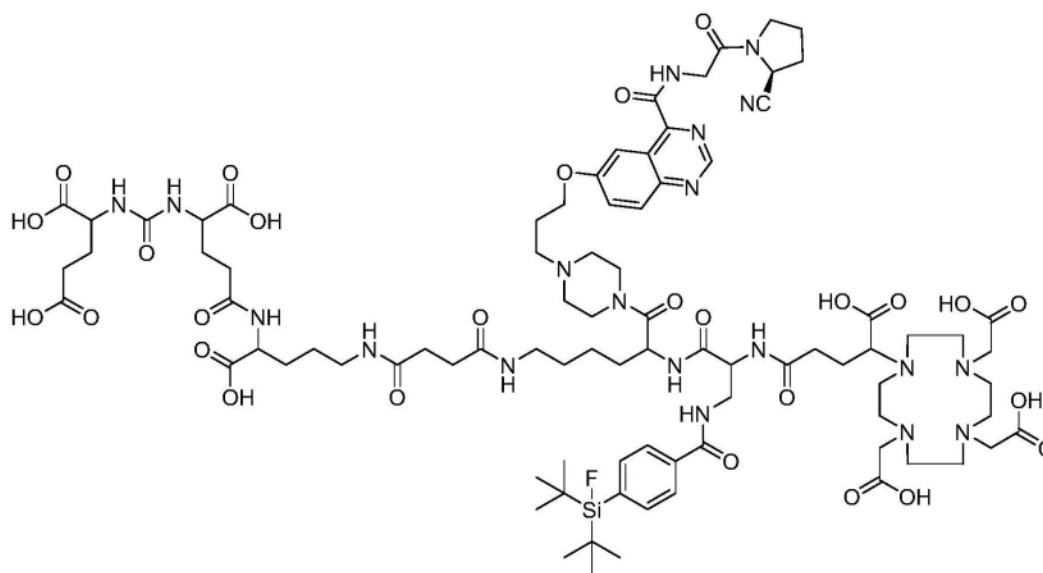


实施例 4a

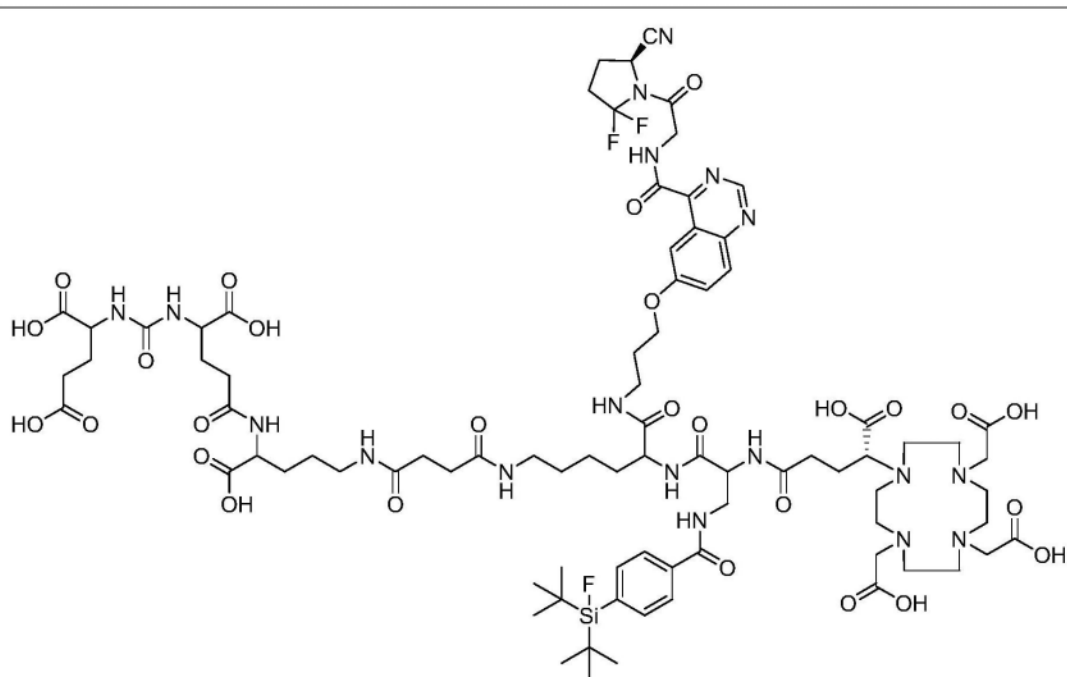


实施例 5

[0427]

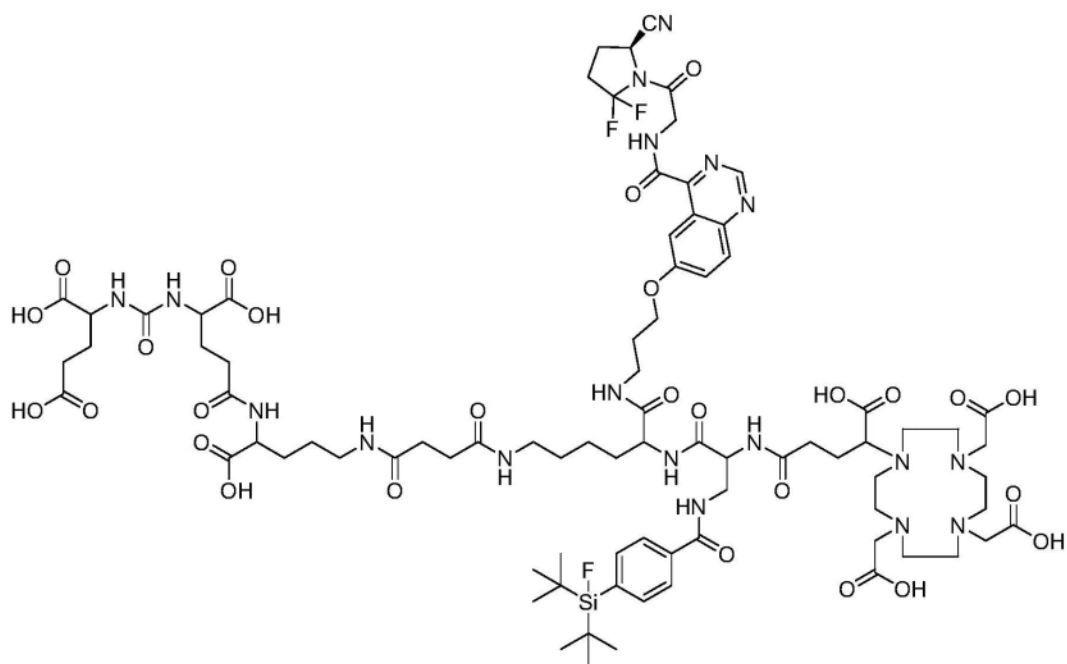


实施例 5a

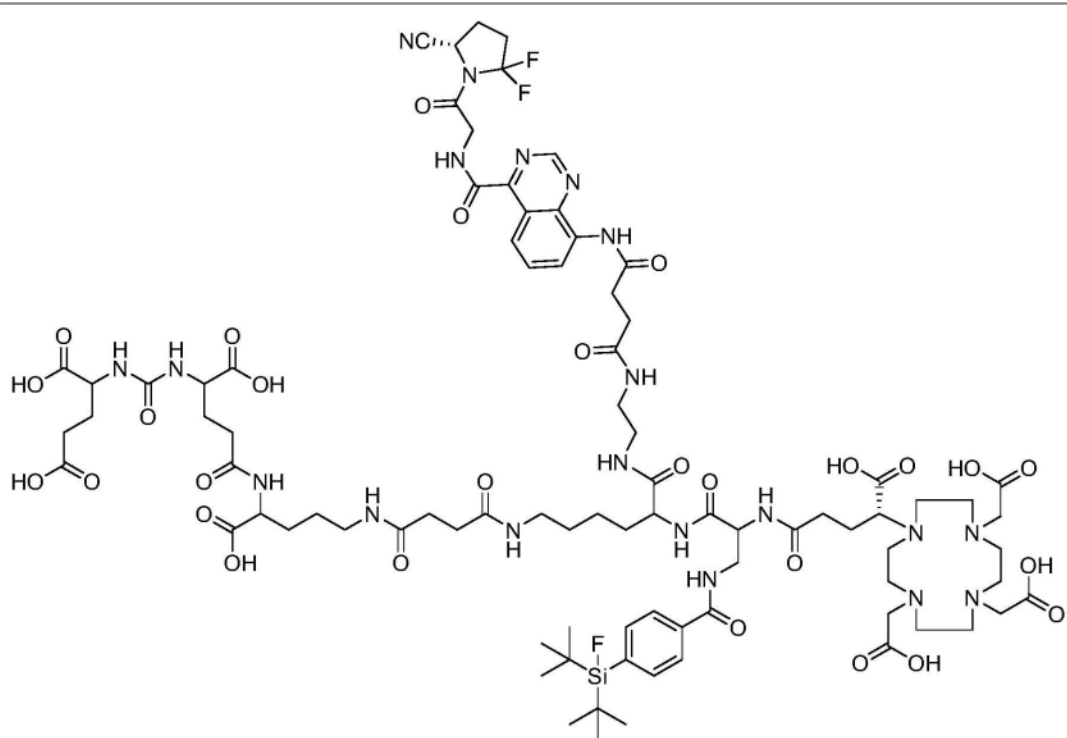


实施例 7

[0429]

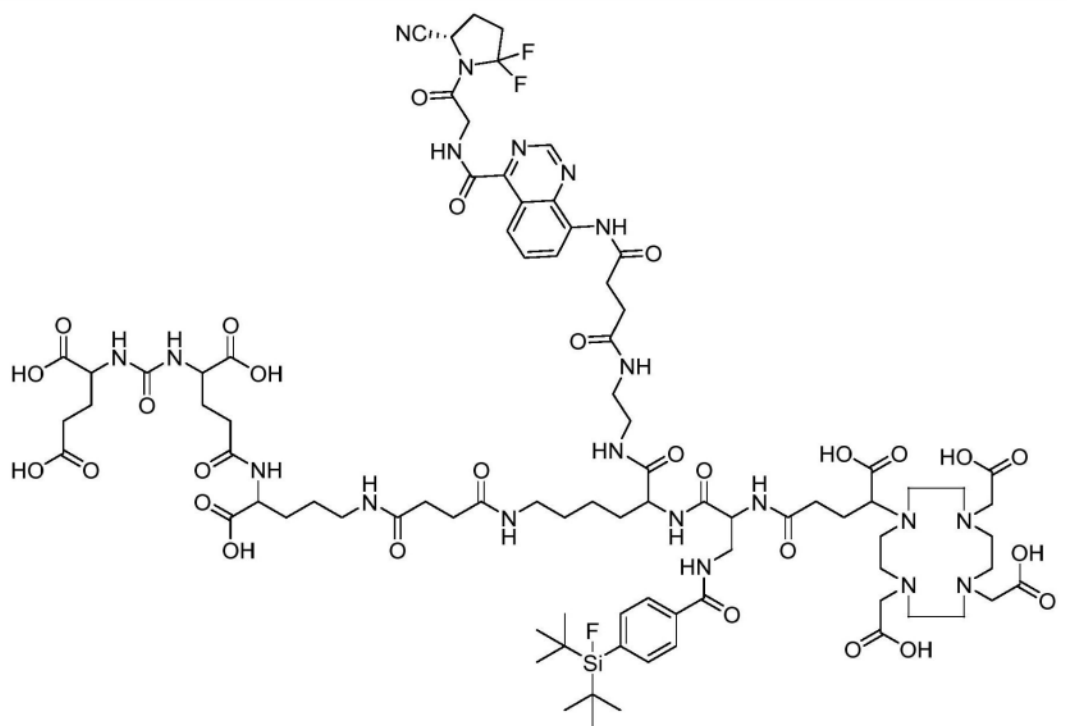


实施例 7a

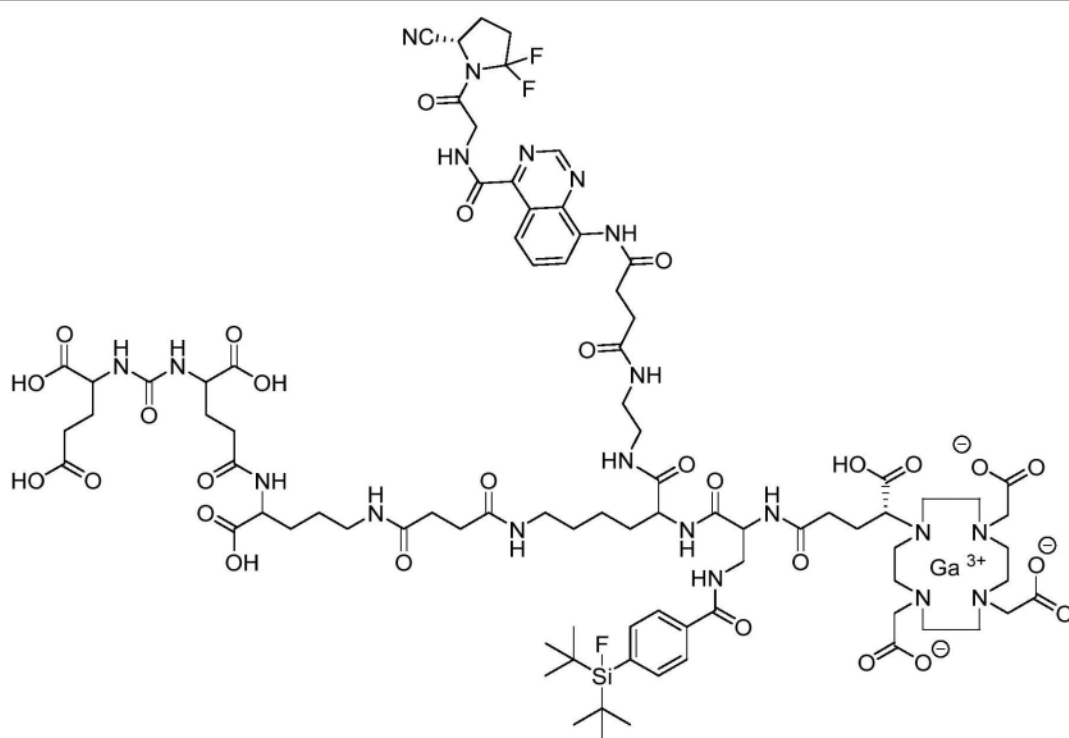


[0430]

实施例 8

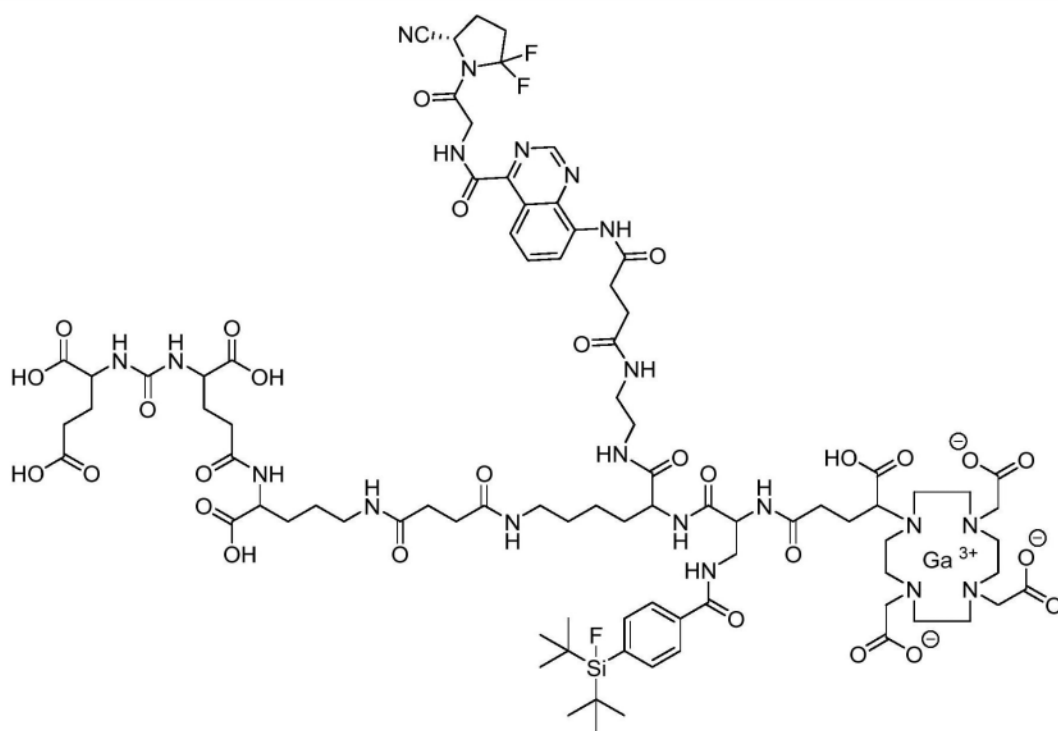


实施例 8i

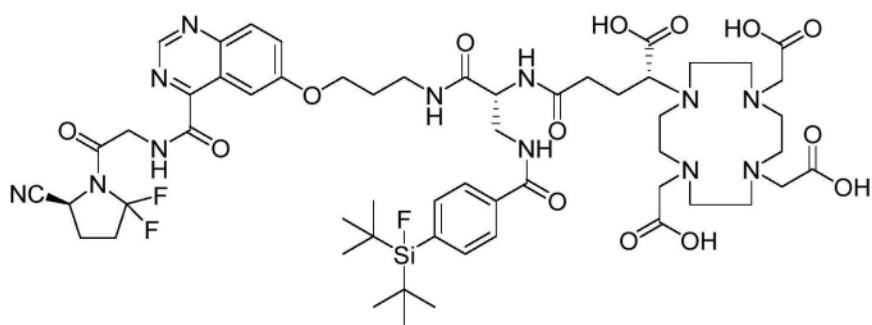


实施例 8a

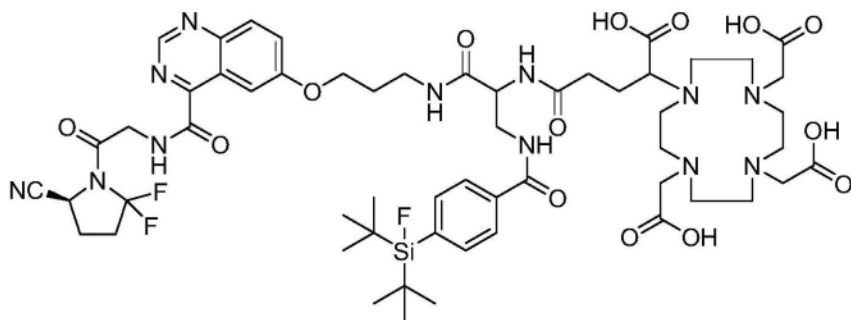
[0431]



实施例 8ai

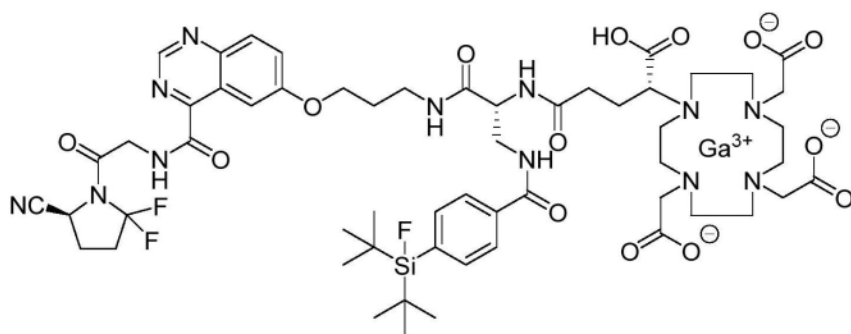


实施例 9

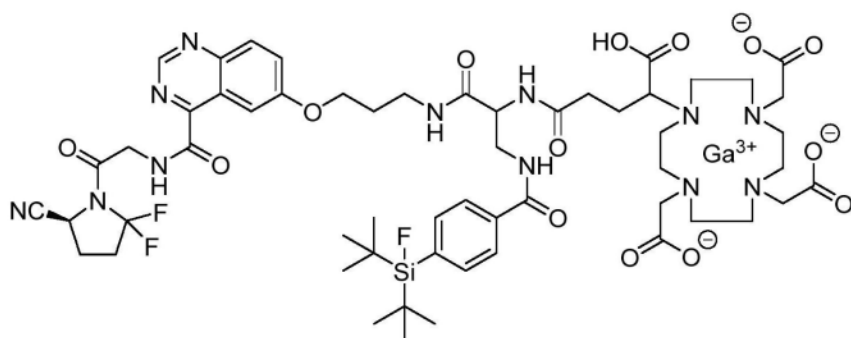


实施例 9a

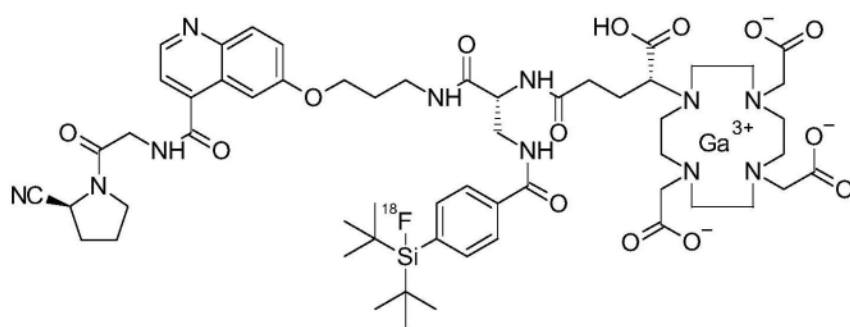
[0432]



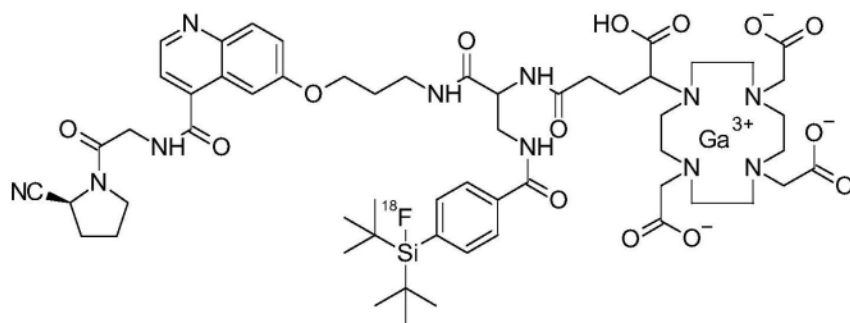
实施例 10



实施例 10a

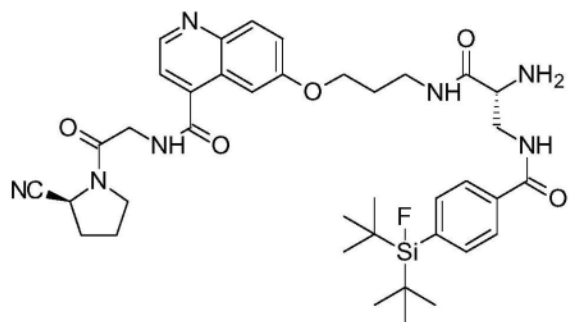


实施例 11

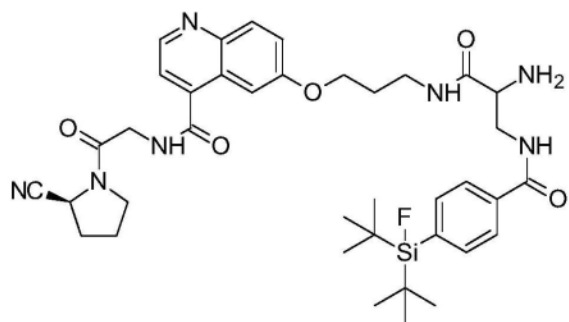


[0433]

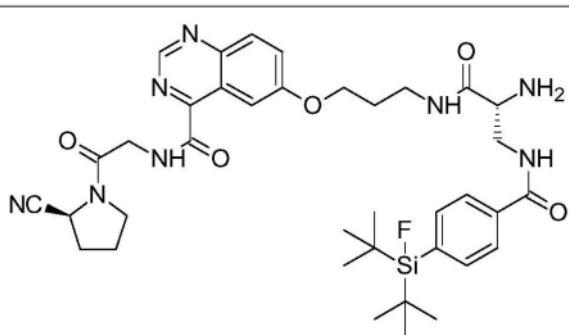
实施例 11a



实施例 12

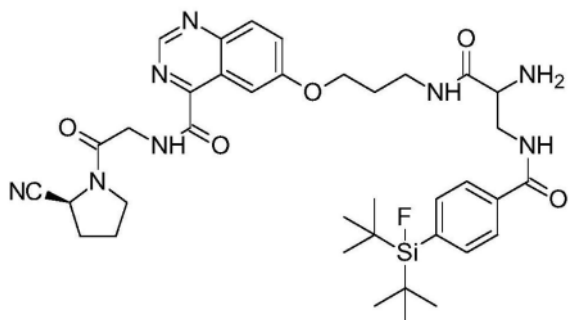


实施例 12a



实施例 13

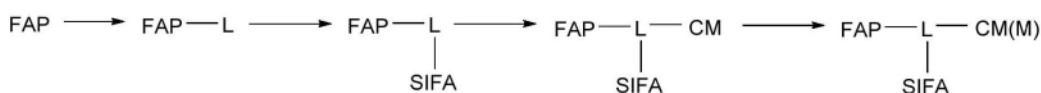
[0434]



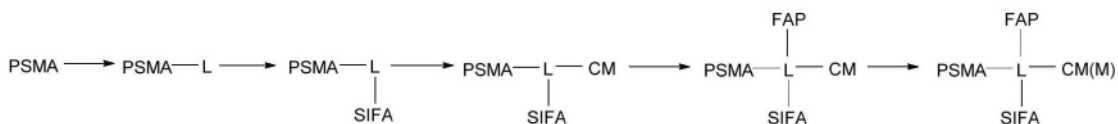
实施例 13a

[0435] 一般方法

[0436] 本发明的某些缀合物可根据以下一般方案制备,其中FAP包含FAP结合部分,PSMA包含PSMA结合部分,L表示接头部分,SIFA表示含SIFA的部分,CM包含螯合部分,并且CM(M)包含具有螯合的金属阳离子的螯合部分。



[0437]



[0438] 材料和方法

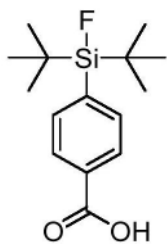
[0439] 在不包括制备途径的情况下,除非另有说明,否则相关中间体是可商购的商业级试剂,无需进一步纯化即可利用。通过HPLC确实化合物的纯度,并且除非另有说明,否则所有最终靶标化合物均具有>95%的纯度。在400MHz下操作的Varian 400光谱仪上指定的氘化溶剂中记录质子核磁共振(¹H NMR)光谱。通过使用具有N系列DUIS(ESI)系统的Shimadzu LCMS2020,使用正-负切换来确定质谱。通过使用Agilent1200系列确定HPLC光谱。

[0440] 室温包括20至25℃。

[0441] 硅-氟化物受体试剂(SiFA-BA)的合成

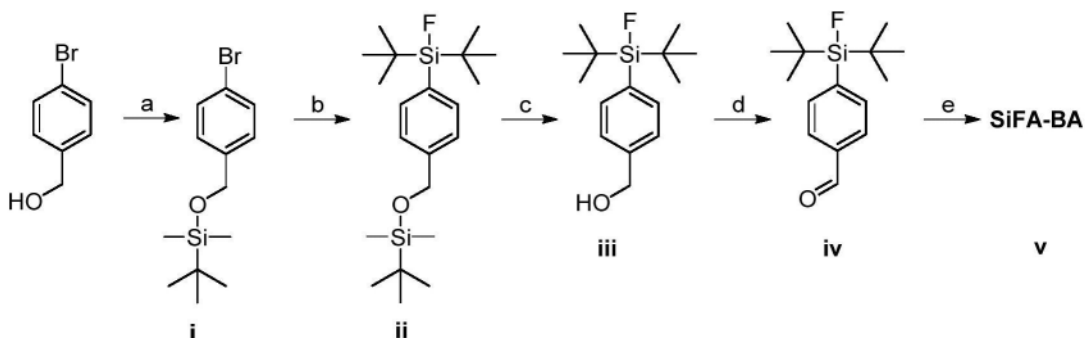
[0442] 本文所用的硅-氟化物受体试剂是4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(SiFA-BA)：

[0443]



[0444] 根据如以下方案中描绘的先前公布的程序 (L.Iovkova等Chem.Eur.J.2009,15, 2140-2147) 合成SiFA-BA。所有反应均在干燥的反应容器中使用真空气体歧管在氩气下进行。

[0445]



[0446] SiFA-BA的合成:a) TBDMSCl、咪唑 (DMF) ;b) tBuLi、二-叔丁基二氟硅烷 (THF) ;c) HCl (MeOH) ;d) 氯铬酸吡啶 (DCM) ;e) KMnO_4 (DCM、叔丁醇、 NaH_2PO_4 缓冲液)。

[0447] 实施例1和实施例2的缀合物的合成

[0448] 在以下方案中显示了获得如表1中所详述的实施例1和实施例2的本发明的缀合物的示例性合成程序。

[0452] 6-羟基喹啉-4-甲酸(2)

[0453] 在剧烈搅拌下将6-甲氧基喹啉-4-甲酸(5g, 0.0246mol; BLD-pharma)和HBr溶液(48%, 于水中, 75ml)在密封管中加热至140℃, 持续4h。通过薄层色谱(TLC)分析监测反应进程。在完成, 将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于水(20ml)中, 并使用4N氢氧化钠(NaOH)水溶液碱化(pH=7.5)所得溶液。通过过滤去除所形成的沉淀, 并将滤液在减压下浓缩至干燥。将残余物用甲醇(20ml × 3)和乙醚(20ml)研磨。将所得浆液溶解于乙腈(20ml)和水(60ml)中。将所得混合物冻干, 获得呈浅棕色固体的标题化合物(产率: 4.0g, 86%)。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征标题化合物。LC-MS, C₁₀H₇N₃O₃: 计算值189.04; 观测值190.25[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ8.46(d, J=4.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.70(d, J=9.2Hz, 1H), 7.32(d, J=4.0Hz, 1H), 7.17-7.14(m, 1H)。

[0454] 制备2

[0455] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-羟基喹啉-4-甲酰胺(4)

[0456] 在氮气下将N,N-二异丙基乙胺(3.5ml, 0.0198mol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(4.0g, 0.0264mol; Spectrochem)和2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(6.0g, 0.0158mol; Spectrochem)添加至制备1的标题化合物(2.5g, 0.0132mol)和(S)-1-甘氨酸吡咯烷-2-甲腈(3.0g, 0.0198mol, BLD-Pharma)于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 50mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h。通过薄层色谱(TLC)分析监测反应进程。在反应完成后, 添加水(30ml), 并用乙酸乙酯(50ml × 2)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用5%于二氯甲烷中的甲醇)纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物(产率: 1.9g, 45%)。通过LC-MS分析来表征标题化合物。LC-MS, C₁₇H₁₆N₄O₃: 计算值324.12; 观测值325.30[M+H]⁺。

[0457] 制备3

[0458] (S)-(3-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(6)

[0459] 在氮气下将(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.87g, 0.0037mol)逐份添加至制备2的标题化合物(1g, 0.0031mol)和碳酸钾(0.51g, 0.0037mol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 10ml)中的溶液中。将所得混合物在60℃搅拌16h。通过TLC分析监测反应进程。在完成, 将反应混合物用水(50ml)稀释并用乙酸乙酯(30ml × 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶液过滤, 并将滤液在减压下浓缩, 得到浅棕色粗制化合物。将粗制化合物通过硅胶(230-400目)纯化, 用0-5%于二氯甲烷中的甲醇洗脱, 得到呈黄色固体的标题化合物(产率: 0.75g, 50%)。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征标题化合物。LC-MS, C₂₅H₃₁N₅O₅: 计算值481.23; 观测值482.40[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.79(d, J=4.4Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.62(bs, 1H), 7.51(d, J=4.0Hz, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.30(bs, 1H), 5.17(bs, 1H), 4.80(bs, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 4.31-4.27(m, 1H), 4.17(m, 2H), 3.73(bs, 1H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.38-3.37(m, 2H), 2.37-2.26(m, 4H), 2.05(bs, 2H), 1.44(s, 9H)。

[0460] 制备4

[0461] (S)-6-(3-氨基丙氧基)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(7)

[0462] 在氮气下将三氟乙酸(0.25ml, 0.0032mol)添加至制备3的标题化合物(0.75g,

0.0016mol) 于二氯甲烷 (7.5ml) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 16h。通过薄层色谱 (TLC) 分析监测反应进程。然后将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物与新鲜二氯甲烷共蒸馏 (3 次)。最后, 将所得残余物首先用二乙醚 (10ml) 研磨, 然后用正戊烷 (10ml) 研磨, 然后在真空中干燥, 以定量产率得到呈浅棕色固体的标题化合物。粗制标题化合物不进一步纯化使用。通过 LC-MS 和 ^1H NMR 分析来表征标题化合物。LC-MS, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: 计算值 381.18; 观测值 382.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.09 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 7.56-7.49 (m, 2H), 4.82 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.74 (bs, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.04-3.03 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 5H)。

[0463] 制备5

[0464] ((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-((1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)乙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(8)

[0465] 在氮气下将 2,4,6-三甲基吡啶 (1.65mL, 12.30mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (0.51g, 3.674mmol) 和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺 (tetramethylaminium) 四氟硼酸盐 (1.18g, 3.674mmol) 添加至制备 4 的标题化合物 (0.7g, 1.84mmol) 和 N- α -(9-芴基甲基氧基羰基)-N- β -[(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基]-D-2,3-二氨基丙酸 (0.99g, 2.02mmol, ACT-China) 于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 14ml) 中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 16h。通过 TLC 分析监测反应进程。在反应完成后, 添加水 (30ml), 并用乙酸乙酯 (50ml $\times$ 2) 萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制标题化合物通过硅胶 (230-400 二氧化硅) 柱色谱 (使用 5% 于二氯甲烷中的甲醇) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (产率: 0.90g, 51%)。通过 LC-MS 分析来表征标题化合物。LC-MS, $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_8$: 计算值 853.38; 观测值 854.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0466] 制备6

[0467] ((R)-3-氨基-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(9)

[0468] 将水合肼 (25%, 1.3ml) 添加至制备 5 的标题化合物 (2.6g, 0.0027mol) 于乙醇 (25ml) 中的搅拌溶液中并将所得混合物在室温下搅拌 2h。通过薄层色谱 (TLC) 分析监测反应进程。在反应完成后, 添加水 (20ml), 并用二氯甲烷 (100ml $\times$ 3) 萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制标题化合物通过硅胶 (230-400 二氧化硅) 柱色谱 (使用 10% 于二氯甲烷中的甲醇) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (产率: 1.50g, 78%)。通过 LC-MS 和 ^1H NMR 分析来表征标题化合物。LC-MS, $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_6$: 计算值 689.30; 观测值 690.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.03 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.81 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.88 (m, 3H), 7.68 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 8H), 3.72 (bs, 4H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 3H)。

[0469] 制备7

[0470] ((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(10)

基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(10)

[0471] 在氮气下将N,N-二异丙基乙胺(1.8ml,9.79mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(0.44g,3.27mmol)和2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺四氟硼酸盐(1.0g,3.27mmol)添加至制备6的标题化合物(1.5g,2.18mmol)和4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(0.92g,3.27mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF,15ml)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌24h并且通过薄层色谱(TLC)分析监测反应进程。在反应完成后,添加水(100ml),并用乙酸乙酯(300ml×2)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制标题化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用1-10%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(产率:1.2g,60%)。通过LC-MS分析来表征标题化合物。LC-MS, $C_{53}H_{60}FN_7O_7S$:计算值953.43;观测值954.65[M+H]⁺。

[0472] 制备8

[0473] 6-(3-((R)-2-氨基-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)丙酰氨基)丙氧基)-N-(2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(11)(实施例12)

[0474] 将哌啶(0.15ml,1.51mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF,1ml)中的溶液逐滴添加至制备7的标题化合物(1.2g,1.26mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF,12ml)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1h并且通过TLC分析监测反应。在反应完成后,添加水(100ml),并用乙酸乙酯(70ml×3)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制标题化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用5-12%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(产率:0.90g,98%)。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征标题化合物。LC-MS, $C_{38}H_{50}FN_7O_5Si$:计算值731.36;观测值:732.45[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 9.06(t,J=6.0Hz,1H),8.81-8.77(m,2H),8.26(t,J=4.8Hz,1H),8.03-7.95(m,3H),7.87(bs,1H),7.67(d,J=7.6Hz,2H),7.51(d,J=4.4Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),6.01(bs,2H),4.84(bs,1H),4.60(bs,1H),4.25-4.16(m,4H),3.74(bs,1H),3.57-3.37(m,1H),3.17-3.14(m,2H),3.13-3.08(m,2H),3.06-3.02(m,1H),2.50(s,8H),2.30-1.94(m,6H),1.30-1.14(m,1H),1.08(s,18H)。

[0475] 制备9

[0476] 2,2',2''-(10-((R)-1-(叔丁氧基)-5-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(12)在氮气下将N,N-二异丙基乙胺(0.70ml,3.69mmol)添加至制备8的标题化合物(0.90g,1.23mmol)和5-(叔丁氧基)-5-氧代-4-(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)戊酸(0.86g,1.23mmol,Argonix Reagents&Intermediate)于二氯甲烷(18ml)中的搅拌溶液中。之后添加1-丙烷膦酸酐溶液(50%于乙酸乙酯中,1.2ml,3.69mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h并且通过TLC分析监测反应。在反应完成后,添加水(50ml),并用二氯甲烷(100mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制标题化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用5-14%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(产率:1.0g,57%)。产物(12)未经进一步表征直接用于下一步骤。

[0477] 实施例1和2的缀合物的合成

[0478] 制备10-实施例1的化合物

[0479] 2,2',2''-(10-((R)-1-羧基-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(13)

[0480] 在氮气下将制备9的标题化合物(1.0g,0.71mmol)于三氟乙酸:三异丙基硅烷:水(95:2.5:2.5,15ml)中的溶液在室温下搅拌16h。通过LC-MS分析监测反应进程。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,获得粘性液体残余物。将残余物用甲基叔丁基醚(10×3ml次)研磨,之后用正戊烷(10ml)研磨,产生固体。将固体在真空下干燥,得到呈灰白色固体的粗制标题化合物(产率:0.83g,99%)。将粗制标题化合物(70mg)通过反相高效液相色谱(HPLC)(流动相A:0.1%于水中的甲酸;和流动相B:乙腈,柱:Inertsil ODS3V 250×20mm,5.0μm)纯化,产生20mg呈淡黄色固体的标题化合物。LC-MS, $C_{57}H_{80}FN_{11}O_{14}Si$:计算值1189.56;观测值1188.35[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ11.80(bs,4H),9.03(bs,1H),8.80(s,1H),8.47-8.33(m,2H),8.14(bs,1H),7.96-7.85(m,4H),7.64-7.62(m,2H),7.51-7.44(m,1H),4.83(bs,1H),4.44(bs,2H),4.21-4.16(m,4H),3.72(bs,1H),3.53-3.40(m,10H),3.10-2.80(m,13H),2.33-1.71(m,14H),1.02(s,18H)。高效液相色谱(HPLC):10.361min,98.46%(柱:Inertsil ODS 3V-C18 4.6×250mm,5μm,流动相A:0.1%于水中的甲酸;流动相B:乙腈)。

[0481] 制备11-实施例2的化合物

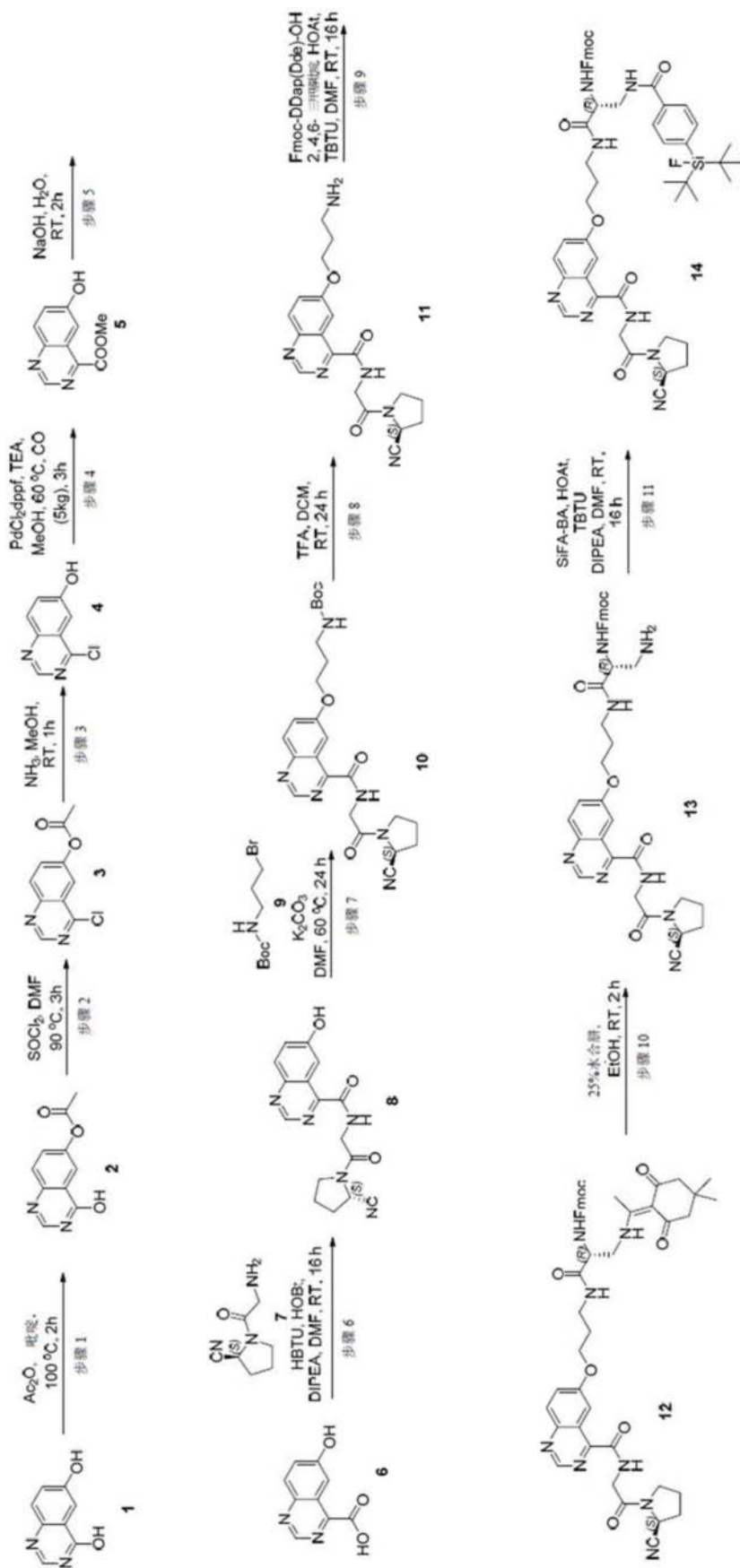
[0482] 2-(16-((R)-1-羧基-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-3,6-二氧代-4,5-二氧杂-1,8,11,16-四氮杂二环[6.5.5]十八烷-11-基)乙酸镓(I)(14,Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)

[0483] 在氮气下将硝酸镓(III)(0.236g,0.925mmol)添加至制备10的标题化合物(0.55g,0.462mmol)于叔丁醇:水(3:1,20ml)中的搅拌溶液中并且将所得混合物在75℃加热3h。通过LC-MS分析监测反应进程。在完成后,将反应物冷却至室温并添加水(20ml)。将所得混合物通过微过滤器过滤,并将滤液在减压下浓缩。将所得残余物用甲基叔丁基醚(5×3ml)和二乙醚(10ml)研磨,产生粘性固体,将其在真空下干燥,得到呈淡黄色固体的粗制标题化合物。将粗制标题化合物通过反相HPLC(流动相A:0.1%于水中的甲酸;和流动相B:乙腈,柱:Inertsil ODS3V 250×20mm,5μm)纯化,产生呈灰白色固体的标题化合物(产率:78mg,13.4%)。LC-MS, $C_{57}H_{77}FGaN_{11}O_{14}Si$:计算值1255.47;观测值1254.40[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ9.03(bs,1H),8.80(d,J=4.0Hz,1H),8.59(bs,1H),8.12(bs,2H),7.97-7.85(m,4H),7.67(d,J=7.6Hz,2H),7.51(d,J=4.4Hz,1H),7.46-7.44(m,1H),4.84(d,J=4.8Hz,1H),4.56(bs,1H),4.47(bs,1H),4.21-4.16(m,4H),3.75(bs,1H),3.56-3.41(m,14H),3.20-2.70(m,16H),2.17(bs,1H),2.07(bs,1H),1.95(bs,2H),1.07(s,18H)。

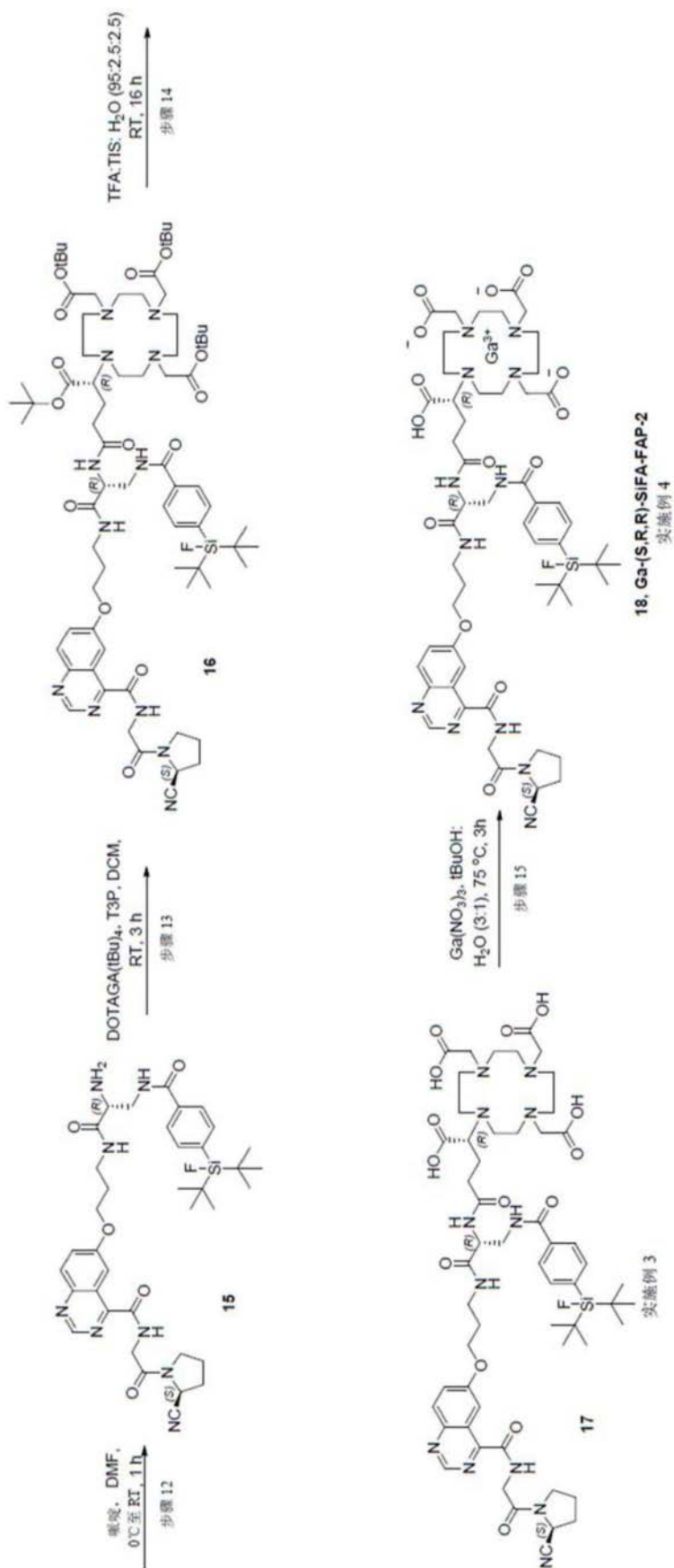
[0484] 实施例3和实施例4的缀合物的合成

[0485] 在以下方案中显示了获得如表1中所详述的实施例3和实施例4的缀合物的示例性合成程序。

[0486]



[0487]



中间体的合成

制备 1

乙酸 4-羟基喹唑啉-6-基酯(2)

[0488] 在氮气下将喹唑啉-4,6-二醇 (5g, 30.86mmol; Combi-blocks)、乙酸酐 (46.6mL, 49.38mmol; Spectrochem) 和吡啶 (8mL; Spectrochem) 的混合物在 100°C 加热 2h。通过薄层色

谱(TLC)分析(5%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在完成后,将反应物冷却至室温并且将反应混合物倾倒入碎冰(50mL)上。这导致淡黄色沉淀。通过过滤收集固体,用新鲜的冰冷水(200mL)洗涤并在真空下干燥,得到呈淡黄色固体的期望化合物。通过LC-MS和 ^1H NMR分析来表征标题化合物。产率:6.3g (100%)。LC-MS $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$:计算值204.05;观测值205.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.74 (bs, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H)。

[0489] 制备2

[0490] 乙酸4-氯喹唑啉-6-基酯(3)

[0491] 在氮气下向乙酸4-羟基喹唑啉-6-基酯(6.3g, 30.86mmol)和亚硫酰氯(43.05g, 26.25mL, 361.8mmol, Spectrochem)的混合物中添加催化量的无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 0.3mL)。将所得混合物在90℃加热3h。通过薄层色谱(TLC)分析(5%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在完成后,将反应物冷却至室温并且将反应混合物在减压下浓缩。将残余物与甲苯(50mL)共沸并在真空下干燥,得到呈淡黄色固体的期望化合物。通过LC-MS和 ^1H NMR分析来表征标题化合物。产率:6.8g (100%)。LC-MS $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$:计算值222.02;观测值223.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.08 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H)。

[0492] 制备3

[0493] 4-氯喹唑啉-6-醇(4)

[0494] 将乙酸4-氯喹唑啉-6-基酯(19g, 85.30mmol)和氨(7N于甲醇中; 400mL; Hychem laboratories)的混合物在室温下搅拌1h。通过薄层色谱(TLC)分析(5%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用二乙醚(10mL)研磨并在真空下干燥,得到呈深棕色固体的期望化合物。其未经进一步纯化即用于下一步骤中。通过LC-MS分析来表征标题化合物。产率:13.3g (86.6%)。LC-MS $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$:计算值180.01;观测值:181.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0495] 制备4

[0496] 6-羟基喹唑啉-4-甲酸甲酯(5)

[0497] 将4-氯喹唑啉-6-醇(13.3g, 73.6mmol)、三乙胺(30.6mL, 220.9mmol; Spectrochem)于无水甲醇(200mL)中的搅拌溶液在室温下用氮气清洗20min。向其中添加 PdCl_2dppf (5.3g, 7.36mmol; Chempure)并在CO压力(5kg)下将所得混合物在60℃加热。通过薄层色谱(TLC)分析(5%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在完成后,将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土床过滤。将过滤物在减压下浓缩,得到粗制化合物。使用10-50%于正己烷中的乙酸乙酯对粗制物进行硅胶(100-200)柱色谱,得到呈淡黄色固体的期望化合物。通过LC-MS和 ^1H NMR分析来表征标题化合物。产率:8.6g (57.3%)。LC-MS $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$:计算值204.05;观测值205.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.76 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H)。

[0498] 制备5

[0499] 6-羟基喹唑啉-4-甲酸(6)

[0500] 向6-羟基喹唑啉-4-甲酸甲酯(8.6g, 42.1mmol)于四氢呋喃:甲醇:水(6:1:0.5; 75mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(4.2g, 105.3mmol)并将混合物在室温下搅拌2h。通过

TLC分析(5%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩至体积的三分之一。使用浓盐酸(HCl)将溶液的pH调整至7。通过过滤去除最初形成的固体,并使用浓HCl将过滤物进一步酸化至pH=1。通过过滤收集所形成的黄色固体,用新鲜的水洗涤,并在真空下干燥,得到呈淡黄色固体的期望化合物。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征标题化合物。产率:5.3g(66.6%)。LC-MS C₉H₆N₂O₃:计算值190.04;观测值191.20[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 14.12(bs,1H),10.69(s,1H),9.19(s,1H),7.99(d,J=9.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.64(d,J=9.6Hz,1H)。

[0501] 制备6

[0502] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-羟基喹唑啉-4-甲酰胺(8)

[0503] 向HBTU(9.09g,24.0mmol;Spectrochem)于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF,70mL)中的搅拌溶液中添加6-羟基喹唑啉-4-甲酸(3.8g,20.0mmol)、羟基苯并三唑(HOBt,6.1g,40.0mmol;Spectrochem)和二异丙基乙基胺(8.9mL,50.0mmol;Spectrochem)。之后添加(S)-1-甘氨酸基吡咯烷-2-甲腈(4.8g,30.0mmol)并将所得混合物在室温下搅拌16h。通过薄层色谱(TLC)分析(10%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在反应完成后,添加水(100mL),并用乙酸乙酯(500mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂,并使用5-10%于二氯甲烷中的甲醇对粗制化合物进行硅胶(230-400)柱色谱,得到呈淡黄色固体的期望化合物。通过LC-MS分析来表征标题化合物。产率:3.2g(49.0%)。LC-MS C₁₆H₁₅N₅O₃:计算值325.12;观测值326.05[M+H]⁺。

[0504] 制备7

[0505] (S)-(3-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(10)

[0506] 在氮气下向(S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-羟基喹唑啉-4-甲酰胺(3.2g,9.8mmol)于无水DMF(32mL)中的溶液中添加K₂CO₃(1.6g,11.81mmol;Spectrochem)和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.8g,11.81mmol;BLD-pharma)。将所得混合物在60℃搅拌24h。通过TLC分析(10%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在完成后,将反应物冷却至室温并添加水(100mL)。用乙酸乙酯(200mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶液过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过快速硅胶(230-400)柱色谱(使用5-6%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈淡黄色固体的期望化合物。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征期望的标题化合物。产率:3.4g(72.0%)。LC-MS C₂₄H₃₀N₆O₅:计算值482.23;观测值481.15[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 9.30-9.28(m,2H),8.44(s,1H),8.03(d,J=9.6Hz,1H),7.73(d,J=8.8Hz,1H),6.96(s,1H),4.83(bs,1H),4.25(d,J=5.2Hz,2H),4.15(s,2H),3.74(bs,1H),3.58-3.54(m,1H),3.14(d,J=5.6Hz,2H),2.19-2.07(m,4H),1.95-1.92(m,2H),1.37(s,9H)。

[0507] 制备8

[0508] (S)-6-(3-氨基丙氧基)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹唑啉-4-甲酰胺(11)

[0509] 在惰性气氛下向(S)-(3-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(3.4g,7.0mmol)于二氯甲烷(DCM,34mL)中的溶液中添加三氟乙酸(2.1mL,28.2mmol;Spectrochem)。将所得混合物在室温下搅拌24h。通

过薄层色谱 (TLC) 分析 (15% 于二氯甲烷中的甲醇) 监测反应进程。在完成后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物与新鲜二氯甲烷 (20mL × 3) 共蒸馏。最后, 将残余物用乙醚 (20mL) 研磨并在真空下干燥, 以定量产率得到呈浅棕色固体的期望化合物。粗制化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。通过 LC-MS 分析来表征期望的化合物。LC-MS $C_{19}H_{22}N_6O_3$: 计算值 382.18; 观测值 383.35 $[M+H]^+$ 。

[0510] 制备9

[0511] ((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-((1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化亚环己基)乙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(12)

[0512] 在氮气下向 (S)-6-(3-氨基丙氧基)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹唑啉-4-甲酰胺 (1.8g, 4.71mmol) 和 Fmoc-(n-β-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化亚环己-1-亚基)乙基)-1-α,β-二氨基丙酸 (2.5g, 5.1mmol; Argonix Reagents&Intermediates) 于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 20mL) 中的搅拌溶液中添加 2,4,6-三甲基吡啶 (4.2mL, 31.4mmol; Spectrochem)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt, 1.2g, 9.4mmol; Spectrochem) 和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺四氟硼酸盐 (TBTU, 3.0g, 9.4mmol; Spectrochem)。将所得混合物在室温下搅拌 16h。通过薄层色谱 (TLC) 分析 (15% 于二氯甲烷中的甲醇) 监测反应进程。在反应完成后, 添加冰冷水 (100mL), 并用乙酸乙酯 (200mL × 3) 萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制化合物通过硅胶 (230-400 二氧化硅) 柱色谱 (使用 5-10% 于二氯甲烷中的甲醇) 纯化, 得到呈灰白色固体的期望化合物。通过 LC-MS 和 ^1H NMR 分析来表征期望的标题化合物。产率: 1.3g (30%)。LC-MS $C_{47}H_{50}N_8O_8$: 计算值 854.38; 观测值 855.65 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 13.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.55-8.46 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.81 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.28-4.18 (m, 8H), 3.71 (bs, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.37 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 11H), 1.09 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[0513] 制备10

[0514] ((R)-3-氨基-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(13)

[0515] 向 ((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-((1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化亚环己基)乙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯 (0.62g, 0.65mmol) 于乙醇 (6mL) 中的搅拌溶液中添加水合肼 (25%, 0.3mL; Spectrochem)。将所得混合物在室温下搅拌 2h。通过薄层色谱 (TLC) 分析 (15% 于二氯甲烷中的甲醇) 监测反应进程。在反应完成后, 添加水 (30mL), 并用二氯甲烷 (100mL × 3) 萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制化合物通过硅胶 (100-200 二氧化硅) 柱色谱 (使用 5-10% 于二氯甲烷中的甲醇) 纯化, 得到呈灰白色固体的期望化合物。通过 LC-MS 和 ^1H NMR 分析来表征期望的标题化合物。产率: 0.42g (100%)。LC-MS $C_{37}H_{38}N_8O_6$: 计算值 690.29; 观测值 691.50 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz,) : δ 9.29-9.27 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 4H), 4.82 (bs, 1H), 4.27-4.17 (m, 8H), 3.72

(bs, 1H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 4H), 3.02 (bs, 1H), 2.17-1.91 (m, 6H), 1.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

[0516] 制备11

[0517] ((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(14)(实施例13)

[0518] 在氮气下向((R)-3-氨基-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(0.42g, 0.61mmol)和4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酸(SiFA-BA, 0.25g, 0.89mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 5mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 0.72mL, 4.0mmol; Spectrochem)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(0.122g, 0.9mmol; Spectrochem)和2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺四氟硼酸盐(TBTU, 0.28g, 0.9mmol; Spectrochem)。将所得混合物在室温下搅拌16h。通过TLC分析(10%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在反应完成后,添加水(30mL),并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用1-10%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈灰白色固体的期望化合物。通过LC-MS分析来表征期望的化合物。产率:0.4g (70%)。LC-MS $C_{52}H_{59}FN_8O_7Si$: 计算值954.43; 观测值955.65[M+H]⁺。

[0519] 制备12

[0520] 6-(3-((R)-2-氨基-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)丙酰氨基)丙氧基)-N-(2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹唑啉-4-甲酰胺(15)

[0521] 向((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(0.4g, 0.41mmol)于二甲基甲酰胺(DMF, 3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加哌啶(0.04mL, 0.50mmol; Spectrochem)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过薄层色谱(TLC)分析(15%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在反应完成后,添加水(50mL),并用乙酸乙酯(70mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用5-12%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈灰白色固体的期望化合物。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征期望的标题化合物。产率:0.22g (73%)。LC-MS $C_{37}H_{49}FN_8O_5Si$: 计算值732.36; 观测值733.65[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.31-9.26 (m, 2H), 8.84 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.10 (bs, 3H), 4.82 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.25-4.13 (m, 4H), 3.73 (bs, 1H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.35-3.09 (m, 3H), 2.50-2.07 (m, 6H), 1.23 (s, 18H)。

[0522] 制备13

[0523] 2,2',2''-(10-((R)-1-(叔丁氧基)-5-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(16)

[0524] 在氮气下向6-(3-((R)-2-氨基-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)丙酰氨基)丙氧基)-N-(2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹唑啉-4-甲酰胺(0.22g, 0.30mmol)和1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸(DOTAGA(tBu)₄, 0.21g, 0.30mmol; Argonix Reagents&Intermediates)于二氯甲烷(4mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 0.16mL, 0.90mmol; Spectrochem)。之后添加1-丙烷膦酸酐(50%于乙酸乙酯中, 0.28mL, 0.90mmol; Spectrochem)。将所得混合物在室温下搅拌3h。通过TLC分析(15%于二氯甲烷中的甲醇)监测反应进程。在反应完成后,添加水(30mL),并用二氯甲烷(50mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制化合物通过硅胶(230-400二氧化硅)柱色谱(使用10-15%于二氯甲烷中的甲醇)纯化,得到呈灰白色固体的期望化合物。通过LC-MS和¹H NMR分析来表征期望的标题化合物。产率:0.29g (69.0%)。LC-MS C₇₂H₁₁₁FN₁₂O₁₄Si:计算值1414.81;观测值1413.85[M-H]⁻。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.31-9.28 (m, 2H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.16 (bs, 1H), 8.09 (bs, 1H), 8.02-7.90 (m, 3H), 7.73-7.63 (m, 3H), 4.81 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.24-4.13 (m, 5H), 3.72 (bs, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.30 (bs, 3H), 3.16 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 5H), 2.85-2.70 (m, 4H), 2.33-1.83 (m, 21H), 1.40 (s, 36H), 1.08 (s, 18H)。

[0525] 实施例3和4的缀合物的合成

[0526] 制备14-实施例3的化合物

[0527] 2,2',2''-(10-((R)-1-羧基-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(17)

[0528] 在氮气下将2,2',2''-(10-((R)-1-(叔丁氧基)-5-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(0.29g, 0.20mmol)于三氟乙酸(TFA):三异丙基硅烷(TIS):水(95:2.5:2.5, 22mL; Spectrochem)中的溶液在室温下搅拌36h。通过LC-MS分析监测反应进程。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,获得粘性液体。将残余物用甲基叔丁基醚(20mL×3)研磨,之后用正戊烷(10mL)研磨,导致固体形成。将固体在真空中干燥,得到呈浅棕色固体的期望化合物。通过LC-MS分析来表征期望的化合物。产率:0.19g (77.8%, 粗制物)。LC-MS C₅₆H₇₉FN₁₂O₁₄Si:计算值1191.56;观测值1189.70[M-H]⁻。

[0529] 制备15-实施例4的化合物

[0530] 2-(16-((R)-1-羧基-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-3,6-二氧代-4,5-二氧杂-1,8,11,16-四氮杂二环[6.5.5]十八烷-11-基)乙酸镓(I) (18, Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-2)

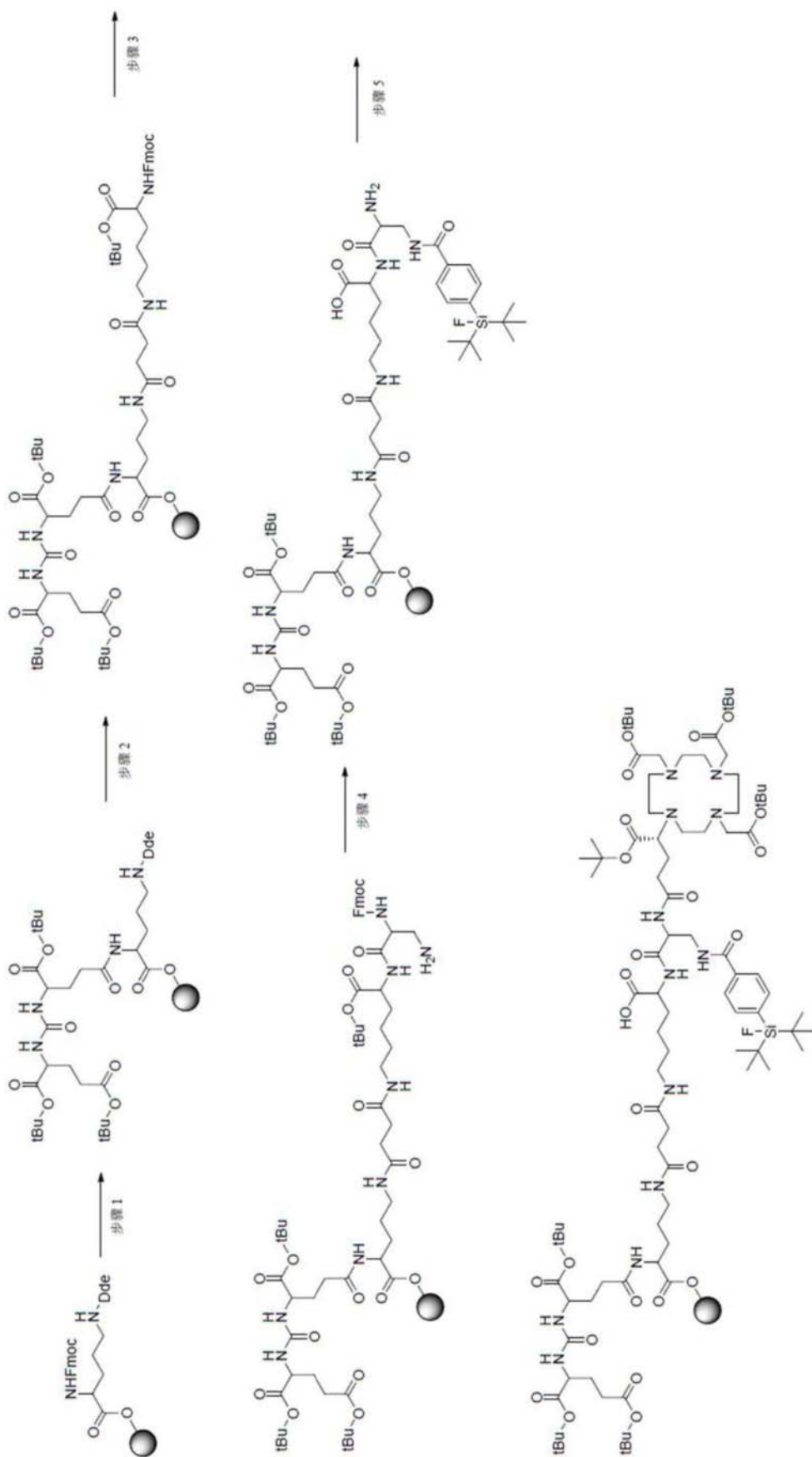
[0531] 在氮气下向2,2',2''-(10-((R)-1-羧基-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)-3-(4-(二叔丁基氟甲硅烷基)苯甲酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(粗制物, 0.19g, 0.16mmol)于叔丁醇:水(3:1, 7.3mL)中的搅拌溶液中

添加硝酸镓(III) (0.082g, 0.32mmol; Sigma Aldrich) 并且将所得混合物在75℃加热3h。通过LC-MS分析监测反应进程。在完成, 将反应物冷却至室温并添加水(10mL)。将所得混合物通过微过滤器过滤, 并将滤液在减压下浓缩。将所得残余物用甲基叔丁基醚(10mL×3)和二乙醚(10mL)研磨。将粘性残余物在高真空下干燥, 得到淡黄色固体。将粗制化合物通过反相HPLC(流动相A:A:0.1%于水中的甲酸, 和流动相B:乙腈; 柱: Waters XBridge制备型C18 250×19mm, 5μm) 纯化, 得到呈灰白色固体的期望化合物。产率: 13mg (6.5%)。LC-MS $C_{56}H_{76}FGaN_{12}O_{14}Si$: 计算值1256.46; 观测值1257.80 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.33-9.27 (m, 2H), 8.61 (m, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.16 (bs, 2H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 3H), 4.84 (bs, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.25-4.17 (m, 4H), 3.73 (bs, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.30-2.70 (m, 23H), 2.18-1.83 (m, 11H), 1.02 (s, 18H); HPLC: 7.730min; 90.6%, 柱: XBridge C18 250×4.6, 5μm, 流动相A: 0.1%于H₂O中的甲酸; 流动相B: 乙腈。

[0532] 实施例5至10的缀合物的合成

[0533] 可根据以下方案制备实施例5至10的缀合物。

[0534]

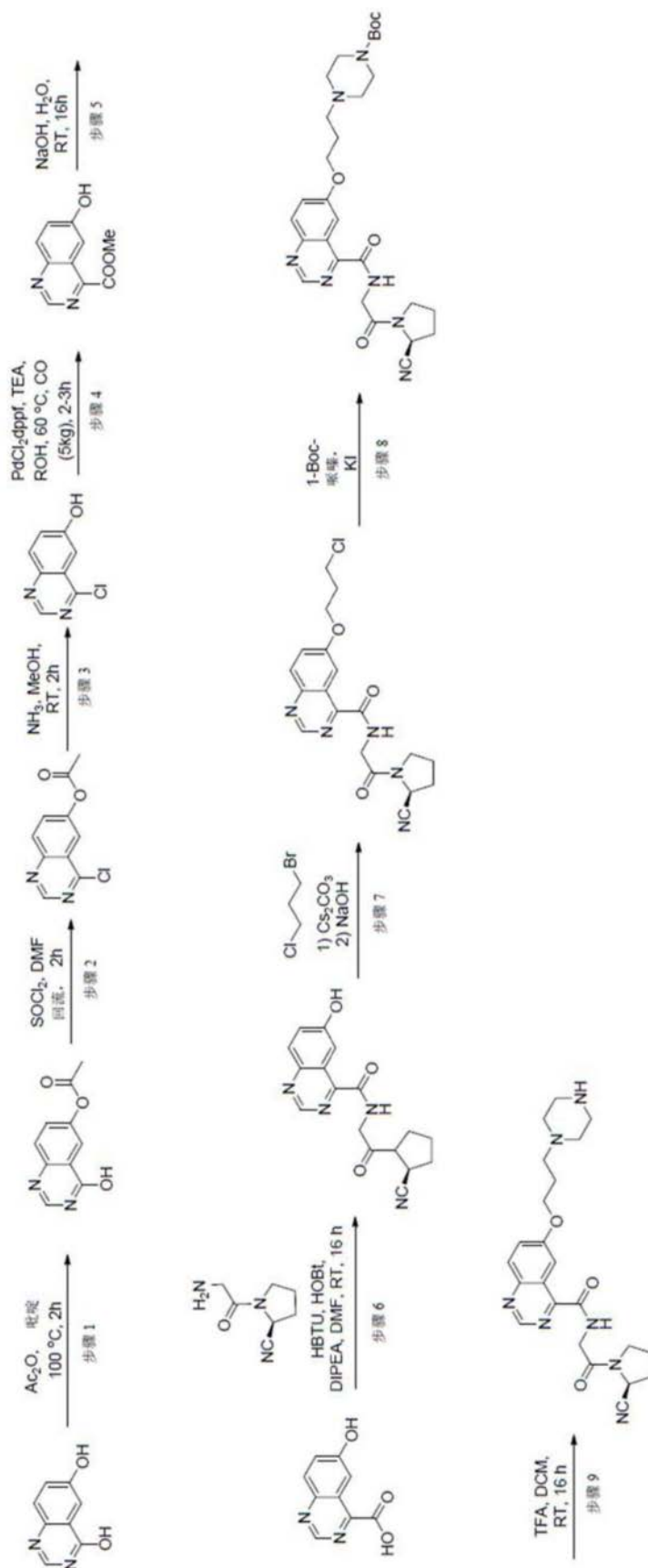


[0535]

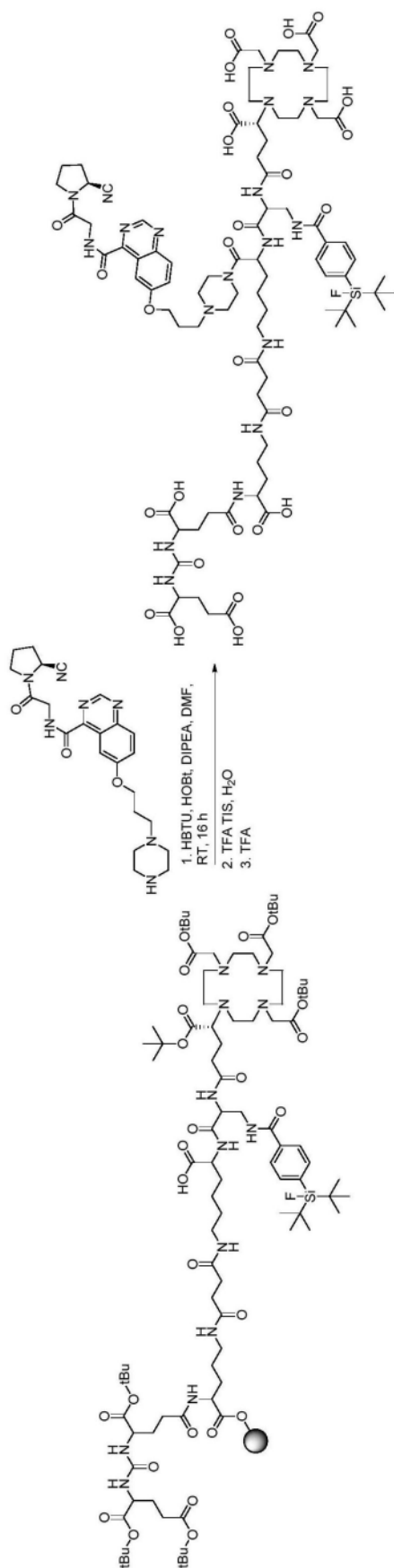
可根据所公布的方法(WO2019/020831)进行上述步骤1-5:

步骤 1: a) 20%哌啶, (DMF); b) (tBuO)EuE(OiBu)₂, HOBT, TBTU, DIPEA, (DMF); 步骤 2: a) 2%肼(DMF); b) 琥珀酸酐, DIPEA, (DMF); c) Fmoc-D-Lys-OAII-HCl, HOBT, TBTU, DIPEA, (DMF); 步骤 3: a) 20%哌啶, (DMF); b) Fmoc-D-Dap(Dde)-OH, HOBT, TBTU, DIPEA, (DMF); c) 咪唑, 羟胺盐酸盐, (NMP, DMF); 步骤 4: a) SIFA-BA (WO2019/020831), HOBT, TBTU, DIPEA (DMF); b) 20%哌啶, (DMF); 步骤 5: DOTAGA 酐, DIPEA, (DMF)

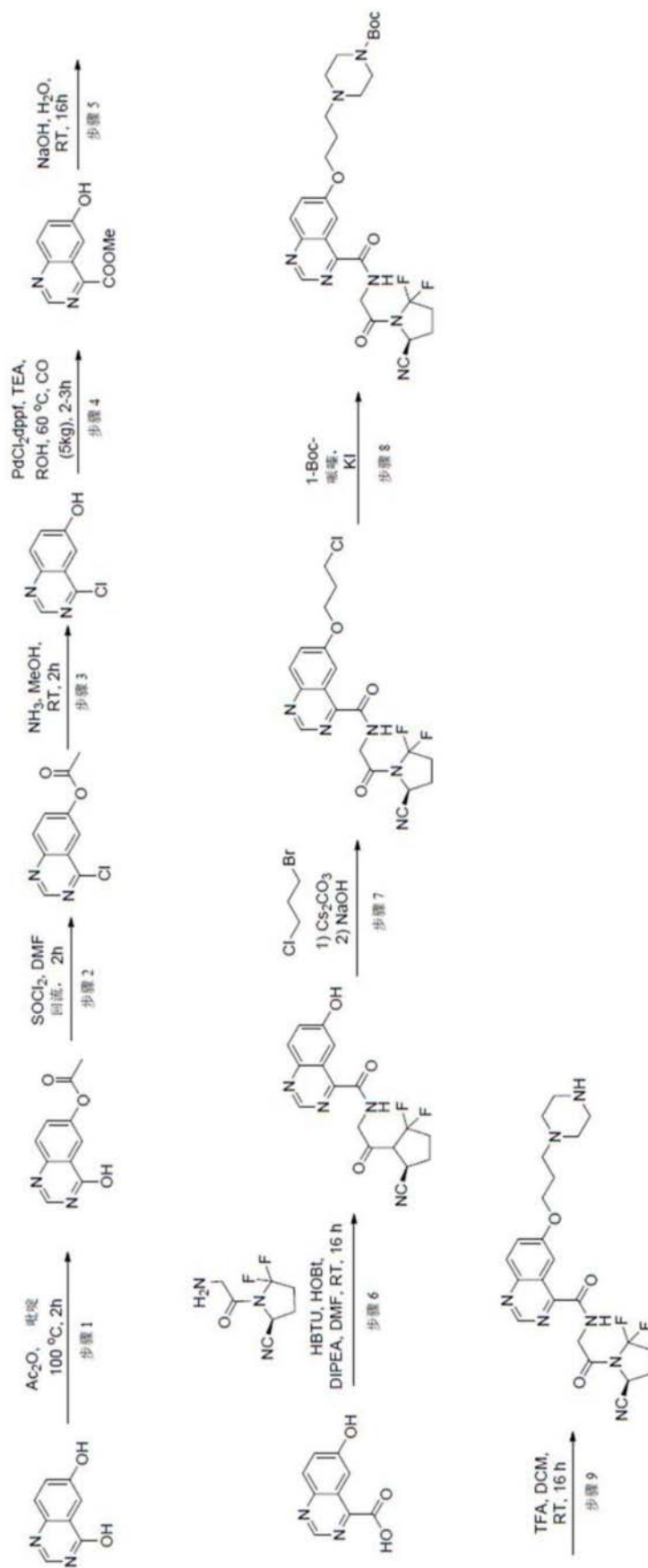
实施例 5



[0536]

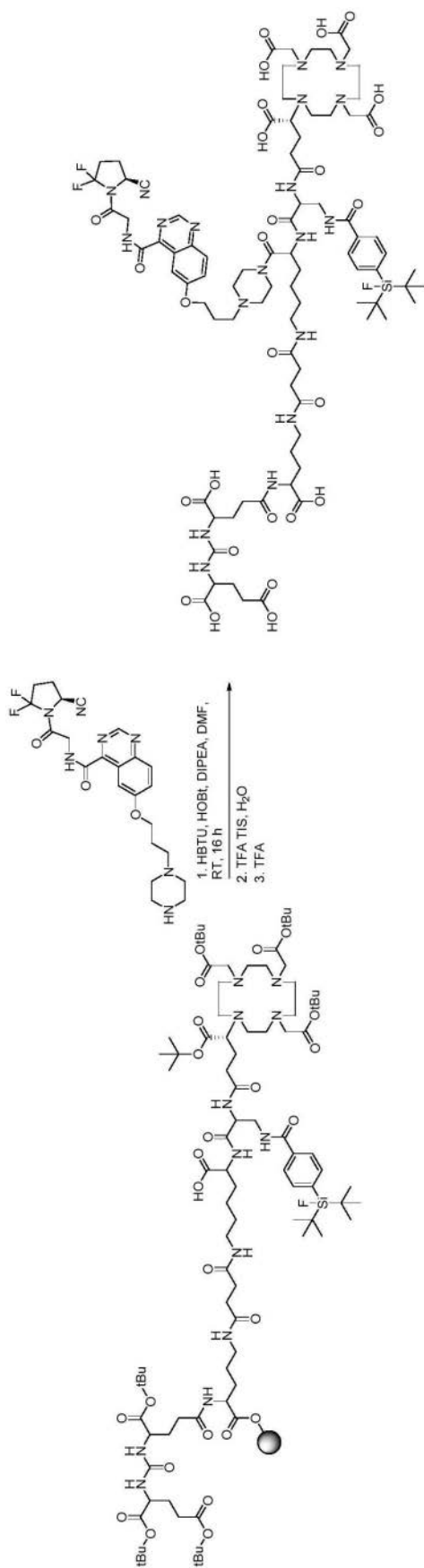


实例 6

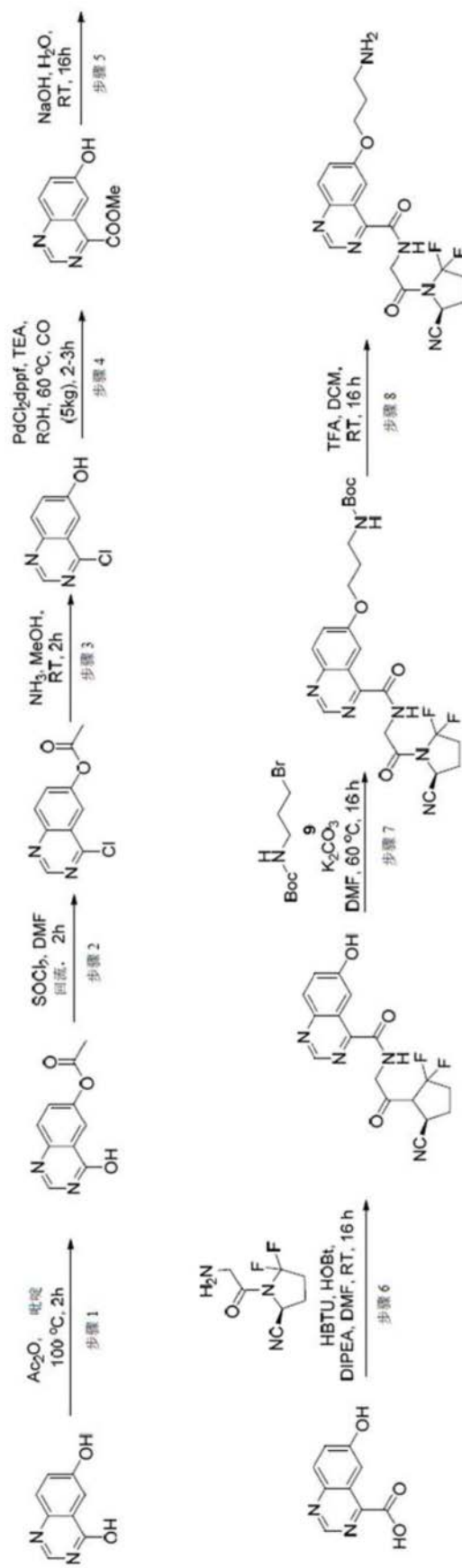


[0537]

[0538]

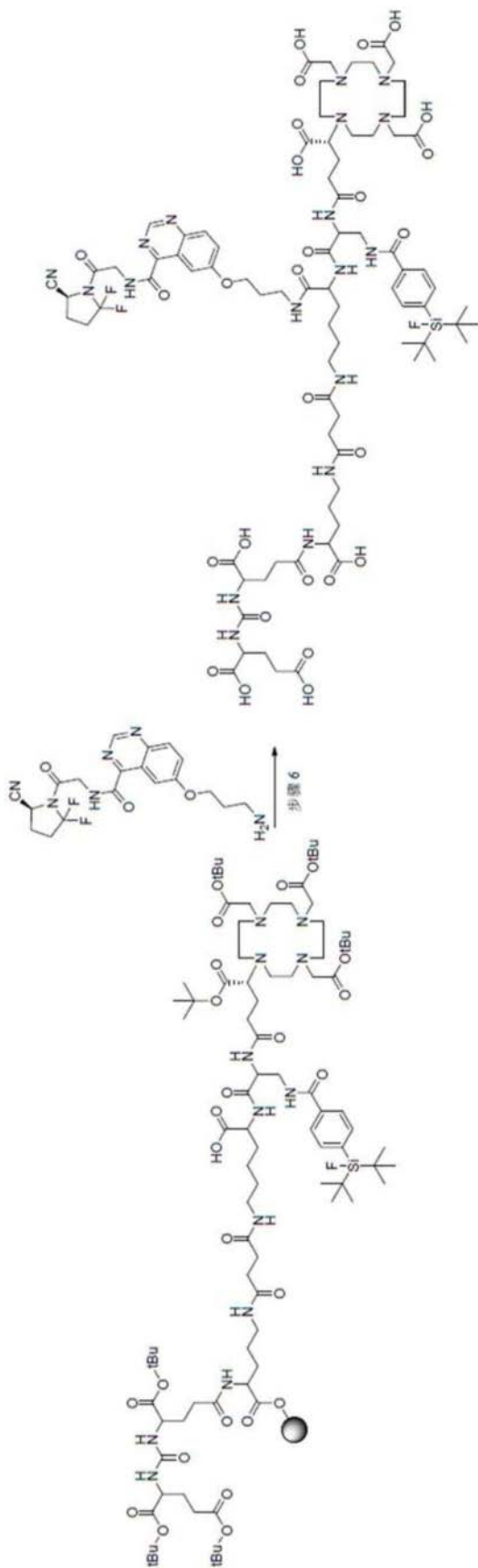


实施例 7



[0539]

根据由 Jansen 等(*ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 491-496)描述的方法进行(S)-1-(2-氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈的合成(上述步骤 6)。

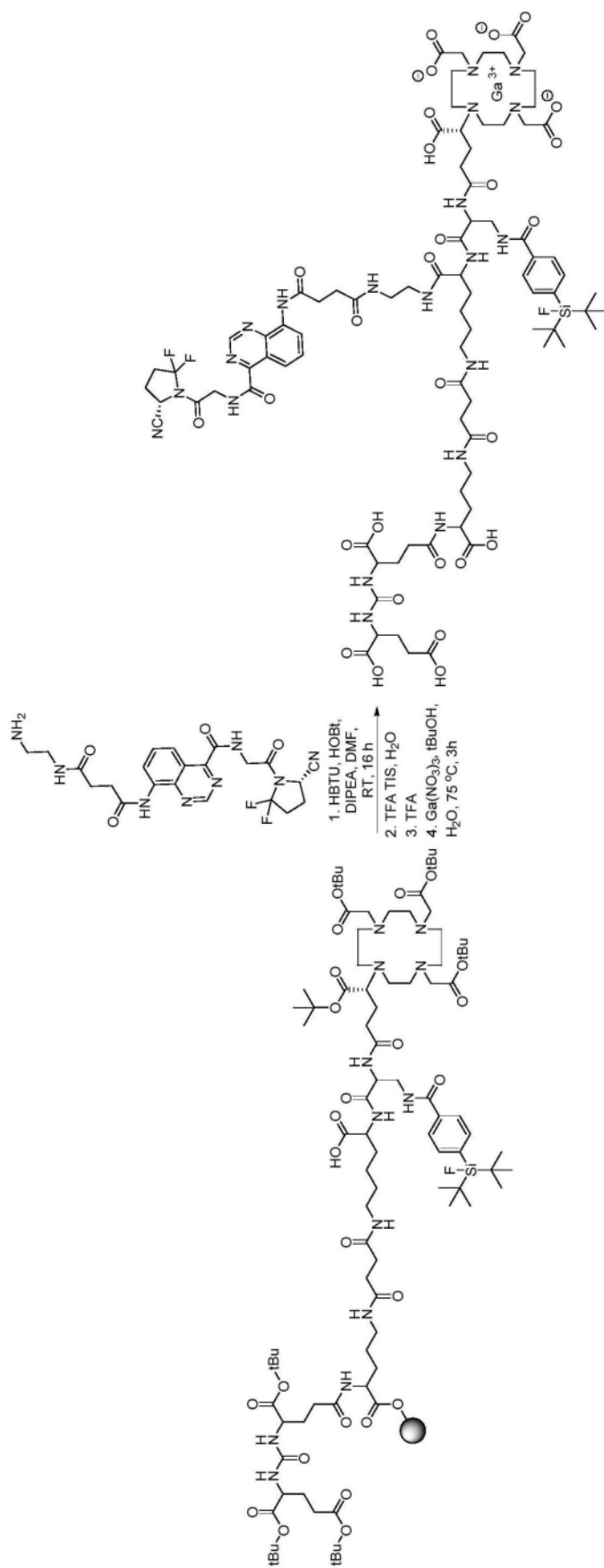


步骤 6: a) HATU、DIPEA、(DMF); b) 裂解: TFA/TIS、水; c) 最终脱保护: TFA。

[0540]

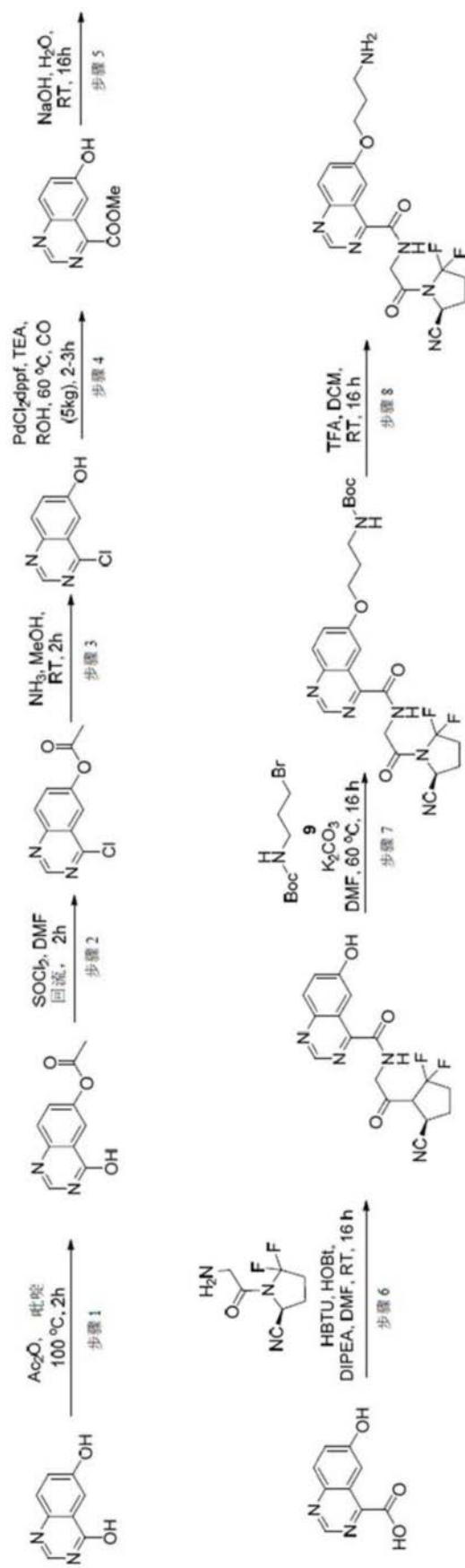


[0541]



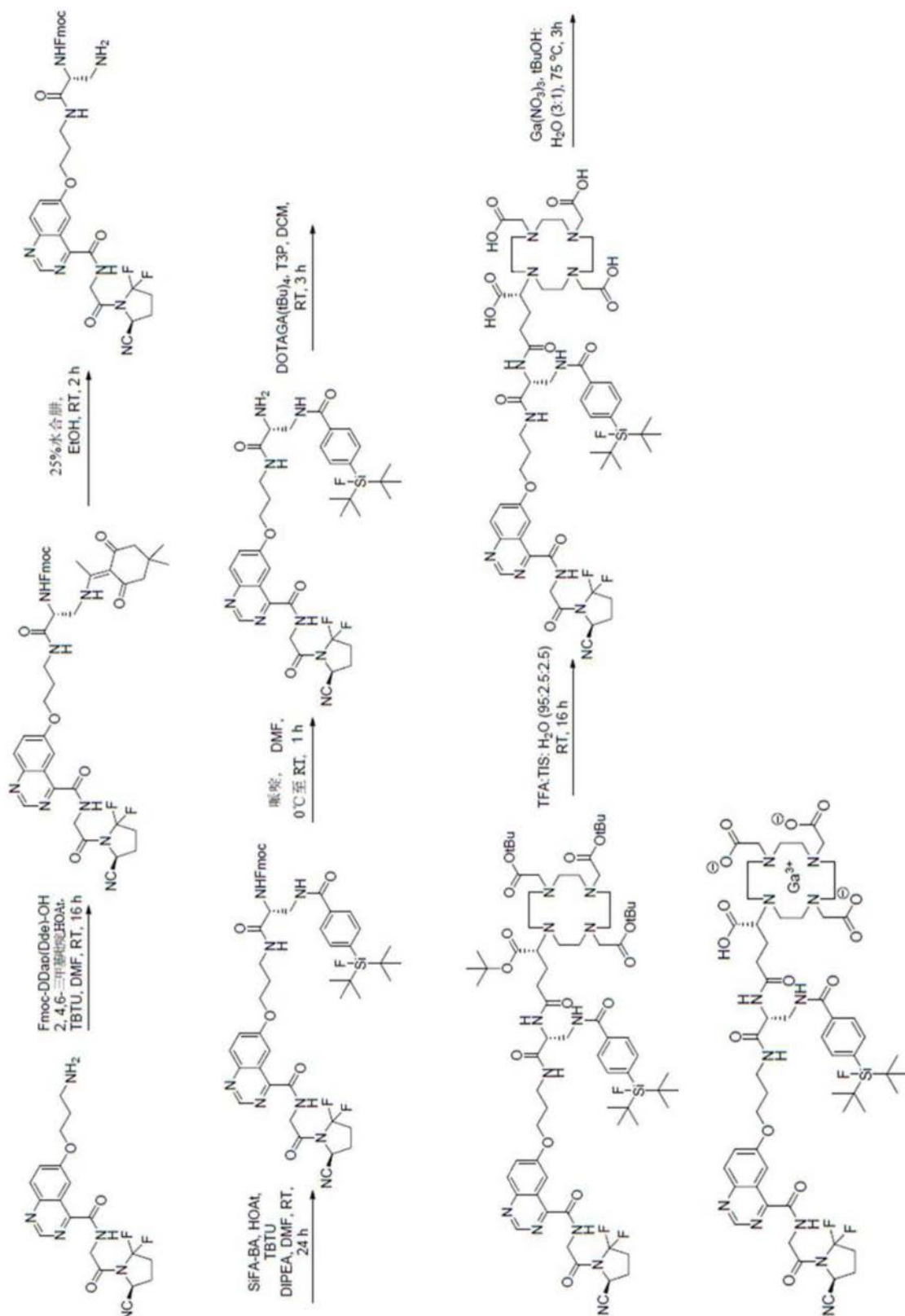
[0542]

实施例 9 和 10



根据由 Jansen 等(ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 491- 496)描述的方法进行(S)-1-(2-氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈的合成(步骤 6)。

[0543]



[0544] 放射性标记

[0545] 一般信息

[0546] 通过在PETtrace回旋加速器(16MeV质子束, GE Healthcare)上辐照2.8mL >97%富集的¹⁸O H₂O靶(Bruce Technology), 经由¹⁸O(p, n)¹⁸F核反应, 由Curium Pharma产生无载体添加的氟-18。在微型GITA双重放射性TLC仪器(Elysia-Raytest)上, 使用用0.1M

Na₂CO₃水溶液洗脱4分钟的经硅胶浸渍的色谱纸(Varian Inc.)测量放射性瞬时薄层色谱(放射性-ITLC)分析物。在由Agilent HP系列1100(Hewlett Packard, Les Ulis, France)与Flo-one A500 Radiomatic检测器(Packard, Canberra, Australia)组合组成的系统上进行分析型HPLC测量。使用以下溶剂条件在C-18柱(Kinetex® EVO C18, 5μm, 4.6×150mm, 100 Å, 装备有保护柱)上进行分离:含有0.1%三氟乙酸的水(溶剂A)和含有0.1%三氟乙酸的乙腈(溶剂B);0至10min:梯度洗脱99%-0%A,流动速率为1mL/min, λ=254和214nm。使用SynChrom R&D EVOI合成模块(Raytest)进行无水K^[18F]F-K222-碳酸盐络合物的制备。Oasis HLB Plus LP滤筒(60μm)、Sep-Pak® Light Accell Plus QMA碳酸盐滤筒(46mg, 45μm)和Sep-Pak® light C18 Plus滤筒(130mg, 55-105μm)购自Waters。通过TLC或分析型HPLC将所有放射性标记的化合物与真实的非放射性材料进行比较,并且不含显著的吸收UV的化学杂质和放射化学杂质。

[0547] 实施例11 ([¹⁸F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)的放射合成

[0548] 在SynChrom R&D EVOI合成模块上,使^[18F]F⁻在^[18O]H₂O中的水溶液(2.67GBq, 12h16)通过用去离子水(10mL)和空气(10mL)预处理的阴离子交换树脂(Sep-Pak® Light Accell Plus QMA碳酸盐滤筒46mg)。然后使碳酸钾(2.8mg)和Kryptofix(K222, 21mg)在水(200μL)和乙腈(700μL)的混合物中的溶液通过滤筒(cartridge)以将放射物(radioactivity)洗脱到反应器中。在30s的氦气鼓泡后,在真空和氦气流下在100℃进行混合物的共沸干燥,持续3分钟。在冷却至30℃后,将乙腈(1mL)添加至反应器中。在30s的氦气鼓泡后,在真空和氦气流下在110℃将反应混合物蒸发3min至干燥。在冷却至30℃后,将新鲜制备的实施例2的化合物(66μg, 52nmol)和乙酸(9μL)于无水DMSO(500μL)中的溶液添加至干燥反应器中。将溶液搅拌10s并转移于装有磁力搅拌器的封闭玻璃小瓶中。然后将反应混合物在室温下搅拌10min,用水(20mL)稀释并通过Oasis HLB Plus滤筒。将后者用水(10mL)洗涤,用空气(20mL)干燥,并且使用无水乙醇(2mL)和空气(3mL)从滤筒中回收放射物。在真空下蒸发后,将最终产物在盐水(0.9%NaCl, 0.5mL)中配制。总合成时间:61min。经衰减校正的放射化学产率:57%。在放射合成结束时使用分析型放射RP-HPLC测量验证放射性示踪剂的放射化学纯度(>99%,图1)。

[0549] 生物活性

[0550] 进行与体外结合亲和力和体内生物分布有关的研究。

[0551] 体内PET成像和生物分布

[0552] 从ATCC购得人胶质母细胞瘤U87-MG细胞系。将细胞在EMEM(补充有2mM L-谷氨酰胺,含10%胎牛血清和0.1mM NEAA)中在37℃在加湿的气氛(5%CO₂, 95%空气)中培养。

[0553] 所有动物实验均根据实验室动物科学协会联合会(Federation for Laboratory Animal Science Associations)指南进行。从Charles River购得健康雌性瑞士裸(Cr1:NU(Ico)-Foxn1nu)小鼠(5-6周龄)。在肿瘤细胞接种前24-72小时辐照小鼠(全身辐照, 2Gy/小鼠),然后将U87-MG细胞(1×10⁷个,在200μL RPMI 1640中)皮下注射至右肩肋腹(right shoulder flank)中。

[0554] 对各自在右肋腹携带皮下U87-MG肿瘤的雌性瑞士裸(Cr1:NU(Ico)-Foxn1nu)小鼠

(n=4), 将放射性标记的实施例11的化合物 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) ($8 \pm 1.5\text{MBq}$, 每只小鼠 $100\mu\text{L}$) 静脉内施用到尾静脉中(接种U87-MG细胞后大约3周)。使用小动物PET扫描仪(eXploreVISTA, GE) (n=3), 在麻醉(2%异氟烷)下施用放射性示踪剂后60min进行静态PET成像。在两个床位上进行全身PET采集, 持续20分钟。生成感兴趣区域, 并将组织中的放射性示踪剂摄取计算为每个感兴趣区域体积的注射剂量% (ID%/cm³)。PET成像后立即处死小鼠(n=4), 并且收获选择的组织(血液、肿瘤、心脏、肺、肝、肾、脾、胰腺、肠、骨、肌肉、尾部)并称重。使用 γ -计数(Packard)确定收集的样品中的放射物。将放射性示踪剂摄取计算为每克组织的注射剂量% (ID%/g)。

[0555] 结果

[0556] 使用PET成像(表2、图2)和通过 γ -计数切除组织的生物分布分析(表3a和表3b、图3)两者观察实施例11的放射性标记化合物 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) 的肿瘤摄取。PET成像证实放射性示踪剂摄取在肿瘤中比在肌肉中高4倍或等于4倍(表2, 图2)。生物分布分析证实, 与肌肉相比, 肿瘤中的放射性示踪剂摄取高8倍(表3a和表3b、图3)。

[0557] 表2-实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) PET成像摄取

小鼠 ID		小鼠 1	小鼠 2	小鼠 3	平均值 $\pm$ SD
[0558]	%ID/cm ³				
	肌肉	1	0.8	1.1	1.0 ± 0.1
	肿瘤	4.4	4.2	3.8	4.1 ± 0.3
	肿瘤:肌肉比	4.6	5	3.5	4.4 ± 0.8

[0559] 表3a-实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) 生物分布(% ID/g)

	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4	平均值 $\pm$ SD
[0560] 血液	2.0	1.3	3.5	3.5	2.6 ± 1.1
心脏	1.1	0.9	1.3	1.2	1.1 ± 0.2
肺	1.6	1.8	1.7	1.8	1.7 ± 0.1
肝脏	3.8	2.5	2.7	4.2	3.3 ± 0.8
脾	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7 ± 0.1
胰腺	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6 ± 0.1
肠	5.4	5.3	8.6	10.1	7.3 ± 2.4
骨	5.7	6.6	4.0	4.2	5.1 ± 1.3
肌肉	0.5	0.8	0.5	0.6	0.6 ± 0.1
肾脏	3.8	1.6	4.2	2.4	3.0 ± 1.2

[0561] 表3b-实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) 生物分布-肿瘤与肌肉的比率(T:M)

小鼠 ID		小鼠 1	小鼠 2	小鼠 3	小鼠 4	平均值 $\pm$ SD
[0562]	%ID/g					
	肌肉	0.5	0.8	0.5	0.6	0.6 ± 0.1
	肿瘤	5.8	4.8	5.2	3.2	4.8 ± 1.1
	T:M	11.0	5.9	10.6	5.7	8.3 ± 2.9

[0563] 体外FAP结合亲和力

[0564] 使用光栅耦合干涉测量法 (GCI) 和waveRAPID动力学测定 (Kartal Ö等, SLASDiscov. 2021年9月; 26 (8) : 995-1003) 在体外评估非放射性标记的化合物实施例2 (Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1) 和实施例1 (S,R,R) -SiFA-FAP-1) 的结合亲和力。

[0565] 将FAP固定在链霉抗生物素蛋白传感器芯片上, 以评估化合物的靶标结合。简单地说, 将链霉抗生物素蛋白芯片用硼酸盐缓冲液调节并用EDC-NHS溶液活化。经由胺偶联至胺反应性传感器芯片 (NeutrAvidin传感器芯片) 上的表面来实现固定, 并用乙醇胺使未使用的胺反应性基团失活。经由生物素化FAP的NeutrAvidin捕获固定FAP, 并用生物胞素淬灭剩余的NeutrAvidin。使用在1xPBS pH 7.4, 1mM DTT, 0.005% Tween, 2% DMSO中的不同浓度的每种化合物, 使用waveRAPID动力学测定来评估化合物与固定的FAP的结合。将与FAP的结合亲和力报告为 K_D 。

[0566] 结果

[0567] 两种化合物的结合亲和力在pM范围内 (表4)。

[0568] 表4-结合亲和力

[0569]	结合亲和力	实施例2 (Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1)	实施例1 ((S,R,R) -SiFA-FAP-1)
	K_D (pM)	44	31

附图说明

[0570] 图1: 实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1) 在放射合成结束时的质量控制。

[0571] 图2: 荷U87-MG瘤小鼠的实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1) PET成像摄取 (表2)。小鼠被注射以 $[^{18}\text{F}]$ -Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1 ($8 \pm 1.5\text{MBq}$) 并在放射性示踪剂施用后60分钟成像。显示肌肉和肿瘤中的平均放射性示踪剂摄取 ($\% \text{ID}/\text{cm}^3$), 平均值 $\pm$ SD ($n=3$)。与肌肉相比, 肿瘤中的放射性示踪剂摄取高 >4 倍。

[0572] 图3: 实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1) 在荷U87-MG瘤小鼠中的生物分布 (表3a和表3b)。小鼠被注射以实施例11 ($[^{18}\text{F}]$ -Ga- (S,R,R) -SiFA-FAP-1) ($8 \pm 1.5\text{MBq}$)。在放射性示踪剂注射后80分钟通过 γ -计数测量组织中的放射物。显示放射性示踪剂生物分布 ($\% \text{ID}/\text{g}$), 平均值 $\pm$ SD ($n=4$)。

[0573] 生物分布分析证实, 与肌肉相比, 肿瘤中的放射性示踪剂摄取为8倍。

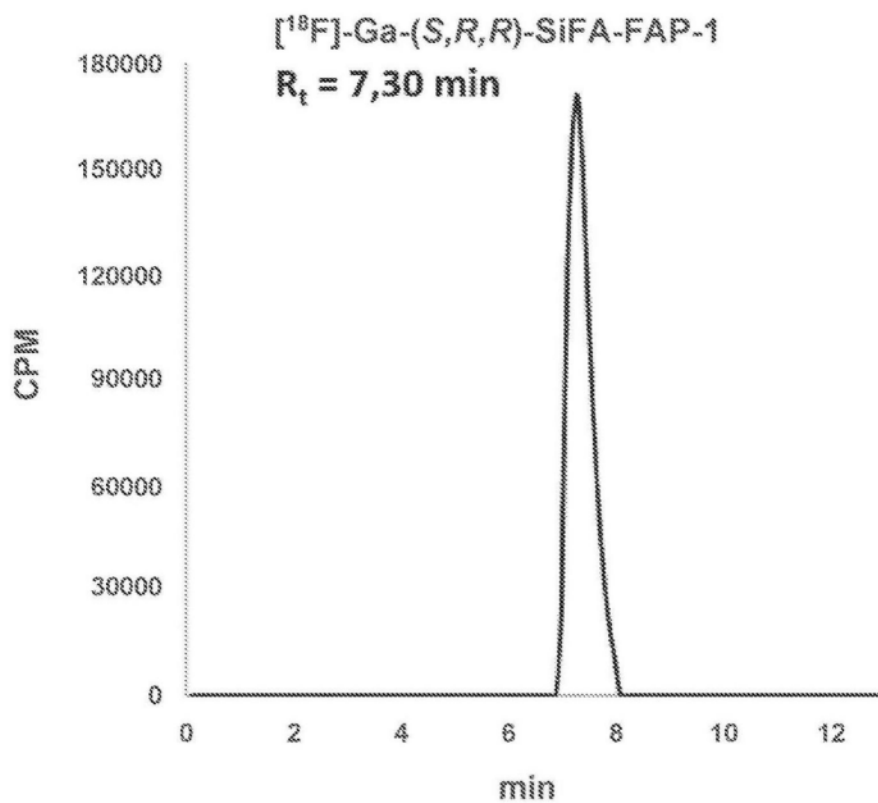


图1

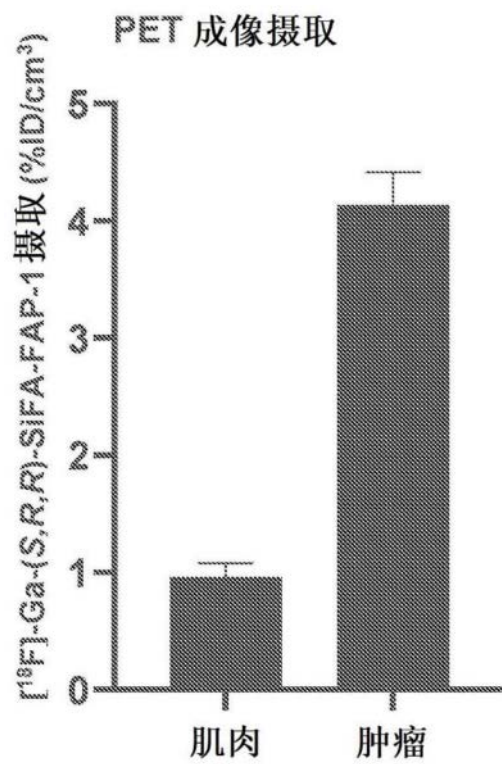


图2

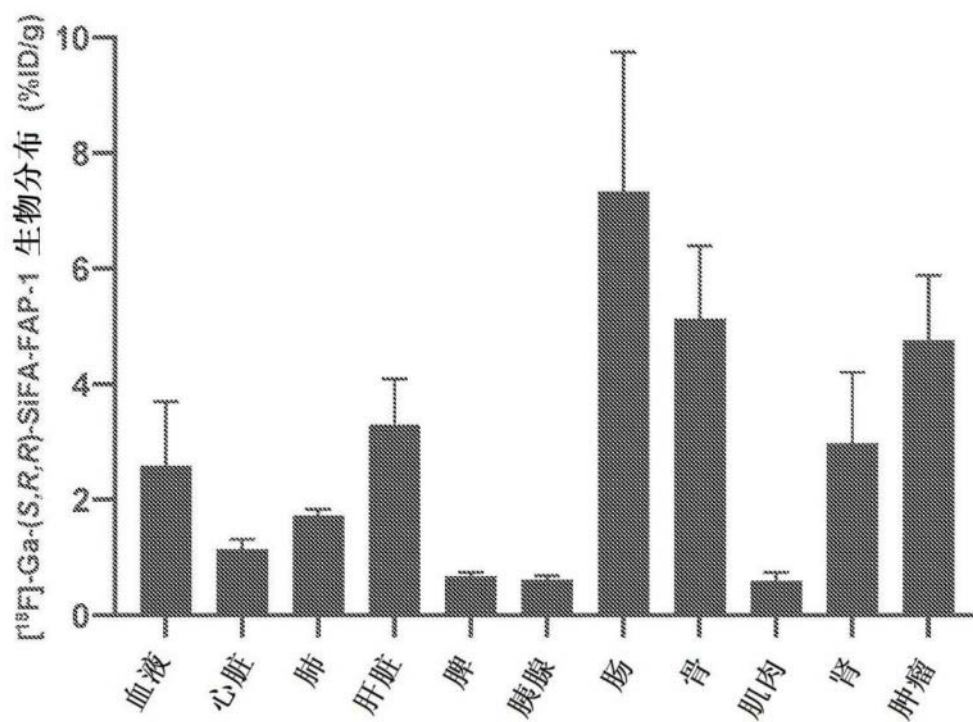


图3