



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119136796 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 13

(21) 申请号 202380034728.3

(72) 发明人 刘发

(22) 申请日 2023.02.17

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

63/311621 2022.02.18 US

专利代理师 徐厚才 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.17

(51) Int. Cl.

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/013314 2023.02.17

A61K 31/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/158802 EN 2023.08.24

(71) 申请人 辐联科技香港有限公司

地址 中国香港金钟道89号力宝中心2座4楼417室

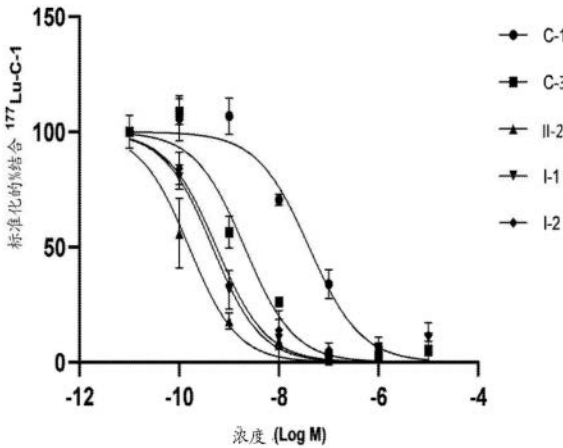
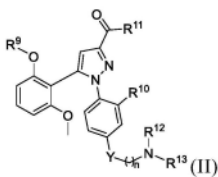
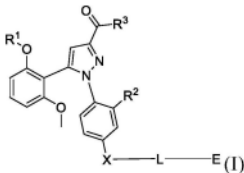
权利要求书13页 说明书91页 附图10页

(54) 发明名称

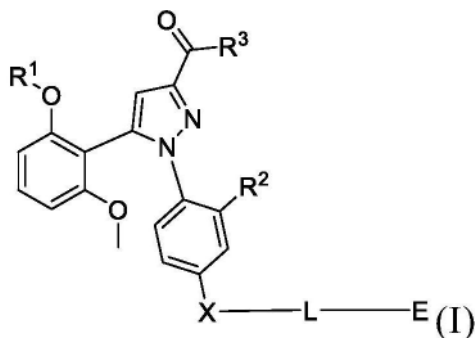
靶向神经降压素受体的化合物和放射性配体及其用途

(57) 摘要

本申请涉及式I的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物,或包含式I的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物和一种或多种放射性核素的放射性核素复合物,并涉及其组合物。本申请还包括使用所述化合物、复合物和组合物靶向神经降压素受体的方法,并进一步涉及它们在疾病、障碍或状况,如癌症的成像、诊断和治疗中的用途。本申请涉及式II的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物,并涉及其组合物和用途,例如在疾病、障碍或状况,如癌症的治疗中的用途。



1. 式I的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



其中

R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

R^2 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-8} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

R^3 选自2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸和9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸;

X选自 CH_2 、O、 NR^4 、S、S(O)、 SO_2NR^4 和 $NR^4C(O)$;

L是接头;

E是螯合基团;

R^4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 亚烷基 NR^5R^6 、 C_{1-10} 亚烯基 NR^5R^6 和 C_{1-10} 亚炔基 NR^5R^6 ;和

R^5 和 R^6 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中 R^1 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 CH_2 环丙基和 CH_2 环丁基,这些各自任选被一个或多个卤素取代。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中 R^1 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基和 CH_2 环丙基,这些各自任选被1或3个氟取代。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中 R^1 是 CH_3 。

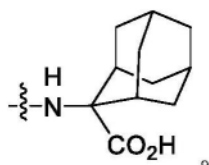
6. 根据权利要求1至5任一项所述的化合物,其中 R^2 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中 R^2 选自卤素、 NO_2 和 C_{1-6} 烷基,后一种基团任选被一个或多个卤素取代。

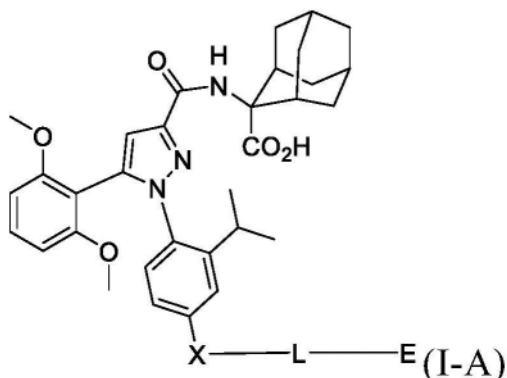
8. 根据权利要求7所述的化合物,其中 R^2 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$,这些各自任选被1或3个氟取代。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中 R^2 是 $CH(CH_3)_2$ 。

10. 根据权利要求1至9任一项所述的化合物,其中 R^3 是具有下式的基团



11. 根据权利要求1所述的化合物,其中式I的化合物是式I-A的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



其中X、L和E如权利要求1至10任一项中所定义。

12. 根据权利要求1至10任一项所述的化合物,其中X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 。

13. 根据权利要求11所述的化合物,其中X是 CH_2 。

14. 根据权利要求11所述的化合物,其中X是O。

15. 根据权利要求11所述的化合物,其中X是S。

16. 根据权利要求11所述的化合物,其中X是 NR^4 。

17. 根据权利要求11所述的化合物,其中X是 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 。

18. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物,其中 R^4 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-8} 亚烷基 NR^5R^6 、 C_{1-8} 亚烯基 NR^5R^6 和 C_{1-8} 亚炔基 NR^5R^6 。

19. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物,其中 R^4 选自H和 C_{1-4} 烷基。

20. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物,其中 R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 。

21. 根据权利要求1至20任一项所述的化合物,其中L包含1至20个独立地选自 $\text{R}^a\text{-W}^a$ 、 $\text{W}^a\text{-R}^b$ 、 $\text{R}^a\text{-W}^a\text{-R}^b$ 和 $\text{W}^a\text{-R}^b\text{-W}^b$ 的基团;其中

W^a 和 W^b 独立地选自O、S、S(O)、S(O)₂、 NR^7 、C(Q)、C(Q)N、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{Q})$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{Q}')\text{NR}^8$;

R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-20} 亚烷基、 C_{1-20} 亚烯基和 C_{1-20} 亚炔基;

每个Q独立地选自O和S;

每个Q'独立地选自O、S、NH和N(C_{1-6} 烷基);

R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基,和

R^a 和 R^b 中的每个亚烷基、亚烯基、亚炔基任选被一个或多个 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、OH、SH、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基、N(C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基和 SC_{1-6} 烷基的一个或多个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和N(C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基)的一个或多个取代基取代。

22. 根据权利要求21所述的化合物,其中 R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-15} 亚烷基、 C_{1-15} 亚烯基和

C₁₋₁₅亚炔基,并且R^a和R^b中的每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被C₃₋₁₀亚环烷基、C₄₋₁₀亚杂环烷基、C₆₋₁₀亚芳基和C₅₋₁₀亚杂芳基的一个或多个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄烷基、N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、C₁₋₆烷基和OC₁₋₆烷基的一个或多个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄烷基和N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)的一个或多个取代基取代。

23. 根据权利要求22所述的化合物,其中R^a和R^b独立地选自C₁₋₁₀亚烷基、C₁₋₁₀亚烯基和C₁₋₁₀亚炔基。

24. 根据权利要求22所述的化合物,其中R^a和R^b独立地为C₁₋₁₀亚烷基。

25. 根据权利要求21至24任一项所述的化合物,其中每个Q'独立地选自O、S、NH和N(C₁₋₄烷基)。

26. 根据权利要求21至25任一项所述的化合物,其中每个Q独立地为O。

27. 根据权利要求21至25任一项所述的化合物,其中W^a和W^b独立地选自O、S、S(O)、S(O)₂、NR⁷、C(O)、C(O)NR⁷、NR⁷C(O)、NR⁷C(O)NR⁸和NR⁷C(S)NR⁸。

28. 根据权利要求21至26任一项所述的化合物,其中W^a和W^b独立地选自O、NR⁷和C(O)。

29. 根据权利要求21至28任一项所述的化合物,其中L包含1至20个独立地选自C₁₋₁₀亚烷基O、C₁₋₁₀亚烷基NR⁷、OC₁₋₆亚烷基、NR⁷C₁₋₁₀亚烷基、C(O)C₁₋₁₀亚烷基O、C(O)C₁₋₁₀亚烷基NR⁷、OC₁₋₁₀亚烷基C(O)和NR⁷C₁₋₁₀亚烷基C(O)的基团,并且每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被C₃₋₁₀亚环烷基、C₄₋₁₀亚杂环烷基、C₆₋₁₀亚芳基和C₅₋₁₀亚杂芳基的一个或两个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、CO₂H、OH、C₁₋₆烷基和OC₁₋₆烷基的1至4个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄烷基和N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)的1至4个取代基取代。

30. 根据权利要求29所述的化合物,其中L包含1至10个独立地选自C₁₋₆亚烷基O、C₁₋₆亚烷基NR⁷、C(O)C₁₋₆亚烷基O和C(O)C₁₋₆亚烷基NR⁷的基团。

31. 根据权利要求30所述的化合物,其中L包含2至10个独立地选自C₁₋₆亚烷基O、C₁₋₆亚烷基NR⁷、C(O)C₁₋₆亚烷基O和C(O)C₁₋₆亚烷基NR⁷的基团。

32. 根据权利要求29所述的化合物,其中L包含独立地选自C₁₋₆亚烷基O、C₁₋₆亚烷基NR⁷、C(O)C₁₋₆亚烷基O和C(O)C₁₋₆亚烷基NR⁷的2至7个基团或2至5个基团。

33. 根据权利要求30所述的化合物,其中L包含1至6个C₁₋₆亚烷基NR⁷基团,并且每个C₁₋₆亚烷基NR⁷基团相同或不同。

34. 根据权利要求33所述的化合物,其中L包含2至4个C₃亚烷基NR⁷基团,并且每个C₃亚烷基NR⁷基团相同或不同。

35. 根据权利要求21所述的化合物,其中X选自CH₂、O、S、NR⁴和NR⁴C(O),且L是C₃亚烷基NR⁷-C₃亚烷基NR⁷。

36. 根据权利要求30所述的化合物,其中L包含3至10个独立地选自C₁₋₆亚烷基NR⁷、C(O)C₁₋₆亚烷基O和C₁₋₆亚烷基O的基团。

37. 根据权利要求36所述的化合物,其中L包含3个C₁₋₆亚烷基NR⁷基团,并且每个C₁₋₆亚烷基NR⁷基团相同或不同,1个C(O)C₁₋₆亚烷基O基团和1个C₁₋₆亚烷基O基团。

38. 根据权利要求36所述的化合物,其中L是(C₁₋₆亚烷基NR⁷)₂-C(O)C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚

烷基O-C₁₋₆亚烷基NR⁷。

39. 根据权利要求30所述的化合物,其中L包含3至8个独立地选自C(O)C₁₋₆亚烷基O、C₁₋₆亚烷基O和C₁₋₆亚烷基NR⁷的基团。

40. 根据权利要求30所述的化合物,其中L包含2至6个C₁₋₆亚烷基O基团,并且每个C₁₋₆亚烷基O基团相同或不同,和1或2个C₁₋₆亚烷基NR⁷基团,并且每个C₁₋₆亚烷基NR⁷基团相同或不同。

41. 根据权利要求40所述的化合物,其中L是C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基NR⁷。

42. 根据权利要求40所述的化合物,其中L是C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基NR⁷。

43. 根据权利要求21所述的化合物,其中X选自CH₂、O、S、NR⁴和NR⁴C(O), R⁴选自H和C₁₋₄烷基,且L是C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基NR⁷或C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基NR⁷。

44. 根据权利要求21所述的化合物,其中X选自NR⁴和NR⁴C(O), R⁴是C₁₋₆亚烷基NR⁵R⁶,且L是C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基O-C₁₋₆亚烷基NR⁷。

45. 根据权利要求21至44任一项所述的化合物,其中R⁷和R⁸独立地选自H和C₁₋₄烷基。

46. 根据权利要求45所述的化合物,其中R⁷和R⁸独立地选自H和CH₃。

47. 根据权利要求1至46任一项所述的化合物,其中E是衍生自螯合剂的螯合基团,并且所述螯合剂选自能够与一种或多种放射性核素结合和/或络合的环状或无环双官能螯合剂。

48. 根据权利要求47所述的化合物,其中所述螯合剂选自

1,4,7-三氮杂环壬烷(TACN);1,4,7-三氮杂环壬烷-三乙酸(NOTA);1,4,7-三氮杂环壬烷-N-琥珀酸-N',N''-二乙酸(NOTASA);1,4,7-三氮杂环壬烷-N-谷氨酸-N',N''-二乙酸(NODAGA);1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三(亚甲基膦)酸(NOTP);1,4,7,10-四氮杂环十二烷([12]aneN4)(cyclen);1,4,7,10-四氮杂环十三烷([13]aneN4);1,4,7,11-四氮杂环十四烷(异cyclam);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA);乙酸2-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)酯(D01A);2,2'-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二基)二乙酸(D02A);2,2',2''-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(D03A);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(甲基膦酸)(D0TP);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二(甲基膦酸)(D02P);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三(甲基膦酸)(D03P);1,4,7,10-四氮杂环癸烷-1-谷氨酸-4,7,10-三乙酸(DOTAGA);1,4,7,10-四氮杂环癸烷-1-琥珀酸-4,7,10-三乙酸(DOTASA);1,4,8,11-四氮杂环十四烷([14]aneN4)(cyclam);1,4,8,12-四氮杂环十五烷([15]aneN4);1,5,9,13-四氮杂环十六烷([16]aneN4);1,4-桥亚乙基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(et-cyclam);1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA);2-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)乙酸(TE1A);2,2'-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-二基)二乙酸(TE2A);4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]-十六烷(CB-TE2A);3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷(Sar);1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基-甲基)-环十二烷(TCMC);N,N'-双[(6-羧基-2-吡啶)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠醚-6(macropa)、酞菁及其衍生物;卟啉及其衍生物。

49. 根据权利要求48所述的化合物,其中所述螯合剂选自NOTA、DOTA和DOTAGA。

50. 根据权利要求49所述的化合物,其中所述螯合剂是DOTA。

51. 根据权利要求48至50任一项所述的化合物,其中所述一种或多种放射性核素是C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、镧系元素或锕系元素的放射性同位素。

52. 根据权利要求51所述的化合物,其中所述一种或多种放射性核素选自 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{55}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

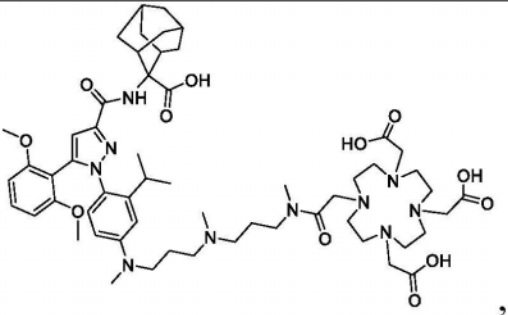
53. 根据权利要求52所述的化合物,其中所述一种或多种放射性核素用于成像或用于治疗。

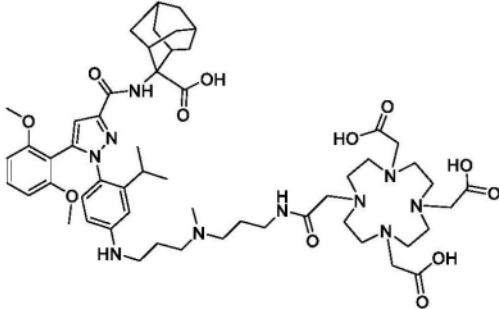
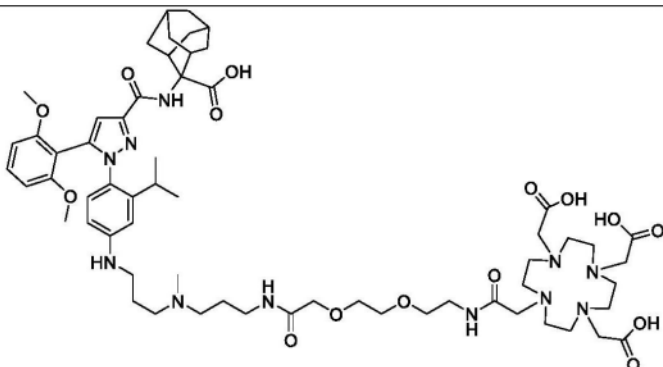
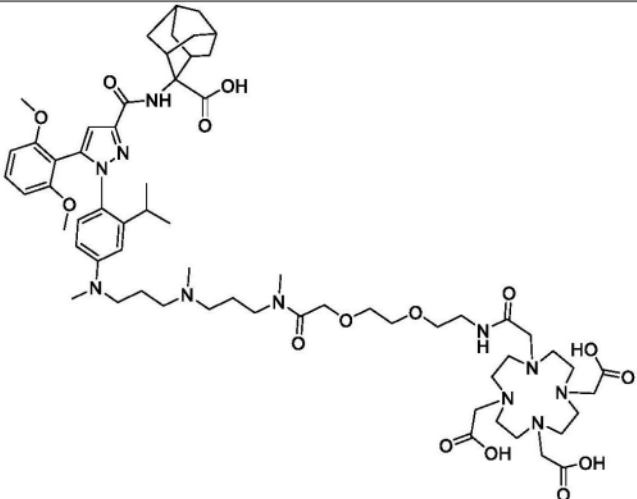
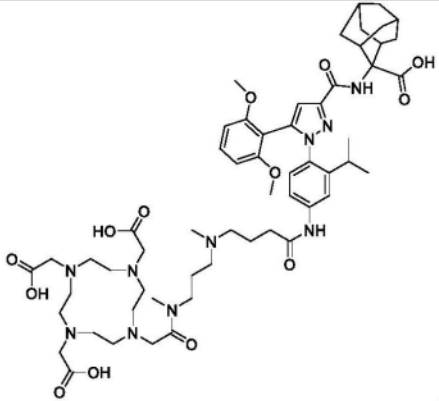
54. 根据权利要求53所述的化合物,其中用于成像的所述一种或多种放射性核素选自 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 和 ^{123}I 。

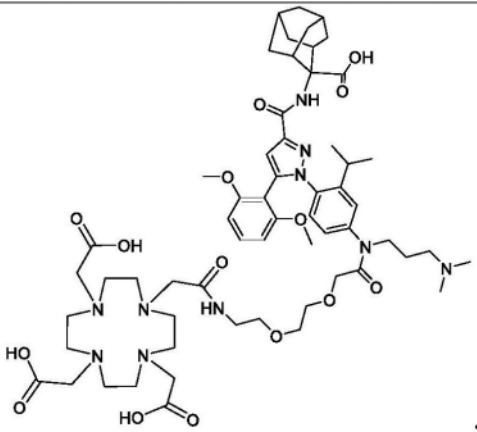
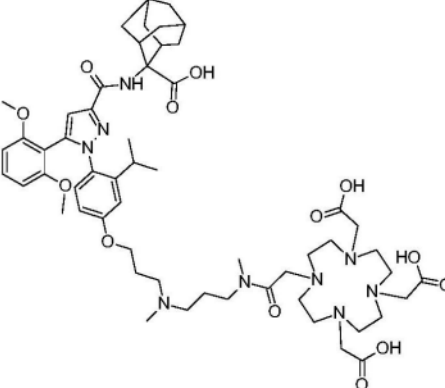
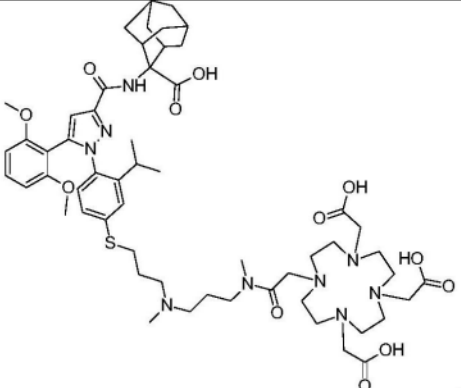
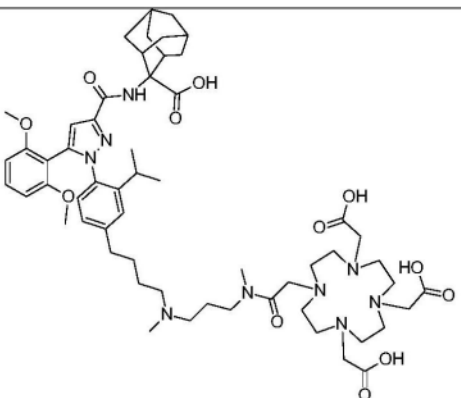
55. 根据权利要求53所述的化合物,其中用于治疗的所述一种或多种放射性核素选自 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{99}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

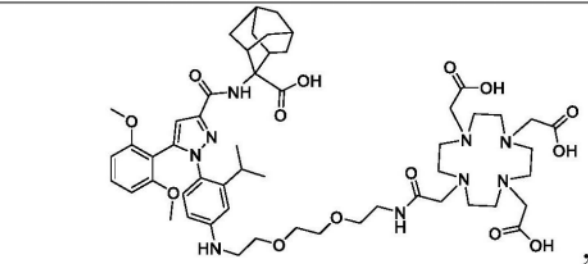
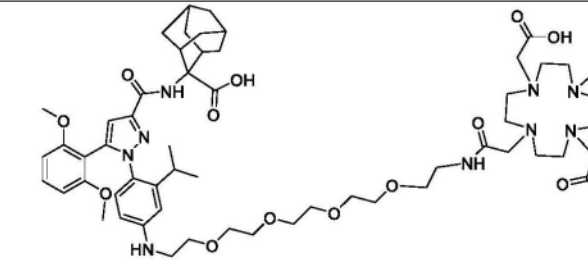
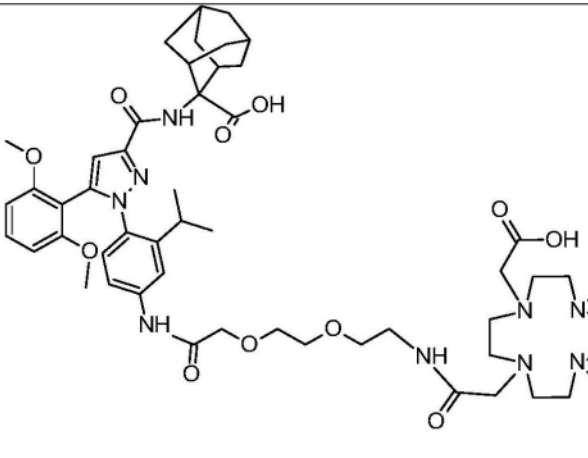
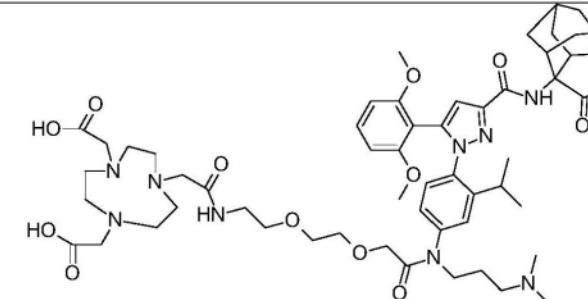
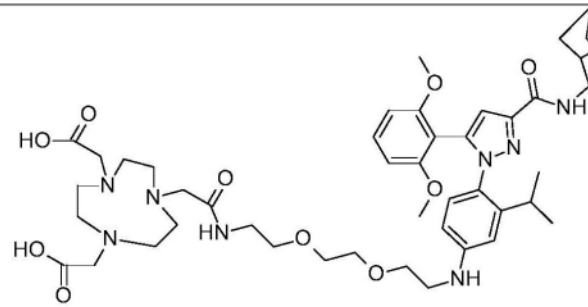
56. 根据权利要求55所述的化合物,其中用于治疗的所述一种或多种放射性核素选自 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 和 ^{225}Ac 。

57. 根据权利要求1所述的化合物,其中式I的化合物选自化合物的以下列表:

化合物 I.D	结构
I-1	

I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

或其可药用盐和/或溶剂合物。

58. 根据权利要求57所述的化合物,其中所述式I的化合物进一步包含与螯合结合基团络合的放射性核素。

59. 一种放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物, 其包含根据权利要求1至46和57任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物, 和一种或多种放射性核素。

60. 根据权利要求59所述的放射性核素复合物, 其中所述一种或多种放射性核素是C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、镧系元素或锕系元素的放射性同位素。

61. 根据权利要求60所述的放射性核素复合物, 其中所述一种或多种放射性核素选自 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{55}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

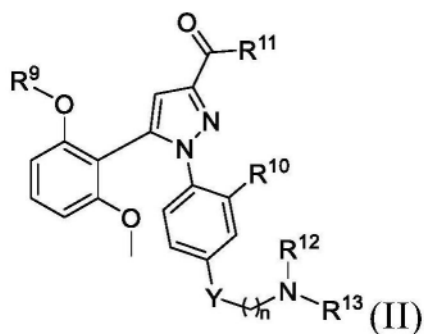
62. 根据权利要求61所述的放射性核素复合物, 其中所述一种或多种放射性核素用于成像或用于治疗。

63. 根据权利要求62所述的放射性核素复合物, 其中用于成像的所述一种或多种放射性核素选自 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 和 ^{123}I 。

64. 根据权利要求62所述的放射性核素复合物, 其中用于治疗的所述一种或多种放射性核素选自 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{99}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

65. 根据权利要求64所述的放射性核素复合物, 其中用于治疗的所述一种或多种放射性核素选自 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 和 ^{225}Ac 。

66. 式II的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物,



其中

R^9 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基, 后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

R^{10} 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基, 后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

R^{11} 选自2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸和9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸;

Y选自 CH_2 、O、 NR^{14} 、S、S(O)、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ 和 $\text{NR}^{14}\text{C}(O)$;

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

R^{14} 选自H和 C_{1-6} 烷基; 和

n是选自1至10的整数。

67. 根据权利要求66所述的化合物, 其中 R^9 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基, 后三种基团任选被一个或多个卤素取代。

68. 根据权利要求67所述的化合物, 其中 R^9 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 CH_2 环丙基和 CH_2 环丁基, 这些各自任选被一个或多个卤素取代。

69. 根据权利要求68所述的化合物, 其中 R^9 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基和 CH_2 环丙基, 这些各自任选被一个或多个氟取代。

70. 根据权利要求69所述的化合物, 其中 R^9 是 CH_3 。

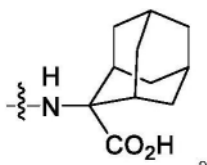
71. 根据权利要求66至69任一项所述的化合物, 其中 R^{10} 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基, 后三种基团任选被一个或多个卤素取代。

72. 根据权利要求71所述的化合物, 其中 R^{10} 选自卤素、 NO_2 和 C_{1-6} 烷基, 后一种基团任选被一个或多个卤素取代。

73. 根据权利要求72所述的化合物, 其中 R^{10} 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 。

74. 根据权利要求73所述的化合物, 其中 R^{10} 是 $CH(CH_3)_2$ 。

75. 根据权利要求66至74任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 是具有下式的基团



76. 根据权利要求66至75任一项所述的化合物, 其中Y选自 CH_2 、O、S、 NR^{14} 和 $NR^{14}C(O)$ 。

77. 根据权利要求76所述的化合物, 其中Y是 CH_2 。

78. 根据权利要求76所述的化合物, 其中Y是O。

79. 根据权利要求76所述的化合物, 其中Y是S。

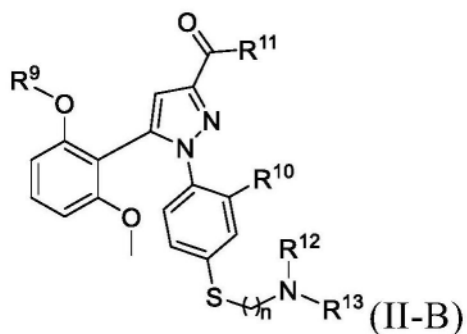
80. 根据权利要求76所述的化合物, 其中Y是 NR^{14} 。

81. 根据权利要求76所述的化合物, 其中Y是 $NR^{14}C(O)$ 。

82. 根据权利要求80或权利要求81所述的化合物, 其中 R^{14} 选自H和 C_{1-4} 烷基。

83. 根据权利要求82所述的化合物, 其中 R^{14} 选自H和 CH_3 。

84. 根据权利要求82所述的化合物, 其中Y是S, 且式II的化合物是式II-B的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物

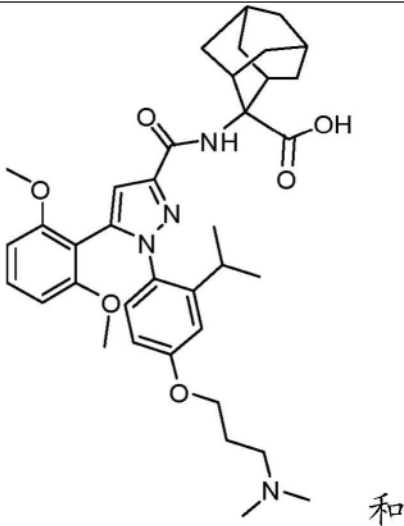
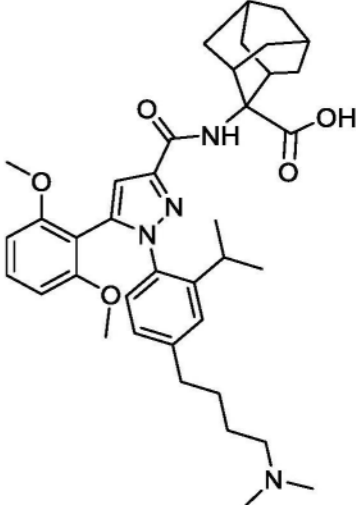


其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和n如权利要求66至75任一项中的式II中所定义。

85. 根据权利要求66至84任一项所述的化合物, 其中 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

86. 根据权利要求85所述的化合物, 其中 R^{12} 和 R^{13} 选自H和 CH_3 。
87. 根据权利要求66至86任一项所述的化合物, 其中n是选自1至8的整数。
88. 根据权利要求66至86任一项所述的化合物, 其中n是选自2至8的整数。
89. 根据权利要求66所述的化合物, 其中所述式II的化合物选自化合物的以下列表:

化合物 I.D	结构
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	

II-5	
II-6	

或其可药用盐和/或溶剂合物。

90. 一种组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至58任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物、一种或多种根据权利要求66至90任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物,以及载体。

91. 一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至58任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物、一种或多种根据权利要求66至90任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物,以及可药用载体。

92. 一种治疗疾病或障碍的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种根据权利要求1至58任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物、一种或多种根据权利要求66至89任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

93. 根据权利要求92所述的方法,其中所述疾病或障碍是癌症。

94. 根据权利要求93所述的方法,其中所述癌症是神经降压素受体阳性癌症。

95. 根据权利要求94所述的方法,其中所述神经降压素受体是神经降压素受体1

(NTR1)。

96. 根据权利要求93所述的方法, 其中所述癌症选自胃癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、脑膜瘤、尤文氏肉瘤、头颈癌、胸膜间皮瘤、胃肠道间质瘤、子宫平滑肌瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

97. 一种抑制细胞中的增殖活性的方法, 其包括向细胞施用有效量的权利要求1至58任一项或其可药用盐和/或溶剂合物、一种或多种根据权利要求66至89任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

98. 根据权利要求97所述的方法, 其中所述一种或多种化合物或复合物包含如权利要求64或权利要求65中定义的用于治疗放射性核素。

99. 一种将受试者的组织成像的方法, 其通过施用成像有效量的一种或多种根据权利要求1至58任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物, 和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。

100. 一种诊断受试者的癌症的方法, 其通过施用诊断有效量的一种或多种根据权利要求1至58任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物, 和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。

101. 一种治疗诊断性处理方法, 其包括向有需要的受试者施用有效量的一种或多种根据权利要求1至58任一项所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物或一种或多种根据权利要求59至65任一项所述的放射性核素复合物, 和对受试者进行医学诊断方法。

靶向神经降压素受体的化合物和放射性配体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年2月18日提交的共同未决的美国临时专利申请号63/311,621的优先权,其内容整体经此引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请总体上涉及靶向神经降压素受体的放射性配体的领域。特别地,其涉及化合物和包含放射性核素(radionuclide)的所述化合物的复合物。本申请还涉及使用所述化合物和复合物靶向和/或杀伤靶细胞的方法。

背景技术

[0004] 神经降压素是一种起到神经递质和激素的作用的13聚体肽。其通过由3种受体亚型组成的神经降压素受体家族起作用:神经降压素受体1(NTR1或NTSR1)、NTSR2和NTSR3(sortilin)。NTSR1和NTSR2是G蛋白偶联受体(GPCR),而sortilin是具有单个跨膜结构域的分选受体[1,2]。

[0005] 已经在许多肿瘤中发现NTR1的高表达,包括结直肠癌和胰腺癌,以及乳腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌[3-5]。研究还显示NTR1表达水平与疾病进展之间的紧密联系[6]。这样的疾病相关的过表达表明NTR1是癌症靶向疗法的可行靶标。在胰腺癌的情况下,发现NTR1存在于75%-90%的胰腺导管腺癌(PDAC)中,而正常胰腺没有表达NTR。

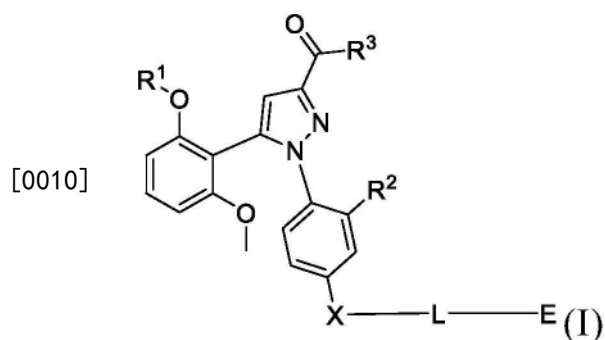
[0006] 已经公开了NTR1的小分子拮抗剂。例如,化合物SR142948(C-3)是美国专利号5,723,483中描述的结构之一,其作为拮抗剂表现出对NTR1的高结合亲和力[7]。已经报道了衍生自SR142948的放射性配体化合物。例如,在WO2014086499A1和WO2018024789A1中已经公开了衍生自SR142948的放射性配体化合物。此外,已经在动物中证实了它们检测NTR1阳性肿瘤并抑制其生长的能力[8,9]。主要化合物之一,3BP-227(C-2),也已经在少量胰腺癌患者中以其¹⁷⁷Lu-螯合形式进行了测试,其中已经清楚观察到该放射性配体的肿瘤摄取[10]。

[0007] 高结合亲和力是在体内实现放射性配体的高肿瘤摄取的重要因素。相关地,高结合亲和力对实现放射性配体的肿瘤摄取与正常组织积累的理想比率也是重要的。但是,现有技术中公开的将SR142948衍生成放射性配体的方法并非旨在改善其结合亲和力,实际上,这样的衍生化通常对其与受体NTR1的相互作用有害。例如,在使用HT-29细胞的竞争性放射性配体结合测定中,3BP-227的效力为SR142948的大约40%。在¹⁷⁷Lu-3BP-227的人体研究中,肾脏被认定为剂量限制器官[10]。此外, α 发射体(²²⁵Ac、²¹²Pb等)比 β 发射体(¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y等)对肿瘤与肾脏以及肿瘤与其它正常器官的高比率的要求更严格,因为 α 发射体在分解DNA和杀伤细胞方面比 β 发射体明显更强力。总之,仍然有必要进一步优化肿瘤摄取和肿瘤与肾脏的比率以及肿瘤与其它正常器官的比率,以便建立在临床使用中具有宽治疗窗口的基于NTR1的放射性配体疗法。

发明内容

[0008] 考虑到上述限制,本文描述了SR 142948的衍生物和由其衍生的靶向神经降压素受体的新放射性配体。

[0009] 因此,本申请包括一种化合物或其可药用盐和/或溶剂合物,



[0011] 其中

[0012] R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0013] R^2 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-8} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0014] R^3 选自2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸和9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸;

[0015] X选自 CH_2 、O、 NR^4 、S、S(O)、 SO_2NR^4 和 $NR^4C(O)$;

[0016] L是接头;

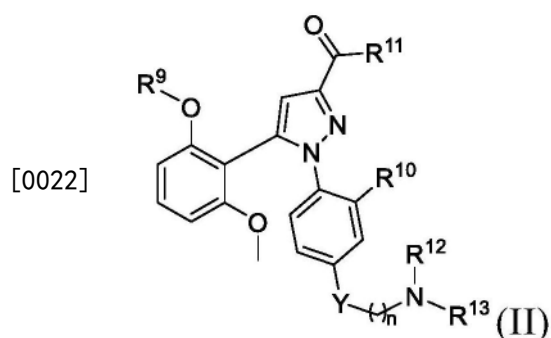
[0017] E是螯合基团;

[0018] R^4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 亚烷基 NR^5R^6 、 C_{1-10} 亚烯基 NR^5R^6 和 C_{1-10} 亚炔基 NR^5R^6 ;和

[0019] R^5 和 R^6 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0020] 本申请进一步包括一种放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物,其包含式I的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物和一种或多种放射性核素。

[0021] 本申请还包括式II的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



[0023] 其中

[0024] R^9 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0025] R^{10} 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-8} 环烷基,后三种基团任选

被一个或多个卤素取代；

[0026] R^{11} 选自2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸和9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸；

[0027] Y选自 CH_2 、O、 NR^{14} 、S、S(O)、 SO_2NR^{14} 和 $NR^{14}C(O)$ ；

[0028] R^{12} 和 R^{13} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基和

[0029] R^{14} 选自H和 C_{1-6} 烷基；和

[0030] n是选自1至10的整数。

[0031] 本申请包括一种组合物，其包含一种或多种如上所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物，或一种或多种如上所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物，和载体。

[0032] 本申请包括一种组合物，其包含一种或多种如上所述的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物，或一种或多种如上所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物，和可药用载体。

[0033] 进一步包括一种治疗疾病或障碍的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种如上所述的化合物或一种或多种如上所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0034] 在一些实施方案中，该疾病或障碍是癌症。在一些实施方案中，该癌症是神经降压素受体阳性癌症，任选其中所述神经降压素受体是神经降压素受体1(NTR1)。

[0035] 本申请还包括一种抑制细胞中的增殖活性的方法，其包括向细胞施用有效量的一种或多种如上所述的化合物或一种或多种如上所述的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0036] 本申请还包括一种将受试者的组织成像的方法，其通过施用治疗有效量的一种或多种如上所述的化合物或一种或多种如上所述的用于成像的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物，和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。

[0037] 本申请还包括一种诊断受试者的癌症的方法，其通过施用治疗有效量的一种或多种如上所述的化合物或一种或多种如上所述的用于成像的放射性核素复合物或其可药用盐和/或溶剂合物，和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。

[0038] 本申请还包括一种治疗诊断性(theranostic)处理方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的一种或多种本申请的复合物和对受试者进行医学诊断方法。

[0039] 本申请的其它特征和优点将从下面的详述中变得显而易见。但是，应该理解的是，详述和具体实例尽管指示本申请的实施方案，但是仅作为举例说明给出，并且权利要求书的范围不应受这些实施方案限制，而是应该给予与整个说明书一致的最广泛的解释。

附图说明

[0040] 现在参考附图更详细地描述本申请的某些实施方案，其中：

[0041] 图1图解示例性的 ^{177}Lu 标记化合物的稳定性。

[0042] 图2图解本申请的示例性化合物在放射性配体竞争性结合测定中的结合亲和力。

[0043] 图3A-3D图解对比和示例性复合物 ^{177}Lu -C-2、 ^{177}Lu -I-5、 ^{177}Lu -I-10和 ^{177}Lu -I-7在ASPC-1荷瘤小鼠的不同器官/组织中的生物分布。

[0044] 图4A-4B图解对比和示例性复合物¹⁷⁷Lu-I-5和¹⁷⁷Lu-I-7在HT-29荷瘤小鼠的不同器官/组织中的生物分布。

[0045] 图5图解在经72小时施用本申请的示例性¹⁷⁷Lu标记复合物¹⁷⁷Lu-I-5和¹⁷⁷Lu-I-7后的小鼠SPECT/CT成像结果。

[0046] 图6图解在经180分钟分别施用本申请的示例性⁶⁸Ga标记对比复合物和示例性复合物⁶⁸Ga-C-5和⁶⁸Ga-I-6后的小鼠PET/CT成像结果。

[0047] 图7A-7B图解在ASPC-1荷瘤小鼠中使用示例性复合物¹⁷⁷Lu-I-5和¹⁷⁷Lu-I-7的¹⁷⁷Lu疗法的体内效能。

[0048] 图8A-8D图解在ASPC-1荷瘤小鼠中使用示例性复合物²²⁵Ac-I-5和²²⁵Ac-I-7的²²⁵Ac疗法的体内效能。

具体实施方式

[0049] I. 定义

[0050] 除非另有说明,这一部分和其它部分中描述的定义和实施方案旨在适用于如本领域技术人员所理解的它们适合于的本文所述的本申请的所有实施方案和方面。

[0051] 说明书(包括权利要求书、摘要和附图)中公开的所有特征以及所公开的任何方法或工艺中的所有步骤可以以任何组合进行组合,除非在该组合中至少一些这样的特征和/或步骤相互排斥。除非另有明确说明,说明书(包括权利要求书、摘要和附图)中公开的每个特征可以被起到相同、等同或类似作用的替代特征代替。

[0052] 如本申请和权利要求书中所用,词语“包含(comprising)”(和“包含”的任何形式,如“comprise”和“comprises”)、“具有”(和“具有(having)”的任何形式,如“have”和“has”)、“包括(including)”(和“包括”的任何形式,如“include”和“includes”)或“含有(containing)”(和“含有”的任何形式,如“contain”和“contains”)是包容性的或开放性的,并且不排除另外的、未列举的要素或工艺步骤。

[0053] 本文所用的术语“由…组成”及其派生词旨在作为封闭性术语,其规定所述特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤的存在,并且也排除其它未陈述的特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤的存在。

[0054] 本文所用的术语“基本由…组成”旨在规定所述特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤以及那些不会实质影响这些特征、要素、组件、基团、整数和/或步骤的基本和新颖特征的存在。

[0055] 本文所用的术语“大约”、“基本”和“近似”是指被修饰项的合理偏差量,以使最终结果不会显著改变。这些程度的术语应该被解释为包括被修饰项的至少±5%的偏差,如果这种偏差不会否定其修饰的词语的含义,或者除非上下文向本领域技术人员另行暗示。

[0056] 如本申请中所用,单数形式“一”、“一种”和“该”包括复数对象,除非内容另有明确规定。例如,包括“一种化合物”的实施方案应该理解为用一种化合物或两种或更多种另外的化合物呈现某些方面。

[0057] 在包含“附加”或“第二”组分或效果,如附加或第二化合物的实施方案中,如本文所用的第二化合物不同于其它化合物或第一化合物。“第三”化合物不同于其它、第一和第二化合物,并且进一步列举的或“附加”化合物类似地不同。

[0058] 本文所用的术语“和/或”是指所列项目单独或组合存在或使用。实际上,该术语意味着使用或存在所列项目的“至少一个”或“一个或多个”。关于其对映异构体、前药、盐和/或溶剂合物的术语“和/或”是指本申请的化合物作为单独的对映异构体、前药、盐和水合物以及例如本申请的化合物的盐或溶剂合物的组合存在。

[0059] 本文所用的术语“本申请的化合物”等是指式I、I-A、式II、II-A和II-B的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0060] 本文所用的术语“本申请的复合物”等是指包含一种或多种式I的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物和一种或多种放射性核素的复合物。

[0061] 本文所用的术语“本申请的组合物”等是指包含一种或多种本申请的化合物或复合物的组合物。

[0062] 本文所用的术语“放射性配体”是指包含神经降压素受体结合部分和放射性核素的化合物。本申请的复合物是放射性配体的实例。

[0063] 本文所用的术语“放射性核素”是指能够经历放射性衰变的任何原子。术语放射性核素在本文中与放射性核种 (radioactive nuclide)、放射性同位素 (radioisotope) 和放射同位素 (radioactive isotope) 同义使用。放射性核素天然存在,或者可以人工生产。

[0064] 本文所用的术语“合适的”是指特定化合物或条件的选择将取决于要进行的具体合成操作、要转化的分子的特性和/或化合物的具体用途,但是该选择完全在本领域技术人员的技能范围内。

[0065] 本说明书涉及本领域技术人员使用的许多化学术语和缩写。尽管如此,为了清晰性和一致性,提供所选术语的定义。

[0066] 本文所用的术语“保护基团”或“PG”等是指在操控或反应分子的不同部分的同时,保护或掩蔽分子的反应性部分以防止分子的这些反应性部分中的副反应的化学部分。在操控或反应完成后,在不降解或分解分子的其余部分的条件下除去保护基团。本领域技术人员可以选择合适的保护基团。许多常规保护基团是本领域已知的,例如如“Protective Groups in Organic Chemistry”McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973、Greene, T.W. 和 Wuts, P.G.M., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 第三版, 1999 和 Kocienski, P. Protecting Groups, 第三版, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas) 中所述。

[0067] 本文所用的术语“烷基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,都是指直链或支链的饱和烷基。在所提及的烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C₁₋₁₀烷基是指具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的烷基。除非另有说明,所有烷基任选被氟取代。

[0068] 术语“亚烷基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,都是指直链或支链的饱和亚烷基,即在其两个末端上含有取代基的饱和碳链。在所提及的亚烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C₂₋₆亚烷基是指具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烷基。除非另有说明,所有亚烷基任选被氟取代。

[0069] 本文所用的术语“烯基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,都是指含有至少一个双键的直链或支链的不饱和烷基。在所提及的亚烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C₂₋₆烯基是指具有2、3、4、5或6个碳原子和至少一个双键的烯

基。除非另有说明,所有烯基任选被氟取代。

[0070] 术语“亚烯基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,都是指在其两个末端上含有取代基的含有至少一个双键的直链或支链的不饱和烷基。在所提及的亚烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C₂₋₆亚烯基是指具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烯基。除非另有说明,所有亚烯基任选被氟取代。

[0071] 本文所用的术语“芳基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,是指含有至少一个芳环并含有6至20个碳原子的碳环基团。

[0072] 本文所用的术语“环烷基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,都是指含有3至20个碳原子和一个或多个环的饱和碳环基团。在所提及的环烷基中可能的碳原子数由数字前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C₃₋₁₀环烷基是指具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的环烷基。

[0073] 本文所用的术语“杂环烷基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,是指含有至少一个含有3至20个原子的非芳族环的环状基团,其中一个或多个原子是选自O、S、SO、SO₂、N、NH和NCH₃的杂原子,而其余原子是C。杂环烷基是饱和或不饱和的(即含有一个或多个双键)。当杂环烷基含有前缀C_{n1-n2}时,该前缀表示相应碳环基团中的碳原子数,其中一个或多个,合适地1至5个环原子被选自O、S、SO、SO₂、N、NH和NCH₃的杂原子替代,而其余原子是C。杂环烷基是任选苯并稠合的。当作为另一基团的一部分时,“杂环烷基”还指含有与一个或多个环状基团稠合的至少一个杂环烷基的环状基团(例如杂环烷基任选稠合至如本文定义的芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基)。

[0074] 本文所用的术语“杂芳基”,无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用,是指含有至少一个含有5-20个原子的杂芳族环的环状基团,其中一个或多个原子是选自O、S、N、NH和NCH₃的杂原子,而其余原子是C。当杂芳基含有前缀C_{n1-n2}时,该前缀表示相应碳环基团中的碳原子数,其中一个或多个,合适地1至5个环原子被如上文定义的杂原子替代。杂芳基是任选苯并稠合的。

[0075] 所有环状基团,包括芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基,含有一个或多于一个环(即是多环的)。当环状基团含有多于一个环时,这些环可以是稠合的、桥接的、螺稠合的或通过键连接的。

[0076] 本文所用的术语“苯并稠合的”是指其中苯环与另一个环稠合的多环基团。

[0077] 第一环与第二环“稠合”是指第一环和第二环共享它们之间的两个相邻原子。

[0078] 第一环与第二环“桥接”是指第一环和第二环共享它们之间的两个非相邻原子。

[0079] 第一环与第二环“螺稠合”是指第一环和第二环共享它们之间的一个原子。

[0080] 术语“任选取代”是指未取代的或被一个或多个取代基取代的基团、结构或分子。

[0081] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”,无论其与另一基团一起使用还是作为另一基团的一部分使用,都是指卤素原子并且包括氟、氯、溴和碘。

[0082] 本文所用的术语“神经降压素受体结合基团”是指由与其结合的神经降压素受体识别的部分。

[0083] 本文所用的术语“神经降压素受体”是指结合神经降压素的跨膜受体。

[0084] 本文所用的术语“NTR1”(也称为NTR-1、NTSR1、NTSR-1或神经降压素受体1)是指由NTSR1基因编码的神经降压素受体。NTR1属于G蛋白偶联受体的大超家族,并且介导神经降

压素的多种功能。NTR1可以是天然序列NTR1或其氨基酸序列变体。在一个实施方案中,NTR1是天然序列人NTR1。

[0085] 本文所用的术语“螯合基团”是能够与放射性核素结合和/或复合的螯合剂。

[0086] 本文所用的术语“接头”是指将两个或更多个其它分子结构连接在一起的任何分子结构。

[0087] 本文所用的术语“与…反应”通常是指存在导致形成化学相互作用的电子流或静电电荷转移。

[0088] 本文所用的术语“治疗诊断性”是指可用于诊断和治疗的试剂。

[0089] 本文所用的术语“治疗诊断性应用”是指使用一种放射性药物诊断和治疗所选状况。

[0090] 本文所用的术语“治疗性处理”可包括施用于需要成像的受试者的处理。受试者可能需要成像以辅助诊断;定位治疗干预的位置;评估身体部位的功能;和/或评估状况的存在或不存在。可以基于足以达到其预期目的的图像捕获来确认治疗性成像处理的有效性。

[0091] 本文所用的术语“与神经降压素受体相关的疾病、障碍或状况”是指受到神经降压素受体活性影响、通过神经降压素受体活性调节和/或有一些直接或间接的生物学基础表明包括神经降压素受体活性,特别是提高的神经降压素受体活性的任何疾病、障碍或病症。当与疾病、障碍或状况相关的神经降压素受体(例如NTR1)活性受到一种或多种本申请的化合物或组合物抑制时,这些疾病有利地响应。

[0092] 本文所用的术语“正电子发射断层扫描术(PET)”是指核医学中应用的一种功能成像技术,由此生成体内的(例如功能过程的)三维图像。该系统检测由以药物化合物的形式引入体内的正电子发射放射性核素间接发射的 γ 射线对。

[0093] 本文所用的术语“单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)”是指使用放射性同位素发射的 γ 射线的三维诊断成像技术。与PET相比,SPECT中使用的示踪剂发射直接测量的 γ 辐射,而PET示踪剂发射正电子,其与几毫米远的附近电子一起湮灭,以致两个 γ 光子朝相反方向发射。

[0094] 如本文所用和如本领域充分理解的术语“治疗(treating/treatment)”是指获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。有益或所需的临床结果包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或状况、减轻疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、预防疾病传播、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态、减少疾病复发以及缓解(无论是部分还是完全),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以是指与没有接受治疗的预期生存期相比延长生存期。例如,可以治疗患有早期癌症的受试者以预防进展,或者可以用本申请的化合物或组合物治疗缓解期的受试者以预防复发。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物,并且任选由单次施用组成,或者包含一系列施用。

[0095] “缓和”疾病、障碍或状况是指与不治疗该障碍相比,疾病、障碍或状况的程度和/或不良临床表现减轻和/或进展的时间进程减慢或延长。

[0096] 如本文所用,术语“预防(preventing/prevention/prophylaxis)”或其同义词是指降低患者罹患疾病、障碍或状况或表现出与疾病、障碍或状况相关的症状的风险或概率。

[0097] 本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指在实现预期结果所需的剂量和时间段下有效的本申请的化合物或一种或多种化合物的量。

[0098] 当与本申请的一种或多种复合物结合使用时,术语“成像有效量”是在将复合物施用于受试者并且使用正电子发射断层扫描术(“PET”)或单光子发射断层扫描术(SPECT)或放射自显影术或离体或体外结合测定法检测该复合物发射的辐射时足以产生可见图像的复合物的量。

[0099] 本文所用的术语“诊断有效量”是指在实现预期诊断效果(包括例如诊断所评估的特定状况)所需的剂量和时间段下有效的本申请的化合物或一种或多种化合物或本申请的复合物或一种或多种复合物的量。

[0100] 本文所用的术语“施用”是指将治疗有效量的一种或多种本申请的化合物、复合物或组合物施用于细胞、组织、器官或受试者。

[0101] 本文所用的术语“癌症”是指细胞增殖性疾病状态。

[0102] 本文所用的术语“受试者”包括动物界的所有成员,包括哺乳动物,并且适当地指人类。因此,本申请的方法和用途适用于人类治疗和兽医学应用。

[0103] 本文所用的术语“细胞”是指单个细胞或多个细胞,并且包括细胞培养物中或受试者中的细胞。

[0104] 术语“可药用”是指与受试者(例如人类)的治疗相容。

[0105] 术语“可药用载体”是指无毒溶剂、分散剂、赋形剂(excipient)、佐剂或与活性成分混合以便形成药物组合物(即,能够施用于受试者的剂型)的其它材料。

[0106] 术语“可药用盐”是指适用于受试者的治疗或与受试者的治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0107] 适用于受试者的治疗或与受试者的治疗相容的酸加成盐是任何碱性化合物的任何无毒有机或无机酸加成盐。

[0108] 适用于受试者的治疗或与受试者的治疗相容的碱加成盐是任何酸性化合物的任何无毒有机或无机碱加成盐。

[0109] 本文所用的术语“溶剂合物”是指其中合适溶剂的分子并入晶格中的化合物或化合物的盐和/或前药。合适的溶剂在施用剂量下是生理可耐受的。

[0110] 当例如关于本申请的治疗方法、用途、组合物使用时,受试者,例如“有需要”的受试者是将受益于施用一种或多种本申请的化合物或复合物或其可药用盐和/或溶剂合物的受试者。

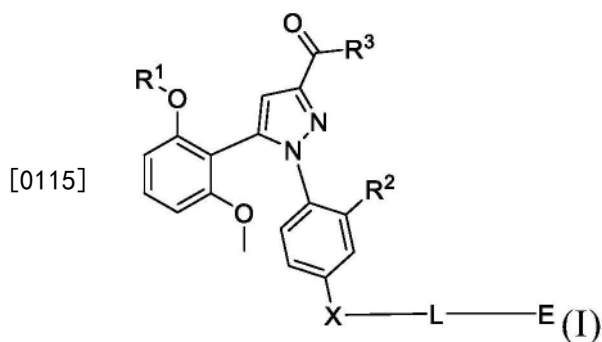
[0111] II. 本申请的化合物和复合物

[0112] 申请人已经开发出新型放射性配体,其表现出有利的性质,如对神经降压素受体的高结合亲和力、被肿瘤的高摄取和在正常器官中的低积累。

[0113] 申请人已经意外地发现,将二胺部分直接连接到已知的神经降压素拮抗剂化合物SR 142948(C-3)的结构的其余部分上的酰胺基团的改性,例如从酰胺基团中除去羰基使得效力改进大约10倍以上(参见,例如,II-1vs SR142948(C-3),表1&表2)。这样的化合物已经进一步衍生化以提供包含通过接头偶联的神经降压素受体结合基团和螯合基团的一组新颖化合物。本申请的化合物在与放射性核素复合时形成具有更高结合亲和力的放射性配体,例如与3BP-227(C-2)相比增强大约20倍的结合亲和力(表2)。此外,通过这样的衍生化,发现接头区中的叔胺基序的除去不损害结合亲和力(参见,例如,I-10vs3BP-227(C-2),表2)。在动物研究中,本申请的放射性配体已经证明,例如,被NTR1阳性肿瘤的高摄取,以及改

进的总体生物分布谱,包括肿瘤摄取与正常器官(包括肾、肝和肺)积累的高比率。

[0114] 因此,本申请包括式I的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



[0116] 其中

[0117] R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0118] R^2 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-8} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0119] R^3 选自2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸和9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸;

[0120] X选自 CH_2 、O、 NR^4 、S、S(O)、 SO_2NR^4 和 $NR^4C(O)$;

[0121] L是接头;

[0122] E是螯合基团;

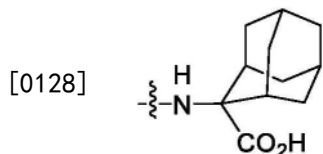
[0123] R^4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 亚烷基 NR^5R^6 、 C_{1-10} 亚烯基 NR^5R^6 和 C_{1-10} 亚炔基 NR^5R^6 ;和

[0124] R^5 和 R^6 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。

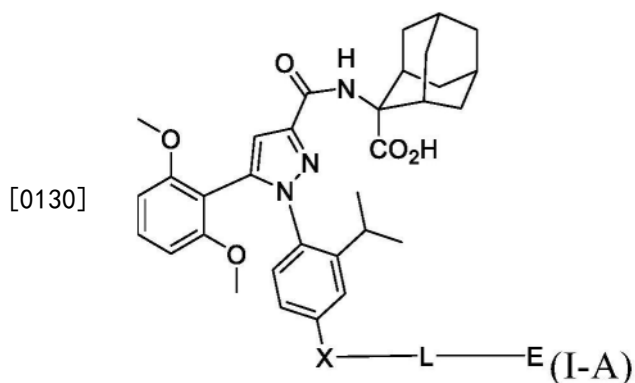
[0125] 在一些实施方案中, R^1 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^1 选自H、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基和 CH_2 环丙基和 CH_2 环丁基,后五种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 CH_2 环丙基和 CH_2 环丁基,这些各自任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中,卤素选自氟和氯。在一些实施方案中, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基和 CH_2 环丙基,这些各自任选被一个或多个氟取代。在一些实施方案中, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、环丙基和 CH_2 环丙基,这些各自任选被1或3个氟取代。在一些实施方案中, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^1 是 CH_3 。

[0126] 在一些实施方案中, R^2 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^2 选自卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 CH_2C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^2 选自卤素、 NO_2 和 C_{1-6} 烷基,后一种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^2 是任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,卤素选自氟和氯。在一些实施方案中, R^2 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$,任选被一个或多个氟取代。在一些实施方案中, R^2 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$,任选被1或3个氟取代。在一些实施方案中, R^2 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $CH(CH_3)_2$ 。

[0127] 在一些实施方案中, R^3 是 2-氨基-2-金刚烷羧酸。在一些实施方案中, R^3 是环己基甘氨酸。在一些实施方案中, R^3 是 9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸。在一些实施方案中, R^3 是具有下式的基团



[0129] 在一些实施方案中, 式 I 的化合物是式 I-A 的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



[0131] 其中 X、L 和 E 如式 I 中所定义。

[0132] 在一些实施方案中, X 选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 。在一些实施方案中, X 是 CH_2 。在一些实施方案中, X 是 O。在一些实施方案中, X 是 S。在一些实施方案中, X 是 NR^4 。在一些实施方案中, X 是 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 。

[0133] 在一些实施方案中, R^4 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-8} 亚烷基 NR^5R^6 、 C_{1-8} 亚烯基 NR^5R^6 和 C_{1-8} 亚炔基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 、 C_{1-6} 亚烯基 NR^5R^6 和 C_{1-6} 亚炔基 NR^5R^6 。

[0134] 在一些实施方案中, R^4 是 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中, R^4 是 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0135] 在一些实施方案中, R^4 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基和 C_{1-8} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 选自 H、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 。

[0136] 在一些实施方案中, R^4 选自 H 和 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^4 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些实施方案中, R^4 选自 H 和 CH_3 。

[0137] 在一些实施方案中, R^4 是 C_{1-8} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 是 C_{1-4} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 是 C_{2-6} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 是 C_{2-4} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, R^4 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 亚烷基 NR^5R^6 (例如 C_3 亚烷基 NR^5R^6)。

[0138] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地选自 H 和 CH_3 。

[0139] 在一些实施方案中, X 是 NR^4 且 R^4 选自 H 和 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, X 是 NR^4 且 R^4 选自 H 和 CH_3 。

[0140] 在一些实施方案中, X 是 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 且 R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, X 是 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 且 R^4 是 C_{2-6} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, X 是 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 且 R^4 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 亚烷基

NR^5R^6 。

[0141] 在一些实施方案中, X是 NR^4 且 R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, X是 NR^4 且 R^4 是 C_{2-6} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, X是 NR^4 且 R^4 是 C_{2-4} 亚烷基 NR^5R^6 。在一些实施方案中, X是 NR^4C 且 R^4 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 亚烷基 NR^5R^6 。

[0142] 本领域技术人员会认识到, 接头与X和E都形成共价键。因此, 在一些实施方案中, L是能够与X和E都形成共价键的任何化学部分。在一些实施方案中, L包含选自胺、醚、硫醚、羰基、硫代羰基、砜、亚砜、脲、硫脲和酰胺的接头部分。在一些实施方案中, L在末端包含能够与E形成共价键的基团。例如, 在一些实施方案中, L在末端包含与螯合基团的羧酸基团反应的胺。

[0143] 在一些实施方案中, L包含 C_{1-20} 亚烷基、 C_{1-20} 亚烯基和 C_{1-20} 亚炔基的一种或多种。在一些实施方案中, C_{1-20} 亚烷基、 C_{1-20} 亚烯基和 C_{1-6} 亚炔基的一种或多种任选被选自胺、醚、硫醚、羰基、硫代羰基、砜、亚砜、脲、硫脲、酰胺、 C_{4-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或多个接头部分中断。在一些实施方案中, C_{1-20} 亚烷基、 C_{1-20} 亚烯基、 C_{1-6} 亚炔基、 C_{4-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一种或多种任选被以下一个或多个取代: 羟基、卤素、烷基和被羟基、卤素和氨基的一个或多个取代的烷基。

[0144] 因此, 在一些实施方案中, L包含1至20个独立地选自 $\text{R}^a\text{-W}^a$ 、 $\text{W}^a\text{-R}^b$ 、 $\text{R}^a\text{-W}^a\text{-R}^b$ 和 $\text{W}^a\text{-R}^b\text{-W}^b$ 的基团;

[0145] 其中

[0146] W^a 和 W^b 独立地选自O、S、S(O)、S(O)₂、 NR^7 、C(Q)、C(Q)N、 $\text{NR}^7\text{C(Q)}$ 、 $\text{NR}^7\text{C(Q')NR}^8$;

[0147] R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-20} 亚烷基、 C_{1-20} 亚烯基和 C_{1-20} 亚炔基;

[0148] 每个Q独立地选自O和S;

[0149] 每个Q'独立地选自O、S、NH和N(C_{1-6} 烷基);

[0150] R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基, 和

[0151] R^a 和 R^b 中的每个亚烷基、亚烯基、亚炔基任选被一个或多个 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基中断, 并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、OH、SH、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基、N(C_{1-4} 烷基) (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基和 SC_{1-6} 烷基的一个或多个取代基取代, 其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和N(C_{1-4} 烷基) (C_{1-4} 烷基)的一个或多个取代基取代。

[0152] 本领域技术人员会认识到, 应该选择L中的两个相邻基团以避免两个基团之间的直接键合, 这种直接键合将导致例如在水性介质中在室温如大约18°C至大约25°C下不稳定的部分结构。

[0153] 在一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-15} 亚烷基、 C_{1-15} 亚烯基和 C_{1-15} 亚炔基, R^a 和 R^b 中的每个亚烷基和每个亚烯基、亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或多个中断, 并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基、N(C_{1-4} 烷基) (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 烷基的一个或多个取代基取代, 其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和N(C_{1-4} 烷基) (C_{1-4} 烷基)的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地且任选地选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{1-10} 亚烯基和 C_{1-10} 亚炔

基,并且 R^a 和 R^b 中的每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或多个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 烷基的一个或多个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地且任选地选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{1-10} 亚烯基和 C_{1-10} 亚炔基, R^a 和 R^b 中的每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或两个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 烷基的1至3个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{1-10} 亚烯基和 C_{1-10} 亚炔基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地为 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地为 C_{1-6} 亚烷基。

[0154] 在一些实施方案中, C_{3-10} 环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0155] 在一些实施方案中, C_{4-10} 杂环烷基选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧戊环基、二硫戊环基、3,4,5,6-四氢-1,2,4-三嗪基、二氧硫代吗啉基(dioxidothiomorpholino)、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢吡喃基、噻烷基(thianyl)、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。

[0156] 在一些实施方案中, C_{6-10} 芳基选自苯基、茚满基或萘基。

[0157] 在一些实施方案中, C_{5-10} 杂芳基选自三唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基。

[0158] 在一些实施方案中,每个Q独立地为S。在一些实施方案中,每个Q独立地为O。

[0159] 在一些实施方案中,每个Q'独立地选自O、S、NH和 $N(C_{1-4}烷基)$ 。

[0160] 在一些实施方案中,每个Q独立地选自O和S,且 W^a 和 W^b 独立地选自O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^7 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^7$ 、 $NR^7C(O)$ 、 $NR^7C(O)NR^8$ 和 $NR^7C(S)NR^8$ 。在一些实施方案中, W^a 和 W^b 独立地选自O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^7 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^7$ 、 $NR^7C(O)$ 、 $NR^7C(O)NR^8$ 和 $NR^7C(S)NR^8$ 。在一些实施方案中, W^a 和 W^b 独立地选自O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 和 NR^7 。在一些实施方案中, W^a 和 W^b 独立地选自O、 NR^7 和 $C(O)$ 。

[0161] 在一些实施方案中, W^a 和 W^b 独立地选自O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^7 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^7$ 、 $NR^7C(O)$ 、 $NR^7C(O)NR^8$ 和 $NR^7C(S)NR^8$,且 R^a 和 R^b 独立地为 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施方案中,L包含1至20个独立地选自 C_{1-10} 亚烷基O、 C_{1-10} 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基、 NR^7C_{1-10} 亚烷基、 C_{1-10} 亚烷基 $NR^7C(S)NR^8$ 、 $NR^7C(S)NR^8C_{1-10}$ 亚烷基、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基O、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 和 NR^7C_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 的基团,并且每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或多个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基、 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)、 C_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 烷基的一个或多个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)。

基)的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中, W^a 和 W^b 独立地选自 O 、 NR^7 和 $C(O)$,并且 R^a 和 R^b 独立地为 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L 包含1至20个独立地选自 C_{1-10} 亚烷基 O 、 C_{1-10} 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-6} 亚烷基、 NR^7C_{1-10} 亚烷基、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 O 、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 和 NR^7C_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 的基团,并且每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或两个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 烷基的1至4个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被1至4个选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)的取代基取代。在一些实施方案中, L 包含1至20个独立地选自 C_{1-10} 亚烷基 O 、 C_{1-10} 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-6} 亚烷基、 NR^7C_{1-10} 亚烷基、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 O 、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 和 NR^7C_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 的基团,并且每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基、 C_{4-10} 亚杂环烷基、 C_{6-10} 亚芳基和 C_{5-10} 亚杂芳基的一个或两个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基和亚杂芳基独立地且任选地被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-4} 烷基和 OC_{1-4} 烷基的1至4个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)的1至4个取代基取代。在一些实施方案中, L 包含1至20个独立地选自 C_{1-10} 亚烷基 O 、 C_{1-10} 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-6} 亚烷基、 NR^7C_{1-10} 亚烷基、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 O 、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 和 NR^7C_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 的基团,并且每个亚烷基、亚烯基和亚炔基独立地且任选地被 C_{3-10} 亚环烷基和 C_{4-10} 亚杂环烷基的一个或两个中断,并且每个亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚环烷基和亚杂环烷基独立地且任选地被选自 F 、 Cl 、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-4} 烷基和 OC_{1-4} 烷基的1至4个取代基取代,其中所有烷基任选进一步被选自卤素、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}烷基)$ ($C_{1-4}烷基$)的1至4个取代基取代。在一些实施方案中, L 包含1至20个独立地选自 C_{1-10} 亚烷基 O 、 C_{1-10} 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基、 NR^7C_{1-10} 亚烷基、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 O 、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 NR^7 、 OC_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 和 NR^7C_{1-10} 亚烷基 $C(O)$ 的基团。在一些实施方案中, L 包含1至20个独立地选自 C_{1-10} 亚烷基 O 、 C_{1-10} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-10}$ 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中, L 包含1至20个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 O 、 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中, L 包含1至15个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 O 、 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中, L 包含1至10个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 O 、 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中, L 包含2至10个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 O 、 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中, L 包含2至7个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 O 、 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中, L 包含2至5个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 O 、 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 O 和 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基 NR^7 的基团。

[0162] 在一些实施方案中, L 包含1至18个基团、1至15个基团、1至10个基团、1至8个基团、1至6个基团、1至5个基团、1至4个基团、1至3个基团、2至10个基团、2至7个基团、2至5个基团、2至4个基团或2至3个基团。在一些实施方案中, L 包含1至18个基团、1至15个基团、1至10个基团、1至8个基团、1至6个基团、1至5个基团、1至4个基团或1至3个基团。在一些实施方案中, L 包含1至10个基团、1至8个基团、1至6个基团、1至5个基团、1至4个基团或1至3个基团。在一些实施方案中, L 包含1至8个基团、1至7个基团、1至6个基团、1至5个基团、1至4个基团、1至3个基团、2至8个基团、2至7个基团、2至5个基团、2至4个基团或2至3个基团。在一些实施

方案中,L包含2至7个基团或2至5个基团。

[0163] 在一些实施方案中,L包含1至6个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L包含1至6个 C_{2-6} 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_{2-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L是 C_{2-6} 亚烷基 NR^7 - C_{2-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L包含2至6个 C_{2-5} 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_{2-5} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L包含2至4个 C_{2-5} 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_{2-5} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L是 C_{2-5} 亚烷基 NR^7 - C_{2-5} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L包含2至4个 C_3 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_3 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L包含2个 C_3 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_3 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L是 C_3 亚烷基 NR^7 - C_3 亚烷基 NR^7 。

[0164] 在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 C_{1-4} 烷基,且L是 $(C_3$ 亚烷基 $NR^7)_n$,且n是选自2至4的整数。在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 CH_3 ,且L包含2至4个 C_3 亚烷基 NR^7 基团,并且每个 C_3 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 C_3 亚烷基 NR^7 - C_3 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$,且L是 C_3 亚烷基 NR^7 - C_3 亚烷基 NR^7 。

[0165] 在一些实施方案中,L包含3至10个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 、 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O和 C_{1-6} 亚烷基O的基团。在一些实施方案中,L包含1至4个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同,1或2个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O基团并且每个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O基团相同或不同,和1至4个 C_{1-6} 亚烷基O,并且每个 C_{1-6} 亚烷基O基团相同或不同。在一些实施方案中,L包含3个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同,1个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O和1个 C_{1-6} 亚烷基O基团。在一些实施方案中,L是 $(C_{1-6}$ 亚烷基 $NR^7)_2$ - $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L是 $(C_3$ 亚烷基 $NR^7)_2$ - $C(O)C_1$ 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。

[0166] 在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$,且L包含1至4个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同,1或2个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O基团并且每个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O基团相同或不同,和1至4个 C_{1-6} 亚烷基O并且每个 C_{1-6} 亚烷基O基团相同或不同。在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 C_{1-4} 烷基,且L是 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 - C_{1-6} 亚烷基 NR^7 - $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S和 NR^4 , R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 - C_{1-6} 亚烷基 NR^7 - $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 , R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 $(C_3$ 亚烷基 $NR^7)_2$ - $C(O)C_1$ 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。

[0167] 在一些实施方案中,L包含3至8个独立地选自 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O、 C_{1-6} 亚烷基O和 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中,L包含1或2个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O基团并且每个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O基团相同或不同,1或2个 C_{1-6} 亚烷基O基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基O基团相同或不同,和1或2个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L包含1个 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O、1个 C_{1-6} 亚烷基O和1个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L是 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。

[0168] 在一些实施方案中,X是 $NR^4C(O)$, R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 ,且L是 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 , R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 ,且L是 $C(O)C_{1-6}$ 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。

[0169] 在一些实施方案中,L包含3至10个独立地选自 C_{1-6} 亚烷基O和 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 的基团。在一些实施方案中,L包含1至8个 C_{1-6} 亚烷基O基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基O基团相同或不同,和1或2个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L包含2至6个 C_{1-6} 亚烷基O基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基O基团相同或不同,和1或2个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。在一些实施方案中,L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L是 C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,L是 C_1 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。

[0170] 在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 选自H、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 ,且L包含2至6个 C_{1-6} 亚烷基O基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基O基团相同或不同,和1或2个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团并且每个 C_{1-6} 亚烷基 NR^7 基团相同或不同。

[0171] 在一些实施方案中,X选自 CH_2 、O、S、 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 C_{1-4} 烷基,且L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 , R^4 选自H和 C_{1-4} 烷基,且L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 或 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 或 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 或 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 , R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 $NR^4C(O)$, R^4 选自H和 CH_3 ,且L是 C_1 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。

[0172] 在一些实施方案中,X选自 NR^4 和 $NR^4C(O)$, R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 ,且L是 C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基O- C_{1-6} 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 NR^4 , R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 ,且L是 C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。在一些实施方案中,X是 $NR^4C(O)$, R^4 是 C_{1-6} 亚烷基 NR^5R^6 ,且L是 C_1 亚烷基O- C_2 亚烷基O- C_2 亚烷基 NR^7 。

[0173] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^7 和 R^8 独立地选自H和 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^7 和 R^8 独立地选自H和 CH_3 。

[0174] 在一些实施方案中,E是能够与金属离子结合和/或络合的任何螯合基团。在一些实施方案中,E是能够与金属离子结合和/或络合以形成包括金属离子的杂环的任何螯合基团。在一些实施方案中,E是衍生自本领域已知的螯合剂的任何螯合基团,例如,如Banerjee等人,Nucl.Med.Biol.,2005,32,1-20、Wadas等人,Chem.Rev.,2010,110,2858-2902、美国专利号5,367,080、5,364,613、5,021,556、5,075,099和5,886,142中所公开。

[0175] 因此,在一些实施方案中,E是衍生自螯合剂的螯合基团。在一些实施方案中,螯合剂选自能够与一种或多种放射性核素结合和/或络合的环状或无环双官能螯合剂。在一些实施方案中,螯合剂选自1,4,7-三氮杂环壬烷(TACN);1,4,7-三氮杂环壬烷-三乙酸(NOTA);1,4,7-三氮杂环壬烷-N-琥珀酸-N',N''-二乙酸(NOTASA);1,4,7-三氮杂环壬烷-N-谷氨酸-N',N''-二乙酸(NODAGA);1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三(亚甲基膦)酸(NOTP);1,4,7,10-四氮杂环十二烷([12]aneN4)(cyclen);1,4,7,10-四氮杂环十三烷([13]aneN4);1,4,7,11-四氮杂环十四烷(异cyclam);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四

乙酸(DOTA);乙酸2-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)酯(D01A);2,2'-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二基)二乙酸(D02A);2,2',2''-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(D03A);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(甲基膦酸)(DOTP);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二(甲基膦酸)(D02P);1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三(甲基膦酸)(D03P);1,4,7,10-四氮杂环癸烷-1-谷氨酸-4,7,10-三乙酸(DOTAGA);1,4,7,10-四氮杂环癸烷-1-琥珀酸-4,7,10-三乙酸(DOTASA);1,4,8,11-四氮杂环十四烷([14]aneN4)(cyclam);1,4,8,12-四氮杂环十五烷([15]aneN4);1,5,9,13-四氮杂环十六烷([16]aneN4);1,4-桥亚乙基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(et-cyclam);1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA);2-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)乙酸(TE1A);2,2'-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-二基)二乙酸(TE2A);4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]-十六烷(CB-TE2A);3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷(Sar);1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基-甲基)-环十二烷(TCMC);N,N'-双[(6-羧基-2-吡啶)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠醚-6(macropa)、酞菁及其衍生物;卟啉及其衍生物。在一些实施方案中,螯合剂选自DOTA、DOTAGA和NOTA。在一些实施方案中,螯合剂是NOTA。在一些实施方案中,螯合剂选自DOTA和DOTAGA。在一些实施方案中,螯合剂是DOTA。

[0176] 本领域技术人员会认识到,如本文所用的“衍生自螯合剂的螯合基团”是指在将螯合剂连接至式I的化合物或其可药用盐、溶剂合物和/或前药,例如连接至L之后形成的螯合剂衍生物。例如,“衍生自螯合剂的螯合基团”可以是没有螯合剂上的可用羧基(或其酯)的“-OH”(或其酯)的螯合剂、没有螯合剂上的可用氨基的“H”部分的螯合剂、没有螯合剂上的可用异硫氰酸酯的“NCS”部分的螯合剂、没有螯合剂上的可用马来酰亚胺基团的“H”部分的螯合剂、在螯合剂上的可用乙炔基团已经反应以连接至式I的化合物或其可药用盐、溶剂合物和/或前药之后的螯合剂、或在螯合剂上的可用四唑基团已经反应以连接至式I的化合物或其可药用盐、溶剂合物和/或前药之后的螯合剂。例如,本领域技术人员会认识到,当E是衍生自DOTA的螯合基团时,从DOTA上的四个可用羧基的一个中除去一个“-OH”以形成与式I的化合物或其可药用盐、溶剂合物和/或前药中的L的连接,如酰胺键,以留下三个可用的羧基。

[0177] 在一些实施方案中,所述一种或多种放射性核素是C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、镧系元素或铜系元素的放射性同位素。

[0178] 在一些实施方案中,镧系元素是Lu、Sm、Pm、Ho或Tb。

[0179] 在一些实施方案中,铜系元素是Ac或Th。

[0180] 在一些实施方案中,所述一种或多种放射性核素选自 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{55}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

[0181] 在一些实施方案中,所述一种或多种放射性核素用于成像或用于治疗。

[0182] 在一些实施方案中,用于成像的所述一种或多种放射性核素选自 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、

^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 和 ^{123}I 。

[0183] 在一些实施方案中,用于治疗的一种或多种放射性核素选自 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{99}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

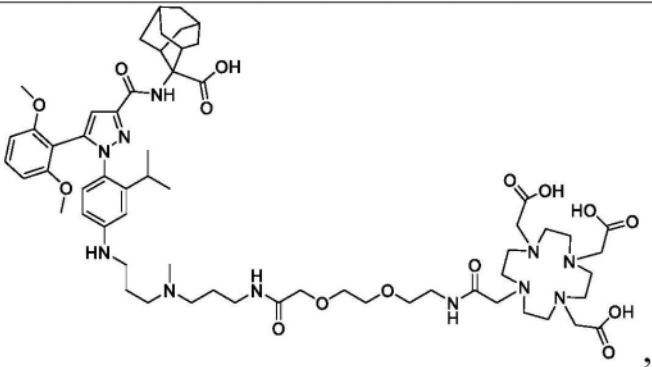
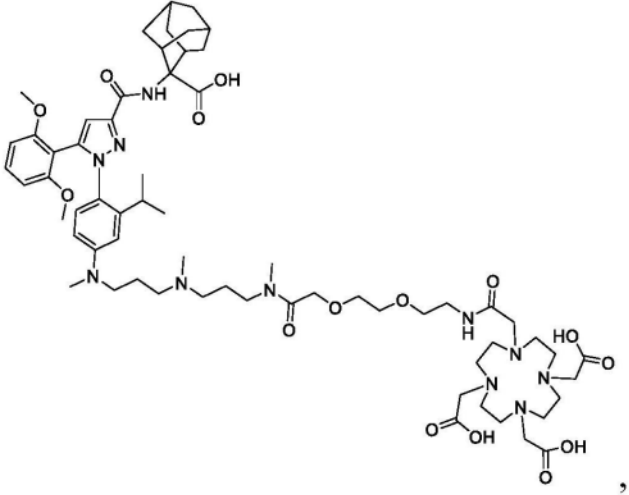
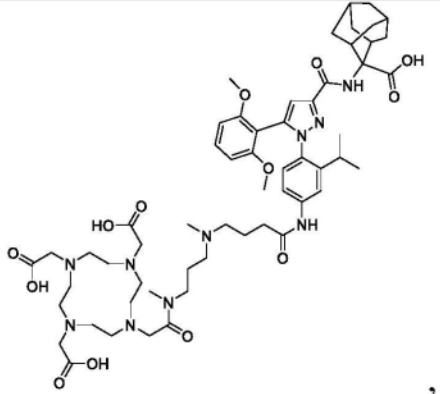
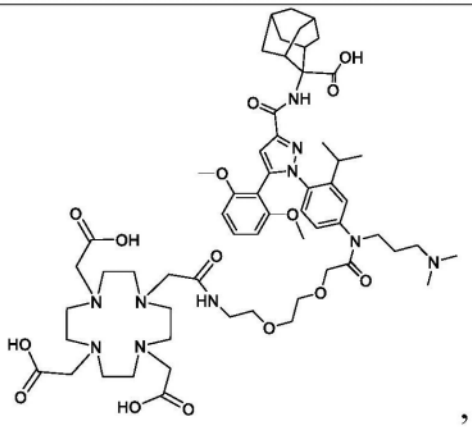
[0184] 在一些实施方案中,用于治疗的一种或多种放射性核素选自 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 和 ^{225}Ac 。在一些实施方案中,用于治疗的一种或多种放射性核素是 ^{177}Lu 。

[0185] 在一些实施方案中,式I的化合物选自化合物的以下列表:

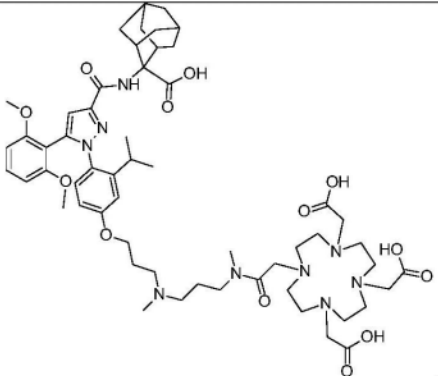
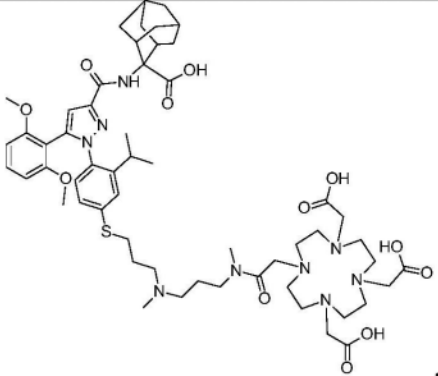
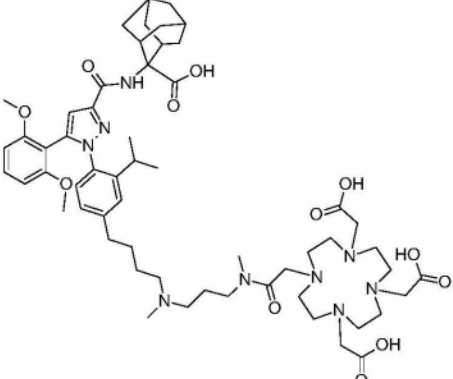
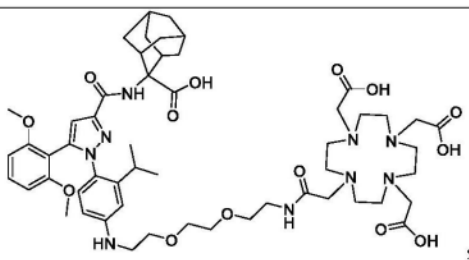
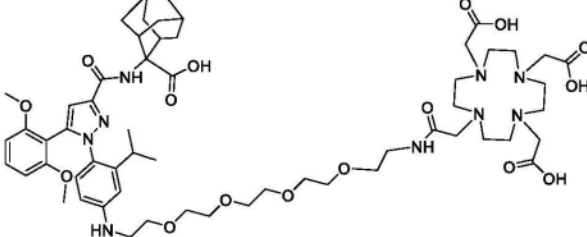
化合物 I.D	结构
I-1	
I-2	

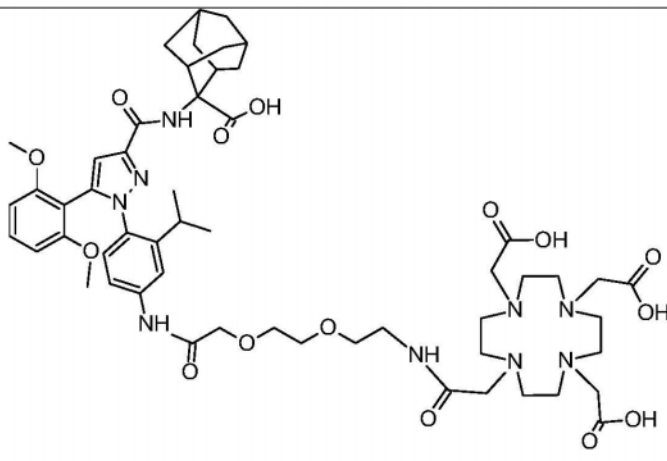
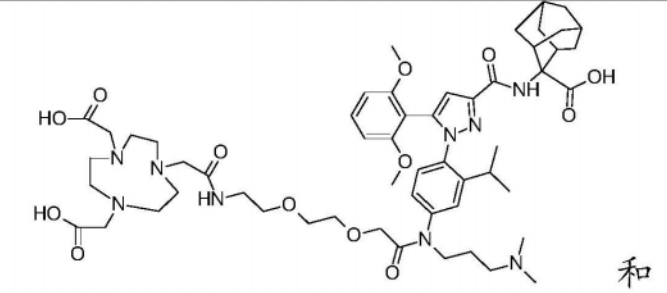
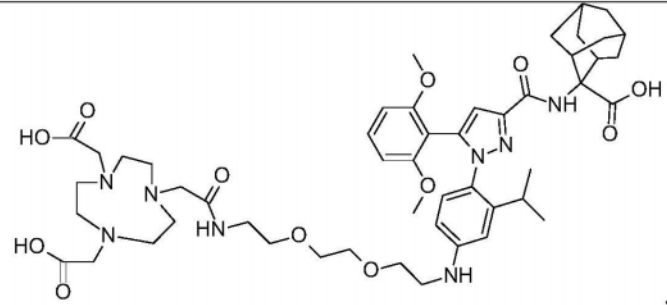
[0186]

[0187]

I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

[0188]

I-7	 ,
I-8	 ,
I-9	 ,
I-10	 ,
I-11	 ,

I-12	
[0189] I-13	
I-14	

[0190] 或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0191] 螯合结合基团能够与放射性核素结合和/或络合。因此,在一些实施方案中,式I的化合物进一步包含与螯合结合基团络合的放射性核素。

[0192] 因此,本申请还包括放射性核素复合物(放射性配体)或其可药用盐和/或溶剂合物,其包含本申请的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物,和一种或多种放射性核素。

[0193] 在一些实施方案中,放射性核素选自过渡金属、稀土金属、镧系元素、铜系元素和准金属。

[0194] 在一些实施方案中,所述一种或多种放射性核素是C、N、F、S、Br、Ru、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、镧系元素或铜系元素的放射性同位素。

[0195] 在一些实施方案中,镧系元素是Lu、Sm、Ho或Tb。

[0196] 在一些实施方案中,铜系元素是Ac或Th。

[0197] 在一些实施方案中,放射性核素选自²²⁵Ac、²²⁶Ac、²²⁸Ac、¹⁰⁵Ag、¹⁰⁶mAg、¹¹⁰mAg、¹¹¹Ag、¹¹²Ag、¹¹³Ag、²³⁹Am、²⁴⁰Am、²⁴²Am、²⁴⁴Am、³⁷Ar、⁷¹As、⁷²As、⁷³As、⁷⁴As、⁷⁶As、⁷⁷As、²⁰⁹At、²¹⁰At、¹⁹¹Au、¹⁹²Au、¹⁹³Au、¹⁹⁴Au、¹⁹⁵Au、¹⁹⁶Au、^{196m}Au、¹⁹⁸Au、^{198m}Au、¹⁹⁹Au、²⁰⁰mAu、¹²⁸Ba、¹³¹Ba、¹³³mBa、¹³⁵mBa

¹⁴⁰Ba、⁷Be、²⁰³Bi、²⁰⁴Bi、²⁰⁵Bi、²⁰⁶Bi、²¹⁰Bi、²¹²Bi、²⁴³Bk、²⁴⁴Bk、²⁴⁵Bk、²⁴⁶Bk、²⁴⁸mBk、²⁵⁰Bk、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸⁰mBr、⁸²Br、¹¹C、¹⁴C、⁴⁵Ca、⁴⁷Ca、¹⁰⁷Cd、¹¹⁵Cd、¹¹⁵mCd、¹¹⁷mCd、¹³²Ce、¹³³mCe、¹³⁴Ce、¹³⁵Ce、¹³⁷Ce、¹³⁷mCe、¹³⁹Ce、¹⁴¹Ce、¹⁴³Ce、¹⁴⁴Ce、²⁴⁶Cf、²⁴⁷Cf、²⁵³Cf、²⁵⁴Cf、²⁴⁰Cm、²⁴¹Cm、²⁴²Cm、²⁵²Cm、⁵⁵Co、⁵⁶Co、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵⁸mCo、⁶⁰Co、⁴⁸Cr、⁵¹Cr、¹²⁷Cs、¹²⁹Cs、¹³¹Cs、¹³²Cs、¹³⁶Cs、¹³⁷Cs、⁶¹Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、¹⁵³Dy、¹⁵⁵Dy、¹⁵⁷Dy、¹⁵⁹Dy、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁶Dy、¹⁶⁰Er、¹⁶¹Er、¹⁶⁵Er、¹⁶⁹Er、¹⁷¹Er、¹⁷²Er、²⁵⁰Es、²⁵¹Es、²⁵³Es、²⁵⁴Es、²⁵⁴mEs、²⁵⁵Es、²⁵⁶mEs、¹⁴⁵Eu、¹⁴⁶Eu、¹⁴⁷Eu、¹⁴⁸Eu、¹⁴⁹Eu、¹⁵⁰mEu、¹⁵²mEu、¹⁵⁶Eu、¹⁵⁷Eu、⁵²Fe、⁵⁹Fe、²⁵¹Fm、²⁵²Fm、²⁵³Fm、²⁵⁴Fm、²⁵⁵Fm、²⁵⁷Fm、⁶⁶Ga、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁷²Ga、⁷³Ga、¹⁴⁶Gd、¹⁴⁷Gd、¹⁴⁹Gd、¹⁵¹Gd、¹⁵³Gd、¹⁵⁹Gd、⁶⁸Ge、⁶⁹Ge、⁷¹Ge、⁷⁷Ge、¹⁷⁰Hf、¹⁷¹Hf、¹⁷³Hf、¹⁷⁵Hf、^{179m2}Hf、^{180m}Hf、¹⁸¹Hf、¹⁸⁴Hf、¹⁹²Hg、¹⁹³Hg、¹⁹³mHg、¹⁹⁵Hg、¹⁹⁵mHg、¹⁹⁷Hg、¹⁹⁷mHg、²⁰³Hg、^{160m}Ho、¹⁶⁶Ho、¹⁶⁷Ho、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁶I、¹³⁰I、¹³²I、¹³³I、¹³⁵I、¹⁰⁹In、¹¹⁰In、¹¹¹In、^{114m}In、^{115m}In、¹⁸⁴Ir、¹⁸⁵Ir、¹⁸⁶Ir、¹⁸⁷Ir、¹⁸⁸Ir、¹⁸⁹Ir、¹⁹⁰Ir、¹⁹⁰²Ir、¹⁹²Ir、¹⁹³mIr、¹⁹⁴Ir、¹⁹⁴²Ir、¹⁹⁵mIr、⁴²K、⁴³K、⁷⁶Kr、⁷⁹Kr、⁸¹mKr、⁸⁵mKr、¹³²La、¹³³La、¹³⁵La、¹⁴⁰La、¹⁴¹La、²⁶²Lr、¹⁶⁹Lu、¹⁷⁰Lu、¹⁷¹Lu、¹⁷²Lu、¹⁷⁴mLu、¹⁷⁶mLu、¹⁷⁷Lu、¹⁷⁷mLu、¹⁷⁹Lu、²⁵⁷Md、²⁵⁸Md、²⁶⁰Md、²⁸Mg、⁵²Mn、⁹⁰Mo、⁹³mMo、¹³N、²⁴Na、⁹⁰Nb、⁹¹mNb、⁹²mNb、⁹⁵Nb、⁹⁵mNb、⁹⁶Nb、¹³⁸Nd、¹³⁹mNd、¹⁴⁰Nd、¹⁴⁷Nd、⁵⁶Ni、⁵⁷Ni、⁶⁶Ni、²³⁴Np、²³⁶mNp、²³⁸Np、²³⁹Np、¹⁵O、¹⁸²Os、¹⁸³Os、¹⁸³mOs、¹⁸⁵Os、¹⁸⁹mOs、¹⁹¹Os、¹⁹¹mOs、¹⁹³Os、³²P、³³P、²²⁸Pa、²²⁹Pa、²³⁰Pa、²³²Pa、²³³Pa、²³⁴Pa、²⁰⁰Pb、²⁰¹Pb、²⁰²mPb、²⁰³Pb、²⁰⁹Pb、²¹²Pb、¹⁰⁰Pd、¹⁰¹Pd、¹⁰³Pd、¹⁰⁹Pd、¹¹¹mPd、¹¹²Pd、¹⁴³Pm、¹⁴⁸Pm、¹⁴⁸mPm、¹⁴⁹Pm、¹⁵¹Pm、²⁰⁴Po、²⁰⁶Po、²⁰⁷Po、²¹⁰Po、¹³⁹Pr、¹⁴²Pr、¹⁴³Pr、¹⁴⁵Pr、¹⁸⁸Pt、¹⁸⁹Pt、¹⁹¹Pt、¹⁹³mPt、¹⁹⁵mPt、¹⁹⁷Pt、²⁰⁰Pt、²⁰²Pt、²³⁴Pu、²³⁷Pu、²⁴³Pu、²⁴⁵Pu、²⁴⁶Pu、²⁴⁷Pu、²²³Ra、²²⁴Ra、²²⁵Ra、⁸¹Rb、⁸²Rb、⁸²mRb、⁸³Rb、⁸⁴Rb、⁸⁶Rb、¹⁸¹Re、¹⁸²Re、¹⁸²mRe、¹⁸³Re、¹⁸⁴Re、¹⁸⁴mRe、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁸⁹Re、¹⁹⁰mRe、⁹⁹Rh、⁹⁹mRh、¹⁰⁰Rh、¹⁰¹mRh、¹⁰²Rh、¹⁰³mRh、¹⁰⁵Rh、²¹¹Rn、²²²Rn、⁹⁷Ru、¹⁰³Ru、¹⁰⁵Ru、³⁵S、¹¹⁸mSb、¹¹⁹Sb、¹²⁰Sb、¹²⁰mSb、¹²²Sb、¹²⁴Sb、¹²⁶Sb、¹²⁷Sb、¹²⁸Sb、¹²⁹Sb、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁴mSc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、⁷²Se、⁷³Se、⁷⁵Se、¹⁵³Sm、¹⁵⁶Sm、¹¹⁰Sn、¹¹³Sn、¹¹⁷mSn、¹¹⁹mSn、¹²¹Sn、¹²³Sn、¹²⁵Sn、⁸²Sr、⁸³Sr、⁸⁵Sr、⁸⁹Sr、⁹¹Sr、¹⁷³Ta、¹⁷⁵Ta、¹⁷⁶Ta、¹⁷⁷Ta、¹⁸⁰Ta、¹⁸²Ta、¹⁸³Ta、¹⁸⁴Ta、¹⁴⁹Tb、¹⁵⁰Tb、¹⁵¹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵³Tb、¹⁵⁴Tb、¹⁵⁴²Tb、¹⁵⁴mTb、¹⁵⁴²mTb、¹⁵⁵Tb、¹⁵⁶Tb、¹⁵⁶mTb、¹⁵⁶²Tb、¹⁶⁰Tb、¹⁶¹Tb、⁹⁴Tc、⁹⁵Tc、⁹⁵mTc、⁹⁶Tc、⁹⁷mTc、⁹⁹mTc、¹¹⁸Te、¹¹⁹Te、¹¹⁹mTe、¹²¹Te、¹²¹mTe、¹²³mTe、¹²⁵mTe、¹²⁷Te、¹²⁷mTe、¹²⁹mTe、¹³¹mTe、¹³²Te、²²⁷Th、²³¹Th、^{234Th}⁴⁵Ti、¹⁹⁸Ti、¹⁹⁹Ti、²⁰⁰Ti、²⁰¹Ti、²⁰²Ti、²⁰⁴Ti、¹⁶⁵Tm、¹⁶⁶Tm、¹⁶⁷Tm、¹⁶⁸Tm、¹⁷⁰Tm、¹⁷²Tm、¹⁷³Tm、²³⁰U、²³¹U、²³⁷U、²⁴⁰U、⁴⁸V、¹⁷⁸W、¹⁸¹W、¹⁸⁵W、¹⁸⁷W、¹⁸⁸W、¹²²Xe、¹²⁵Xe、¹²⁷Xe、¹²⁹mXe、¹³¹mXe、¹³³Xe、¹³³mXe、¹³⁵Xe、⁸⁵Y、⁸⁶Y、⁸⁷Y、⁸⁷mY、⁸⁸Y、⁹⁰Y、⁹⁰mY、⁹¹Y、⁹²Y、⁹³Y、¹⁶⁶Yb、¹⁶⁹Yb、¹⁷⁵Yb、⁶²Zn、⁶⁵Zn、⁶⁹mZn、⁷¹mZn、⁷²Zn、⁸⁶Zr、⁸⁸Zr、⁸⁹Zr、⁹⁵Zr和⁹⁷Zr。

[0198] 在一些实施方案中,所述一种或多种放射性核素选自¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、⁹⁹Tc、^{99m}Tc、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹¹¹In、⁵⁹Fe、⁶³Zn、⁵²Fe、⁴⁵Ti、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、⁶²Cu、⁸²Rb、^{195m}Pt、^{191m}Pt、^{193m}Pt、^{117m}Sn、⁸⁹Zr、¹⁷⁷Lu、¹⁸F、¹²³I、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁶Ho、⁸⁶Y、⁸⁷Y、⁹⁰Y、⁸⁹Sr、¹¹¹In、¹⁵³Gd、²²⁵Ac、²¹²Bi、²¹³Bi、²¹¹At、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、^{193m}Pt、¹⁹⁷Pt、¹⁰³Pd、¹⁰⁹Pd、¹⁰⁵Rh、^{103m}Rh、²²³Ra、²²⁴Ra、⁹⁷Ru、²²⁷Th、²²⁹Th、³²P、¹⁶¹Tb、³³P、¹⁴⁹Tb、¹²⁵I、²⁰³Pb、²¹²Pb、²⁰¹Ti、¹¹⁹Sb、^{58m}Co、⁵⁵Co、⁴⁷Sc、¹⁴⁹Pm和¹⁶¹Ho。

[0199] 在一些实施方案中,所述一种或多种放射性核素用于成像或诊断,或用于治疗。

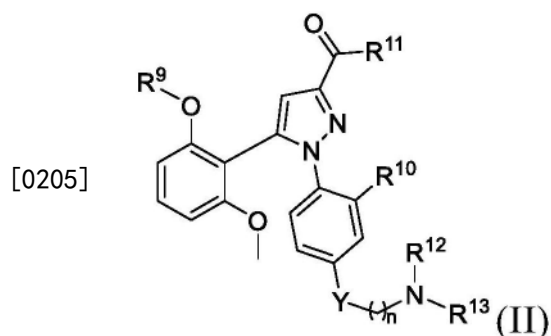
[0200] 在一些实施方案中,用于成像或诊断的所述一种或多种放射性核素选自^{99m}Tc、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹¹¹In、⁵⁹Fe、⁶³Zn、⁵²Fe、⁴⁵Ti、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、⁶²Cu、⁸²Rb、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、^{195m}Pt、^{191m}Pt、^{193m}Pt、^{117m}Sn、⁸⁹Zr、¹⁷⁷Lu、¹⁸F、²⁰³Pb和¹²³I。在一些实施方案中,用于成像或诊断的所述一种或多种放射性核素选自⁶⁸Ga、¹¹¹In和⁸⁹Zr。

[0201] 在一些实施方案中,用于治疗的一种或多种放射性核素选自 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{99}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 和 ^{161}Ho 。

[0202] 在一些实施方案中,用于治疗的放射性核素选自 ^{177}Lu 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Pb 、 ^{90}Y 和 ^{225}Ac 。在一些实施方案中,用于治疗的所述一种或多种放射性核素是 ^{177}Lu 。在一些实施方案中,用于治疗的所述一种或多种放射性核素是 ^{225}Ac 。

[0203] 申请人已经意外地发现,酰胺基团的改性,例如从酰胺基团中除去羰基将二胺部分直接连接到已知的神经降压素拮抗剂化合物SR 142948 (C-3) 的结构其余部分上,使得拮抗剂的效力改进。例如,申请人已经表明,具有氨基键而非酰胺基键(例如,不具有羰基)的SR142948的结构非常相似的衍生物表现出大于10倍的活性改进,见表1。因此,不包含直接连接的羰基的化合物SR142948的衍生物可用作与SR142948相比对神经降压素受体(例如NTR1)的抑制得到改进的神经降压素受体拮抗剂。化合物SR 142948的此类衍生物也可用作制备式I的化合物的方法中的中间体。

[0204] 因此,本申请进一步包括式II的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



[0206] 其中

[0207] R^9 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0208] R^{10} 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-8} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代;

[0209] R^{11} 选自2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸和9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸;

[0210] Y选自 CH_2 、O、 NR^{14} 、S、 S(O) 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ 和 $\text{NR}^{14}\text{C(O)}$;

[0211] R^{12} 和 R^{13} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

[0212] R^{14} 选自H和 C_{1-6} 烷基;和

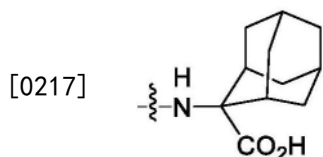
[0213] n是选自1至10的整数。

[0214] 在一些实施方案中, R^9 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^9 选自H、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基和 CH_2 环丙基和 CH_2 环丁基,后五种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 CH_2 环丙基和 CH_2 环丁基,这些各自任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^9 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基和 CH_2 环丙基,这些各自任选被一个或多个氟取代。在一些实施方案中, R^9 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、

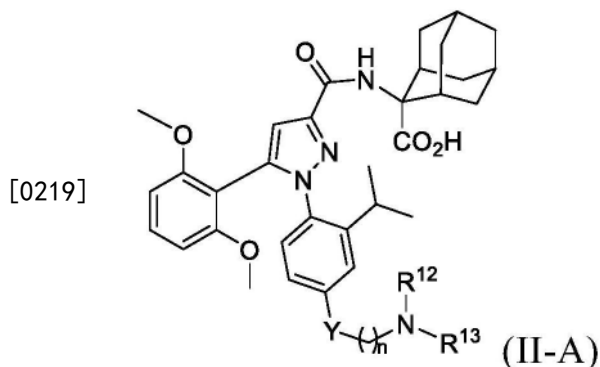
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^1 是 CH_3 。

[0215] 在一些实施方案中, R^{10} 选自H、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 亚烷基 C_{3-6} 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^{10} 选自卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $\text{CH}_2\text{C}_{3-6}$ 环烷基,后三种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^{10} 选自卤素、 NO_2 和 C_{1-6} 烷基,后一种基团任选被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中, R^{10} 是任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,任选被一个或多个氟取代。在一些实施方案中, R^{10} 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^{10} 是 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0216] 在一些实施方案中, R^{11} 是2-氨基-2-金刚烷羧酸。在一些实施方案中, R^{11} 是环己基甘氨酸。在一些实施方案中, R^{11} 是9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸。在一些实施方案中, R^{11} 是具有下式的基团



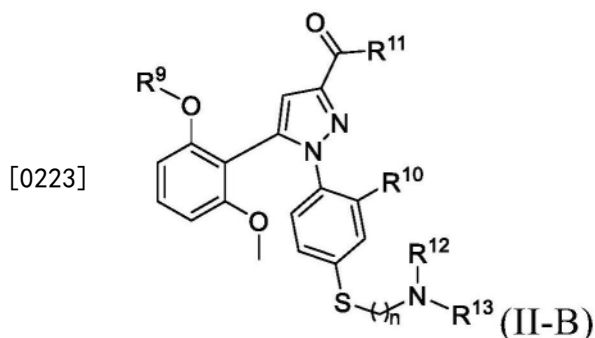
[0218] 在一些实施方案中,式II的化合物是式II-A的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



[0220] 其中Y、 R^{12} 、 R^{13} 和n如式II中所定义。

[0221] 在一些实施方案中,Y选自 CH_2 、O、S、 NR^{14} 和 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ 。在一些实施方案中,Y是 CH_2 。在一些实施方案中,Y是O。在一些实施方案中,Y是S。在一些实施方案中,Y是 NR^{14} 。在一些实施方案中,Y是 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ 。在一些实施方案中, R^{14} 选自H和 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{14} 选自H和 CH_3 。

[0222] 在一些实施方案中,Y是S且式II的化合物是式II-B的化合物或其可药用盐和/或溶剂合物



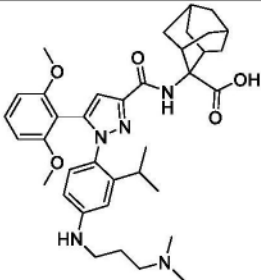
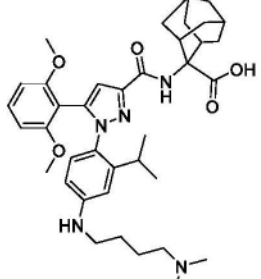
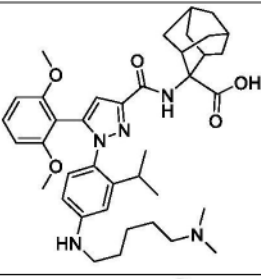
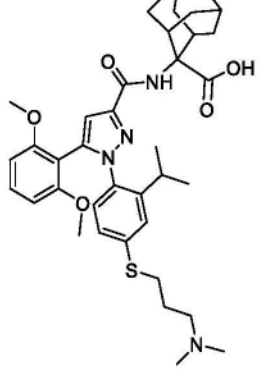
[0224] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 n 如式II中所定义。

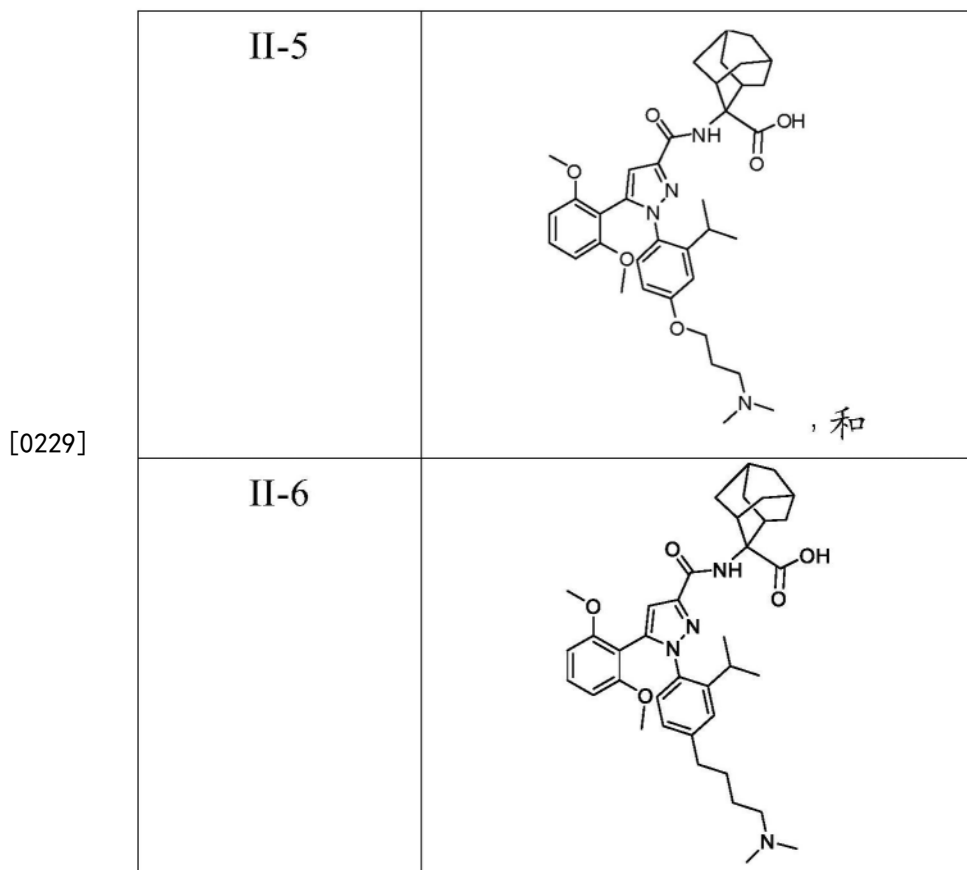
[0225] 在一些实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 选自H和 CH_3 。在一些实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 都是H。在一些实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 之一是H且另一个是 CH_3 。在一些实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 都是 CH_3 。

[0226] 在一些实施方案中, n 是选自2至10的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至9的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至8的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至7的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至6的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至5的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至4的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至3的整数。在一些实施方案中, n 是选自1至5的整数。在一些实施方案中, n 是选自2至5的整数。在一些实施方案中, n 是选自1至4的整数。在一些实施方案中, n 是3。在一些实施方案中, n 是4。

[0227] 在一些实施方案中,式II的化合物选自化合物的以下列表:

[0228]

化合物 I.D	结构
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	



[0230] 或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0231] 在一个实施方案中,可药用盐是酸加成盐或碱加成盐。合适的盐的选择可由本领域技术人员进行(参见,例如,S.M.Berge等人,"Pharmaceutical Salts", J.Pharm.Sci.1977,66,1-19)。

[0232] III.本申请的方法和用途

[0233] 本申请还包括一种治疗疾病、障碍或状况的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物或复合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物或复合物用于治疗疾病、障碍或状况的用途,以及一种或多种本申请的化合物或复合物用于制备疾病、障碍或状况的治疗药剂的用途。本申请进一步包括用于治疗疾病、障碍或状况的一种或多种本申请的化合物或复合物。

[0234] 申请人已经表明,本申请的化合物对神经降压素受体,例如神经降压素受体1(NTR1)具有高结合亲和力。因此,与神经降压素受体相互作用的本申请的化合物可用作神经降压素受体靶向化合物。已经发现NTR1在几种肿瘤细胞和肿瘤适应症中高度表达。

[0235] 因此,本申请包括一种治疗与细胞中的神经降压素受体相关的疾病、障碍或状况的方法,其包括向细胞施用有效量的一种或多种本申请的化合物或复合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0236] 本申请还包括一种或多种本申请的化合物或复合物或其可药用盐和/或溶剂合物用于治疗与细胞中的神经降压素受体相关的疾病、障碍或状况的用途,以及一种或多种本申请的化合物或复合物或其可药用盐和/或溶剂合物用于制备与细胞中的神经降压素受体相关的疾病、障碍或状况的治疗药剂的用途。本申请进一步包括用于治疗与细胞中的神经

降压素受体相关的疾病、障碍或状况的一种或多种本申请的化合物或复合物或其可药用盐和/或溶剂合物。

[0237] 在一些实施方案中,神经降压素受体是神经降压素受体-1(NTR1)。

[0238] 在一个实施方案中,该化合物或复合物的神经降压素受体结合基团的神经降压素受体靶标存在于病变细胞上。实际上,神经降压素受体在细胞表面上的存在和/或过表达是许多疾病相关细胞(包括癌细胞)的标志。因此,在另一实施方案中,神经降压素受体结合基团的神经降压素受体靶标存在于癌细胞上,并且疾病或障碍是癌症。

[0239] 在一个实施方案中,与神经降压素受体相关的疾病、障碍或状况是癌症。

[0240] 在一个实施方案中,癌症选自但不限于:成人急性淋巴细胞白血病;儿童急性淋巴细胞白血病;成人急性髓细胞白血病;肾上腺皮质癌;儿童肾上腺皮质癌;AIDS相关淋巴瘤;AIDS相关恶性肿瘤;肛门癌;儿童小脑星形细胞瘤;儿童大脑星形细胞瘤;肝外胆管癌;膀胱癌;儿童膀胱癌;骨癌、骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤;儿童脑干胶质瘤;成人脑肿瘤;脑肿瘤,脑干胶质瘤,儿童;脑肿瘤,小脑星形细胞瘤,儿童;脑肿瘤,脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,室管膜瘤,儿童;脑肿瘤,成神经管细胞瘤,儿童;脑肿瘤,幕上原始神经外胚层肿瘤,儿童;脑肿瘤,视觉通路和下丘脑胶质瘤,儿童;脑肿瘤,儿童(其它);乳腺癌;妊娠期乳腺癌(Breast Cancer and Pregnancy);儿童乳腺癌;男性乳腺癌;儿童支气管腺瘤/类癌;儿童类癌瘤;胃肠道类癌瘤;肾上腺皮质癌;胰岛细胞癌;原发灶不明癌;原发性中枢神经系统淋巴瘤;儿童小脑星形细胞瘤;儿童脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤;宫颈癌;儿童癌症;慢性淋巴细胞白血病;慢性髓细胞性白血病;慢性骨髓增生性疾病;腱鞘透明细胞肉瘤;结肠癌;儿童结直肠癌;皮肤T细胞淋巴瘤;子宫内膜癌;儿童室管膜瘤;卵巢上皮癌;食管癌;儿童食管癌;尤因氏肿瘤家族;儿童颅外生殖细胞肿瘤;性腺外生殖细胞肿瘤;肝外胆管癌;眼癌,眼内黑色素瘤;眼癌,视网膜母细胞瘤;胆囊癌;胃癌(Gastric (Stomach) Cancer);儿童胃癌;胃肠道类癌瘤;生殖细胞肿瘤,颅外,儿童;生殖细胞肿瘤,性腺外;生殖细胞肿瘤,卵巢;妊娠滋养细胞肿瘤;胶质瘤,儿童脑干;胶质瘤,儿童视觉通路和下丘脑;毛细胞白血病;头颈癌;成人(原发性)肝细胞(肝)癌;儿童(原发性)肝细胞(肝)癌;成人霍奇金淋巴瘤;儿童霍奇金淋巴瘤;妊娠期霍奇金淋巴瘤;下咽癌;儿童下丘脑和视觉通路胶质瘤;眼内黑色素瘤;胰岛细胞癌(内分泌胰腺);卡波西肉瘤;肾癌;喉癌;儿童喉癌;成人急性淋巴细胞性白血病;儿童急性淋巴细胞性白血病;成人急性髓性白血病;儿童急性髓性白血病;慢性淋巴细胞性白血病;慢性髓细胞性白血病;毛细胞白血病;唇癌和口腔癌;成人(原发性)肝癌;儿童(原发性)肝癌;非小细胞肺癌;小细胞肺癌;淋巴细胞性白血病,成人急性;淋巴细胞性白血病,儿童急性;淋巴细胞性白血病,慢性;AIDS相关淋巴瘤;中枢神经系统(原发性)淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;成人霍奇金淋巴瘤;儿童霍奇金淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;妊娠期霍奇金淋巴瘤;成人非霍奇金淋巴瘤;儿童非霍奇金淋巴瘤;妊娠期非霍奇金淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;Waldenstrom's巨球蛋白血症;男性乳腺癌;成人恶性间皮瘤;儿童恶性间皮瘤;恶性胸腺瘤;儿童髓母细胞瘤;黑素瘤;黑素瘤,眼内;梅克尔细胞癌;恶性间皮瘤;原发灶隐匿性转移性鳞状颈癌;儿童多发性内分泌瘤综合征;多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤;蕈样真菌病;骨髓增生异常综合征;髓细胞性白血病,慢性;髓系白血病,儿童急性;多发性骨髓瘤;慢性骨髓增生性疾病;鼻腔和鼻窦癌;鼻咽癌;儿童鼻咽癌;神经母细胞瘤;非霍奇金淋巴瘤,成人;非霍奇金淋巴瘤,儿童;妊娠期非霍奇金淋巴瘤;非小细胞

肺癌;儿童口腔癌;口腔和唇癌;口咽癌;骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤;儿童卵巢癌;卵巢上皮癌;卵巢生殖细胞肿瘤;卵巢低恶性潜能肿瘤;胰腺癌;儿童胰腺癌;胰岛细胞胰腺癌;鼻旁窦和鼻腔癌;甲状旁腺癌;阴茎癌;嗜铬细胞瘤;儿童松果体和幕上原始神经外胚层肿瘤;垂体瘤;浆细胞瘤/多发性骨髓瘤;胸膜肺母细胞瘤;妊娠期乳腺癌;妊娠期霍奇金淋巴瘤;妊娠期非霍奇金淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;成人原发性肝癌;儿童原发性肝癌;前列腺癌;直肠癌;肾细胞(肾)癌;儿童肾细胞癌;肾盂和输尿管移行细胞癌;视网膜母细胞瘤;儿童横纹肌肉瘤;唾液腺癌;儿童唾液腺癌;肉瘤,尤文氏家族肿瘤;卡波西肉瘤;肉瘤(骨肉瘤)/骨恶性纤维组织细胞瘤;肉瘤,横纹肌肉瘤,儿童;肉瘤,软组织,成人;肉瘤,软组织,儿童;塞扎里综合征;皮肤癌;儿童皮肤癌;皮肤癌(黑素瘤);皮肤癌,梅克尔细胞;小细胞肺癌;小肠癌;软组织肉瘤,成人;软组织肉瘤,儿童;鳞状颈癌,原发灶隐匿性,转移性;胃癌(Stomach(Gastric)Cancer);儿童胃癌;儿童幕上原始神经外胚层肿瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;睾丸癌;儿童胸腺瘤;恶性胸腺瘤;甲状腺癌;儿童甲状腺癌;肾盂和输尿管移行细胞癌;妊娠滋养细胞肿瘤;儿童原发灶不明癌;儿童期罕见癌;输尿管和肾盂,移行细胞癌;尿道癌;子宫肉瘤;阴道癌;视觉通路和下丘脑胶质瘤,儿童;外阴癌;Waldenstrom's巨球蛋白血症;肾母细胞瘤和神经内分泌肿瘤。上述癌症的转移也可以根据本文所述的方法治疗。

[0241] 在一些实施方案中,该癌症是与神经降压素受体相关的癌症。在一些实施方案中,该癌症是神经降压素受体阳性癌症。“神经降压素受体阳性癌症”包括与相同组织类型的非癌细胞相比具有神经降压素受体蛋白或基因的更高表达的癌细胞。在一些实施方案中,神经降压素受体是神经降压素受体1(NTR1)。

[0242] 在一些实施方案中,该癌症,任选神经降压素受体阳性癌症,选自结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、脑膜瘤、尤文氏肉瘤、头颈癌、胸膜间皮瘤、胃肠道间质瘤、子宫平滑肌瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

[0243] 在一些实施方案中,该癌症是结直肠癌。

[0244] 在一些实施方案中,该癌症是胰腺癌。

[0245] 如本文所用,“治疗癌症”包括但不限于逆转、减轻或抑制癌症或与癌症相关的症状或状况的进展。“治疗癌症”还包括延长受试者的存活期。与不用如本文所述的化合物、复合物或组合物治疗的预期存活期相比,存活期任选延长至少1、2、3、6或12个月,或至少2、3、4、5或10年。“治疗癌症”还包括减小肿瘤质量和/或减小肿瘤。任选地,在用如本文所述的化合物、复合物或组合物治疗后,肿瘤质量和/或肿瘤负荷减小至少5%、10%、25%、50%、75%或100%。“治疗癌症”还包括降低肿瘤的浸润性、等级和/或侵袭性。

[0246] 本申请还包括一种抑制细胞中的增殖活性的方法,其包括向细胞施用有效量的一种或多种本申请的化合物或复合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物或复合物用于抑制细胞中的增殖活性的用途,以及一种或多种本申请的化合物或复合物用于制备抑制细胞中的增殖活性的药剂的用途。本申请进一步包括用于抑制细胞中的增殖活性的一种或多种本申请的化合物或复合物。在一个实施方案中,所述一种或多种化合物或复合物包含用于治疗放射性核素,任选¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁶Ho、⁹⁰Y、⁸⁹Sr、¹¹¹In、¹⁵³Gd、²²⁵Ac、²¹²Bi、²¹³Bi、²¹¹At、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹⁹⁸Au、⁹⁹Au、^{195m}Pt、^{193m}Pt、¹⁹⁷Pt、^{117m}Sn、¹⁰³Pd、^{103m}Rh、¹⁷⁷Lu、²²³Ra、²²⁴Ra、²²⁷Th、³²P、¹⁴⁷Tb、¹⁶¹Tb、³³P、¹²⁵I、²⁰³Pb、²¹²Pb、²⁰¹Tl、¹¹⁹Sb、^{58m}Co或¹⁶¹Ho。

[0247] 本申请还包括一种将受试者的组织成像的方法,其通过向有需要的受试者施用成

像有效量的一种或多种用于成像的本申请的化合物或复合物,和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。本申请还包括一种或多种本申请的化合物或复合物用于将组织成像的用途,以及一种或多种包含用于成像的放射性核素的本申请的化合物或复合物用于制备组织成像药剂的用途。本申请进一步包括用于将组织成像的一种或多种包含用于成像的放射性核素的化合物的本申请的化合物或复合物。本申请还包括一种将受试者的组织成像的方法,其通过向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种用于成像的本申请的化合物或复合物,和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。本申请还包括一种或多种本申请的化合物或复合物用于将组织成像的用途,以及一种或多种包含用于成像的放射性核素的化合物的本申请的化合物或复合物用于制备组织成像药剂的用途。本申请进一步包括用于将组织成像的一种或多种包含用于成像的放射性核素的化合物的本申请的化合物或复合物。在一些实施方案中,该用途进一步包括施加成像技术以检测发射的 γ 射线。在一个实施方案中,所述一种或多种化合物或复合物包含用于成像的放射性核素,任选^{99m}Tc、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹¹¹In、⁵⁹Fe、⁶³Zn、⁵²Fe、⁴⁵Ti、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、^{195m}Pt、^{191m}Pt、^{193m}Pt、^{117m}Sn、⁸⁹Zr、¹⁷⁷Lu、¹⁸F、²⁰³Pb 或¹²³I。

[0248] 本申请还包括一种诊断受试者的癌症的方法,其通过向有需要的受试者施用诊断有效量的一种或多种本申请的化合物或复合物,和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。本申请还包括一种诊断受试者的癌症的方法,其通过向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物或复合物,和施加成像技术以检测发射的 γ 射线。本申请还包括一种或多种本申请的化合物或复合物用于诊断癌症的用途,以及一种或多种本申请的化合物或复合物用于诊断癌症的用途。本申请进一步包括用于诊断癌症的一种或多种包含用于成像的放射性核素的化合物的本申请的化合物或复合物。在一些实施方案中,该用途进一步包括施加成像技术以检测发射的 γ 射线。在一个实施方案中,所述一种或多种化合物或复合物包含用于成像的放射性核素,任选^{99m}Tc、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹¹¹In、⁵⁹Fe、⁶³Zn、⁵²Fe、⁴⁵Ti、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、^{195m}Pt、^{191m}Pt、^{193m}Pt、^{117m}Sn、⁸⁹Zr、¹⁷⁷Lu、¹⁸F或¹²³I。

[0249] 在一些实施方案中,诊断癌症包括鉴定和定位原发肿瘤块以及潜在的局部和远端转移。在一些实施方案中,诊断癌症包括测定肿瘤体积。

[0250] 本申请还包括一种放射性核素治疗方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的一种或多种本申请的复合物。

[0251] 本申请还包括一种或多种本申请的复合物用于放射性核素治疗的用途,或一种或多种本申请的复合物用于制备放射性核素治疗药剂的用途。

[0252] 本申请还包括一种治疗诊断性处理方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的一种或多种本申请的复合物和对受试者进行医学诊断方法。

[0253] 本申请还包括一种或多种本申请的复合物用于治疗诊断性处理的用途或一种或多种本申请的复合物用于制备治疗诊断性处理药剂的用途。对于治疗诊断性处理,本申请的同一化合物既结合至成像放射性核素,又结合至治疗放射性核素,这意味着该化合物有效且稳定地结合两种不同的放射性金属。

[0254] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物。在另一实施方案中,受试者是人类。在一个实施方案中,受试者是非人动物。在一个实施方案中,受试者是犬科动物。在一个实施方案中,受试者是猫科动物。因此,本申请的化合物、方法和用途涉及人类和兽医学疾病、障碍

和状况。

[0255] 在一些实施方案中,有需要的受试者是需要成像的受试者。在一些实施方案中,需要成像的受试者是需要诊断、需要定位治疗干预的位置、需要评估身体部位的功能和/或需要评估状况的存在或不存在的受试者。

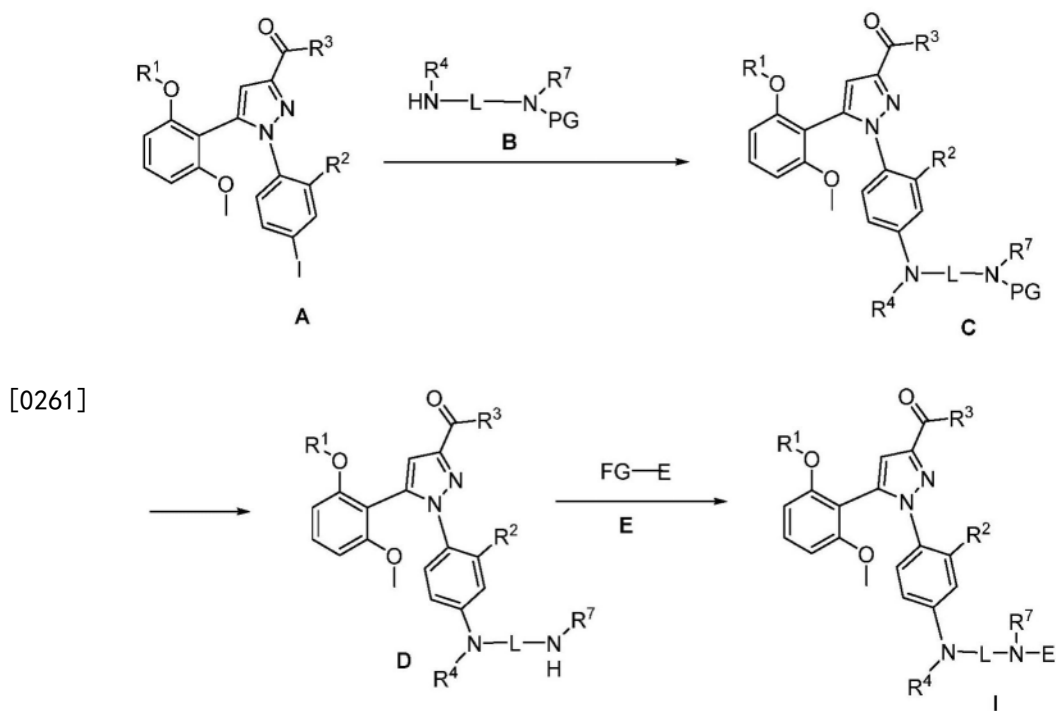
[0256] 在一些实施方案中,在本申请的方法中使用的成像类型是正电子发射断层扫描术(PET)、单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)、放射性同位素肾图术和闪烁照相术。进行这样的成像技术的方法是本领域技术人员公知的。

[0257] 在一些实施方案中,为了用于诊断或治疗方法,所述一种或多种化合物和/或复合物包含在如上所述的药物组合物中。

[0258] IV. 制备本申请的化合物的方法

[0259] 本申请的化合物和/或复合物或对比化合物可以通过各种合成方法制备。特定结构特征和/或取代基的选择可能影响选择一种方法而非另一种方法。选择特定的方法制备本申请的给定化合物和/或复合物或对比化合物在本领域技术人员的能力范围内。用于制备本申请的化合物的一些起始材料可获自商业化学来源。例如如下所述的其它起始材料可以由可得的前体使用本领域公知的直接转化容易地制备。

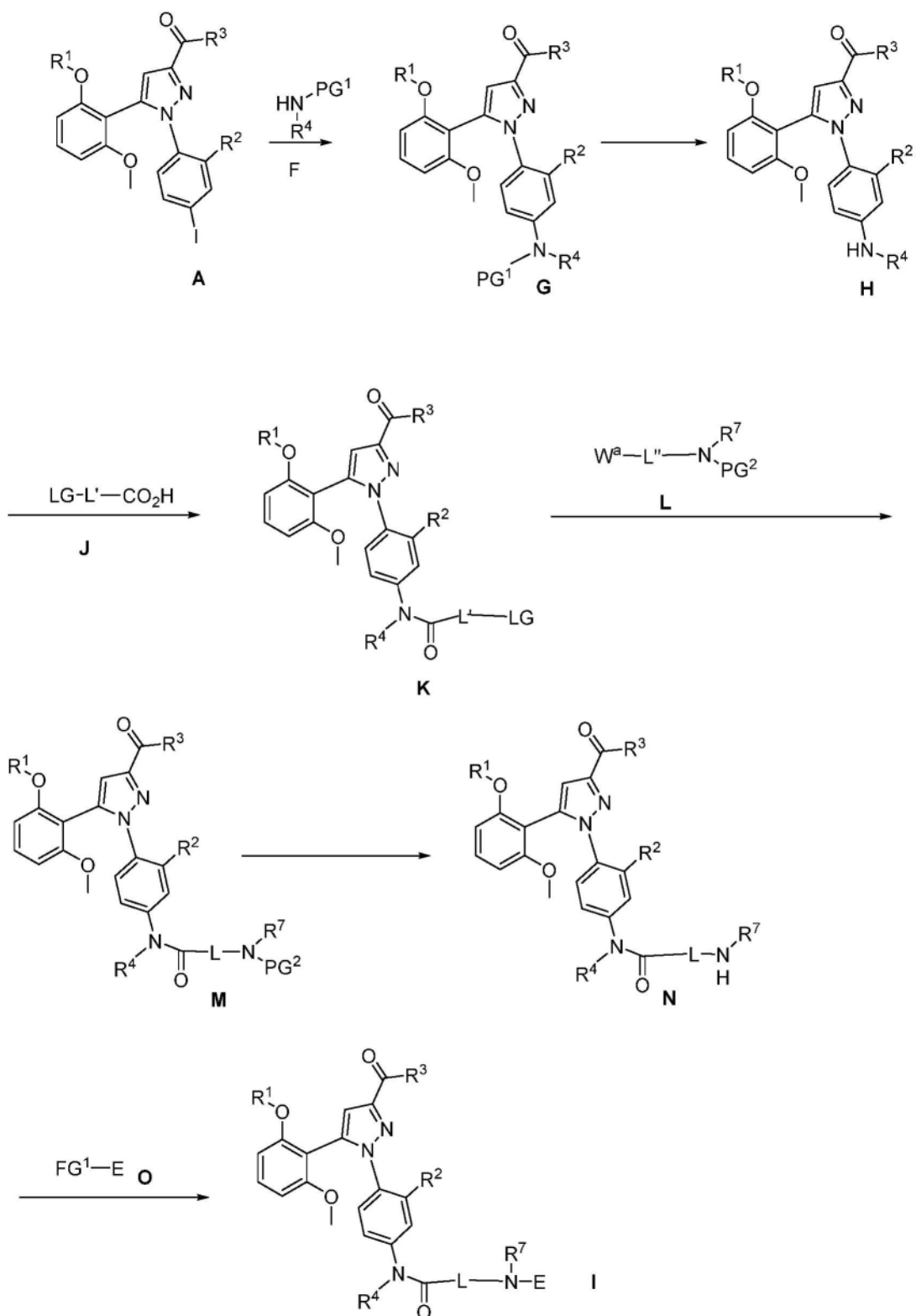
[0260] 在一个实施方案中,如图式1中所示制备式I的化合物,其中X是O、S或NR⁴且L包含末端W^a,其中W^a是用于与E连接的NR⁷。因此,在一定条件下,例如在钯催化的偶联条件如Buchwald-Hartwig胺化条件下,在钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(dba)₃)与*ci*环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)[1,1'-联苯]-2-基]磷烷(**X-Phos®**)存在下将式A的化合物与式B的化合物(其中PG是保护基团)偶联以提供式C的化合物,其随后脱保护以提供式D的化合物。式D的化合物然后在酰胺形成条件下,如在偶联试剂(例如(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU))和碱如有机碱(例如二乙胺(DIEA))存在下与式E的化合物(其中FG是连接至螯合基团E的官能团(例如CO₂H))偶联以提供式I的化合物。



图式 1

[0262] 本领域技术人员会认识到, 在一些实施方案中, 式D的化合物是式II的化合物, 因此, 式II的化合物可以如图式I中关于式D的化合物所示制备。

[0263] 在一个实施方案中, 如图式2中所示制备式I的化合物, 其中X是NR⁴C(O)且L包含至少一个末端W^a, 其中一个W^a独立地为用于与E连接的NR⁷。因此, 在胺化条件, 例如钯催化的胺化条件如Buchwald-Hartwig胺化条件下, 在钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(dba)₃)与*ci*环己基[2', 4', 6'-三(丙-2-基)[1, 1'-联苯]-2-基]磷烷(**X-Phos**®)存在下将式A的化合物与式F的化合物(其中PG¹是保护基团)偶联以提供式G的化合物, 其随后脱保护以提供式H的化合物。然后使式H的化合物与式J的化合物(其中LG是离去基团且L'是L的片段)在碱如有机胺碱存在下反应以提供式K的化合物。式K的化合物然后与式L的化合物(其中PG²是保护基团且L''是L的片段)发生取代反应, 以提供式M的化合物, 其随后脱保护以提供式N的化合物。式N的化合物然后在酰胺形成条件下, 如在偶联试剂(例如(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基铵四氟硼酸盐(TBTU))和碱如有机碱(例如二乙胺(DIEA))存在下与式O的化合物(其中FG¹是连接至螯合基团E的官能团(例如CO₂H))偶联以提供式I的化合物。



图式 2

[0265] 本领域技术人员会认识到, 在一些实施方案中, 式N的化合物是式II的化合物, 因此, 式II的化合物可以如图式2中关于式N的化合物所示制备。

[0266] 以上方案中的起始材料可购得或使用本领域已知的方法合成, 例如如下面的实施例中所述。在一些实施方案中, 式A的化合物使用本领域已知的方法合成, 例如如美国专利

号5,723,482中所述或如下面的实施例中所述。

[0267] 在一些实施方案中,式I的化合物或对比化合物如C-1全部或部分使用本领域已知的固相肽合成(SPPS)或溶液相偶联技术制备,例如使用可见于Stewart和Young,1984,*Solid Phase Synthesis*,第二版,Pierce Chemical Co.,Rockford,Ill.;Fields和Noble,1990,"Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethyloxycarbonyl amino acids,"*Int.J.Pept.Protein Res.*35:161-214;Geysen等人,1987,*J.Immunol.Methods*102:259-274中的合成程序。

[0268] 因此,在一些实施方案中,在SPPS中, $\text{N}\alpha$ -保护的连接基团,如叔丁氧基羰基(Boc)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)氨基酸连接基团在 α -羰基处活化并与固相载体的脱保护 $\text{N}\alpha$ 官能偶联。如果必要,然后将新加入的 $\text{N}\alpha$ -保护的连接基团脱保护,并偶联至下一个 $\text{N}\alpha$ -保护的连接基团,直到最终断裂步骤。本领域技术人员会认识到,偶联、脱保护和接头从固相载体上的最终断裂步骤的化学取决于 αN -保护基团的选择。在一些实施方案中,断裂通过任选在清除试剂如三异丙基硅烷存在下用酸,例如三氟乙酸(TFA)处理来实现。在一些实施方案中,当 αN -保护基团是Fmoc时,在酸中的断裂也将导致侧链的脱保护。

[0269] 螯合基团可以通过本领域已知的方法合成或可购得。例如,DOTA可获自Sigma-Aldrich(St.Louis,Missouri,United States)。

[0270] 使用已知的活性酯化学(例如本领域已知用于形成酰胺),将螯合基团如DOTA缀合至接头片段,例如接头片段末端上的胺或连接至X和/或式I的化合物的其余结构的接头片段。例如,在碱如有机胺存在下将DOTA与在一个末端包含胺的接头片段合并。

[0271] 酰胺键形成条件包括与上述图式中所示的中间体和产物相容或可用于制备本申请的化合物的用于偶联羧酸和胺的任何已知方法。通过羧酸和胺的偶联制备酰胺的已知方法包括使用偶联试剂或通过预先将羧酸转化为活化衍生物。偶联试剂包括但不限于任何已知的肽偶联试剂,如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、六氟磷酸苯并三唑四甲基脲鎓(HBTU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵四氟硼酸盐(TBTU)、0-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HCTU)、苯并三唑-1-氧基三吡咯烷鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、(7-氮杂苯并三唑-1-氧基)三吡咯烷鎓六氟磷酸盐(PyAOP)和丙膦酸酐。

[0272] 在一些实施方案中,在使用偶联试剂的酰胺键形成过程中发生羧酸的对映异构体的外消旋化。在一些实施方案中,用“外消旋化抑制”添加剂如三唑类1-羟基-苯并三唑(HOBt)、1-羟基-7-氮杂-苯并三唑(HOAt)和氰基羟基亚氨基乙酸乙酯(Oxyma)克服外消旋化。

[0273] 亲核置换反应条件包括用于亲核试剂置换离去基团以形成与上述图式中所示的中间体和产物相容或可用于制备本申请的化合物的键的的任何已知方法。在一些实施方案中,这样的条件包括在碱存在下在合适的溶剂中合并反应物。

[0274] 在本文所述的整个方法中,要理解的是,在适当的情况下,以本领域技术人员容易理解的方式向各种反应物和中间体添加合适的保护基团并随后除去。使用这样的保护基团的常规程序以及合适的保护基团的实例描述在例如“Protective Groups in Organic Synthesis”,T.W.Green,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,New York,(1999)中。

[0275] 还要理解的是,通过化学操作将一个基团或取代基转化为另一基团或取代基可以在最终产物的合成路径上对任何中间体或最终产物进行,其中可能的转化类型仅受该分子在这一阶段携带的其它官能团对转化中使用的条件或试剂的固有不相容性的限制。本领域技术人员容易理解这样的固有不相容性以及通过以合适的顺序进行适当的转化和合成步骤来规避它们的方式。本文给出转化的实例,并且要理解的是,所描述的转化不仅限于对其例举该转化的通用基团或取代基。在“Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations”R.C.Larock,VHC Publishers,Inc.(1989),“Advanced Organic Chemistry”,March,第4版,McGraw Hill(1992)或“Organic Synthesis”,Smith,McGraw Hill,(1994)中也给出其它合适的转化的参考文献和描述。

[0276] 用于纯化中间体和最终产物的技术包括,例如,在柱或旋转板上的正相和反相色谱法、重结晶、蒸馏和液-液或固-液萃取,这是本领域技术人员容易理解的。

[0277] 本申请的方法的产物可以根据已知方法分离,例如,化合物可以通过蒸发溶剂、通过过滤、离心、色谱法或其它合适的方法分离。

[0278] 通常,上述反应在合适的惰性有机溶剂中以使所需化合物的产率最优化的温度和时间进行。合适的惰性有机溶剂的实例包括但不限于2-丙醇、二甲基甲酰胺(DMF)、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃(THF)、甲苯等。

[0279] 使用标准技术实现所需化合物的盐的形成。例如,在合适的溶剂中用酸或碱处理中性化合物,并通过过滤、萃取或任何其它合适的方法分离形成的盐。

[0280] 溶剂合物的形成根据化合物和溶剂合物而变化。通常,通过将化合物溶解在适当的溶剂中并通过冷却或使用反溶剂分离溶剂合物来形成溶剂合物。溶剂合物通常在环境条件下干燥或共沸。可以由本领域技术人员进行形成特定溶剂合物的合适条件的选择。合适的溶剂的实例是乙醇、水等。当水是溶剂时,该分子被称为“水合物”。本申请的化合物的溶剂合物的形成根据化合物和溶剂合物而变化。通常,通过将化合物溶解在适当的溶剂中并通过冷却或使用反溶剂分离溶剂合物来形成溶剂合物。溶剂合物通常在环境条件下干燥或共沸。可以由本领域技术人员进行形成特定溶剂合物的合适条件的选择。

[0281] 本申请的化合物的前药可以是例如由可用的羟基、硫醇基、氨基或羧基形成的常规酯。例如,可用的羟基或氨基可以使用活化的酸在碱存在下并且任选在惰性溶剂(例如在吡啶中的酰基氯)中酰化。

[0282] 本申请的化合物的特定对映异构体或非对映异构体可通过使用相应起始材料的相应单一对映异构体或非对映异构体获得。

[0283] 在一些实施方案中,使本申请的化合物与一种或多种放射性核素在形成复合物的条件下反应。在一些实施方案中,使本申请的化合物与一种放射性核素反应。在一些实施方案中,使本申请的化合物与两种放射性核素反应。在一些实施方案中,形成复合物的条件包括将本申请的化合物溶解在合适的溶剂,如极性溶剂或与水溶液混溶的极性溶剂混合物中,并将所得溶液与所需放射性核素的盐的水溶液合并。在一些实施方案中,使用热促进本申请的化合物的溶解和/或与放射性核素盐的反应。在一些实施方案中,所得含放射性核素的复合物溶液在制备后一天内使用。

[0284] 以下非限制性实施例示本申请。

[0285] 实施例

[0286] A. 示例性化合物的合成

[0287] 一般方法

[0288] 制备型HPLC条件

[0289] 粗制化合物的DMF溶液通过使用C18-反相柱的反相制备型HPLC (Waters Delta Prep 4000) 纯化。流动相:A:0.1% TFA H₂O;B:0.1% TFA乙腈 (ACN)。通过分析型UPLC分析相关级分。汇集纯级分并冷冻干燥。

[0290] LC-MS条件

[0291] 仪器:Agilent prime-6125B_2LCMS

[0292] 柱:Boltimate EXT C18 CoreShell 4.6x50mm,2.7 μ m

[0293] 检测:UV (254nm 214nm 280nm) 和MS (ESI,100至1000amu)

[0294] 流动相:A:H₂O(0.05%甲酸);B:ACN(0.05%甲酸)

[0295] 流量:2.0mL/min

[0296] 柱温:45℃

[0297] 梯度:在1.5min内10%至95% B,然后95%B 1.0min

[0298] 分析HPLC条件

[0299] 仪器:WATERS ARC UPLC

[0300] 柱:XBridge BEH peptide BEH C18,3.5 μ m,2.1mm x 150mm

[0301] 检测:UV 254nm、214nm、280nm

[0302] 流动相:A:H₂O(0.1% TFA);B:ACN(0.1% TFA)

[0303] 柱温:40℃

[0304] 流量:0.6mL/min

[0305] 梯度:

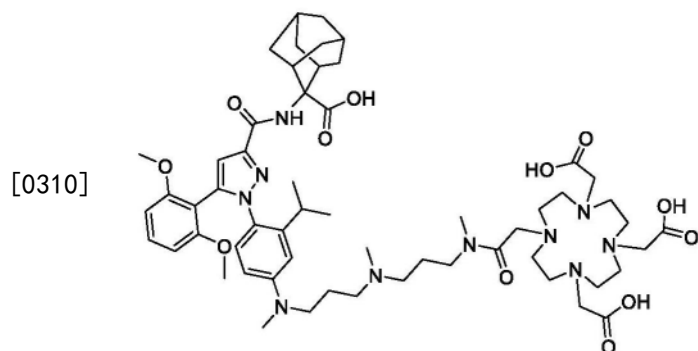
[0306]

时间 (min)	0	1	11	13	13.5	15
A %	90	90	5	5	90	90
B %	10	10	95	95	10	10

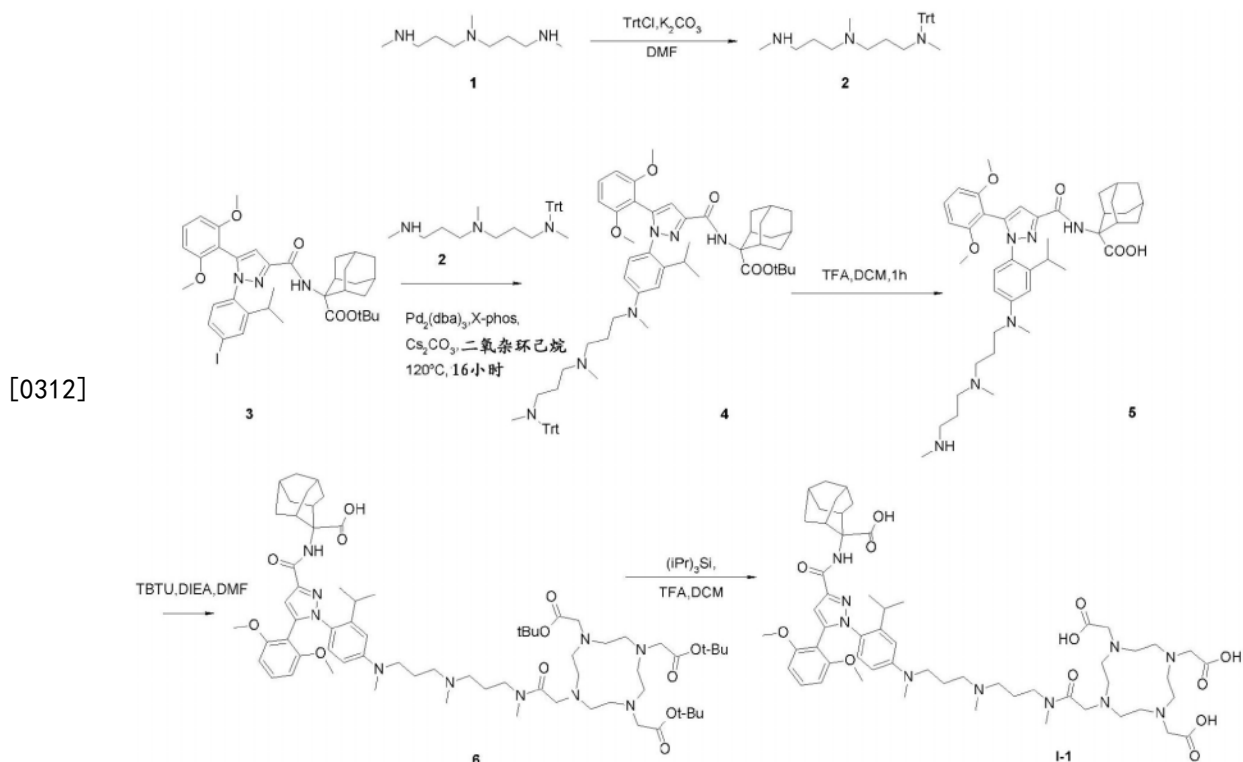
[0307] 关键中间体的供应商:2-氨基金刚烷-2-羧酸叔丁酯购自JiangSu Aikon;DOTA-三(t-Bu酯)和1,8-二氨基-3,6-二氧杂辛烷购自Bidepharmatech;3,3'-二氨基-N-甲基二丙基胺购自Adamas-beta;和N,N-双[3-(甲基氨基)丙基]甲基胺购自Aladdin Bio-Chem。

[0308] 本申请的式I的示例性化合物的合成

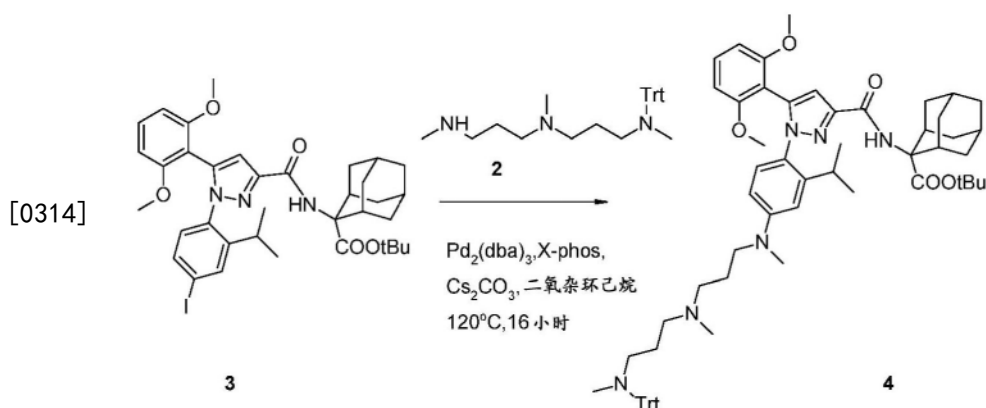
[0309] 实施例1:I-1的合成



[0311] I-1的合成路线



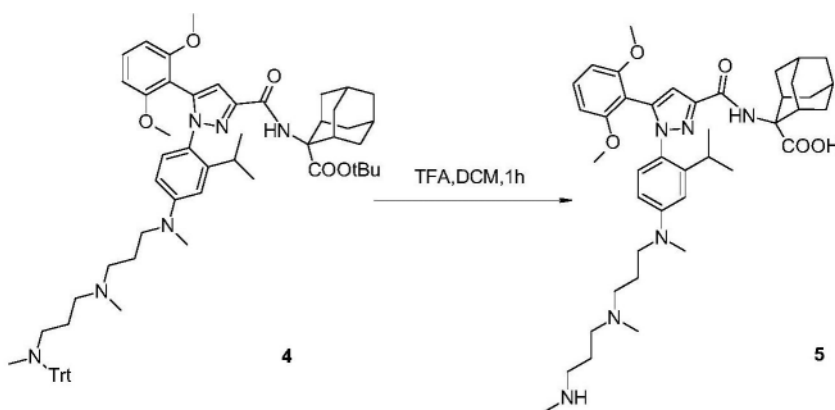
[0313] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(3-(甲基(3-(甲基(三苯甲基)氨基)丙基)氨基)丙基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(4)的合成



[0315] 向化合物3 (350mg, 0.48mmol) 在二氧杂环己烷 (10mL) 中的溶液中加入化合物2 (1.0g, 2.10mmol)、 Cs_2CO_3 (471.5mg, 1.45mmol)、x-phos (23.2mg, 0.05mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44.7mg, 0.05mmol)。将反应混合物在 120°C 下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (EA) (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用乙腈 (ACN) 和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物4 (370mg, 76.7%产率)。计算分子量: 1012.6g/mol。通过LC-MS测定: $(\text{M}+\text{H})^+$: 1013.6。

[0316] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(4-甲基-7-(甲基氨基)庚基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(5)的合成

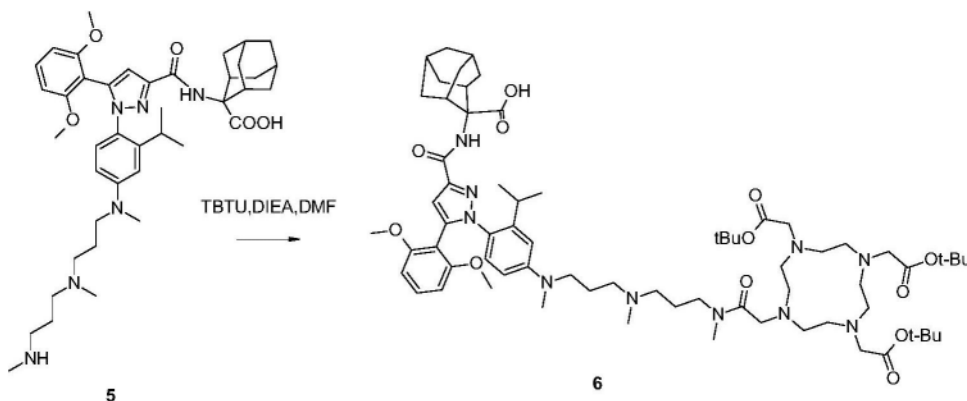
[0317]



[0318] 将化合物4 (370mg, 0.37mmol) 溶解在TFA/DCM (2/10mL) 中, 将所得溶液在室温下搅拌1小时。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物5 (35mg, 13.2% 产率)。计算分子量: 713.5g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 714.5。

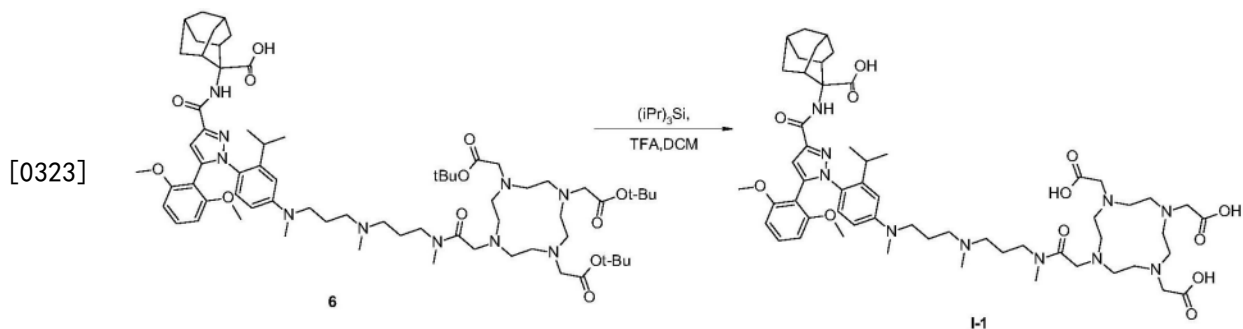
[0319] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(3-(甲基(3-(N-甲基-2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酰胺基)丙基)氨基)丙基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)金刚烷-2-羧酸 (6) 的合成

[0320]



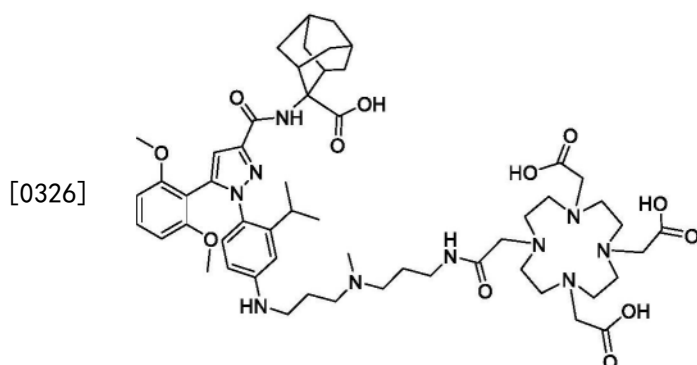
[0321] 向DOTA-三(t-Bu酯) (2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸) (42.1mg, 0.07mmol) 的溶液中加入在DMF (15mL) 中的TBTU (23.6mg, 0.07mmol) 和DIEA (19.0mg, 0.15mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 加入化合物5 (35.0mg, 0.05mmol), 在室温下继续搅拌过夜。残余物用H₂O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物6 (60mg, 粗制)。计算分子量: 1268.8g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1269.8。

[0322] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸 (I-1) 的合成

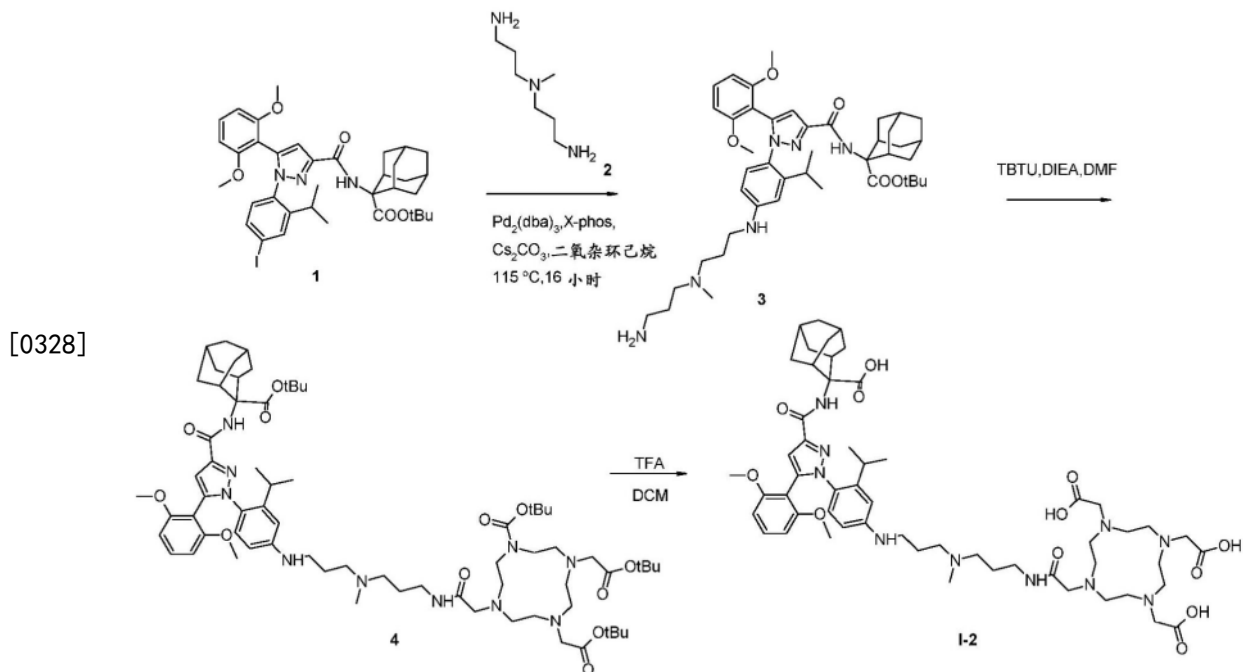


[0324] 向化合物6 (60mg, 粗制) 在TFA/DCM (3/3mL) 中的溶液中加入一滴 $(iPr)_3SiH$ 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-1 (16.2mg, 33.8% 产率)。计算分子量: 1100.6g/mol。通过LC-MS测定: $(M+2H)^{2+}$: 551.5; $(M+3H)^{3+}$: 368.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: 97.0%。

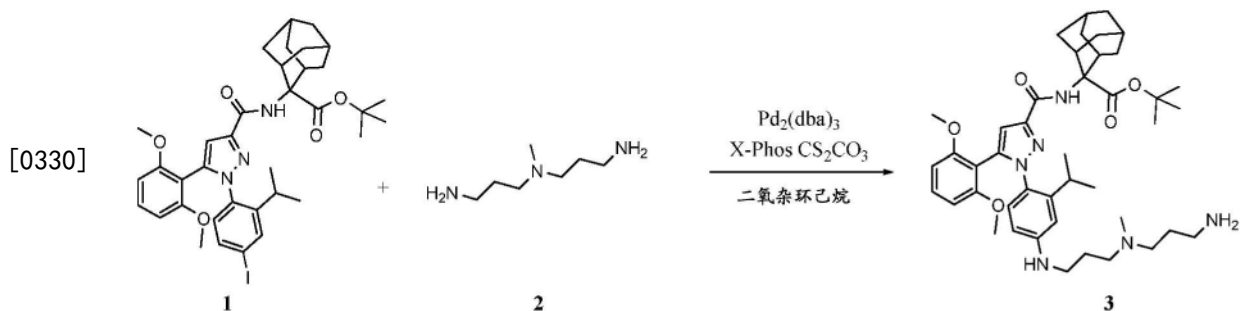
[0325] 实施例2: I-2的合成



[0327] I-2的合成路线

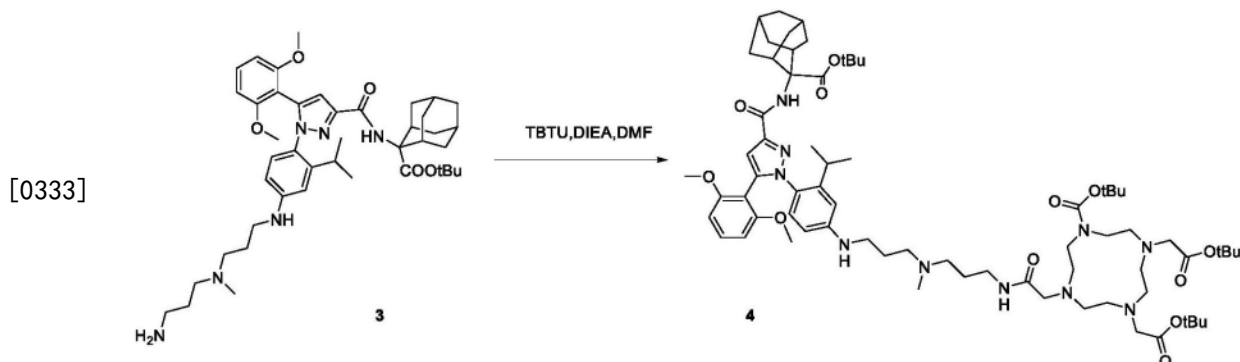


[0329] 2-(1-(4-((3-((3-氨基丙基)(甲基氨基)丙基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成



[0331] 向化合物1 (2.0g, 2.76mmol) 在二氧杂环己烷 (30mL) 中的溶液中加入化合物2 (1.60mg, 11.04mmol)、 Cs_2CO_3 (2.7g, 8.28mmol)、x-phos (132mg, 0.28mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (253mg, 0.28mmol)。将反应混合物在115℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物3 (750mg, 37%产率)。计算分子量: 743g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 744。

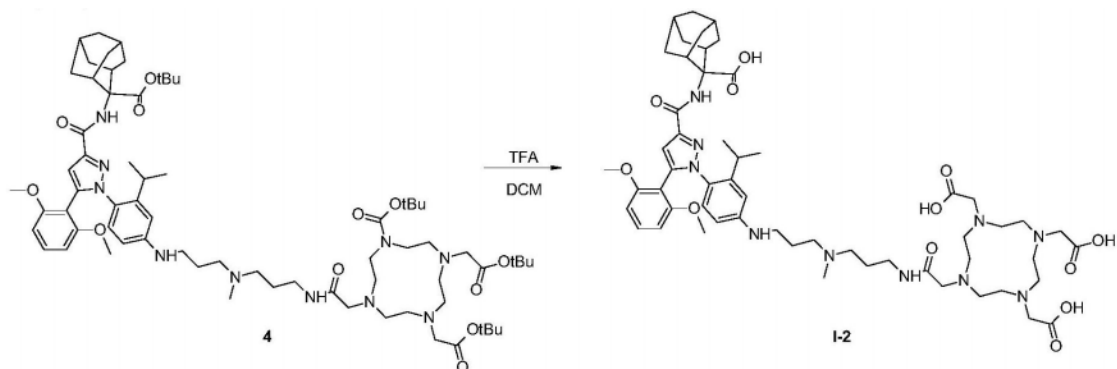
[0332] 2,2'-(7-(叔丁氧基羰基)-10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-(叔丁氧基羰基)金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)丙基)(甲基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4-二基)二乙酸二叔丁酯(4)的合成



[0334] 向DOTA-三(t-Bu酯) (2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸) (173.2mg, 0.30mmol) 的溶液中加入在DMF (15mL) 中的TBTU (97.2mg, 0.30mmol) 和DIEA (78.1mg, 0.61mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入化合物3 (150.0mg, 0.20mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 3) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物4 (120mg, 粗制)。计算分子量: 1283.8g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1284.8。

[0335] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((-2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)丙基)(甲基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-2)的合成

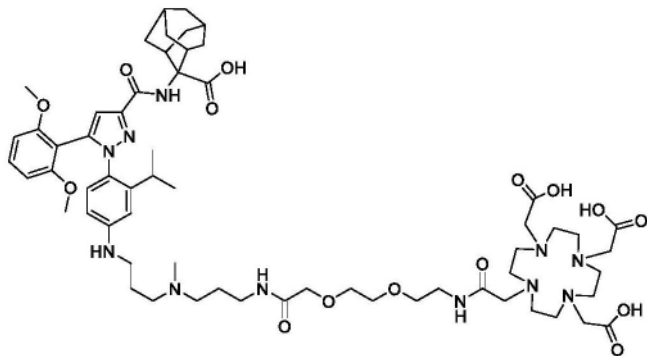
[0336]



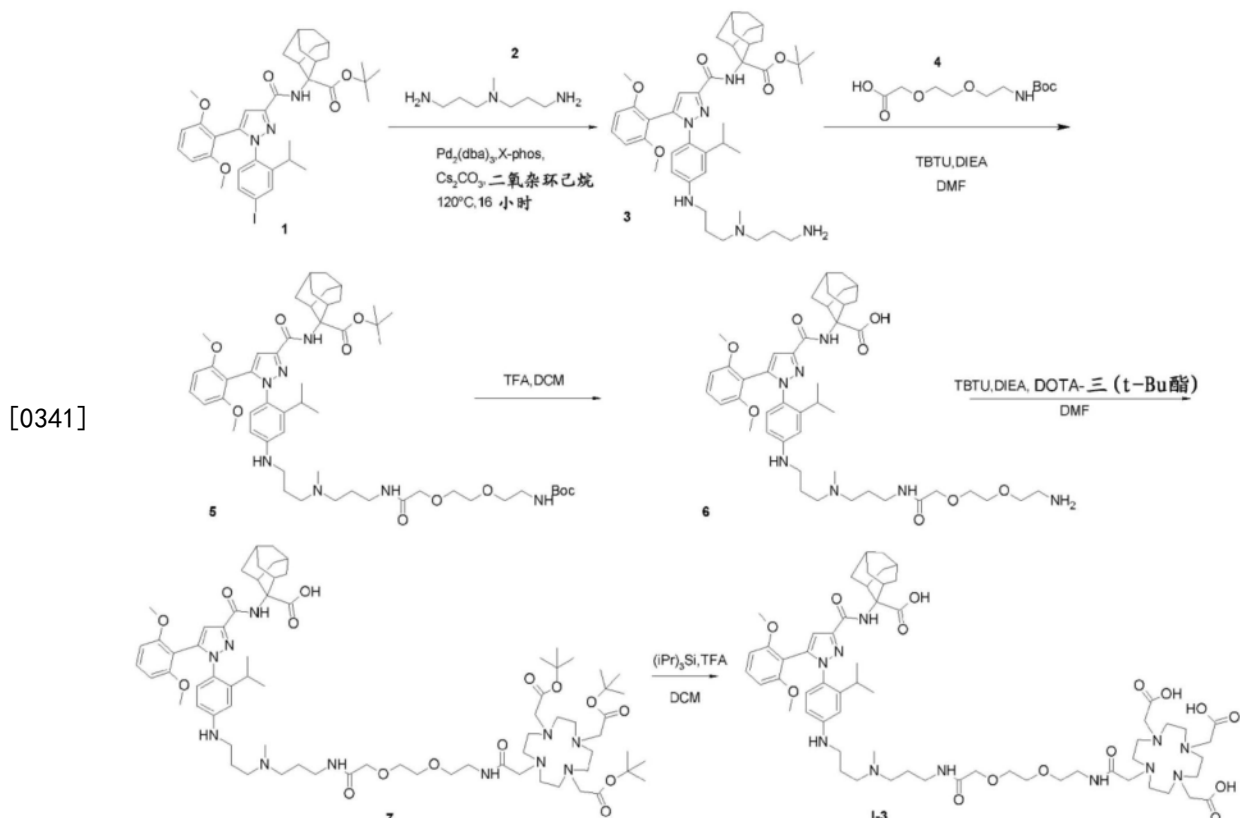
[0337] 向化合物4 (120mg, 粗制) 在TFA/DCM (5/5mL) 中的溶液中加入 (iPr)₃SiH (1滴)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-2 (18.2mg, 10.2% 产率)。计算分子量: 1072.6g/mol。通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 537.4; (M+3H)³⁺: 358.8。通过UPLC (214nm) 的纯度: 97.4%。

[0338] 实施例3: I-3的合成

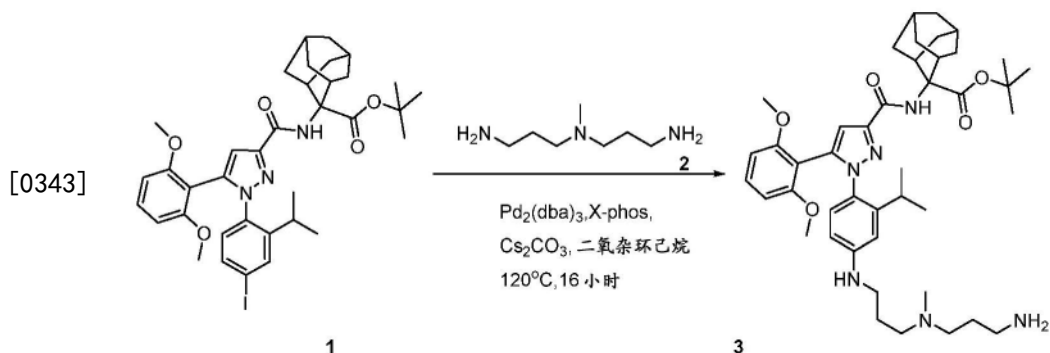
[0339]



[0340] 化合物I-3的合成路线

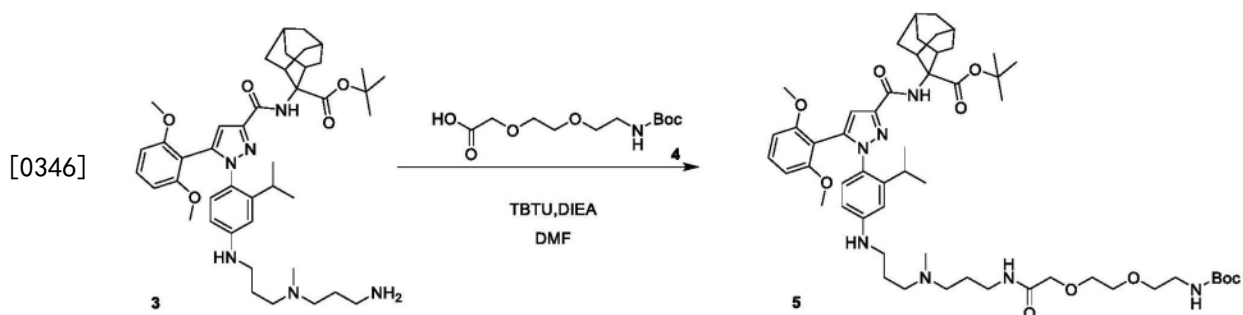


[0342] 2-(1-(4-((3-((3-氨基丙基)(甲基)氨基)丙基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成



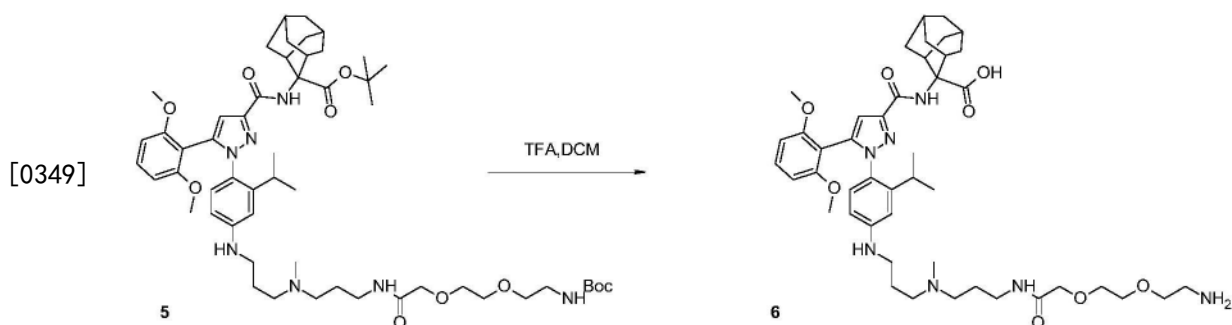
[0344] 向化合物1(2.0g, 2.75mmol)在二氧杂环己烷(30mL)中的溶液中加入化合物2(599.2mg, 4.13mmol)、 Cs_2CO_3 (2.7g, 8.27mmol)、x-phos(262.8mg, 0.55mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (504.1mg, 0.55mmol)。将反应混合物在 120°C 下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL)稀释并用EA(20mL x 2)萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=5\% \sim 95\%$, 35min),以得到作为黄色固体的化合物3(1.6g, 85.8%产率)。计算分子量:742.5g/mol;通过LC-MS测定:(M+H)⁺:743.5。

[0345] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-((2,2,18-三甲基-4,13-二氧代-3,8,11-三氧杂-5,14,18-三氮杂二十一烷-21-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(5)的合成



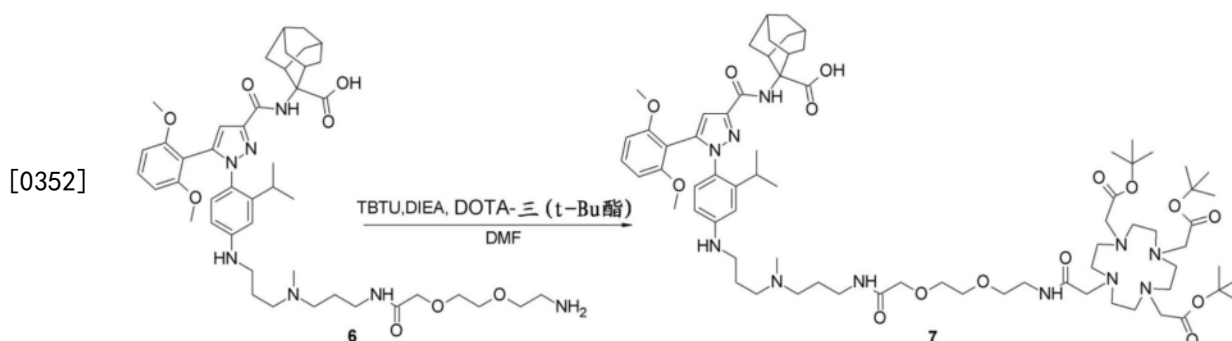
[0347] 在冰水浴中向化合物4 (100mg, 0.35mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入DIEA (67.7mg, 0.52mmol) 和TBTU (168.4mmol, 0.52mmol)。将混合物搅拌30分钟, 然后加入化合物3 (260mg, 0.35mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物用H₂O (20mL) 稀释并用EA (30mL x 3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为棕色油的化合物5 (200mg, 57.8%产率)。计算分子量: 987.6g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 988.7。

[0348] 2-(1-(4-((1-氨基-13-甲基-8-氧代-3,6-二氧杂-9,13-二氮杂十六烷-16-基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(6)的合成



[0350] 向化合物5 (200.0mg, 0.20mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入TFA (1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物6 (50mg, 30%产率)。计算分子量: 831.5g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 832.5。

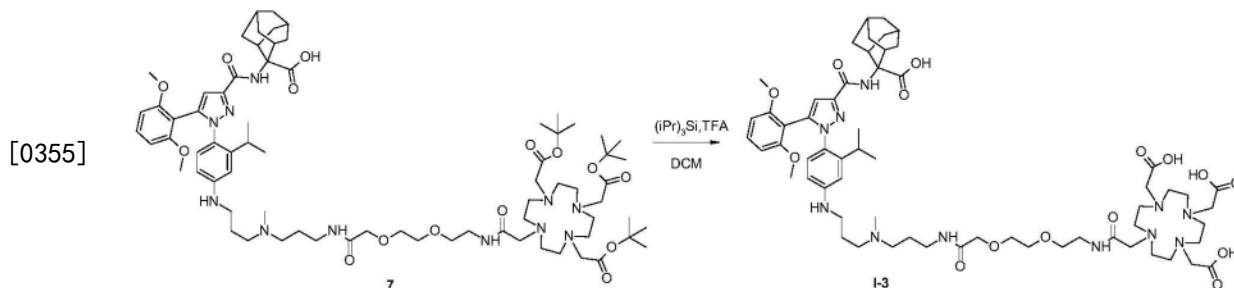
[0351] (5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-((16-甲基-2,11-二氧代-1-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)-6,9-二氧杂-3,12,16-三氮杂十九烷-19-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(7)的合成



[0353] 向DOTA-三(t-Bu酯) (2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸) (51.6mg, 0.09mmol) 的溶液中加入在DMF (5mL) 中的TBTU (28.9mg, 0.09mmol) 和DIEA (11.6mg, 0.18mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入化合物

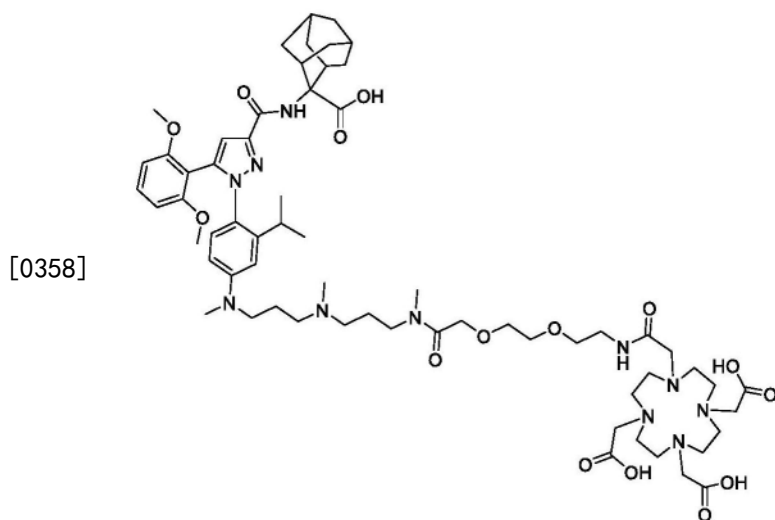
6 (50.0mg, 0.06mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用H₂O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物7 (60mg, 粗制)。计算分子量: 1385.9g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1386.9。

[0354] 2,2',2''-(10-(19-((4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)-16-甲基-2,11-二氧代-6,9-二氧杂-3,12,16-三氮杂十九烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-3)的合成

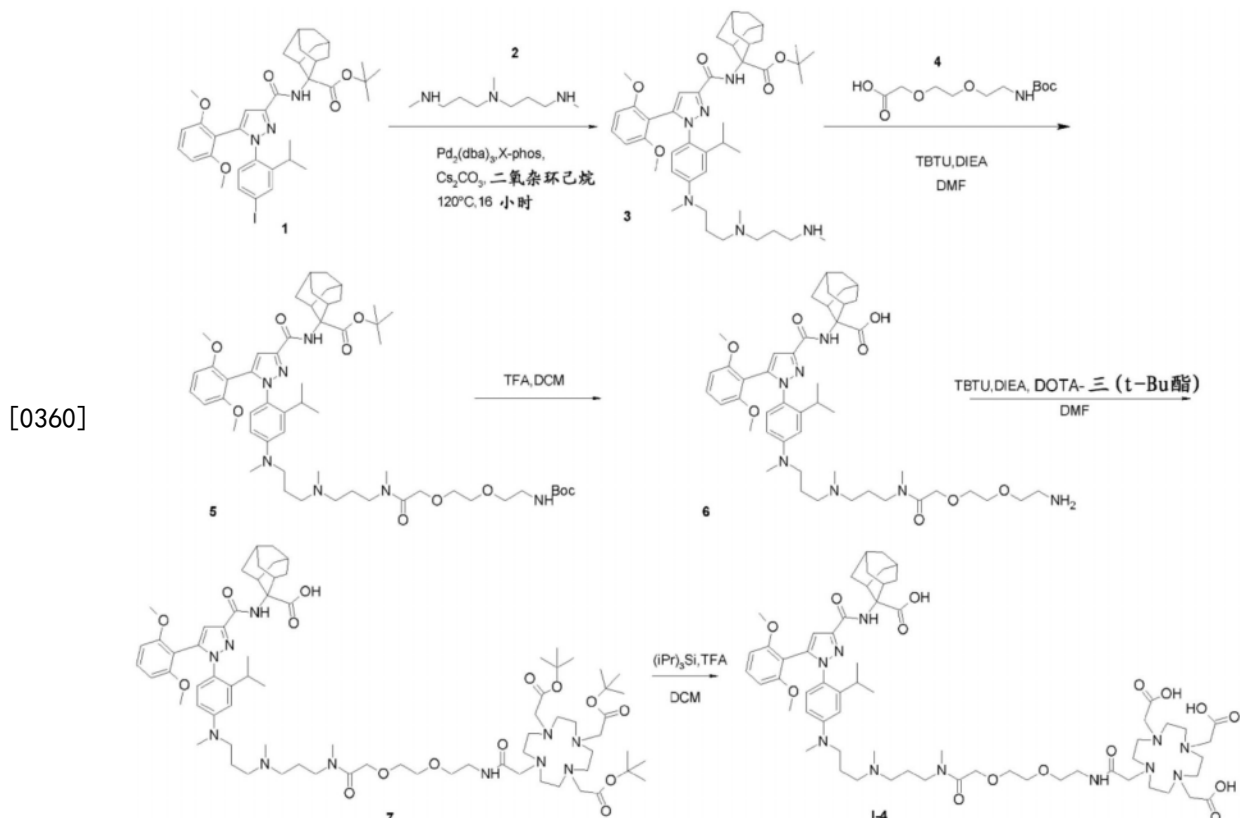


[0356] 向化合物7 (60mg, 粗制) 在TFA/DCM (3/3mL) 中的溶液中加入 (iPr)₃Si (1滴)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-3 (4.8mg, 6.6%产率)。计算分子量: 1217.7g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 610.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: 77.2%。

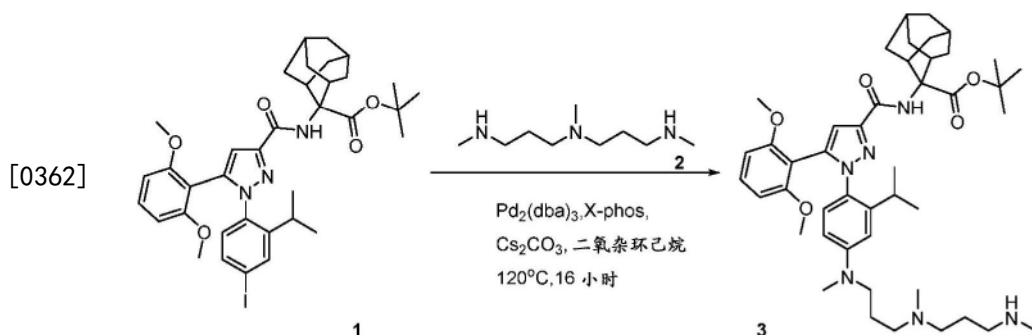
[0357] 实施例4: I-4的合成



[0359] I-4的合成路线

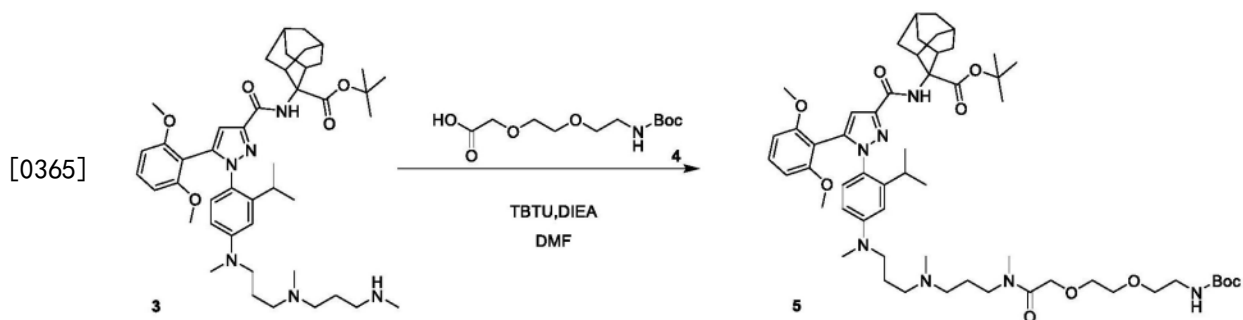


[0361] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(3-(甲基(3-(甲基氨基)丙基)氨基)丙基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成



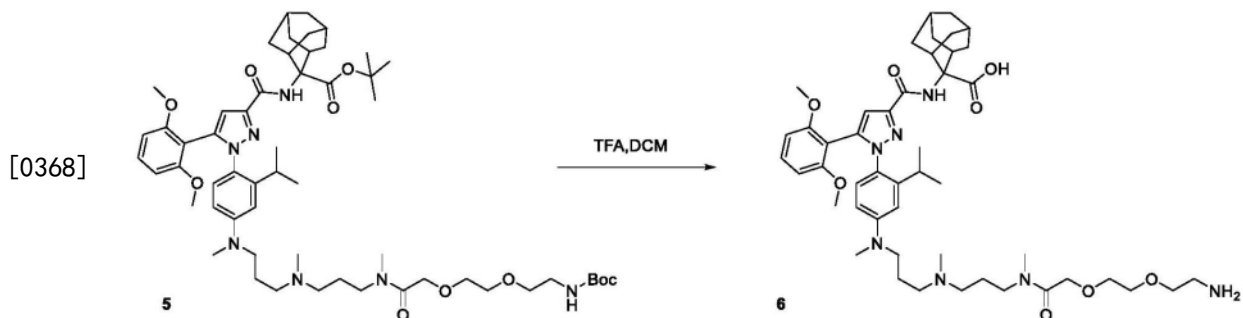
[0363] 向化合物1 (2.0g, 2.75mmol) 在二氧杂环己烷 (30mL) 中的溶液中加入化合物2 (714.9mg, 4.13mmol)、 Cs_2CO_3 (2.7g, 8.27mmol)、x-phos (262.8mg, 0.55mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (504.1mg, 0.55mmol)。将反应混合物在 120°C 下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用 EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=5\% \sim 95\%$, 35min), 以得到作为黄色固体的化合物3 (800mg, 38% 产率)。计算分子量: 770.5g/mol; 通过 LC-MS 测定: $(\text{M}+\text{H})^+$: 771.5。

[0364] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(2,2,14,18-四甲基-4,13-二氧代-3,8,11-三氧杂-5,14,18-三氮杂二十一烷-21-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(5)的合成



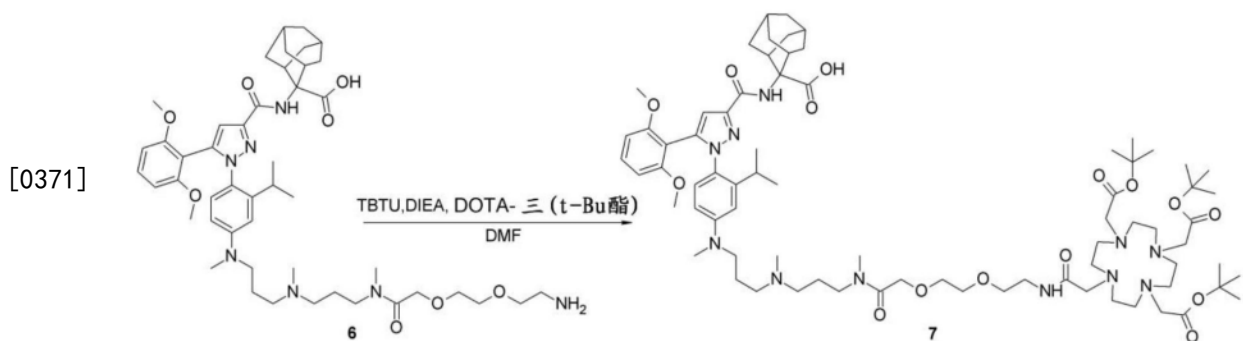
[0366] 在冰水浴中向化合物4 (61.4mg, 0.23mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入DIEA (90.4mg, 0.70mmol) 和TBTU (112.4mmol, 0.35mmol)。将混合物搅拌30分钟, 然后加入化合物3 (180mg, 0.23mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后用H₂O (20mL) 稀释并用EA (30mL x 3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到作为橙色油的粗制化合物5 (150mg, 64%产率)。计算分子量: 1015.6g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1016.6。

[0367] (1-(4-((1-氨基-9,13-二甲基-8-氧代-3,6-二氧杂-9,13-二氮杂十六烷-16-基)(甲基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(6)的合成



[0369] 向化合物5 (150mg, 0.15mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入TFA (1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物6 (50mg, 39%产率)。计算分子量: 859.5g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 860.5。

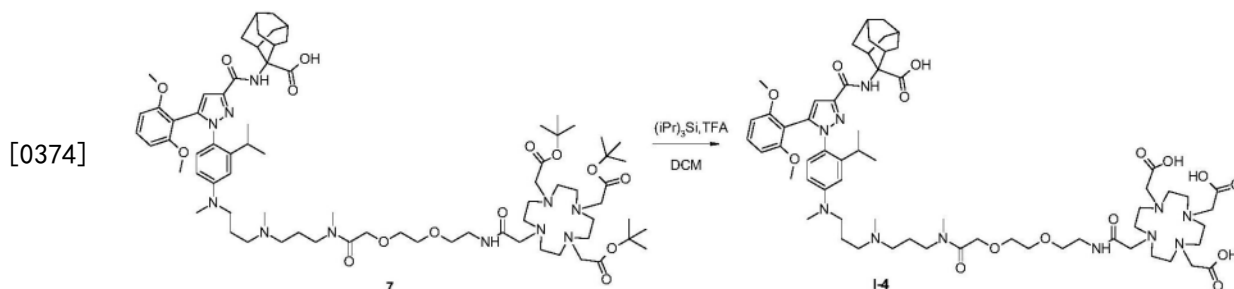
[0370] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((12,16-二甲基-2,11-二氧代-1-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)-6,9-二氧杂-3,12,16-三氮杂十九烷-19-基)(甲基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(7)的合成



[0372] 向2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸 (33.3mg, 0.06mmol)、TBTU (30.0mg, 0.09mmol) 和DIEA (22.5mg, 0.17mmol) 在DMF (5mL)

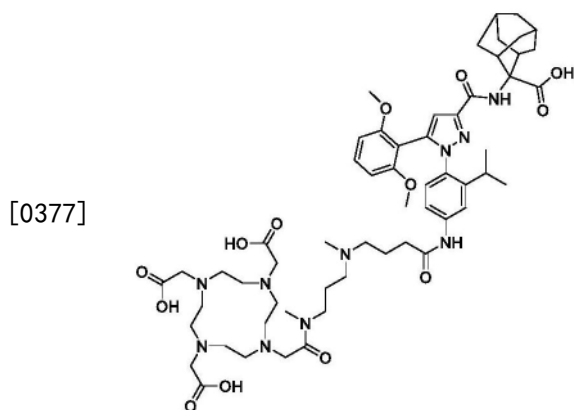
中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时,加入化合物6 (50.0mg, 0.06mmol), 在室温下继续搅拌过夜。残余物用H₂O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油的化合物6 (60mg, 粗制)。计算分子量: 1413.9g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1414.9。

[0373] 2,2',2''-(10-(2-(4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)-6,10-二甲基-11,20-二氧代-13,16-二氧杂-2,6,10,19-四氮杂二十一烷-21-基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-4)的合成

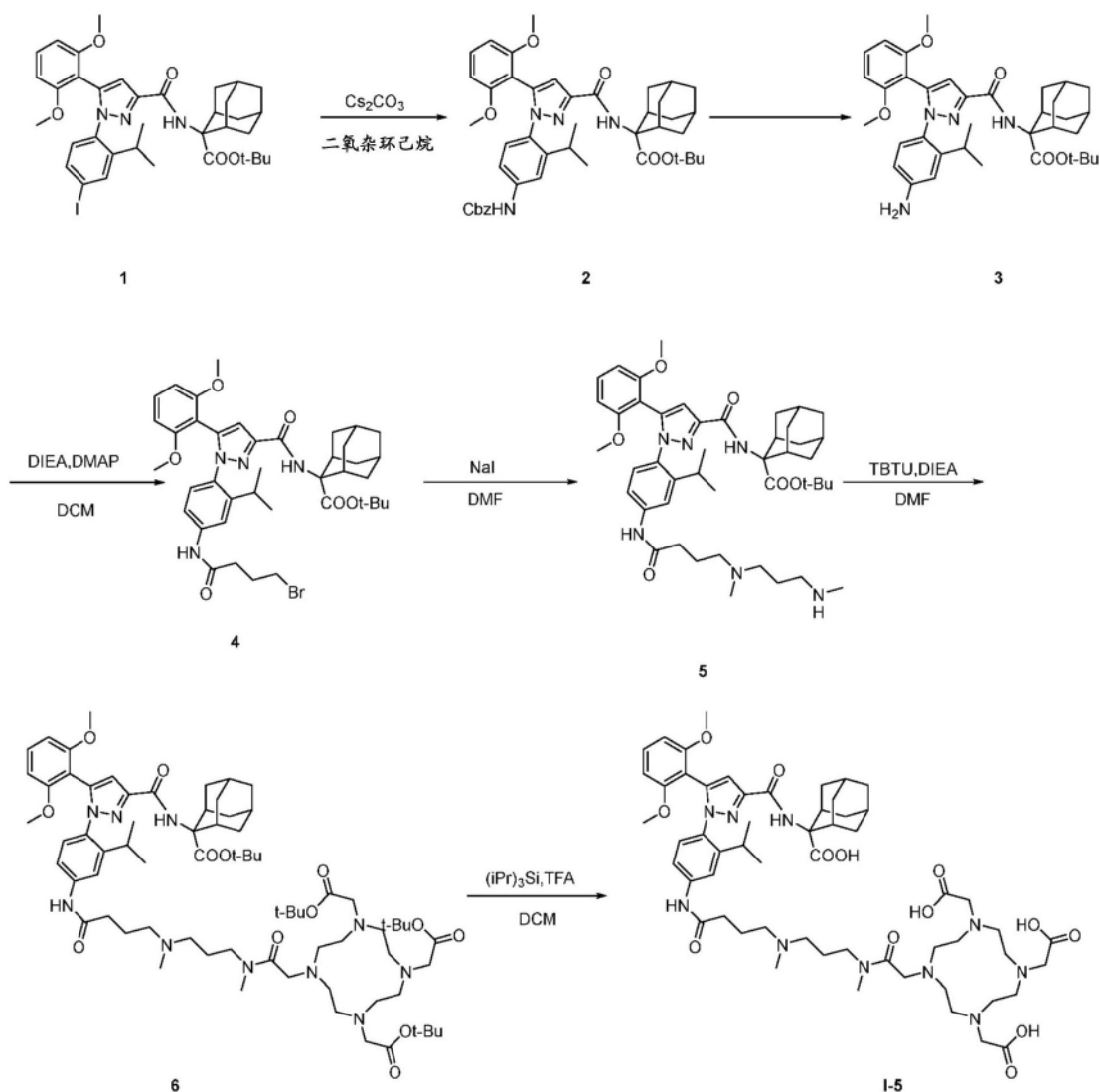


[0375] 向化合物7 (60.0mg, 粗制) 在TFA/DCM (3/3mL) 中的溶液中加入 (iPr)₃Si (1滴)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-4 (12.5mg, 34%产率)。计算分子量: 1245.7g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 624.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: 97.7%。

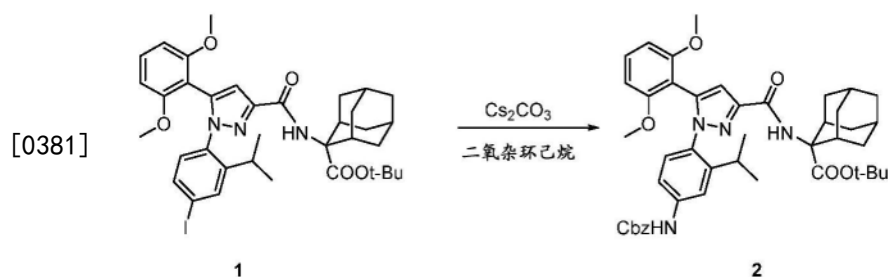
[0376] 实施例5:I-5的合成



[0378] I-5的合成路线

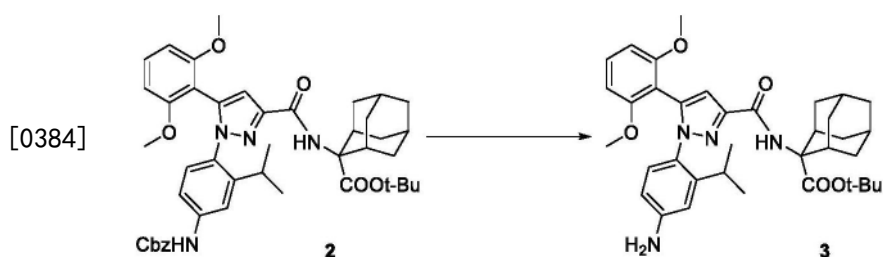


[0380] 2-(1-(4-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(2)的合成



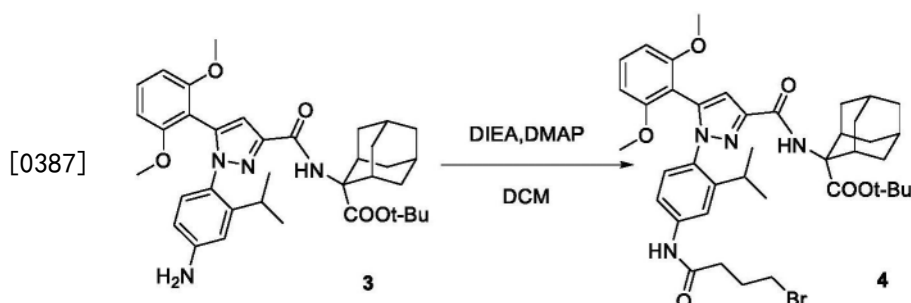
[0382] 向化合物1 (200mg, 0.28mmol) 在二氧杂环己烷 (20mL) 中的溶液中加入氨基甲酸苄酯 (83.3mg, 0.56mmol)、 Cs_2CO_3 (274mg, 0.84mmol)、x-phos (67mg, 0.14mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.028mmol)。将反应混合物在115℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物2 (192mg, 93%产率)。计算分子量: 748g/mol。通过LC-MS测定: $(\text{M}+\text{H})^+$: 749。

[0383] 2-(1-(4-氨基-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成



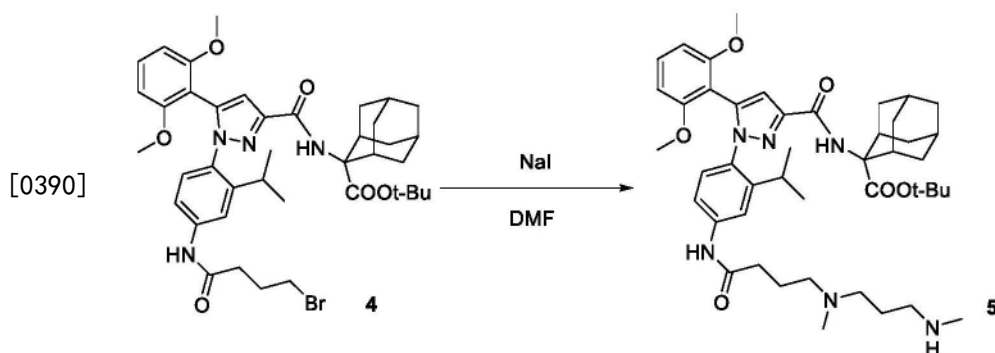
[0385] 向化合物2(200mg,0.27mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入Pd/C(20mg)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物过滤,用THF(10mL x 2)洗涤并浓缩以得到作为黄色固体的粗制化合物3(150mg,92%产率)。计算分子量:614g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:615。

[0386] 2-(1-(4-(4-溴丁酰氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(4)的合成



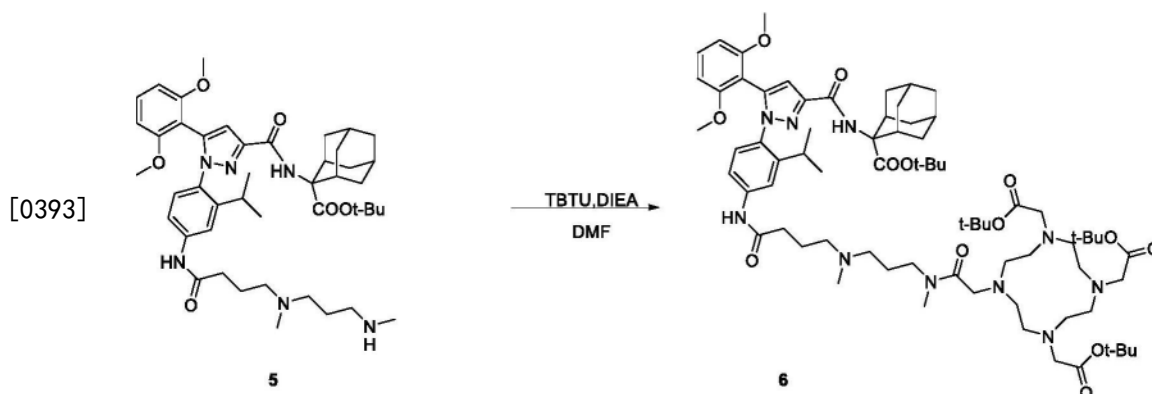
[0388] 向化合物3(100mg,0.16mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入4-溴丁酰氯(86.2mg,0.47mmol)、DIEA(90.4mg,0.70mmol)和DMAP(3.2mg,0.02mmol)。将反应混合物在25℃下在N₂气球下搅拌2小时。残余物用H₂O(20mL)稀释并用DCM(20mL x 3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为黄色油的粗制化合物4(120mg,96%产率)。计算分子量:764g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:765。

[0389] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(4-(甲基(3-(甲基氨基)丙基)氨基)丁酰氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(5)的合成



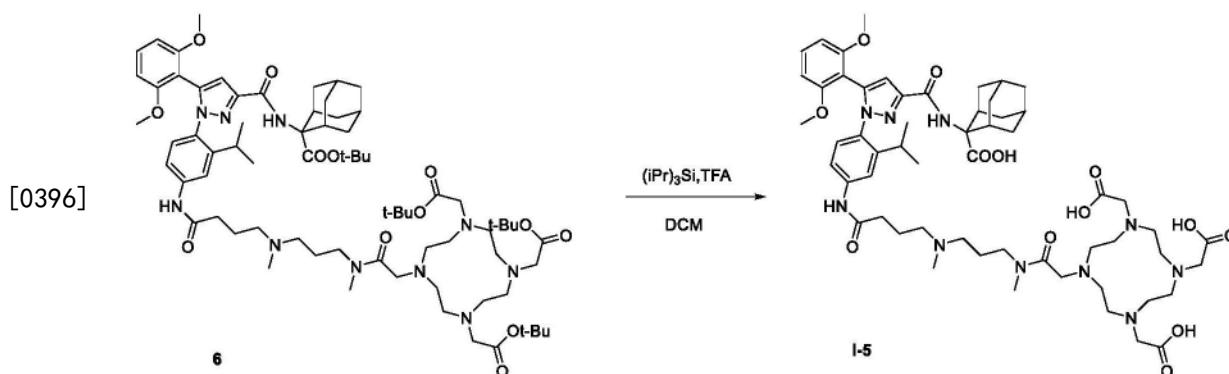
[0391] 向化合物4(120mg,0.15mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入N1,N3-二甲基丙-1,3-二胺(40.1mg,0.39mmol)和NaI(23.6mg,0.15mmol)。将反应混合物在25℃下在N₂气球下搅拌过夜。残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为白色固体化合物5(10mg,8%产率)。计算分子量:785g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:786。

[0392] 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-((4-(3-((2-(叔丁氧基羰基)金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)-4-氧代丁基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三-叔丁酯(6)的合成



[0394] 向DOTA-三(t-Bu酯)(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸)(10.9mg, 0.02mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入TBTU(6.1mg, 0.02mmol)和DIEA(4.9mg, 0.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后加入化合物5(10.0mg, 0.01mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用H₂O(20mL)稀释并用EA(20mL x 3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油的化合物6(20mg, 粗制)。计算分子量:1339g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:1340。

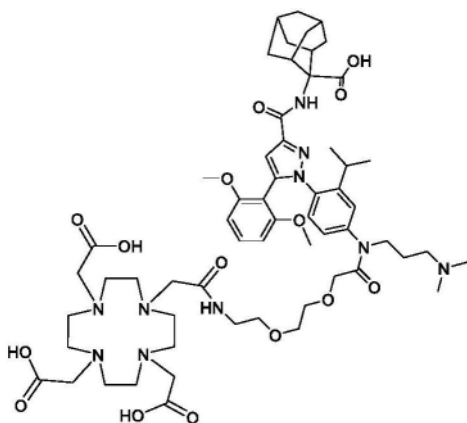
[0395] 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-((4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)-4-氧代丁基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-5)的合成



[0397] 向化合物6(20.1mg, 粗制)在TFA/DCM(3/3mL)中的溶液中加入(iPr)₃SiH(1滴)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发仪除去溶剂,并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-5(5.4mg, 34%产率)。计算分子量:1115.4g/mol;通过LC-MS测定:(M+2H)²⁺:558.8。通过UPLC(214nm)的纯度:>99%。

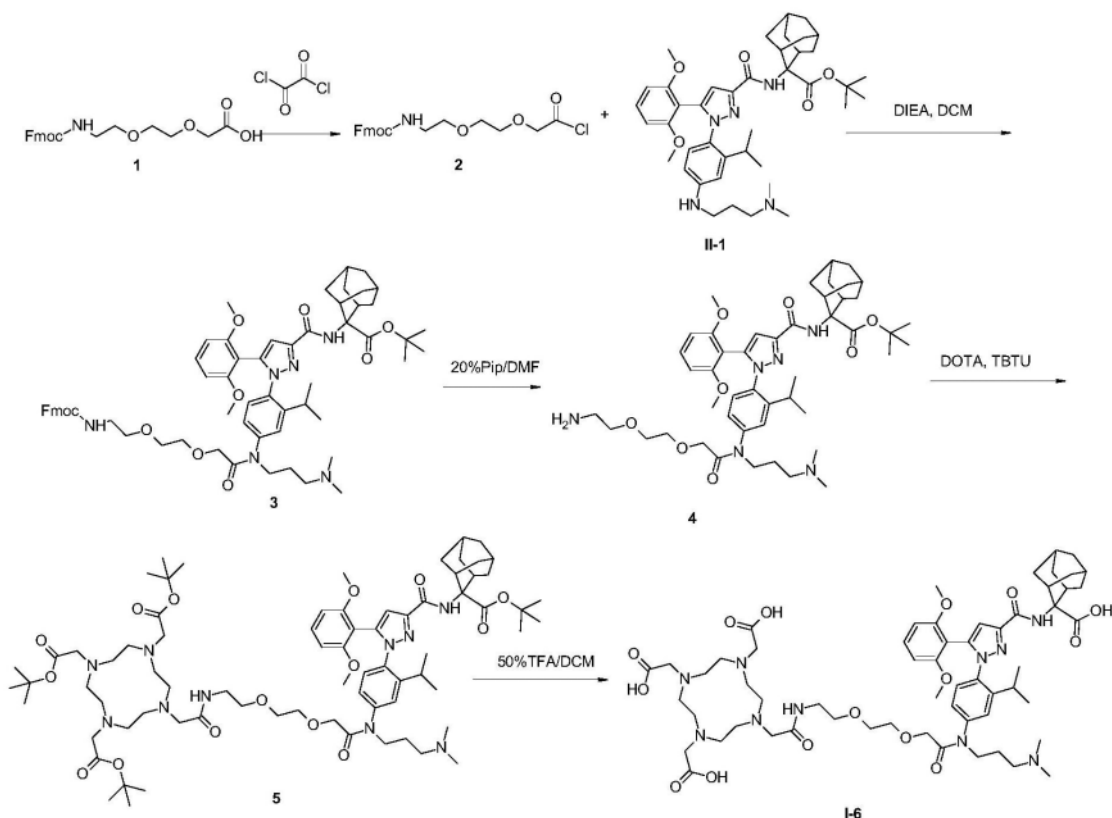
[0398] 实施例6:I-6的合成

[0399]



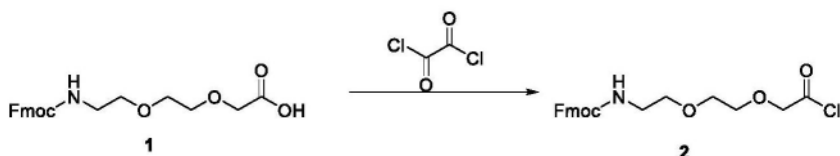
[0400] I-6的合成路线

[0401]



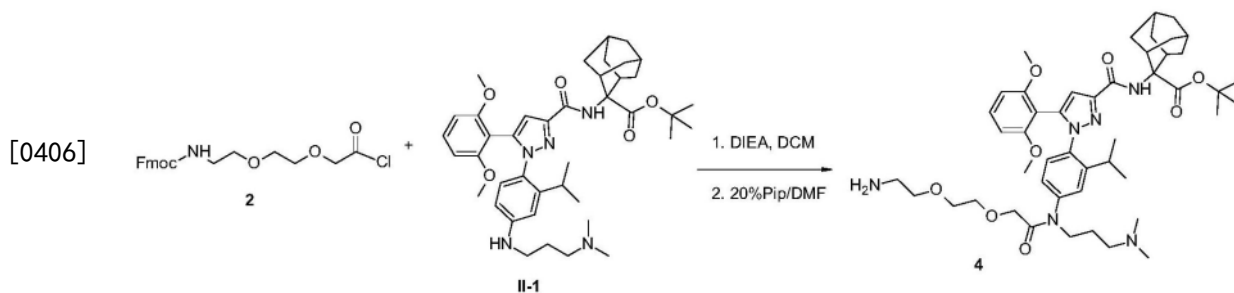
[0402] (9H-芴-9-基) 甲基 (2- (2- (2-氯-2-氧代乙氧基) 乙氧基) 乙基) 氨基甲酸酯 (2) 的合成

[0403]



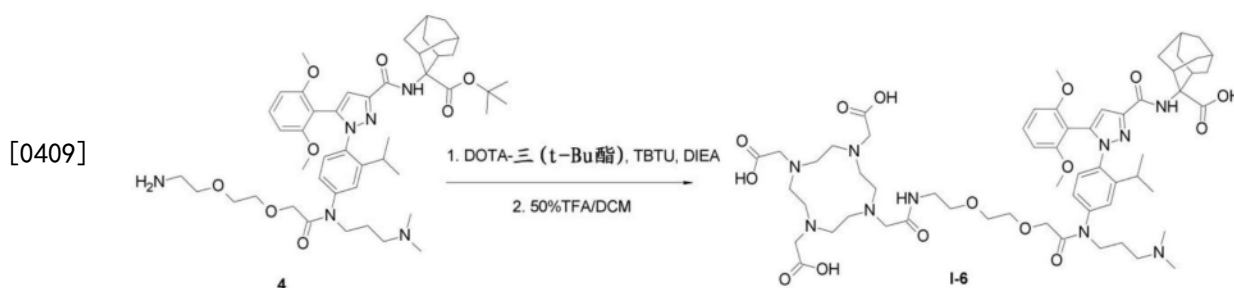
[0404] 向化合物1 (560mg, 1.45mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中加入草酰氯 (0.9mL, 8.74mmol) 和DMF (0.05mL)。将反应混合物在室温下在N₂下搅拌3小时。将残余物浓缩并再溶解在DCM (4mL) 中。

[0405] 2- (1- (4- (2- (2- (2-氨基乙氧基) 乙氧基) -N- (3- (二甲基氨基) 丙基) 乙酰氨基) -2-异丙基苯基) -5- (2,6-二甲氧基苯基) -1H-吡唑-3-甲酰氨基) 金刚烷-2-羧酸叔丁酯 (4) 的合成



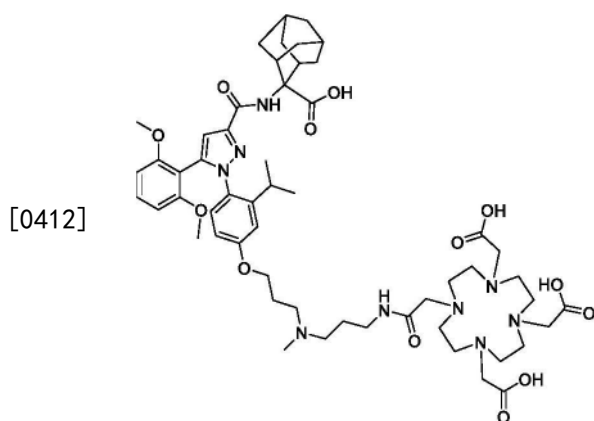
[0407] 向化合物II-1 (50mg, 0.07mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入酰基氯2的DCM溶液 (400 μ L)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后浓缩。残余物用20%哌啶/DMF (0.25mL) 处理10分钟。该粗制溶液用H₂O稀释, 通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物5 (9mg)。计算分子量: 845.1g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 846.1。

[0408] I-6的合成

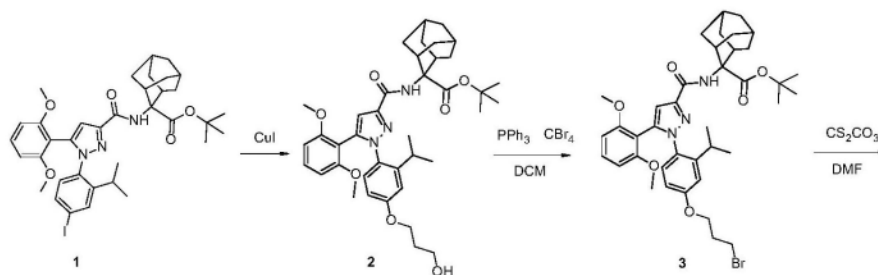


[0410] 向化合物4 (9mg, 0.012mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中加入DOTA-三(t-Bu酯) (8.1mg, 0.014mmol)、TBTU (6mg, 0.018mmol) 和DIEA (5mg, 0.036mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。残余物用EA (5mL) 稀释并用H₂O (5mL x 3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物用50% TFA/DCM (2mL) 在室温下处理16小时。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-6 (1.8mg)。计算分子量: 1175.4g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 588.4; (M+3H)³⁺: 392.6。通过UPLC (214nm) 的纯度: >99.0%。

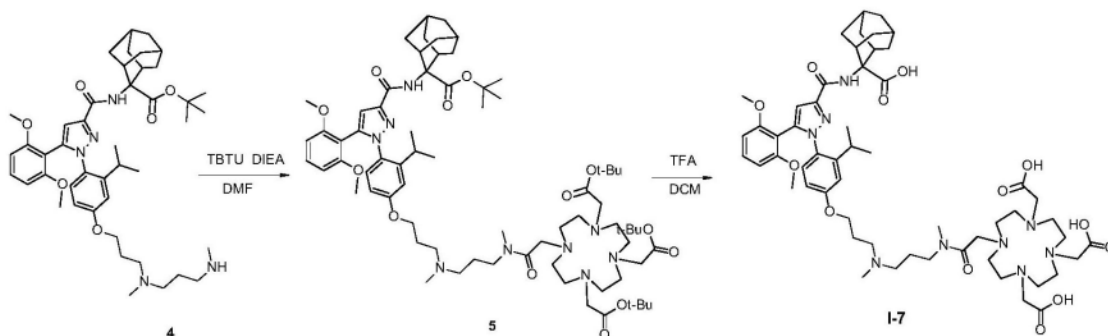
[0411] 实施例7: I-7的合成



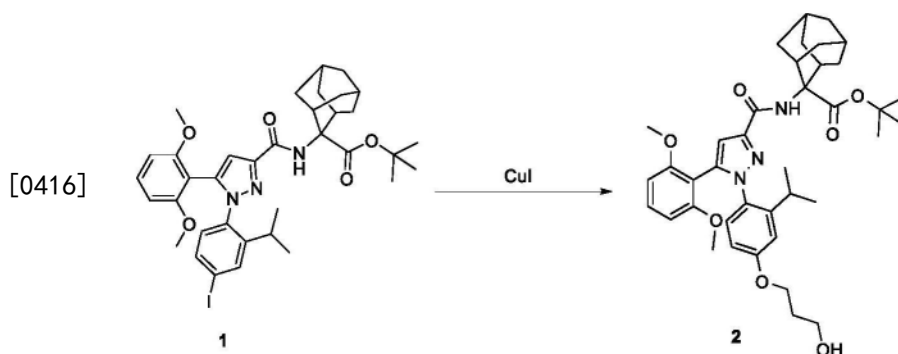
[0413] I-7的合成路线



[0414]

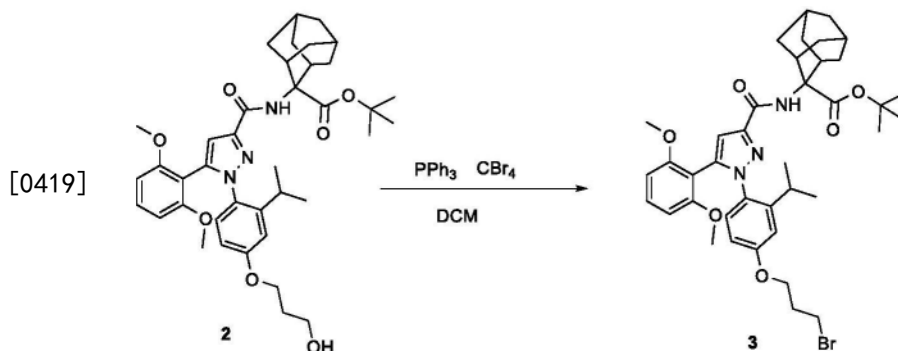


[0415] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(3-羟基丙氧基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(2)的合成



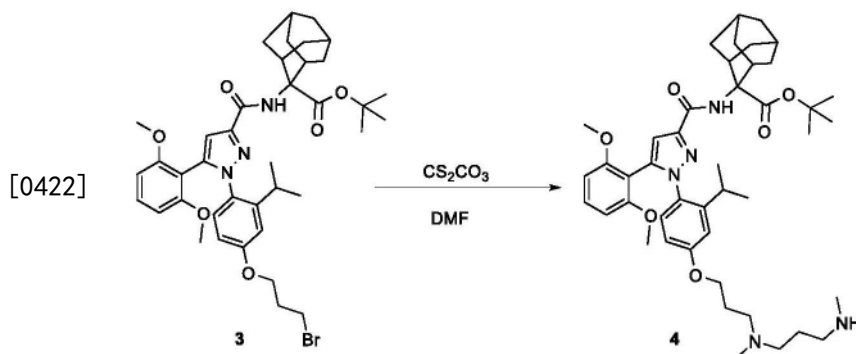
[0417] 向化合物1 (600mg, 0.83mmol) 在丙-1,3-二醇 (15mL) 中的溶液中加入CuI (158.1mg, 0.83mmol) 和 Cs_2CO_3 (808.6mg, 2.48mmol)。将反应混合物在120℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速色谱法纯化 (PE/EA=1/1), 以得到作为黄色固体的化合物2 (400mg, 72%产率)。计算分子量: 673.9g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 674.8。

[0418] 2-(1-(4-(3-溴丙氧基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成



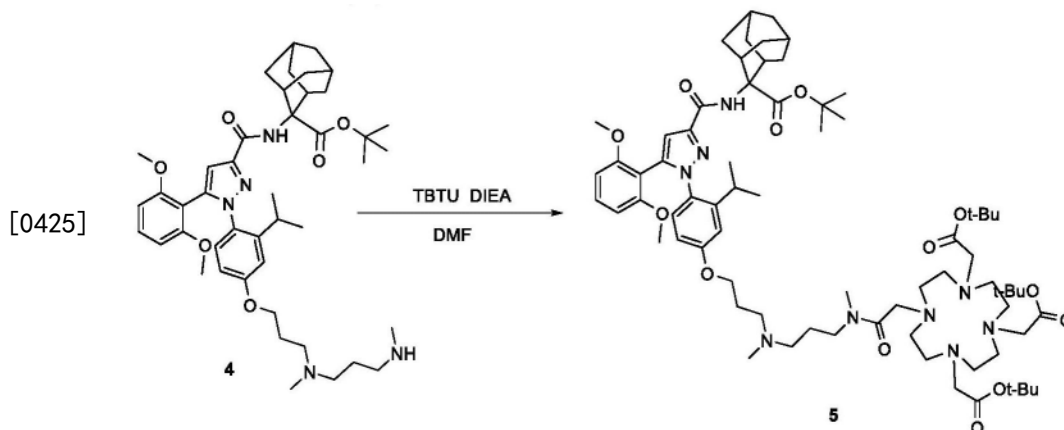
[0420] 向化合物2 (50mg, 0.07mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中加入 PPh_3 (27.5mg, 0.11mmol) 和 CBr_4 (36.5mg, 0.11mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物用 H_2O (10mL) 稀释并用DCM (10mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速色谱法纯化 (PE/EA=2/1), 以得到作为黄色固体的化合物3 (27.3mg, 50%产率)。计算分子量: 736.8g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 737.8。

[0421] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(3-(甲基(3-(甲基氨基)丙基)氨基)丙氧基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(4)的合成



[0423] 向化合物3 (95mg, 0.13mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入 N^1, N^3 -二甲基丙-1,3-二胺 (64.5mg, 0.63mmol) 和 Cs_2CO_3 (127.1mg, 0.39mmol)。将反应混合物在80℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物4 (30mg, 31%产率)。计算分子量: 758.0g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 759.0。

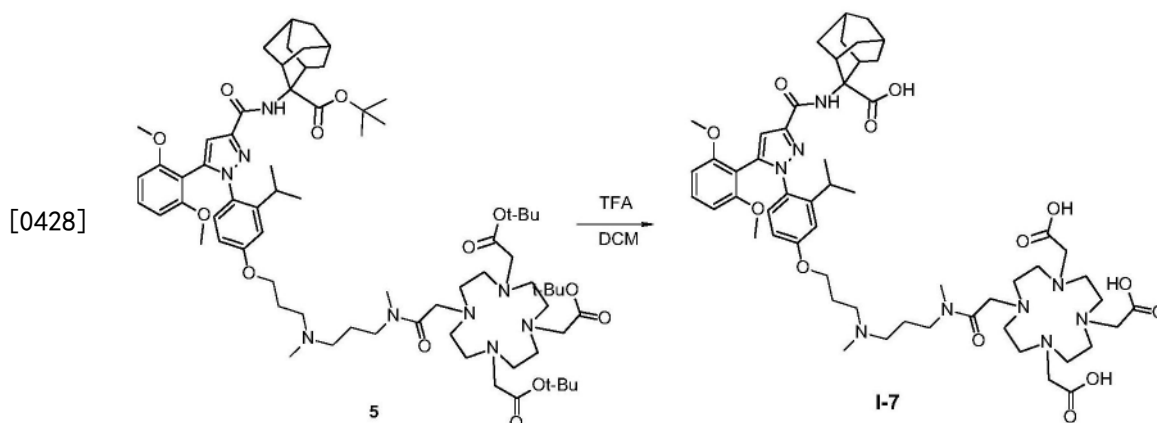
[0424] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-(叔丁氧基羰基)金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯氧基)丙基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三-叔丁酯(5)的合成



[0426] 将DOTA-三(t-Bu酯) (2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸) (15mg, 0.026mmol)、TBTU (8.5mg, 0.026mmol)、DIEA (4mg, 0.026mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入化合物4 (10mg, 0.013mmol)。将反应混合物在25℃下在 N_2 气球下搅拌2小时。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物5 (10mg, 粗制)。计算分子量: 1311.8g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 657.0。

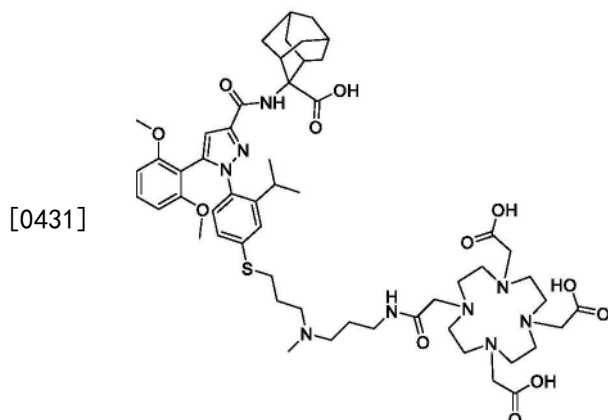
[0427] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-

二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯氧基)丙基)(甲基氨基)丙基)(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-7)的合成



[0429] 向化合物5 (10mg, 粗制) 在TFA/DCM (1/1mL) 中的溶液中加入 $(iPr)_3Si$ (1滴), 并将混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-7 (4.3mg, 52% 产率)。计算分子量: 1087.6g/mol; 通过LC-MS测定: $(M+2H)^{2+}$: 545.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: 96.6%。

[0430] 实施例8: I-8的合成



[0432] I-8的合成路线



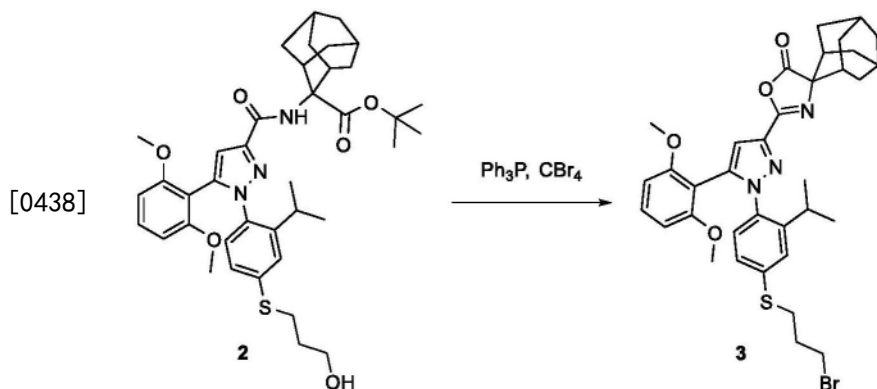
[0435]

1

2

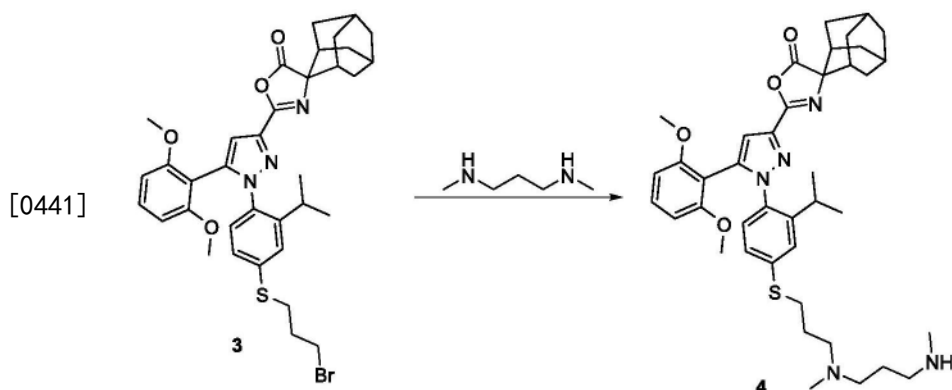
[0437] 2'-(1-(4-((3-溴丙基)硫基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-

3-基)-5'-H-螺[金刚烷-2,4'-噁唑]-5'-酮(3)的合成



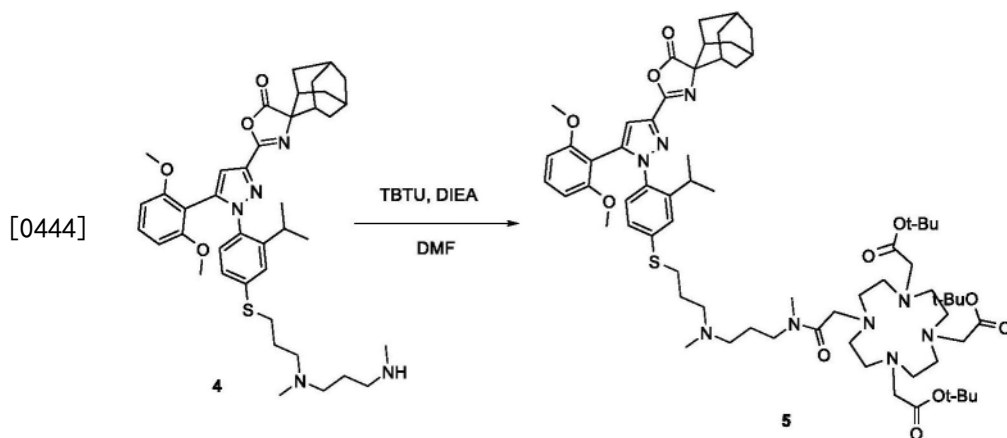
[0439] 向化合物2 (250mg, 0.36mmol) 在ACN (5mL) 中的溶液中加入 Ph_3P (427mg, 1.63mmol) 和 CBr_4 (541mg, 1.63mmol), 并将混合物在60℃下搅拌2小时。然后通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 (PE/EA=9/1), 以得到作为白色固体的化合物3 (160mg, 65%产率)。计算分子量: 678.7g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 679.7。

[0440] 2'- (5- (2,6-二甲氧基苯基) -1- (2-异丙基-4- ((3- (甲基 (3- (甲基氨基) 丙基) 氨基) 丙基) 硫基) 苯基) -1H-吡唑-3-基) -5'-H-螺[金刚烷-2,4'-噁唑]-5'-酮(4)的合成



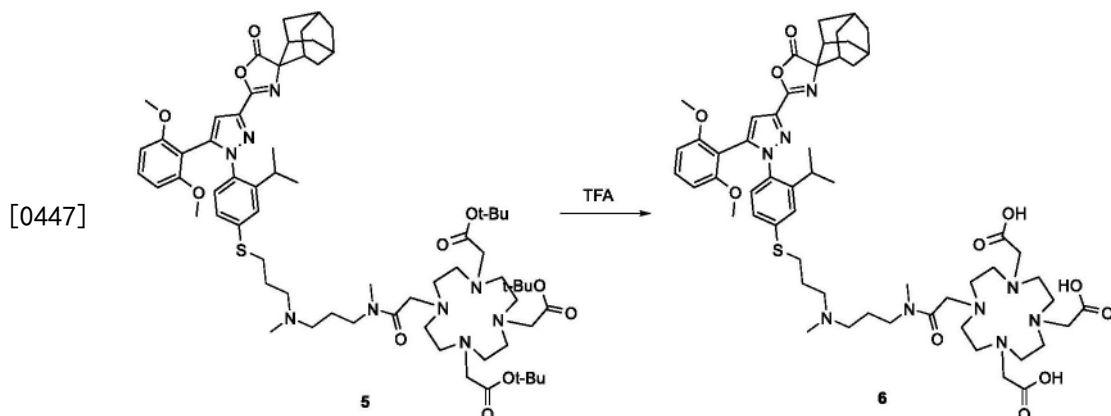
[0442] 向化合物3 (20mg, 0.03mmol) 在ACN (2mL) 中的溶液中加入 N^1, N^3 -二甲基丙-1,3-二胺 (9mg, 0.09mmol)、KI (10mg, 0.06mmol) 和 K_2CO_3 (8.1mg, 0.06mmol)。将所得混合物在80℃下在 N_2 下搅拌2小时, 过滤, 将滤液浓缩并直接用于下一步骤。计算分子量: 700.0g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 701.0。

[0443] 2,2',2''- (10- (2- ((3- ((3- ((4- (5- (2,6-二甲氧基苯基) -3- (5'-氧代-5'-H-螺[金刚烷-2,4'-噁唑]-2'-基) -1H-吡唑-1-基) -3-异丙基苯基) 硫基) 丙基) (甲基) 氨基) 丙基) (甲基) 氨基) -2-氧代乙基) -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基) 三乙酸三-叔丁酯(5)的合成



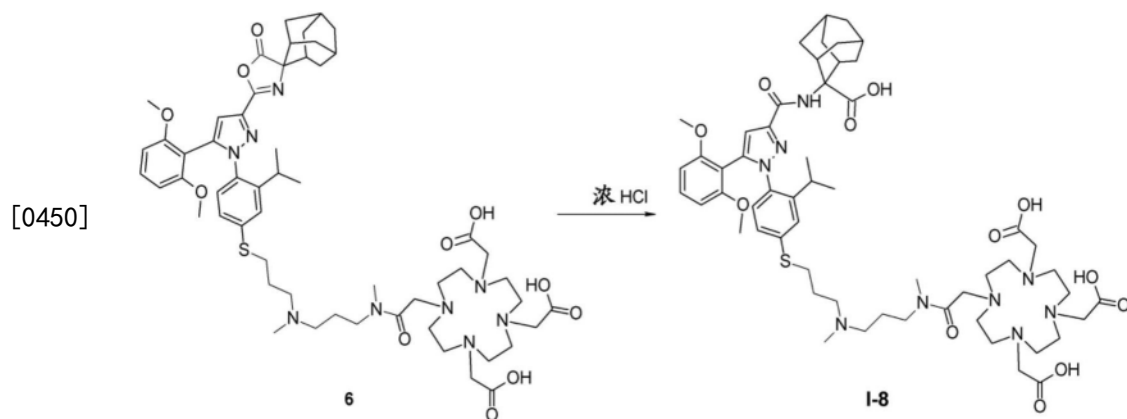
[0445] 将DOTA三(t-Bu酯)(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸)(33mg, 0.057mmol)、TBTU(18.3mg, 0.057mmol)和DIEA(7.4mg, 0.057mmol)在DMF(1mL)中的混合物在室温下搅拌1小时,然后加入化合物4。将所得反应溶液在25℃下在N₂气球下搅拌2小时,然后用H₂O(20mL)稀释并用EA(20mL x 2)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油的化合物6(20mg,粗制)。计算分子量:1253.7g/mol;通过LC-MS测定:(M+2H)²⁺:628.0。

[0446] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-(5'-氧代-5'H-螺[金刚烷-2,4'-噁唑]-2'-基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)硫基)丙基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(6)的合成



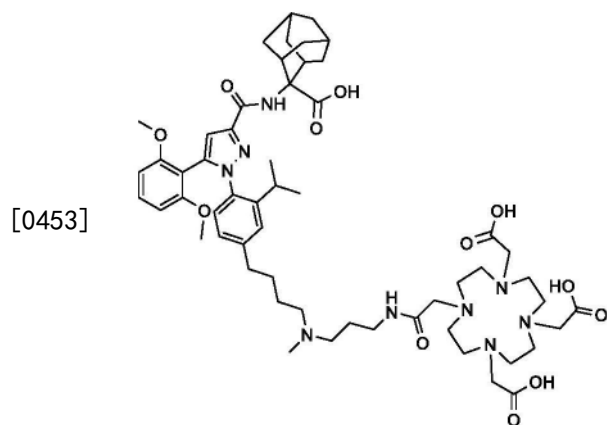
[0448] 向化合物5(20mg,粗制)在TFA/DCM(1/1mL)中的溶液中加入1滴(iPr)₃Si。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂以得到作为黄色油的化合物6(20mg,粗制)。计算分子量:1085.6g/mol;通过LC-MS测定:(M+2H)²⁺:543.8。

[0449] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)硫基)丙基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-8)的合成

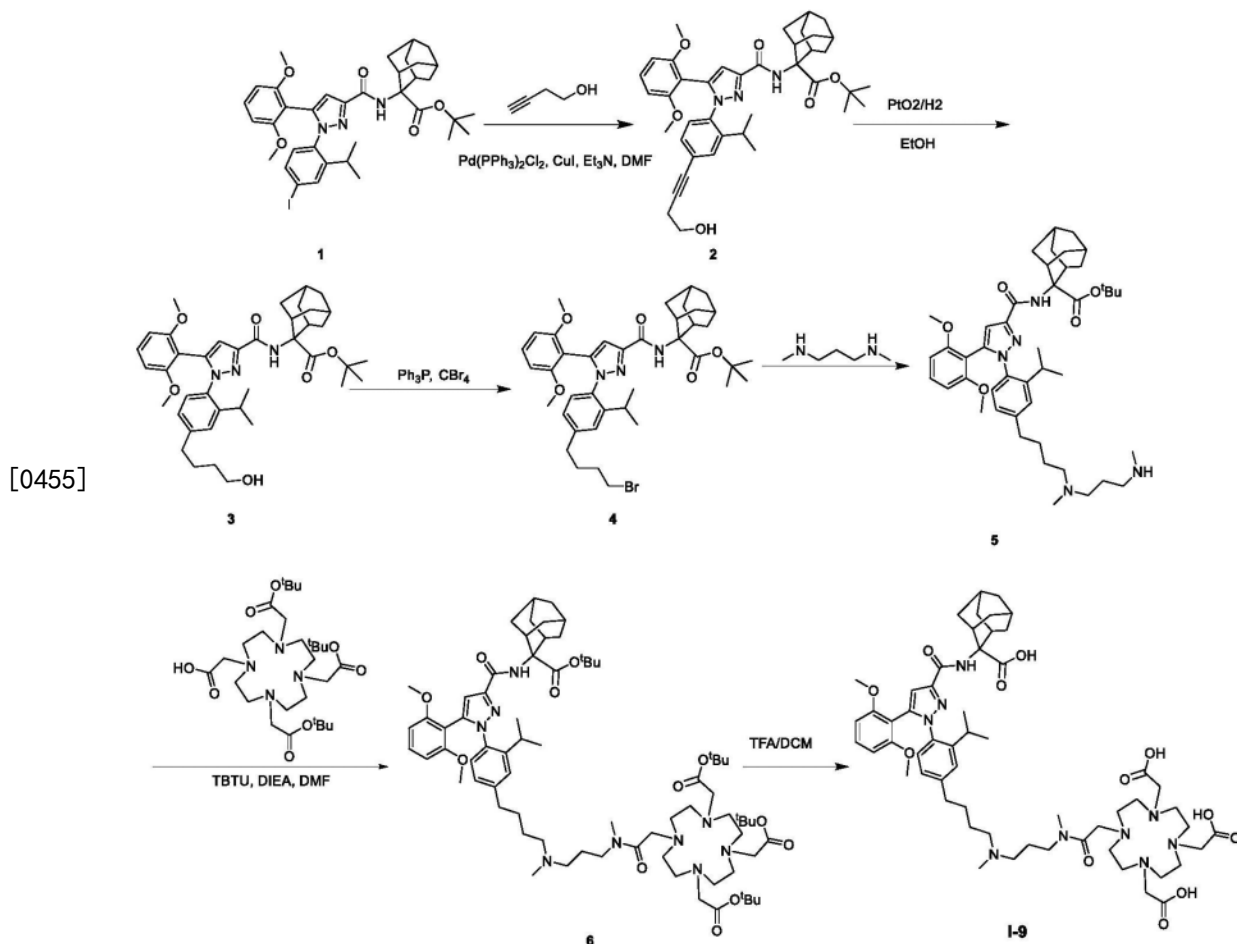


[0451] 向化合物6 (20mg, 粗制) 在ACN (1mL) 中的溶液中加入一滴浓HCl。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时, 然后通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-8 (5.5mg, 27% 产率)。计算分子量: 1103.6g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 553.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: 91.2%。

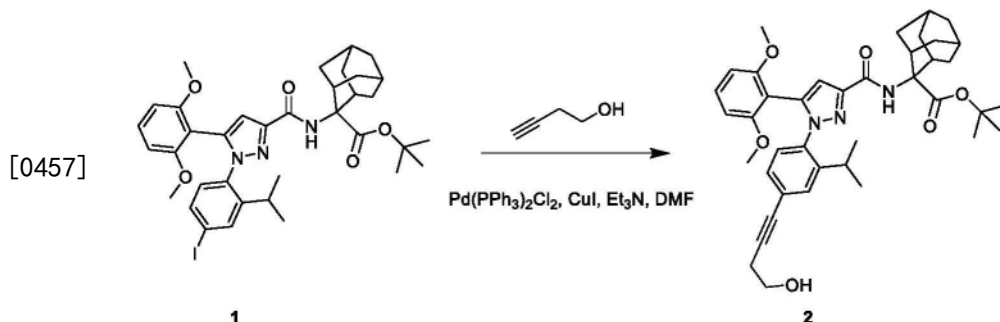
[0452] 实施例9: I-9的合成



[0454] I-9的合成路线

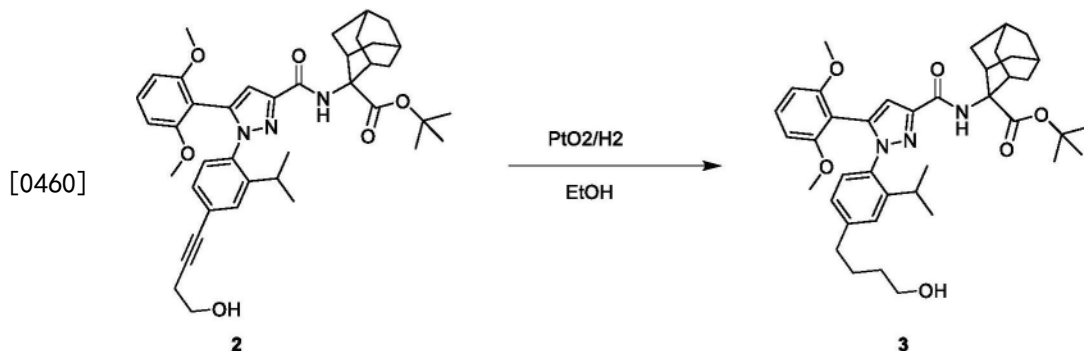


[0456] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(2)的合成



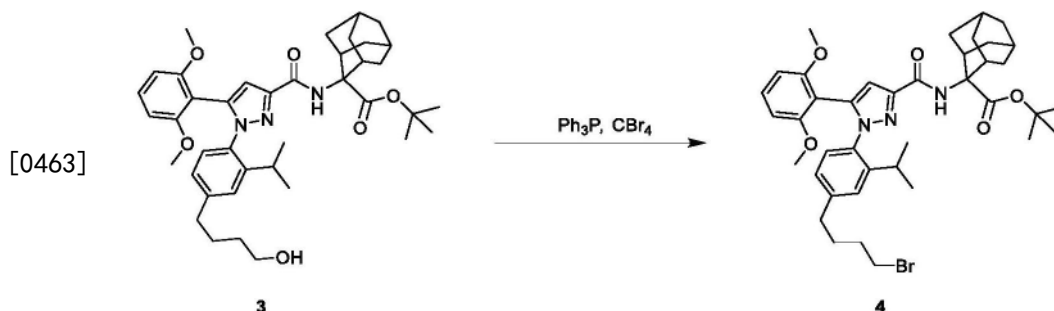
[0458] 向化合物1(500mg,0.69mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入丁-3-炔-1-醇(96.6mg,1.38mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (96.7mg,0.14mmol)、三乙胺(0.5ml)和CuI(52.4mg,0.27mmol)。将反应混合物在120℃下在 N_2 气球下搅拌3小时,然后用 H_2O (20mL)稀释并用EA(20mL x 2)萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化(PE/EA=72/28),以得到作为黄色固体的化合物2(460mg,100%产率)。计算分子量:667.4g/mol;通过LC-MS测定:(M+H)⁺:668.6。

[0459] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(4-羟基丁基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成



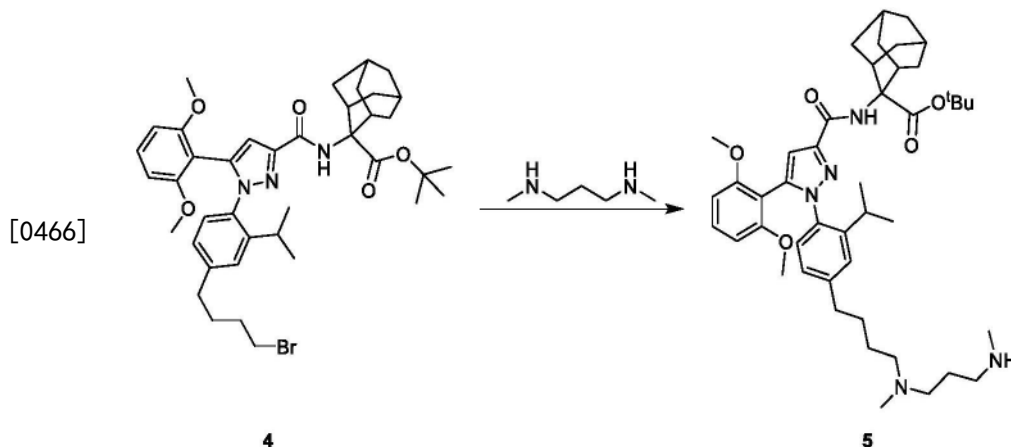
[0461] 向化合物2 (460mg, 0.69mmol) 在乙醇 (5mL) 中的溶液中加入 PtO_2 (31mg, 0.14mmol)。将反应混合物在 20°C 下在 H_2 气球下搅拌16小时,然后过滤并浓缩。粗产物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 (PE/EA=6/4),以得到作为黄色固体的化合物3 (385mg, 83%产率)。计算分子量:671.4g/mol;通过LC-MS测定: (M+H)⁺:672.4。

[0462] 2-(1-(4-(4-溴丁基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(4)的合成



[0464] 向化合物3 (400mg, 0.60mmol) 在ACN (5mL) 中的溶液中加入 Ph_3P (702mg, 2.68mmol) 和 CBr_4 (890mg, 2.68mmol)。将反应混合物在 60°C 下搅拌2小时。在真空中除去溶剂,并将残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 (PE/EA=82/18),以得到作为白色固体的化合物4 (270mg, 61%产率)。计算分子量:733.3g/mol;通过LC-MS测定: (M+H)⁺:734.3。

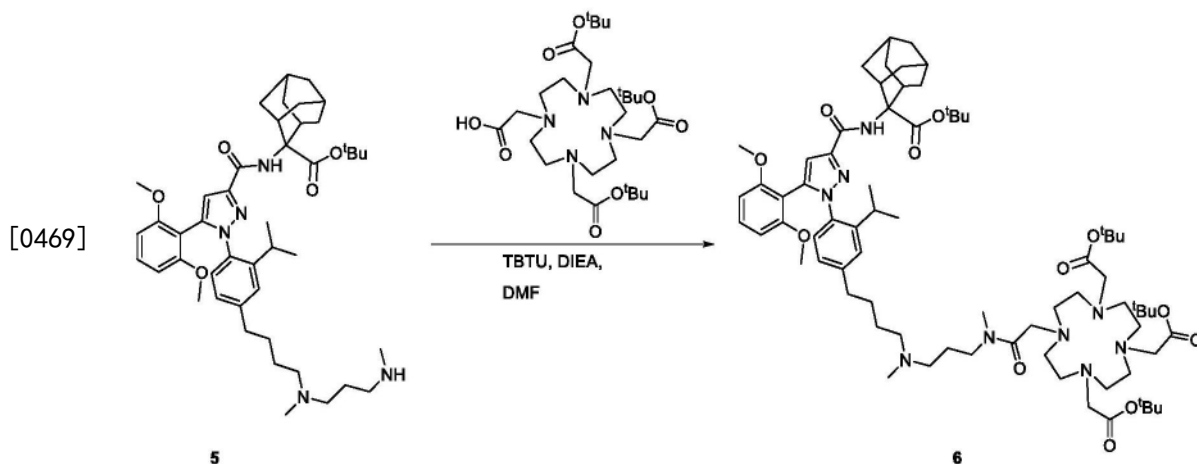
[0465] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(4-(甲基(3-(甲基氨基)丙基)氨基)丁基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(5)的合成



[0467] 向化合物4 (50mg, 0.07mmol) 在ACN (2mL) 中的溶液中加入 N^1, N^3 -二甲基丙-1,3-二胺 (20.9mg, 0.2mmol)、KI (22.6mg, 0.14mmol) 和 K_2CO_3 (18.8mg, 0.14mmol)。将反应混合物在 80°C 下在 N_2 气球下搅拌2小时。在真空中除去溶剂,并将残余物通过在反相硅胶上的快速色

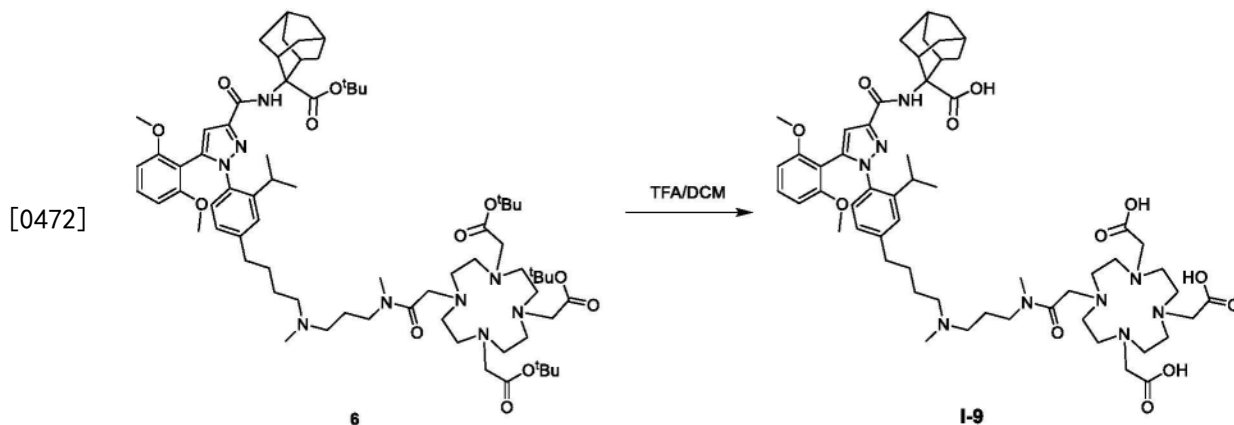
谱法纯化 (ACN/H₂O=2%~80%, 35min), 以得到作为白色固体的化合物5 (15mg, 29%产率)。计算分子量: 755.5g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 756.4。

[0468] 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-(4-(3-((2-(叔丁氧基羰基)金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)丁基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三-叔丁酯(6)的合成



[0470] 将DOTA-三(t-Bu酯)(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸)(15mg, 0.026mmol)、TBTU(8.5mg, 0.026mmol)、DIEA(3.4mg, 0.026mmol)在DMF(1ml)中的混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入化合物5(10mg, 0.013mmol)。将反应混合物在N₂气球下搅拌另外2小时, 然后用H₂O(20mL)稀释并用EA(20mL x 2)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物6(10mg, 粗制)。

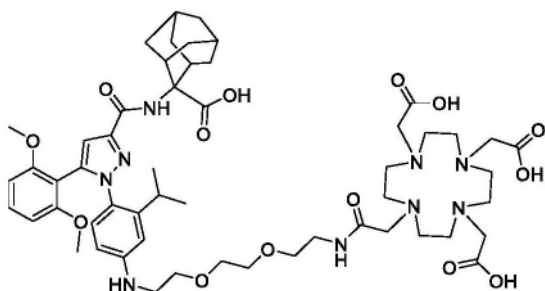
[0471] 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-(4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)丁基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-9)的合成



[0473] 向化合物6(10mg, 粗制)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的I-9(1.5mg, 18%产率)。计算分子量: 1086.3g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 544.0。通过UPLC(214nm)的纯度: 90.7%。

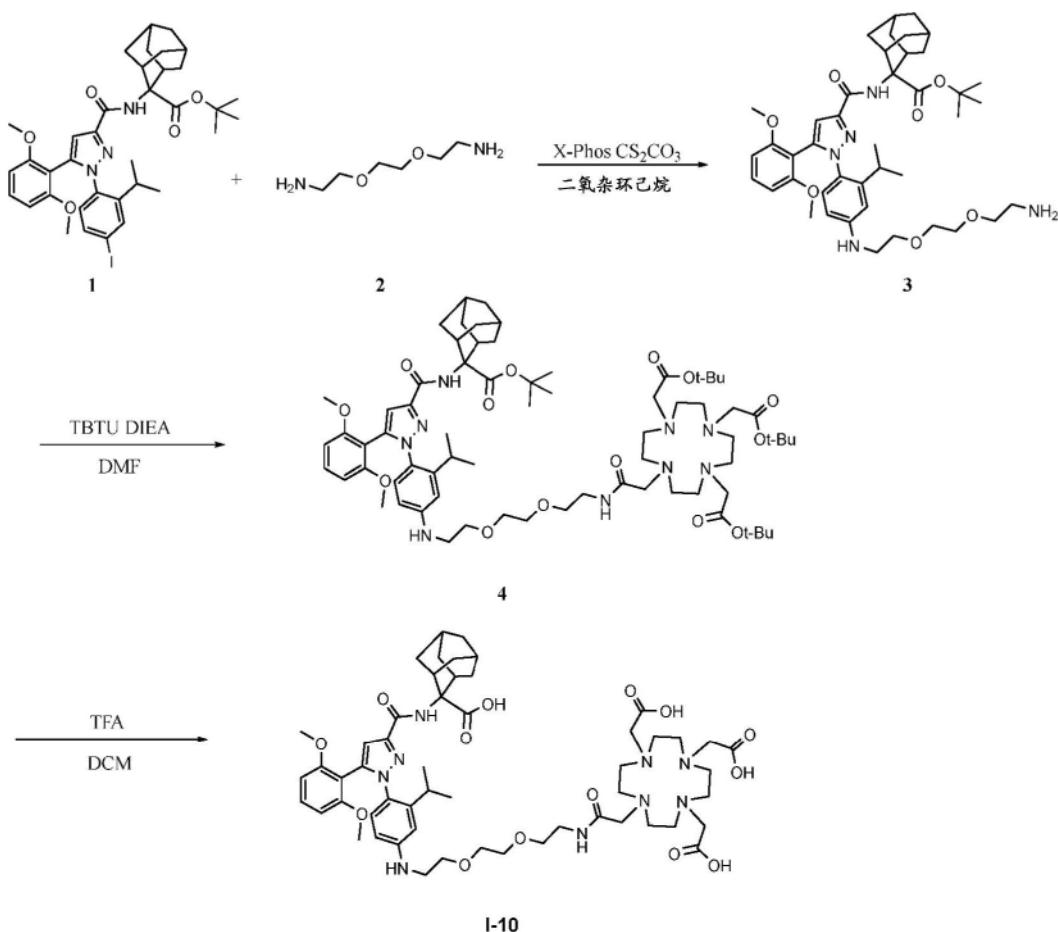
[0474] 实施例10: I-10的合成

[0475]



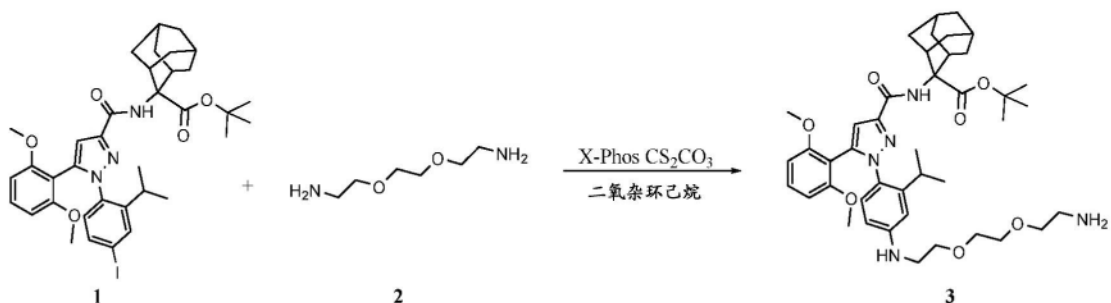
[0476] I-10的合成路线

[0477]



[0478] 2-(1-(4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成

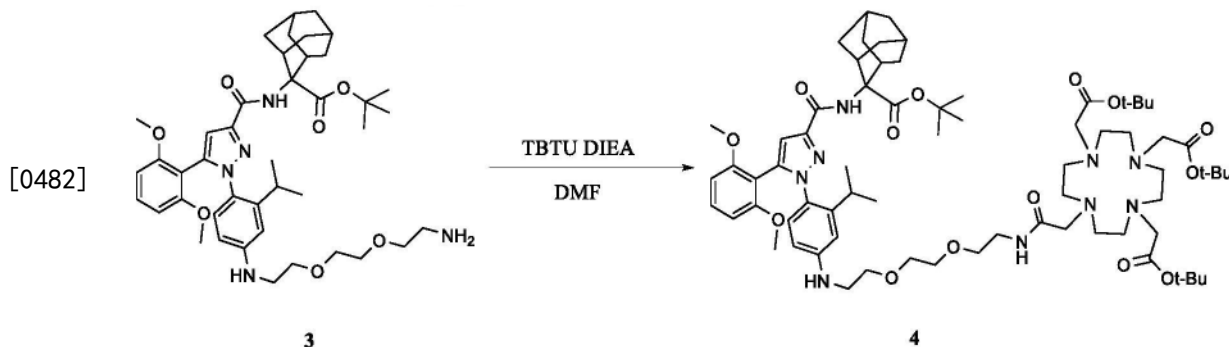
[0479]



[0480] 向化合物1(300mg,0.41mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入化合物2(304mg,2.05mmol)、 Cs_2CO_3 (401mg,1.23mmol)、x-phos(97.7mg,0.21mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (187.7mg,0.21mmol)。将反应混合物在115℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL)稀

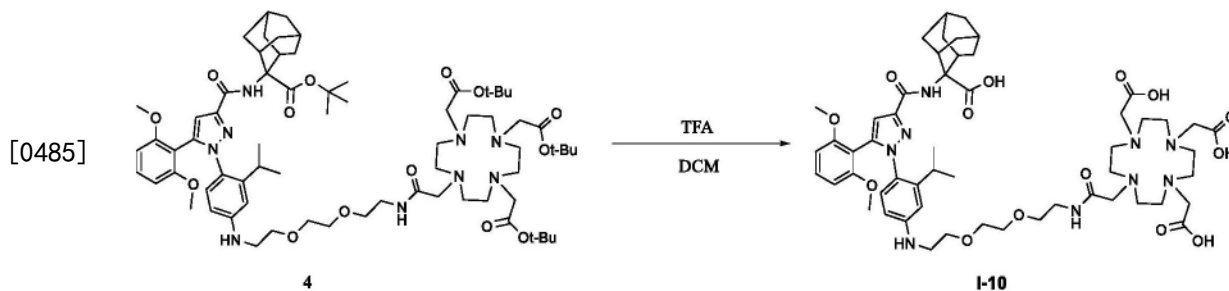
释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物3 (120mg, 38%产率)。计算分子量: 771g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 772。

[0481] 2,2',2''-(10-(2-((2-(2-(2-((4-(3-((2-(叔丁氧基羰基)金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三-叔丁酯(4)的合成



[0483] 向DOTA-三(t-Bu酯) (57.6mg, 0.1mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入TBTU (32.1mg, 0.1mmol) 和DIEA (27.09mg, 0.21mmol)。在10分钟后加入化合物3 (50mg, 0.07mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物4 (30mg, 34%产率)。计算分子量: 1300g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1301.0。

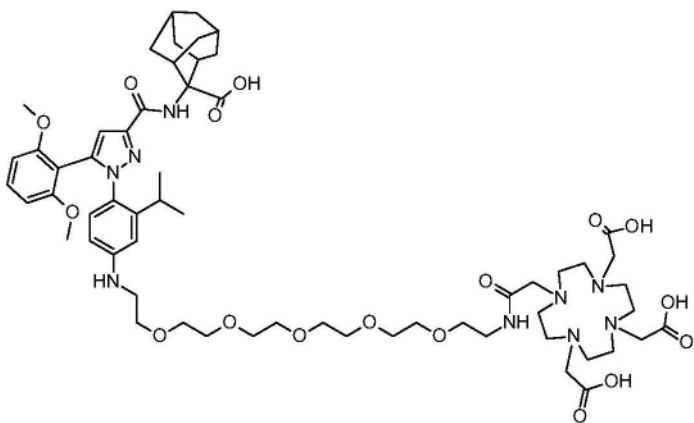
[0484] 2,2',2''-(10-(2-((2-(2-(2-((4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-10)的合成



[0486] 向化合物4 (30mg, 0.023mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入TFA (1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物I-10 (10mg, 40%产率)。计算分子量: 1076.3g/mol; 通过LC-MS测定: (M+2H)²⁺: 539.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: >99%。

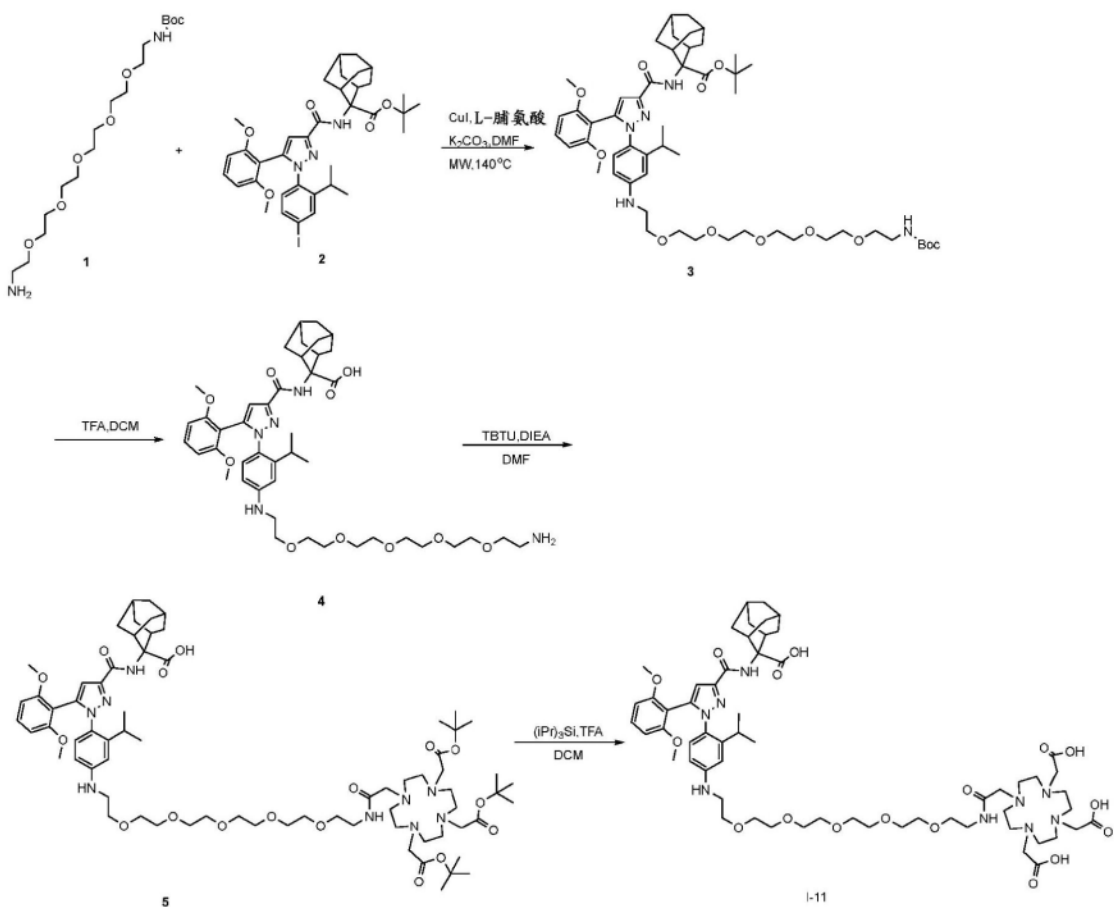
[0487] 实施例11: I-11的合成

[0488]



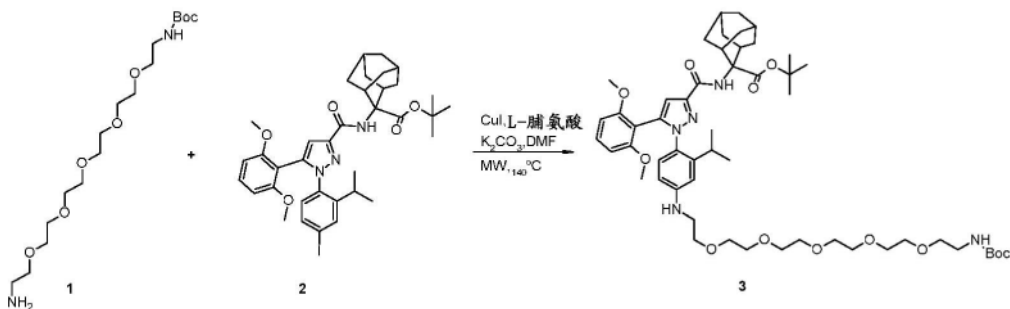
[0489] I-11的合成路线

[0490]



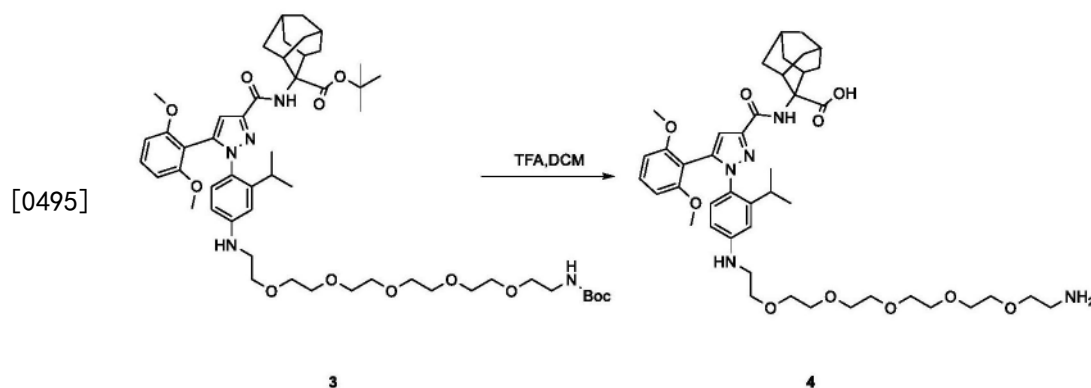
[0491] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十二烷-22-基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成

[0492]



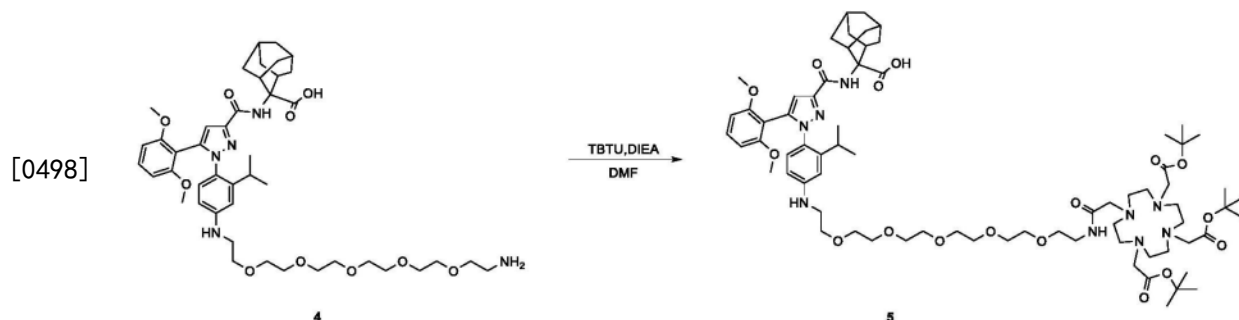
[0493] 将化合物1 (250mg, 0.658mmol)、化合物2 (434.2mg, 0.598mmol)、L-脯氨酸 (13.76mg, 0.120mmol)、CuI (22.73mg, 0.120mmol) 和 K_2CO_3 (165.07mg, 1.20mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液在Ar下在140℃ (微波) 下搅拌3小时。将混合物倒入 H_2O (30mL) 中并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 (ACN/ H_2O =5%~95%, 35min), 以得到作为白色固体的化合物3 (50.0mg, 8.6%产率)。计算分子量: 977.6g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 978.7。

[0494] 2-(1-(4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-异丙基苯基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(4)的合成



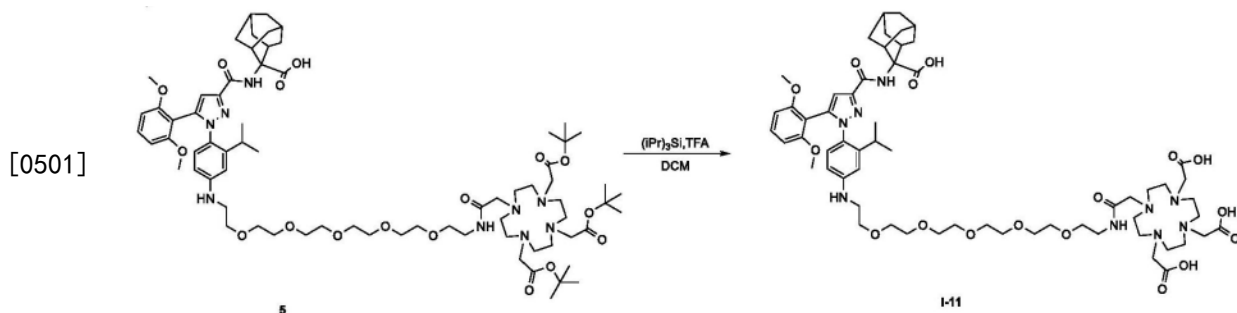
[0496] 将化合物3 (50.0mg, 粗制) 在TFA/DCM (1/3mL) 中的溶液在室温下搅拌2小时。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的化合物4 (15mg, 36%产率)。计算分子量: 821.5g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 822.1。

[0497] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-((2-氧代-1-(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)-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(5)的合成



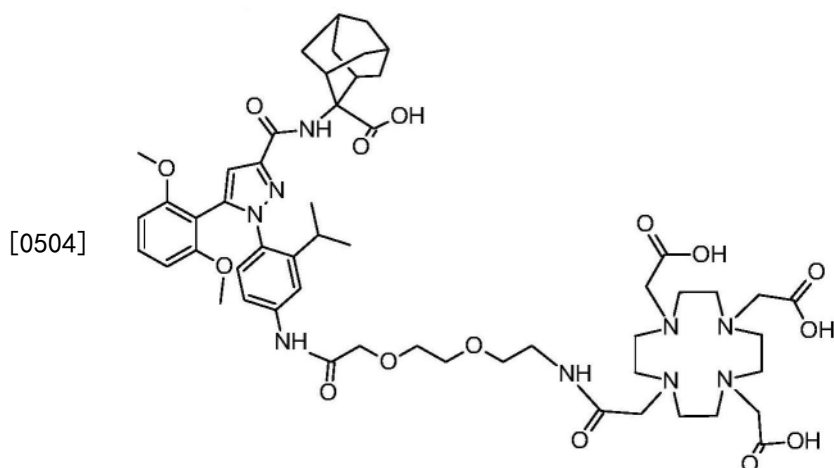
[0499] 向DOTA三(t-Bu酯)(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸) (15.7mg, 0.03mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入TBTU (8.8mg, 0.03mmol) 和DIEA (7.1mg, 0.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入化合物4 (15.0mg, 0.02mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 用 H_2O (20mL) 稀释并用EtOAc (20mL x 3) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物5 (30.8mg, 粗制)。计算分子量: 1375.8g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 1376.9。

[0500] 2,2',2''-(10-(20-((4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(I-11)的合成



[0502] 向化合物5 (30.8mg, 粗制) 在TFA/DCM (3/3mL) 中的溶液中加入 $(iPr)_3Si$ (1滴)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以在冷冻干燥后得到作为白色固体的I-11 (7.2mg, 33.1% 产率)。计算分子量: 1208.4g/mol; 通过LC-MS测定: $(M+2H)^{2+}$: 605.0。通过UPLC (214nm) 的纯度: 97.0%。

[0503] 实施例12: I-12的合成

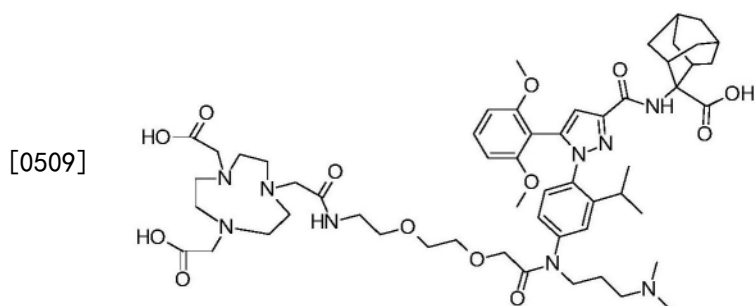


[0505] 化合物I-12根据如上所述的合成化合物I-6的类似路线制备。计算分子量 (平均): 1090.2g/mol

[0506] 通过LC-MS测定: $(M+H)^+$: 1090.4; $(M+2H)^{2+}$: 545.8;

[0507] 通过UPLC (214nm) 的纯度: >99.0%

[0508] 实施例13: I-13的合成



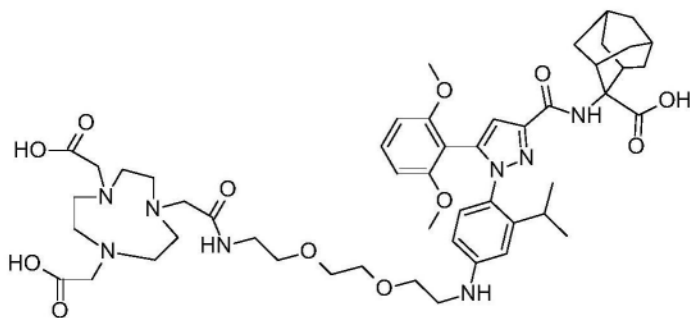
[0510] 化合物I-13根据如上所述的合成化合物I-6的类似路线制备。计算分子量 (平均): 1074.3g/mol

[0511] 通过LC-MS测定: $(M+H)^+$: 1075.4; $(M+2H)^{2+}$: 537.8

[0512] 通过UPLC (214nm) 的纯度: 90%

[0513] 实施例14: I-14的合成

[0514]



[0515] 化合物I-14根据如上所述的合成化合物I-10的类似路线制备。计算分子量(平均):975.1g/mol

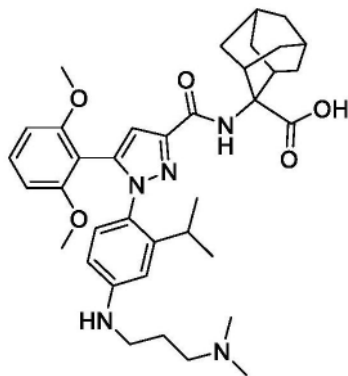
[0516] 通过LC-MS测定:(M+H)⁺:976.4; (M+2H)²⁺:488.4

[0517] 通过UPLC(214nm)的纯度:95.6%

[0518] 本申请的式II的示例性化合物的合成

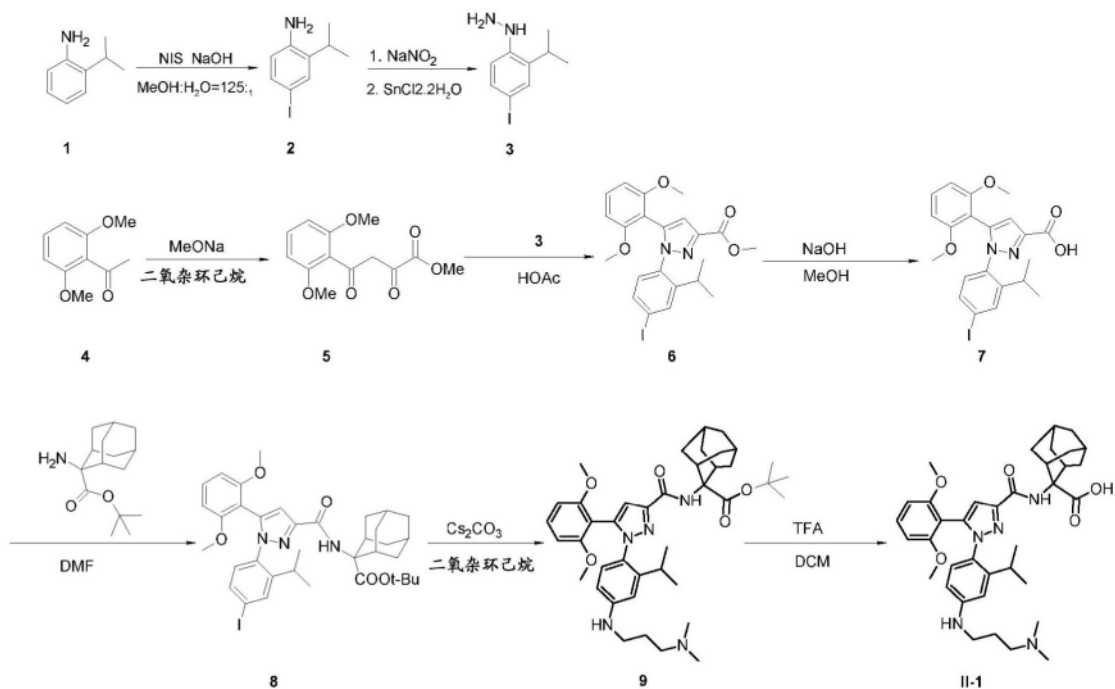
[0519] 实施例15:II-1

[0520]

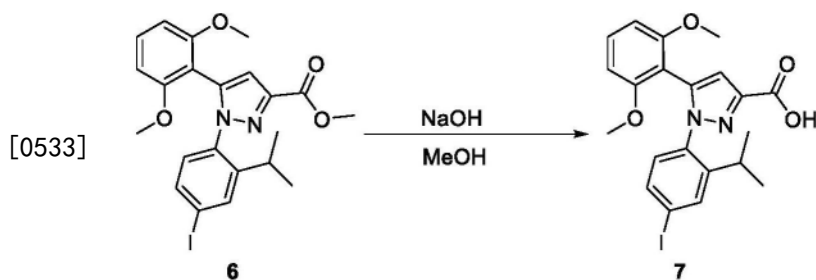


[0521] II-1的合成路线

[0522]

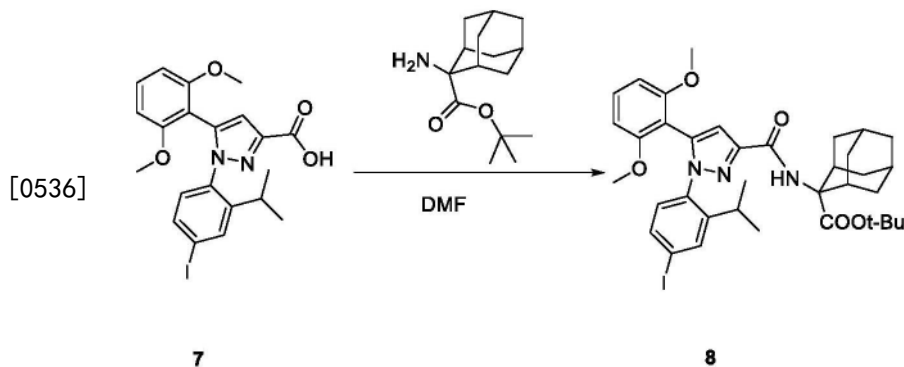


[0523] 4-碘-2-异丙基苯胺(2)的合成



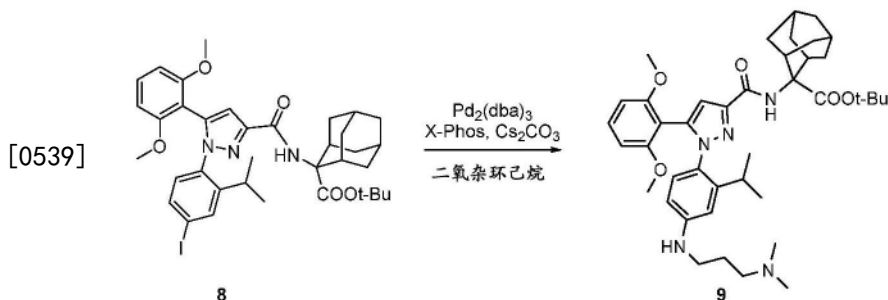
[0534] 在室温下向化合物6 (560mg, 1.11mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中加入NaOH (88.5mg, 2.22mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 残余物通过在反相硅胶上使用ACN和H₂O作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物7 (500mg, 92%产率)。计算分子量: 492g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 493。

[0535] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-碘-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯 (8) 的合成



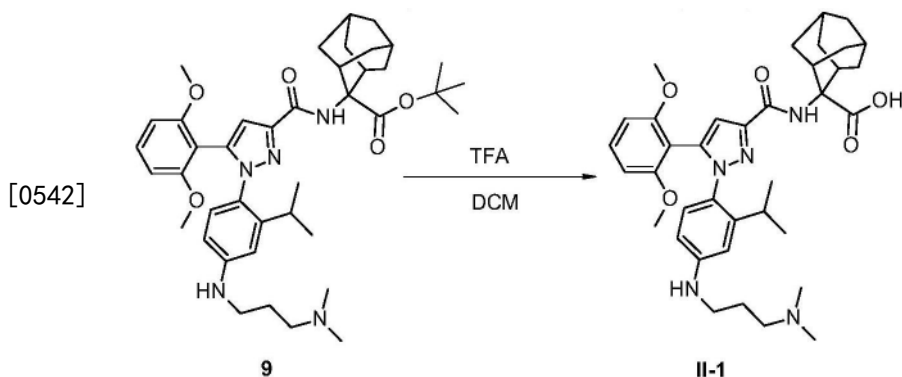
[0537] 在冰水浴中向化合物7 (400mg, 0.81mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中加入DIEA (313.5mg, 2.43mmol) 和PyBOP (632.3mmol, 1.22mmol)。将混合物搅拌10分钟, 然后加入2-氨基金刚烷-2-羧酸叔丁酯 (244.2mg, 0.97mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。残余物用H₂O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和H₂O作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物8 (240mg, 41%产率)。计算分子量: 725g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 726。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.70 (d, J=2.0, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4, 1H), 7.28 (d, J=3.2, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.50 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0538] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯 (9) 的合成



[0540] 向化合物8 (50mg, 0.07mmol) 在二氧杂环己烷 (15mL) 中的溶液中加入N,N-二甲基-1,3-丙二胺 (8.4mg, 0.08mmol)、 Cs_2CO_3 (68.5mg, 0.21mmol)、x-phos (16.7mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.6mg, 0.04mmol)。将反应混合物在115℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的化合物9 (30mg, 62%产率)。计算分子量: 700.0g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 701.0。

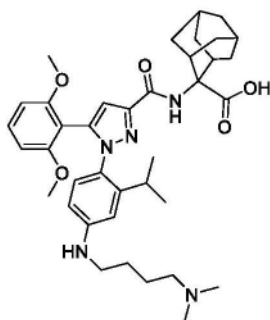
[0541] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸 (II-1) 的合成



[0543] 向化合物9 (30g, 0.042mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入TFA (5mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的II-1 (10mg, 36%产率)。计算分子量: 643.8g/mol。通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 644.4。通过UPLC (214nm) 的纯度: 97.2%。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.39 (brs, 1H), 9.34 (brs, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 (t, J=7.0Hz, 3H), 6.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 5.86 (brs, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.11 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.04 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.95 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 10H), 1.01 (s, 6H)。

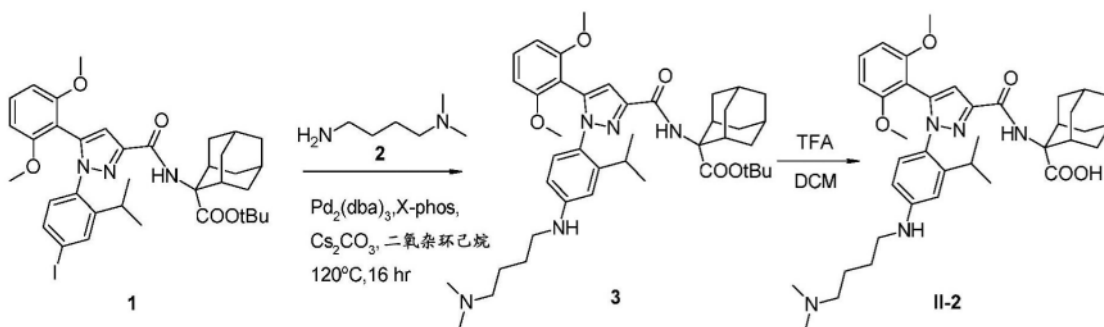
[0544] 实施例16: II-2

[0545]



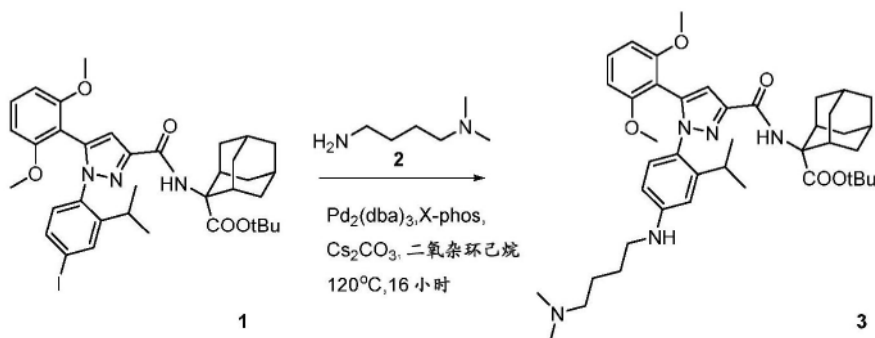
[0546] II-2的合成路线

[0547]



[0548] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((4-(二甲基氨基)丁基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成

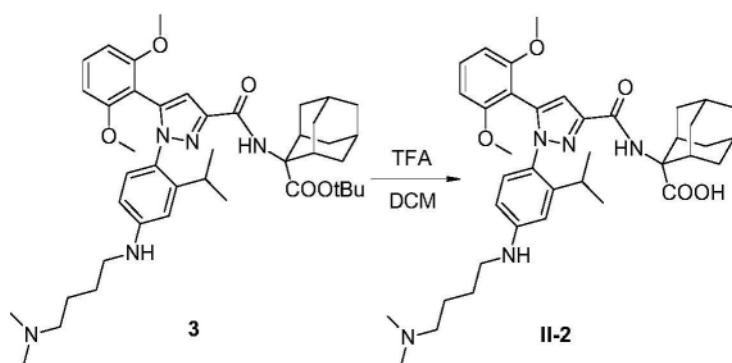
[0549]



[0550] 向化合物1 (90mg, 0.12mmol) 在二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液中加入化合物2 (17.3mg, 0.15mmol)、 Cs_2CO_3 (121.2mg, 0.37mmol)、x-phos (5.7mg, 0.01mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0mg, 0.01mmol)。将反应混合物在120℃下在 N_2 气球下搅拌过夜。该反应溶液用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 (ACN/ H_2O =5%~95%, 35min), 以得到作为橙色油的化合物3 (35mg, 41%产率)。计算分子量: 713.5g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 714.5。

[0551] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((4-(二甲基氨基)丁基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸(II-2)的合成

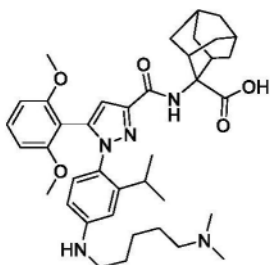
[0552]



[0553] 向化合物2 (35mg, 0.05mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (2mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为白色固体的化合物II-2 (8.2mg, 31%产率)。计算分子量: 657.4g/mol; 通过LC-MS测定: (M+H)⁺: 658.4。通过UPLC (214nm) 的纯度: 98.6%。

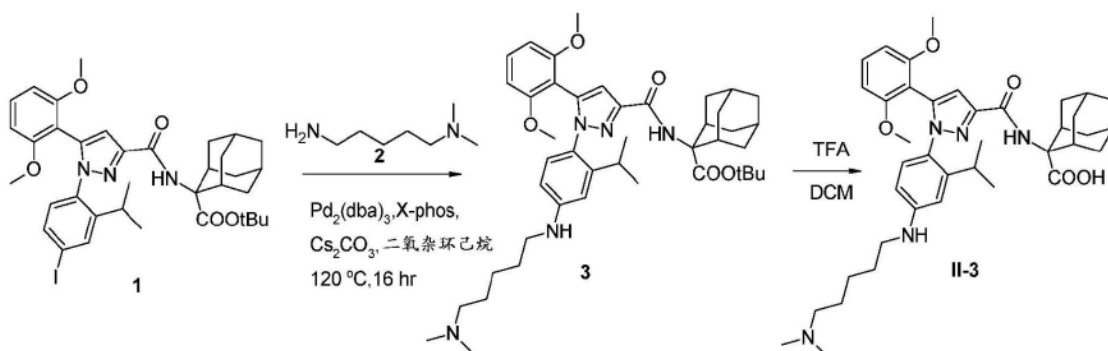
[0554] 实施例17: II-3

[0555]



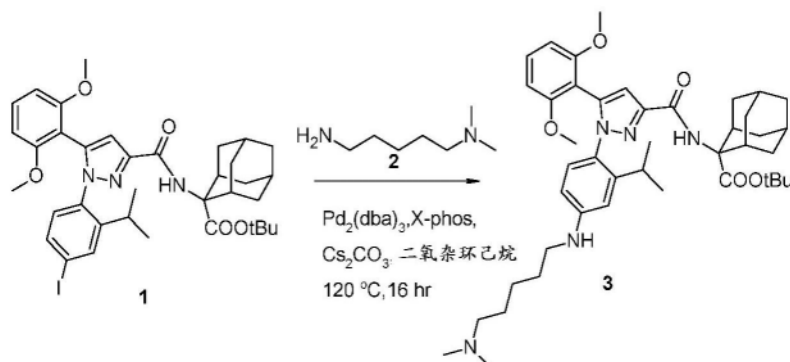
[0556] II-3的合成路线

[0557]



[0558] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((5-(二甲基氨基)戊基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸叔丁酯(3)的合成

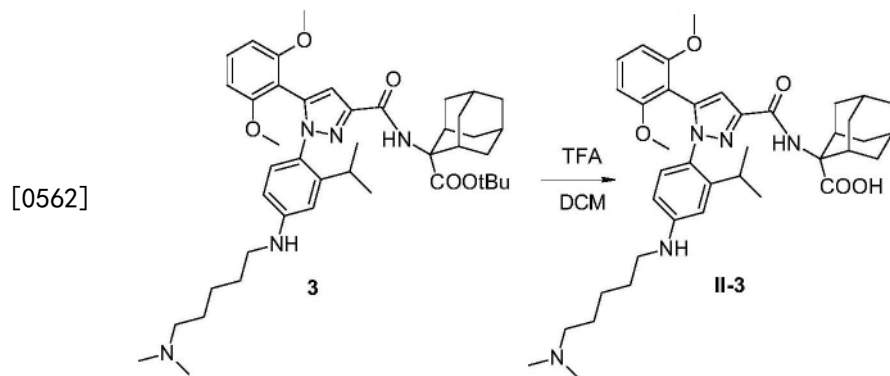
[0559]



[0560] 向化合物1 (90mg, 0.12mmol) 在二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液中加入化合物2

(19.4mg, 0.15mmol)、 Cs_2CO_3 (121.2mg, 0.37mmol)、x-phos (5.7mg, 0.01mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0mg, 0.01mmol)。将反应混合物在 120°C 下在 N_2 气球下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用 EA (20mL x 2) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上的快速色谱法纯化 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=5\% \sim 95\%$, 35min), 以得到作为橙色油的化合物 3 (30mg, 34% 产率)。计算分子量: 727.5g/mol; 通过 LC-MS 测定: $(\text{M}+\text{H})^+$: 728.5。

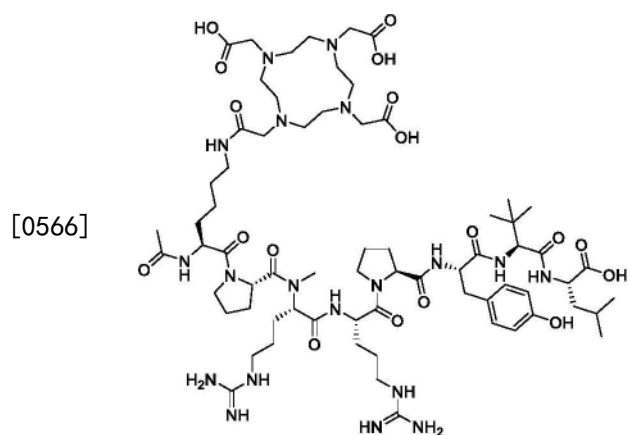
[0561] 2-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((5-(二甲基氨基)戊基)氨基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)金刚烷-2-羧酸 (II-3) 的合成



[0563] 向化合物 3 (30.0mg, 0.05mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中加入 TFA (2mL)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。该反应溶液通过旋转蒸发仪浓缩, 并将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到作为白色固体的化合物 II-3 (8.2mg, 30% 产率)。计算分子量: 671.4g/mol; 通过 LC-MS 测定: $(\text{M}+\text{H})^+$: 672.3。通过 UPLC (214nm) 的纯度: >99.0%。

[0564] 本申请的对比化合物的合成

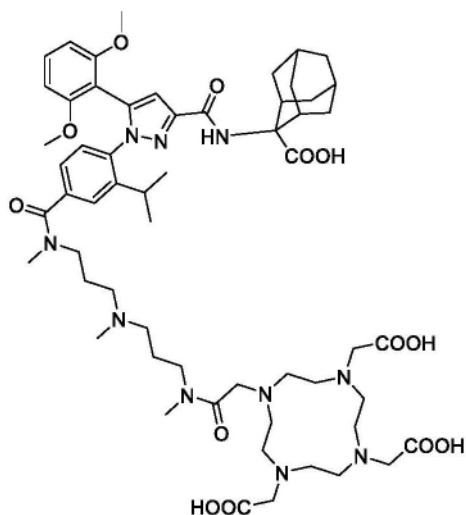
[0565] 实施例 18: 对比物 (Comparator) 1 (C-1, DOTA-NT-20.3)



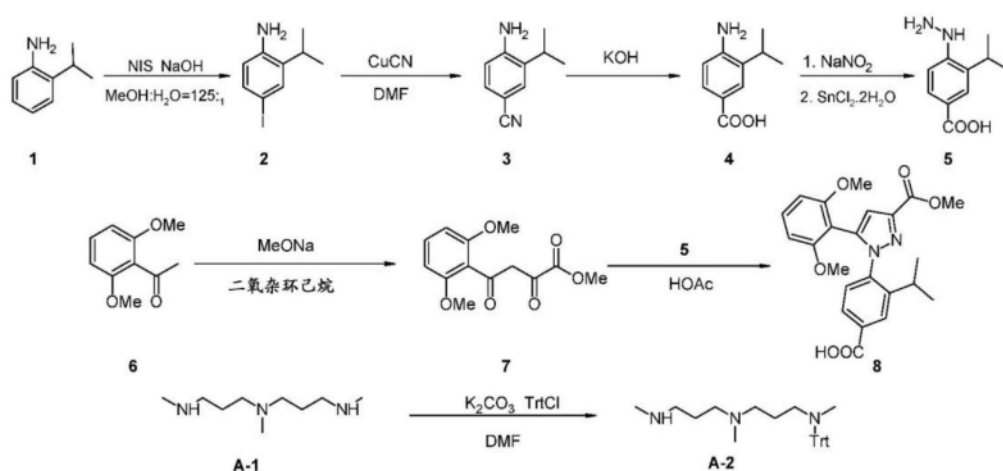
[0567] C-1 通过根据标准固相肽合成制备。计算分子量: 1484.8g/mol。通过 LC-MS 测定: $(\text{M}+2\text{H})^{2+}$: 743.4; $(\text{M}+3\text{H})^{3+}$: 495.8。通过 UPLC (214nm) 的纯度: >99%。

[0568] 实施例 19: 对比物 2 (C-2, 3BP-227)

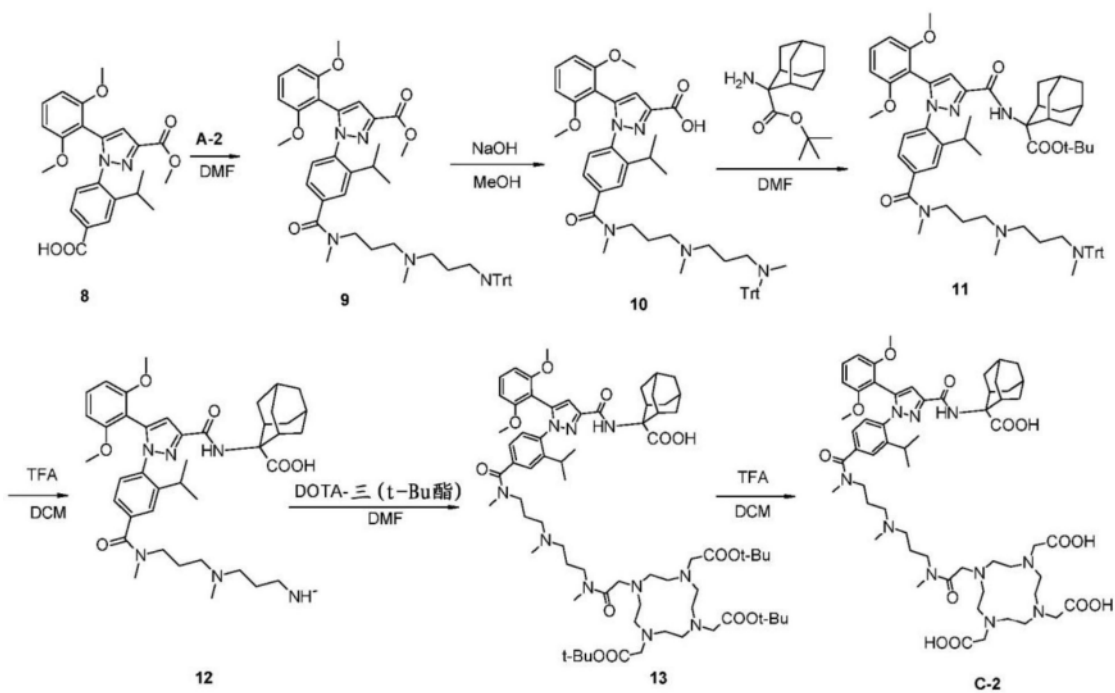
[0569]



[0570] C-2的合成路线



[0571]



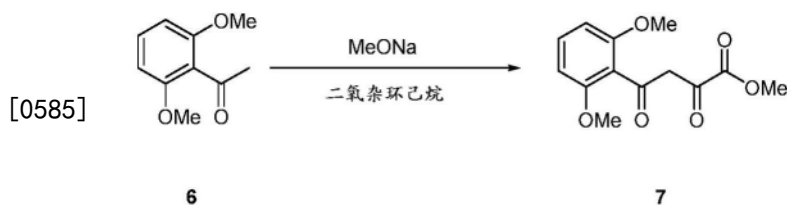
[0572] 4-碘-2-异丙基苯胺(2)的合成





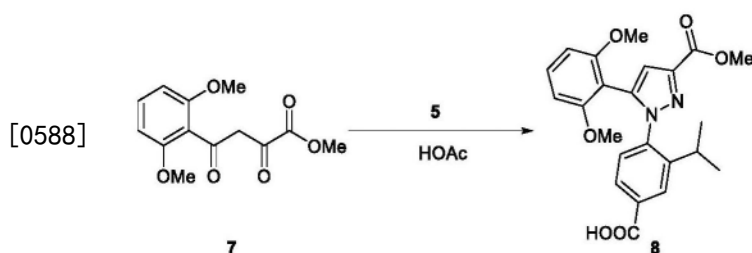
[0583] 在0℃下向化合物4(1.0g, 5.58mmol)在6N HCl(1mL)中的溶液中加入在1mL H₂O中的NaNO₂(0.77g, 11.17mmol)2分钟。在1小时后,在0℃下加入在2mL 6N HCl中的SnCl₂·H₂O(2.52g, 11.17mmol)2分钟。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物过滤,用Et₂O(10mL)洗涤并浓缩成作为黄色固体的化合物5(0.7g, 70%产率)。计算分子量(平均):194g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:195。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:10.53(s, 2H), 7.77(d, J=1.6Hz, 1H), 7.42-7.16(m, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz, 1H), 3.23-3.14(m, 1H), 1.23-1.16(m, 6H)。MS计算值:194;MS实测值:195([M+H]⁺)。

[0584] 4-(2,6-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代丁酸甲酯(7)的合成



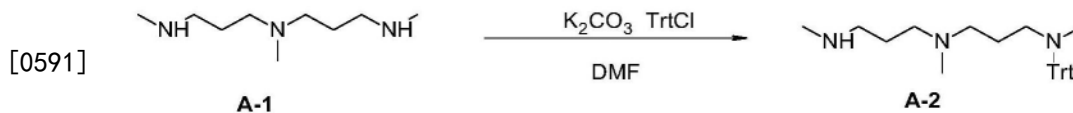
[0586] 在室温下向化合物6(10g, 55.5mmol)在二氧杂环己烷(50mL)中的溶液中加入草酸二甲酯(8.19g, 69.4mmol)和MeONa(5.4mol/mL, 11.3mL, 61.05mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用3N HCl调节至pH=5,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油/乙酸乙酯=5/1),以得到作为黄色固体的化合物7(14g, 95%产率)。计算分子量(平均):266g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:267。

[0587] 4-(5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基苯甲酸(8)的合成



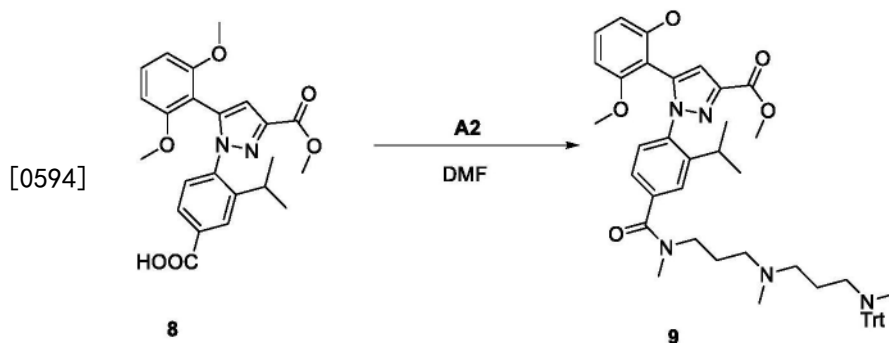
[0589] 在室温下向化合物7(8.0g, 30mmol)在乙酸(50mL)中的溶液中加入化合物5(12.44g, 45mmol),然后将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用Na₂CO₃溶液调节至pH>7并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE/EA=3/1),以得到作为黄色固体的化合物8(8.0g, 53%产率)。计算分子量:424.2g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:425.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:13.14(brs, 1H), 7.85(d, J=1.6Hz, 1H), 7.77-7.75(m, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.60(d, J=8.8Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.61(s, 6H), 2.67-2.59(m, 1H), 0.95(d, J=6.0Hz, 6H)。

[0590] N^1, N^3 -二甲基- N^1 -(3-(甲基氨基)丙基)- N^3 -三苯甲基丙-1,3-二胺(A-2)的合成



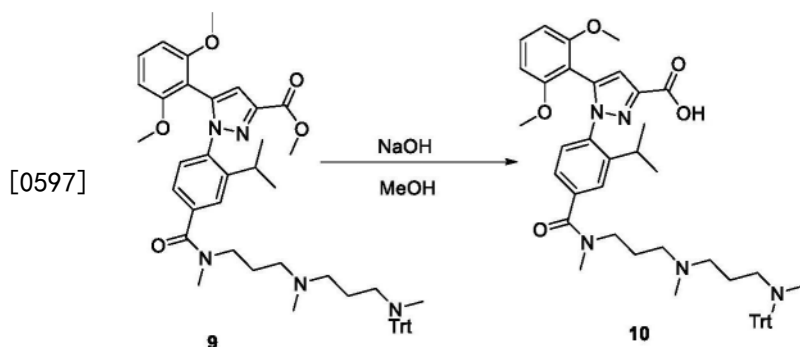
[0592] 在冰水浴中向N-甲基-N,N-双[3-(甲基氨基)丙基]胺A-1(2.0g,13.8mmol)在DMF(25mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (7.6g,55.2mmol)和TrtCl(3.8g,13.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL)稀释并用EA(50mL x 3)萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油的化合物A-2(2.2g,粗制)。计算分子量:415g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:416。

[0593] 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(3-(甲基(3-(甲基(三苯甲基)氨基)丙基)氨基)丙基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(9)的合成

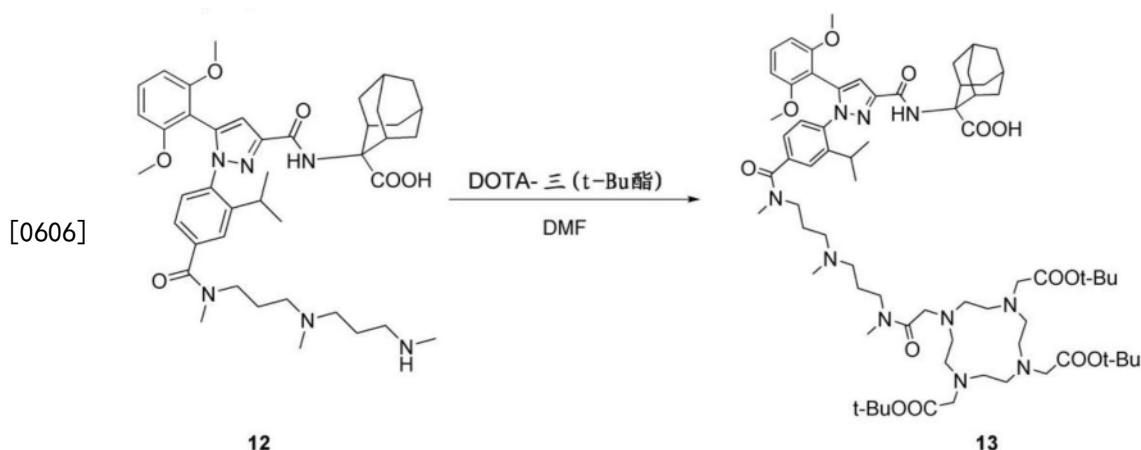


[0595] 向化合物8(1.5g,3.54mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入HATU(2.02g,5.31mmol)和DIEA(1.37g,10.62mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入化合物A-2(1.76g,4.24mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物用 H_2O (20mL)稀释并用EA(20mL x2)萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化,以得到作为黄色固体的化合物9(2.07g,71%产率)。计算分子量:821g/mol。通过LC-MS测定:(M+H-Trt)⁺:580。

[0596] 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基(3-(甲基(3-(甲基(三苯甲基)氨基)丙基)氨基)丙基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(10)的合成

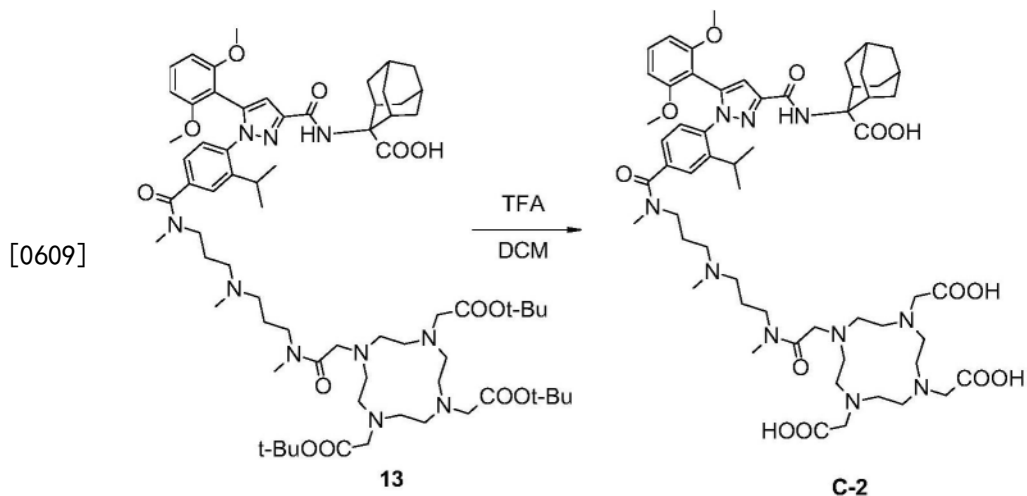


[0598] 在室温下向化合物9(2.07g,2.52mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入NaOH(201.6mg,5.04mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和 H_2O 作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化,以得到作为黄色固体的化合物10(1.8g,90%产率)。计算分子量:807g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:808。



[0607] 向DOTA-三(t-Bu)酯(347mg, 0.61mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入TBTU(260mg, 0.81mmol)和DIEA(156.7mg, 1.22mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入化合物12(300mg, 0.41mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用H₂O(20mL)稀释并用EA(20mL x 2)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过在反相硅胶上使用ACN和H₂O作为流动相在经35分钟从5%至95%的%ACN梯度下的快速色谱法纯化,以得到作为黄色固体的化合物13(150mg, 29%产率)。计算分子量:1297.7g/mol。通过LC-MS测定:(M+H)⁺:1298.7。

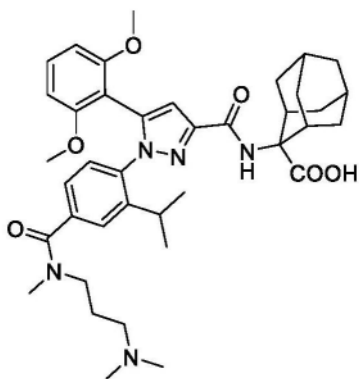
[0608] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-羧基金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-异丙基-N-甲基苯甲酰胺基)丙基)(甲基)氨基)丙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(C-2)的合成



[0610] 向化合物13(150mg, 0.12mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为白色固体的化合物C-2(33.3mg, 26%产率)。计算分子量:1129.4g/mol。通过LC-MS测定:(M+2H)²⁺:565.4。通过UPLC(214nm)的纯度:94.4%

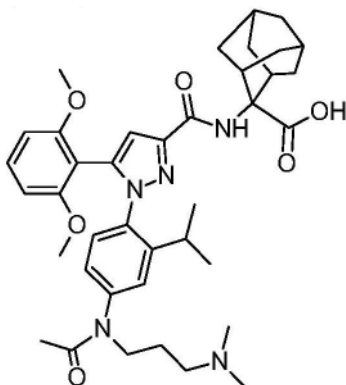
[0611] 实施例20:对比物3(C-3, SR142948, 购自Tocris, Bristol, United Kingdom)

[0612]

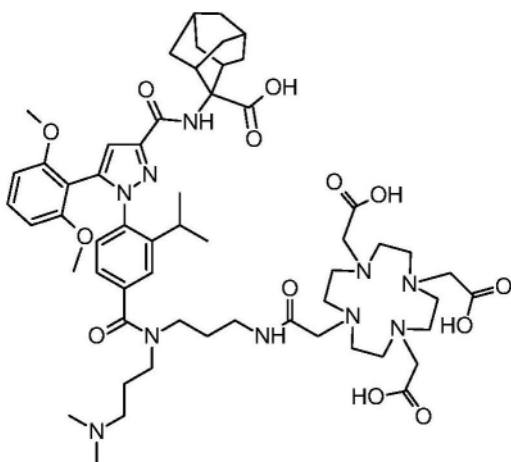


[0613] 实施例21:对比物4(C-4)(参考:W09632382 A1 1996-10-17)

[0614]

[0615] 实施例22:对比物5(C-5)(参考:<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.1c00523>)

[0616]



[0617] 计算分子量(平均):1115.3g/mol

[0618] 通过LC-MS测定:(M+H)⁺:1116.3;(M+2H)²⁺:558.4;

[0619] 通过UPLC(214nm)的纯度:95.6%

[0620] B:生物学数据

[0621] 实施例23本申请的示例性放射性核素标记化合物的稳定性研究

[0622] 用¹⁷⁷Lu标记本申请的示例性化合物,以评估该化合物在放射性核素标记后的稳定性。简言之,将4μL示例性化合物的DMSO储备溶液(2000μM)和2mCi ¹⁷⁷Lu(ITM Isotope Technologies Munich)在0.5M NaOAc缓冲液(20-50μL,pH=4.5)中混合在一起,然后在95℃下温育15分钟。然后对标记复合物进行放射性TLC分析(聚酰胺膜,使用甲醇和1M乙酸铵

作为流动相,v/v:4:1,通过Mini Scan检测)和放射性HPLC分析(柱:Shim-pack GIST 5 μ m 4.6*150mm;缓冲液A:0.2%甲酸H2O;缓冲液B:0.1%甲酸乙腈;流量:1mL/min;梯度:0-5min:10% B至95% B;然后5-8min:95% B)。

[0623] 在放射性核素标记后,用PBS(pH 7.4)或含3mg/mL抗坏血酸的PBS(pH 7.4)将复合物稀释至 $\sim 1.5\text{mCi}/0.30\text{mL}$ 。然后将稀释的样品在室温下温育,然后分别在温育0、4、24、48、72、120小时通过放射性HPLC进行稳定性分析。图1图解代表性复合物 ^{177}Lu -I-7的稳定性分析。如图1中所示,在温育120小时后,标记复合物的结构保持稳定,并且未检测到显著降解。

[0624] 实施例24本申请的示例性化合物的结合亲和力

[0625] 通过使用 ^{177}Lu 标记的C-1作为参比放射性配体的放射性配体竞争性结合测定法测定受试化合物的结合亲和力。

[0626] 简言之,将100 μL 表达人NTSR-1的HT-29细胞以 $1 \sim 2 \times 10^6$ 个细胞/mL的密度与结合缓冲液(补充有0.25%牛血清白蛋白的RPMI-1640培养基)在96孔过滤板(Millipore)的每个孔中混合。然后每个孔中的细胞用 ^{177}Lu -C-1(0.55 $\mu\text{Ci}/\text{孔}$)和受试化合物在37 $^{\circ}\text{C}$ 下温育1小时($n=3$)。在温育后,通过使用Multiscreen真空歧管(Millipore)过滤除去每个孔中的未结合 ^{177}Lu -C-1和受试化合物,并将细胞用结合缓冲液进一步冲洗5次。然后收集来自每个孔的细胞,并通过 γ 计数器(2480WIZARD2,PerkinElmer)单独测量每个孔中的细胞的放射性。通过使用GraphPad Prism 8.0.1用非线性回归拟合数据来计算受试化合物的最佳拟合 IC_{50} 值(当细胞上的结合 ^{177}Lu -C-1的50%被置换时的抑制浓度)。

[0627] 表1和图2显示在单一放射性配体竞争性结合测定中来自代表性受试化合物的结果。如表1和图2中所示,与对比化合物C-1或C-3相比,化合物I-1、I-2和II-2表现出更高的结合亲和力。

[0628] 表1.来自单一放射性配体竞争性结合测定的代表性化合物的 IC_{50}

	非线性拟合	LogIC_{50}			IC_{50} (nM)		
	汇总表	平均	+误差	-误差	平均	+误差	-误差
[0629]	C-1	-7.394	0.183	0.182	4.035E-08	2.110E-08	1.379E-08
	C-3	-8.688	0.204	0.197	2.049E-09	1.230E-09	7.485E-10
	I-1	-9.333	0.145	0.144	4.646E-10	1.845E-10	1.314E-10
	I-2	-9.253	0.169	0.164	5.591E-10	2.668E-10	1.756E-10
	II-2	-9.802	0.193	0.181	1.578E-10	8.837E-11	5.388E-11

[0630] 表2进一步显示来自多个实验的在放射性配体竞争性结合测定中的受试化合物的平均 IC_{50} ,以及与C-1相比的相对结合亲和力(通过C-1的平均 IC_{50} /受试化合物的平均 IC_{50} 计算)。

[0631] 表2.受试化合物的平均 IC_{50} 和相对结合亲和力

	化合物	平均 IC ₅₀	相对结合亲和力
[0632]	C-1 (体外结合测定 ref)	3.22E-08	1.00
	C-2 (3BP-227)	4.46E-09	7.2
	C-3 (SR142948)	2.35E-09	13.7
	C-4	3.90E-10	22.0
	I-1	3.9E-10	82.6
	I-2	4.21E-10	76.5
	I-3	6.20E-11	519.8
	I-4	5.99E-11	538.2
	I-5	2.20E-10	146.4
	I-6	1.05E-08	3.1
	I-7	2.06E-10	156.7
	I-8	4.51E-10	71.4
	I-9	1.32E-10	243.5
	I-10	1.14E-09	28.3
	I-11	3.23E-10	99.8
	I-12	2.89E-09	11.2
[0633]	I-13	2.20E-09	14.6
	I-14	2.96E-09	10.9
	II-1	2.98E-10	107.6
	II-2	1.10E-10	293.0
	II-3	6.02E-11	535.2

[0634] 基于放射性配体竞争性结合测定,可以看出本申请的化合物都对NTSR-1具有高度活性,IC₅₀值在大约0.01nM至大约1nM的范围内,表明连接分子的芳族基序和螯合剂的接头的结构可能对结合亲和力具有出乎意料的影响。

[0635] 还通过FLIPR测定法评估代表性化合物的结合亲和力。神经降压素受体1属于G蛋白偶联受体 (GPCR) 家族。NTSR-1被其配体神经降压素激活可以诱导细胞内钙动员。在FLIPR测定中,将受试化合物和神经降压素与表达NTSR-1的细胞一起温育,以测量受试化合物对细胞内钙动员的抑制,从而评估其结合亲和力。

[0636] 简言之,将稳定表达人NTSR-1的HEK293细胞铺板在384孔板中。将20u1浓度为10x10⁵/ml的细胞悬液接种在每个孔中,并在37℃5%CO₂下温育过夜。然后将每个孔中的细胞与20u1丙磺舒测定缓冲液、20u1 8uM Fluo-4 Direct™上样缓冲液、6×EC80的神经降压素和10μl稀释的受试化合物混合,并在37℃5% CO₂下温育50分钟,然后在室温下温育10分钟。然后对板进行FLIPR分析。

[0637] 表3显示受试化合物在FLIPR测定中的平均IC₅₀。从表3中可以看出,与对比化合物

C-2相比,本申请的化合物I-5、I-6和I-7都表现出更低的 IC_{50} ,进一步表明它们比C2更优异的结合亲和力。

[0638] 表3受试化合物在FLIPR测定中的平均 IC_{50}

化合物	IC_{50} (nM)
C-2	45.42
I-5	26.95
I-6	16.24
I-7	11.70

[0640] 实施例25本申请的放射性核素标记复合物的生物分布

[0641] 利用BALB/c裸小鼠(Charles River,Beijing)建立用于生物分布研究的异种移植模型。所有动物管理和实验程序都根据中国辐射防护研究院的伦理委员会(ethics committee of China Institute of Radiation Protection)批准的动物方案进行。

[0642] 简言之,每只小鼠通过后肋腹处皮下注射而接种大约 4×10^6 个表达人NTSR-1的ASPC-1细胞(人胰腺癌细胞系)或HT-29细胞(人结直肠腺癌细胞系)。在接种后,使异种移植的肿瘤生长~2-4周,直至肿瘤重量达到大约0.05至0.50g(平均0.20g)。

[0643] 通过尾静脉注射以~30-50 μ Ci(100 μ L在0.9%NaCl中,~1.11-1.85MBq,比活度30-250 μ Ci/nmol)的剂量向每只动物施用放射性核素标记的受试化合物以进行生物分布研究。

[0644] 在给药后的不同时间点,对用每种化合物处理的小鼠实施安乐死。将每组动物的组织和器官收集、切离、称重并在PerkinElmer 2480WIZARD2 γ 计数器中分析,并计算每个器官或组织的注射剂量百分比(% ID)和% ID/g。

[0645] 下表4-12显示在1、4、24和72小时受试复合物在APSC-1荷瘤小鼠中的生物分布,包括 ^{177}Lu -C-2、 ^{177}Lu -C-5、 ^{177}Lu -I-1、 ^{177}Lu -I-2、 ^{177}Lu -I-5、 ^{177}Lu -I-6、 ^{177}Lu -I-7、 ^{177}Lu -I-8和 ^{177}Lu -I-10。

[0646] 图3A-3D显示在施用后的不同时间点代表性的 ^{177}Lu 标记复合物 ^{177}Lu -C-2、 ^{177}Lu -I-5、 ^{177}Lu -I-10和 ^{177}Lu -I-7在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布。

[0647] 表4. ^{177}Lu -C-2在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布(n=3)

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)
肾	3.34 $\pm$ 1.53	2.6 $\pm$ 0.93	1.36 $\pm$ 0.42	0.46 $\pm$ 0.08
血	13.87 $\pm$ 0.17	4.46 $\pm$ 0.64	0.31 $\pm$ 0.1	0.09 $\pm$ 0.01
肿瘤	10.34 $\pm$ 5.66	16.13 $\pm$ 4.47	12.6 $\pm$ 3.52	8.03 $\pm$ 5.76
肠	1.98 $\pm$ 0.63	1.62 $\pm$ 0.41	0.44 $\pm$ 0.11	0.15 $\pm$ 0.06
心	4.83 $\pm$ 1.1	1.72 $\pm$ 0.18	0.37 $\pm$ 0.07	0.16 $\pm$ 0.04
肝	2.01 $\pm$ 1.1	2.51 $\pm$ 0.12	1.53 $\pm$ 0.93	0.99 $\pm$ 0.37
脾	1.25 $\pm$ 0.78	0.49 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.3	0.34 $\pm$ 0.1
肺	3.67 $\pm$ 2.25	1.92 $\pm$ 0.99	0.69 $\pm$ 0.14	0.23 $\pm$ 0.06
胃	1.35 $\pm$ 0.42	0.6 $\pm$ 0.23	0.15 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0
股骨	1.34 $\pm$ 0.23	0.89 $\pm$ 0.11	0.22 $\pm$ 0.13	0.12 $\pm$ 0.03
肌肉	0.93 $\pm$ 0.21	0.31 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.03

胰腺	0.8 ± 0.47	0.27 ± 0.06	0.1 ± 0.02	0.07 ± 0.03
----	----------------	-----------------	----------------	-----------------

[0649] 表5. ^{177}Lu -C-5在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0650]

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)
肾	0.87 ± 0.05	0.33 ± 0.09
血	3.18 ± 0.24	0.22 ± 0.07
肿瘤	14.96 ± 6.57	13.06 ± 6.54
肠	1.28 ± 0.11	0.42 ± 0.16
心	1.46 ± 0.24	0.16 ± 0.06
肝	0.84 ± 0.43	0.79 ± 0.08
脾	0.26 ± 0.05	0.08 ± 0.03
肺	1.66 ± 0.93	0.3 ± 0.15
胃	0.55 ± 0.13	0.4 ± 0.22
股骨	0.53 ± 0.04	0.13 ± 0.1
肌肉	0.31 ± 0.05	0.06 ± 0.02
胰腺	0.26 ± 0.05	0.06 ± 0.02

[0651] 表6. ^{177}Lu -I-1在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0652]

器官/组织	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)
肾	3.66 ± 2.51	3.16 ± 1.81	1.3 ± 0.61
血	2.08 ± 0.14	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.01
肿瘤	6.93 ± 0.71	22.56 ± 1.81	7.23 ± 4.46
肠	0.98 ± 0.2	0.37 ± 0.07	0.51 ± 0.1
心	0.68 ± 0.5	0.24 ± 0.1	0.18 ± 0.03
肝	1.81 ± 0.43	0.97 ± 0.45	1.06 ± 0.46
脾	0.42 ± 0.16	0.53 ± 0.25	0.24 ± 0.08
肺	0.64 ± 0.1	0.31 ± 0.1	0.33 ± 0.28
胃	0.57 ± 0.16	0.28 ± 0.17	0.1 ± 0.02
股骨	0.72 ± 0.05	0.19 ± 0.09	0.15 ± 0.06
肌肉	0.47 ± 0.25	0.13 ± 0.05	0.06 ± 0.01
胰腺	0.41 ± 0.28	0.18 ± 0.09	0.07 ± 0.04

[0653] 表7. ^{177}Lu -I-2在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0654]

器官/组织	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)
肾	2.03 ± 0.38	2.39 ± 0.77	1.69 ± 1.04
血	9.23 ± 0.36	0.28 ± 0.03	0.07 ± 0.01
肿瘤	23.11 ± 18.15	25.6 ± 11.69	15.44 ± 5.61
肠	2.00 ± 0.18	1.00 ± 0.18	0.55 ± 0.11
心	3.78 ± 0.03	0.4 ± 0.13	0.18 ± 0.1
肝	5.15 ± 1.65	1.66 ± 0.55	1.02 ± 0.44
脾	1.05 ± 0.65	1.07 ± 0.31	0.19 ± 0.03

肺	1.77 ± 0.37	0.39 ± 0.11	0.17 ± 0.02
胃	0.86 ± 0.1	0.43 ± 0.27	0.22 ± 0.1
股骨	1.4 ± 0.79	0.39 ± 0.1	0.11 ± 0.09
肌肉	1.48 ± 1.16	0.23 ± 0.14	0.05 ± 0.03
胰腺	0.54 ± 0.14	0.32 ± 0.15	0.08 ± 0.02

[0655] 表8. ^{177}Lu -I-5在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0656]

器官/组织	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)
肾	4.57 ± 2.28	1.37 ± 0.17	1.29 ± 0.49
血	15.51 ± 0.77	0.09 ± 0.01	0.02 ± 0
肿瘤	27.56 ± 12.51	36.67 ± 18.25	12.83 ± 4.23
肠	1.81 ± 0.87	0.82 ± 0.31	0.51 ± 0.04
心	2.82 ± 1.88	2.18 ± 2.71	0.15 ± 0.13
肝	3.87 ± 2.36	1.27 ± 0.29	0.96 ± 0.07
脾	2.39 ± 1.4	0.63 ± 0.05	0.34 ± 0.04
肺	1.84 ± 0.07	0.33 ± 0.06	0.23 ± 0.07
胃	3.52 ± 0.4	0.28 ± 0.2	0.15 ± 0.05
股骨	2.21 ± 0.63	0.38 ± 0.23	0.17 ± 0.09
肌肉	1.29 ± 0.37	0.17 ± 0.08	0.05 ± 0.01
胰腺	1.57 ± 0.5	0.3 ± 0.24	0.1 ± 0.04

[0657] 表9. ^{177}Lu -I-6在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0658]

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)
肾	3.71 ± 0.24	2.39 ± 0.37
血	0.38 ± 0.06	0.04 ± 0.01
肿瘤	12.71 ± 4.57	13.64 ± 2.5
肠	0.77 ± 0.31	0.22 ± 0.06
心	0.22 ± 0.12	0.12 ± 0.03
肝	0.51 ± 0.22	0.53 ± 0.16
脾	0.09 ± 0.01	0.13 ± 0.03
肺	0.54 ± 0.04	0.17 ± 0.08
胃	0.27 ± 0.19	0.21 ± 0.05
股骨	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.09
肌肉	0.06 ± 0	0.08 ± 0.02
胰腺	0.1 ± 0.03	0.06 ± 0.02

[0659] 表10. ^{177}Lu -I-7在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0660]

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)
肾	2.85 ± 0.45	2.05 ± 0.48	1.2 ± 0.17	0.48 ± 0.12
血	9.79 ± 1.66	1.8 ± 0.62	0.07 ± 0.01	0.01 ± 0
肿瘤	15.27 ± 8.72	19.97 ± 10.42	22.83 ± 1.14	18.07 ± 0.98

肠	2.53±0.58	1.69±0.45	0.62±0.04	0.19±0.07
心	3.47±0.56	0.58±0.32	0.29±0.14	0.08±0.01
肝	3.93±0.43	1.88±1.00	0.84±0.09	0.23±0.01
脾	0.63±0.19	0.58±0.15	0.23±0.11	0.06±0.01
肺	3.12±1.25	1.1±0.49	0.43±0.14	0.13±0.1
胃	1.01±0.82	0.58±0.59	0.21±0.08	0.04±0.01
股骨	1.65±0.23	0.49±0.25	0.12±0.04	0.06±0.03
肌肉	1.1±0.3	0.27±0.2	0.34±0.3	0.01±0.01
胰腺	0.67±0.28	0.24±0.22	0.29±0.21	0.02±0.01

[0661] 表11. ^{177}Lu -I-8在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=4)

器官/组织	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)
肾	3.09±1.79	1.47±1.07
血	6.25±1.53	0.23±0.12
肿瘤	16.7±10.49	26.12±10.63
肠	3.51±1.14	1.00±0.34
心	2.39±0.51	0.5±0.12
肝	7.4±2.9	1.86±0.97
脾	0.71±0.16	1.22±0.22
肺	2.92±2.09	0.55±0.34
胃	1.74±1.36	0.69±0.46
股骨	0.89±0.74	0.4±0.16
肌肉	0.54±0.28	0.34±0.14
胰腺	0.53±0.09	0.6±0.2

[0663] 表12. ^{177}Lu -I-10在ASPC-1荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

器官/组织	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)
肾	3.02±0.39	0.31±0.11	0.04±0.01
血	0.93±0.29	0.04±0.00	0.01±0.00
肿瘤	17.97±11.04	12.27±7.59	4.24±2.71
肠	1.86±0.58	0.14±0.01	0.04±0.01
心	0.41±0.13	0.04±0.02	0.01±0.01
肝	0.96±0.4	0.14±0.01	0.06±0.02
脾	0.3±0.14	0.12±0.05	0.02±0.01
肺	0.74±0.72	0.4±0.26	0.05±0.03
胃	1.88±0.59	0.1±0.07	0.04±0.01
股骨	0.23±0.06	0.04±0.02	0.02±0
肌肉	0.13±0.12	0.01±0.01	0.01±0.01
胰腺	0.07±0.01	0.04±0.02	0.01±0

[0665] 表13-15显示在施用后的不同时间点 ^{177}Lu -I-5、 ^{177}Lu -I-6和 ^{177}Lu -I-7在HT-29荷瘤小鼠中的生物分布。图4A-4B进一步显示在施用后的不同时间点代表性的 ^{177}Lu 标记化合

物¹⁷⁷Lu-I-5和¹⁷⁷Lu-I-7在HT-29荷瘤小鼠中的生物分布。

[0666] 表13. ¹⁷⁷Lu-I-5在HT-29荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0667]

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)	% ID/g (120h)
肾	4.34±2.82	3.22±1.54	2.61±0.72	3.55±2.21	0.81±0.23
血	20.4±1.06	9.07±1.42	0.07±0.02	0.09±0.07	0.01±0
肿瘤	9.74±2.44	20.7±2.21	17.4±4.53	10.02±6.15	6.61±1.12
肠	2.59±0.76	1.7±0.53	0.7±0.39	1.33±0.88	0.17±0.06
心	5.76±1.66	3.15±0.43	0.31±0.07	0.89±0.56	0.13±0.02
肝	5.26±1.02	4.41±1.88	2.21±0.36	4.44±3.4	0.55±0.3
脾	1.76±0.41	1.22±0.16	0.43±0.09	1.61±1.35	0.8±0.32
肺	9.85±2.58	3.88±1.04	0.62±0.32	0.5±0.19	0.12±0.1
胃	1.29±0.31	1.35±0.68	0.29±0.11	0.54±0.53	0.07±0.01
股骨	1.84±1.19	0.99±0.18	0.29±0.1	0.73±0.82	0.13±0.05
肌肉	1.07±0.14	0.66±0.21	0.12±0.04	0.37±0.34	0.06±0.02
胰腺	1.18±0.61	1.01±0.71	0.15±0.06	0.51±0.5	0.05±0.02

[0668] 表14. ¹⁷⁷Lu-I-6在HT-29荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0669]

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)
肾	5.9±4.85	5.14±2.21
血	3.2±1.07	0.08±0.03
肿瘤	10.31±4.72	7.53±3.52
肠	1.21±0.06	0.27±0.07
心	1.17±0.24	0.12±0.03
肝	1.28±0.47	0.83±0.27
脾	0.45±0.19	0.26±0.1
肺	1.66±1.17	0.27±0.04
胃	0.69±0.23	0.32±0.2
股骨	0.68±0.18	0.2±0.03
肌肉	0.57±0.15	0.09±0.04
胰腺	0.62±0.25	0.14±0.02

[0670] 表15. ¹⁷⁷Lu-I-7在HT-29荷瘤小鼠中的生物分布 (n=3)

[0671]

器官/组织	% ID/g (1h)	% ID/g (4h)	% ID/g (24h)	% ID/g (72h)	% ID/g (120h)
肾	4.41±2.41	1.73±0.79	1.43±1.04	0.7±0.3	0.4±0.15
血	16.51±0.56	2.85±1.23	0.06±0.02	0.03±0	0.01±0
肿瘤	17.04±5.68	16.52±12.39	20.35±2.62	9.3±7.53	6.42±3.46
肠	2.84±1.07	1.71±0.23	0.66±0.29	0.29±0.23	0.19±0.01
心	5.28±0.74	1.31±0.53	0.16±0.01	0.11±0.01	0.05±0.03
肝	4.35±1.78	2.59±1.08	0.85±0.38	0.57±0.21	0.24±0.04
脾	1.73±1.08	0.71±0.41	0.14±0.03	0.08±0.01	0.1±0.04
肺	4.47±3.31	1.81±0.77	0.35±0.14	0.23±0.01	0.07±0.02

胃	2.58 ± 1.00	0.76 ± 0.38	0.14 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.03
股骨	1.95 ± 1.15	0.56 ± 0.23	0.11 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.07 ± 0.02
肌肉	2.2 ± 1.08	0.44 ± 0.26	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.02
胰腺	1.48 ± 0.29	0.38 ± 0.17	0.07 ± 0.04	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01

[0672] 表16显示在施用 ^{177}Lu -C5和本申请的代表性化合物 ^{177}Lu -I-6后1或4小时,在ASPC-1荷瘤小鼠中肿瘤相对于其它组织的放射性核素摄取。如表16中可以看出,与 ^{177}Lu -C5相比, ^{177}Lu -I-6表现出明显更高的相对于血、肝和肺的肿瘤摄取。

[0673] 表16. ^{177}Lu -C5和 ^{177}Lu -I-6在ASPC-1荷瘤小鼠中在肿瘤和所选正常器官之间的摄取率的比较

	肿瘤/血	肿瘤/肝	肿瘤/肺	肿瘤/肾
^{177}Lu -I-6@1h	33.3	25.0	23.7	3.42
^{177}Lu -C5@1h	4.7	17.9	9.0	17.2
^{177}Lu -I-6@4h	364	25.9	79.3	5.70
^{177}Lu -C5@4h	60.5	16.6	43.3	40.0

[0675] 表17显示对比物 ^{177}Lu -C2和本申请的代表性 ^{177}Lu 标记化合物在ASPC-1荷瘤小鼠中的摄取AUC(0-72小时)的比较。如表17中所示,与 ^{177}Lu -C相比,本申请的代表性 ^{177}Lu 标记复合物 ^{177}Lu -I-7、 ^{177}Lu -I-5、 ^{177}Lu -I-1和 ^{177}Lu -I-2都在72小时内表现出显著更高的肿瘤AUC。此外,在 ^{177}Lu -I-7、 ^{177}Lu -I-5、 ^{177}Lu -I-1、 ^{177}Lu -I-2和 ^{177}Lu -I-10组中,肿瘤AUC相对于正常器官AUC的比率已经显著改进。

[0676] 表17.所选对比物和示例性 ^{177}Lu 标记复合物在ASPC-1荷瘤小鼠中的摄取AUC(0-72小时)的比较

器官/组织	AUC (0-72 h)					
	C-2	I-7	I-5	I-1	I-2	I-10
肾	93.93	81.35	132.6	182.3	146.3	47.7
血	91.79	42.79	189.4	28.1	121.8	12.7
肿瘤	827.02	1470.10	1885.4	1023.7	1518.2	734.4
肠	41.19	50.07	61.9	36.3	71.2	28.2
心	45.82	25.15	111.6	20.5	63.5	6.5
肝	108.58	63.63	112.6	80.2	142.9	17.9
脾	28.18	17.09	58.3	28.8	53.7	8.2
肺	58.38	36.66	39.0	26.1	38.5	23.5
胃	15.78	16.69	55.5	18.6	30.4	26.8
股骨	23.21	14.26	43.5	18.7	32.6	4.6
肌肉	10.11	17.07	22.4	11.5	26.6	2.3
胰腺	9.77	14.40	31.7	12.5	19.4	2.3
肿瘤/肾	8.80	18.1	14.2	5.6	10.4	15.4
肿瘤/血	9.0	34.4	10.0	36.5	12.5	58.0
肿瘤/肝	7.61	23.1	16.7	12.8	10.6	41.1
肿瘤/肺	14.2	40.1	48.3	39.3	39.4	31.3

[0677] 上述生物分布研究已经证明,本申请的所有复合物都表现出良好至优异的放射性核素的肿瘤摄取以及有利的肿瘤AUC相对于正常器官AUC的比率。发现放射性核素在肿瘤和正常器官(包括血、肾和肝)中的摄取受到连接该分子的芳族基序和螯合剂的接头的极大影响。此外,还发现接头区域中的结构变异对决定放射性核素的肿瘤停留时间和更显著地,对决定放射性核素在正常器官如血、肾、肝、肺等中的洗脱动力学起到作用。

[0678] 实施例26 ^{177}Lu 标记复合物的SPECT/CT成像研究

[0679] 向ASPC-1荷瘤小鼠静脉注射大约120 μCi 的 ^{177}Lu 标记复合物,然后在2%异氟烷/氧气下麻醉并置于扫描仪上。使用MILabs SPECT扫描仪在三个床位置获取SPECT/CT图像30分钟。在注射放射性示踪剂后1小时、4小时、24小时和72小时获取全身SPECT图像。

[0680] 如图5中所示,本申请的 ^{177}Lu 标记复合物 ^{177}Lu -I-5和 ^{177}Lu -I-7在肿瘤中表现出持续保留(如图5中的白色箭头所示),并且在72小时内从其它器官或组织中快速清除。

[0681] 实施例27 ^{68}Ga 标记复合物的PET/CT成像研究

[0682] 向ASPC-1荷瘤小鼠静脉注射150 μCi 的 ^{68}Ga 标记化合物,然后在2%异氟烷/氧气下麻醉并置于扫描仪上。使用动物PET/SPECT/CT(Inliview-3000B)在一个床位置获取PET图像10分钟。在注射放射性示踪剂后30、60、120和180分钟获取全身PET图像。

[0683] 如图6中所示, ^{68}Ga 标记复合物 ^{68}Ga -I-6表现出与 ^{68}Ga -C-5相比更强的肿瘤摄取/保留(如图6中的白色箭头所示)和在180分钟内更好的肿瘤/正常对比(如肿瘤/肝,如在图6中

通过白色三角形标注)。

[0685] 实施例28 ^{177}Lu 和 ^{225}Ac 标记复合物的效能研究

[0686] 在ASPC-1荷瘤小鼠中评估本申请的 ^{177}Lu 标记复合物和 ^{225}Ac 标记复合物的体内效能。对于 ^{177}Lu 疗法研究,分别在第1天和第5天向每组中的动物给予赋形剂(vehicle)或0.6mCi活度的放射性标记复合物。对于 ^{225}Ac 疗法研究,分别向每组中的动物给予单剂量的赋形剂、18、37或74KBq活度的放射性标记复合物。

[0687] 在不同时间点根据等式($V = (\pi \div 6) \times L \times W \times H$)测定肿瘤体积(V),其中L是最长轴,W是垂直于L的轴,H是垂直于L和W平面的轴。终点(处死)标准被定义为当肿瘤体积超过 1.5cm^3 或20%体重减轻时。

[0688] 如图7A中所示,与赋形剂组相比,本申请的 ^{177}Lu 标记复合物的施用显著抑制肿瘤的生长,表明 ^{177}Lu 疗法的体内效能。如图7B中所示, ^{177}Lu 疗法的施用没有显著影响动物的体重。

[0689] 图8A和8C图解代表性 ^{225}Ac 标记复合物在不同剂量下的抗肿瘤效能。从图8A和8C中可以看出,包括18、37或74KBq的所有三种剂量都与赋形剂组相比表现出显著肿瘤抑制,其中 ^{225}Ac -I-5的37和74KBq组或 ^{225}Ac -I-7的37和74KBq组表现出类似的趋势,表明37KBq的 ^{225}Ac -I-5或 ^{225}Ac -I-7足以在动物中实现最大效果。如图8B和8D中所示, ^{225}Ac 疗法的施用没有显著影响动物的体重。

[0690] 尽管已经参考实施例描述了本申请,但是要理解的是,权利要求书的范围不应受实施例中阐述的实施方案的限制,而是应该给予与整个说明书一致的最广泛的解释。

[0691] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物都全文经此引用并入本文。这些出版物的公开内容整体经此引用并入本申请,以便更全面地描述截至本文描述和要求保护的申请日的如本领域技术人员已知的现有技术。

[0692] 对说明书中提及的文献的完整引用

[0693] 本文引用了许多出版物。下面提供对这些参考文献的完整引用。这些参考文献各自整体经此引用并入本公开,就好像各个参考文献具体且单个被指出经此引用并入

[0694] 1.Vincent,J.P.,Neurotensin receptors:binding properties,transduction pathways,and structure.Cell Mol Neurobiol 1995;15:501-12.

[0695] 2.Sarret,P.和Kitabgi,P.,Neurotensin and receptors.Encycl Neurosci 2010:1021-34.

[0696] 3.Gui等人,Increased neurotensin receptor-1expression during progression of colonic adenocarcinoma.Peptides 2008;29:1609-15.<http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.04.014>.

[0697] 4.Souzan等人,Expression of neurotensin and NT1 receptor in human breast cancer:a potential role in tumor progression.Cancer Res 2006;66:6243-9.<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0450>.

[0698] 5.Ehlers,R.A.等人,Gut peptide receptor expression in human pancreatic cancers.Ann Surg 2000;231:838-48.

[0699] 6.Dupouy,S.等人,The neurotensin receptor-1pathway contributes to human ductal breast cancer progression.PLoS One.2009;4(1):e4223.doi:10.1371/

journal.pone.0004223.Epub 2009年1月19日.PMID:19156213;PMCID:PMC2626627.

[0700] 7.Gully D.等人,Biochemical and pharmacological activities of SR 142948A,a new potent neurotensin receptor antagonist,J.Pharmacol Exp Ther.1997年2月;280(2):802-12.PMID:9023294.

[0701] 8.Shultz J.等人,Comparative Evaluation of the Biodistribution Profiles of a Series ofNonpeptidic Neurotensin Receptor-1Antagonists Reveals a Promising Candidate for Theranostic Applications,J Nucl Med.2016Jul;57(7):1120-3.doi:10.2967/jnumed.115.170530.Epub 2016年3月3日.PMID:26940767.

[0702] 9.Schulz J等人,Proof of Therapeutic Efficacy of a ¹⁷⁷Lu-Labeled Neurotensin Receptor 1Antagonist in a Colon Carcinoma Xenograft Model.J Nucl Med.2017Jun;58(6):936-941.doi:10.2967/jnumed.116.185140.Epub 2017年3月2日.PMID:28254866.

[0703] 10.Baum RP等人,¹⁷⁷Lu-3BP-227for Neurotensin Receptor 1-Targeted Therapy of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma:First Clinical Results.J Nucl Med.2018May;59(5):809-814.doi:10.2967/jnumed.117.193847.Epub 2017年10月12日.PMID:29025990.

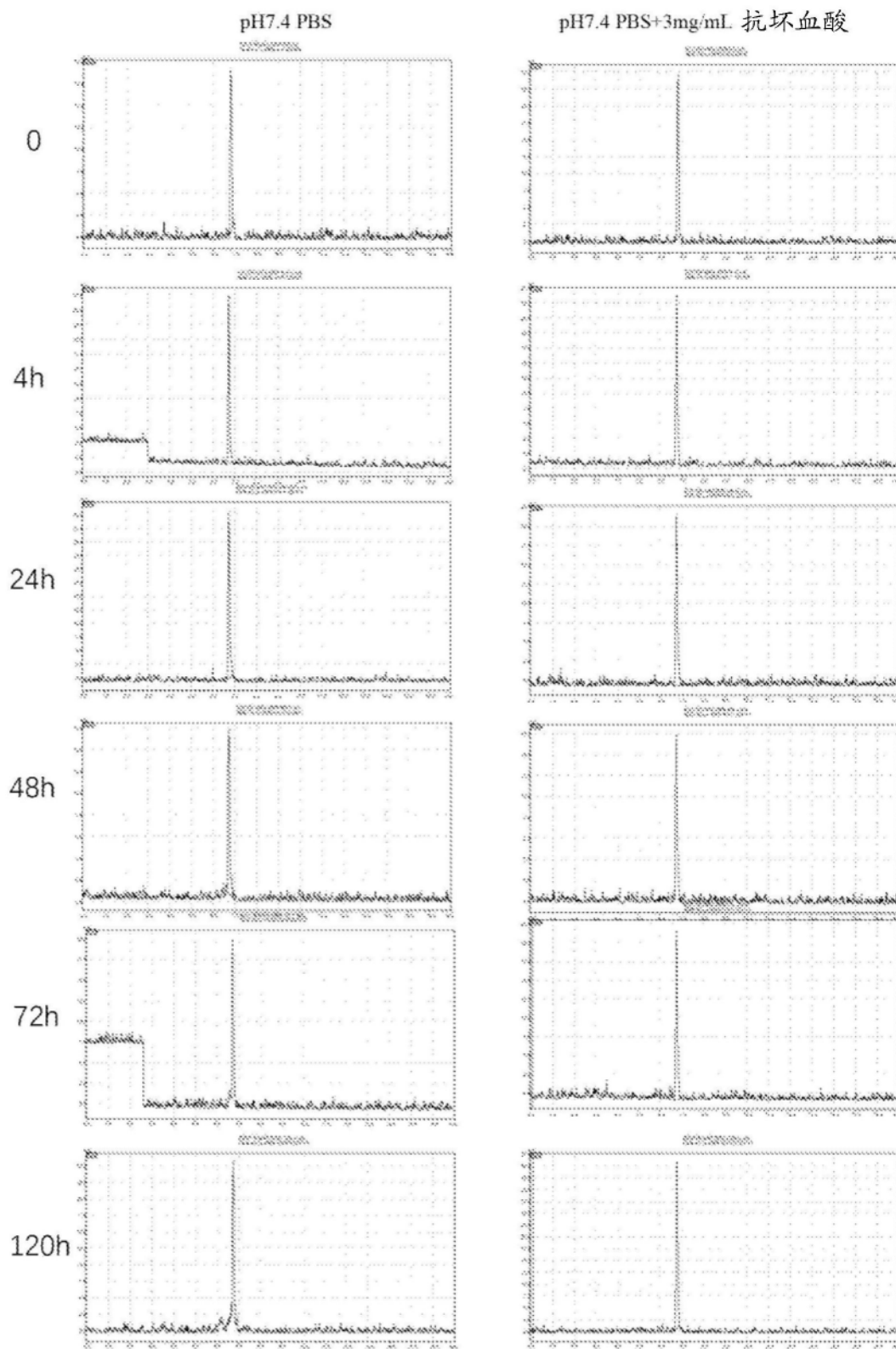


图1

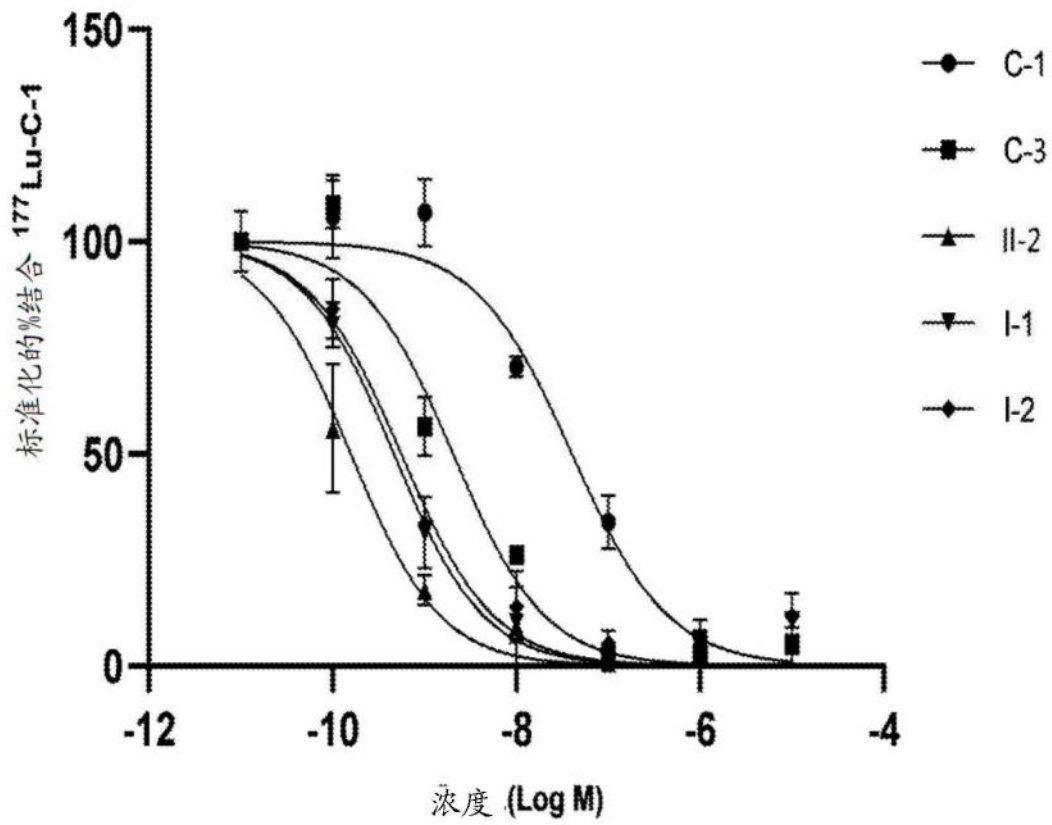


图2

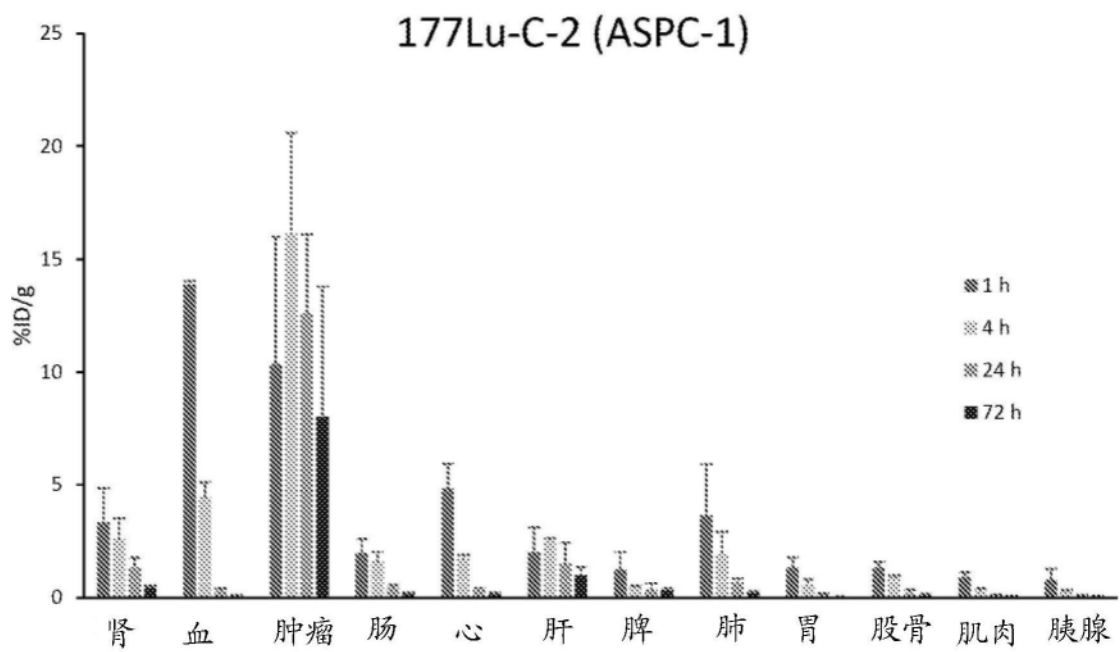


图3A

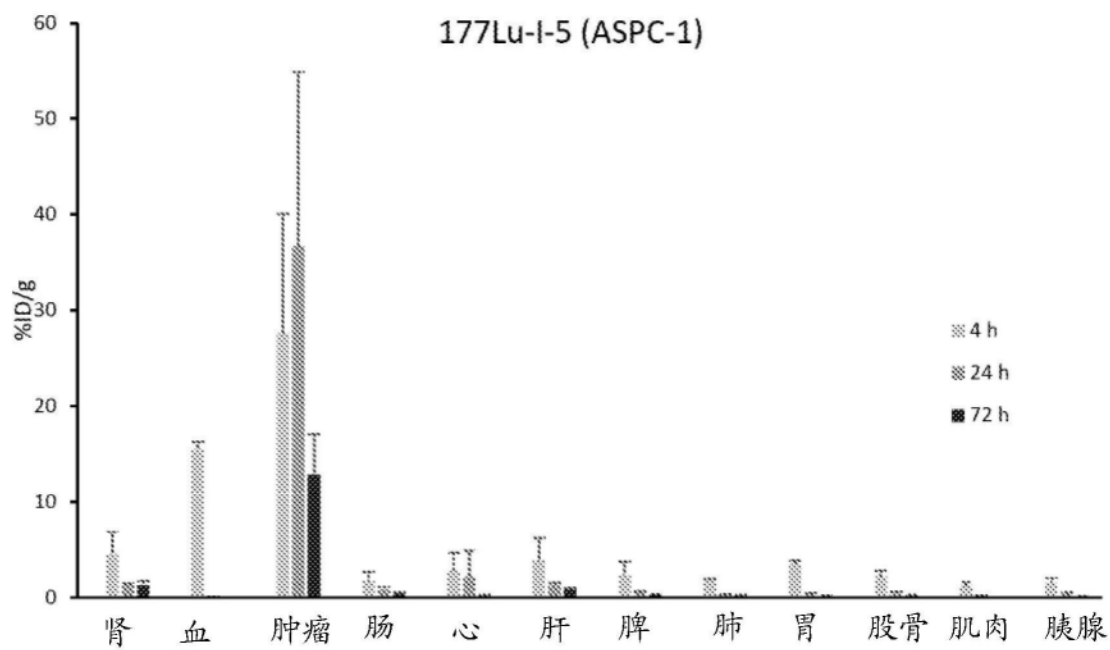


图3B

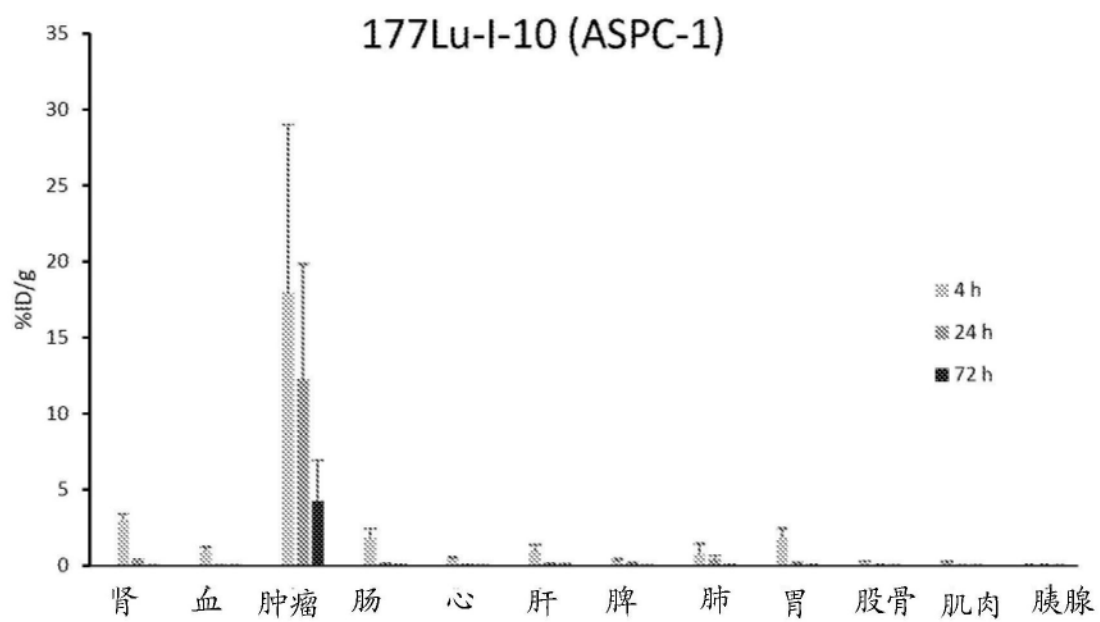


图3C

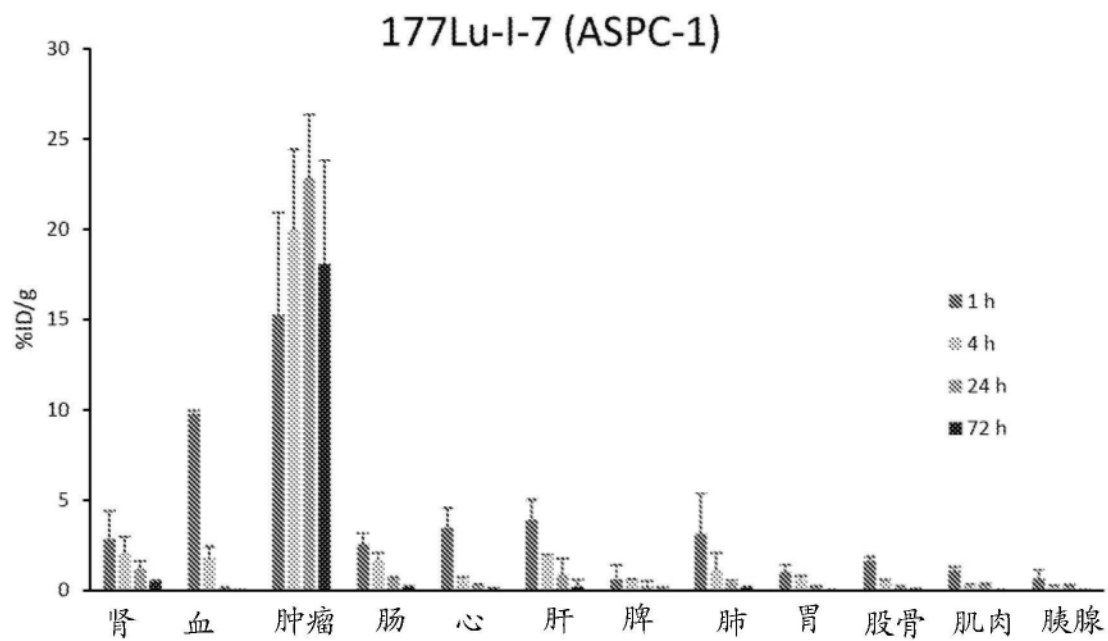


图3D

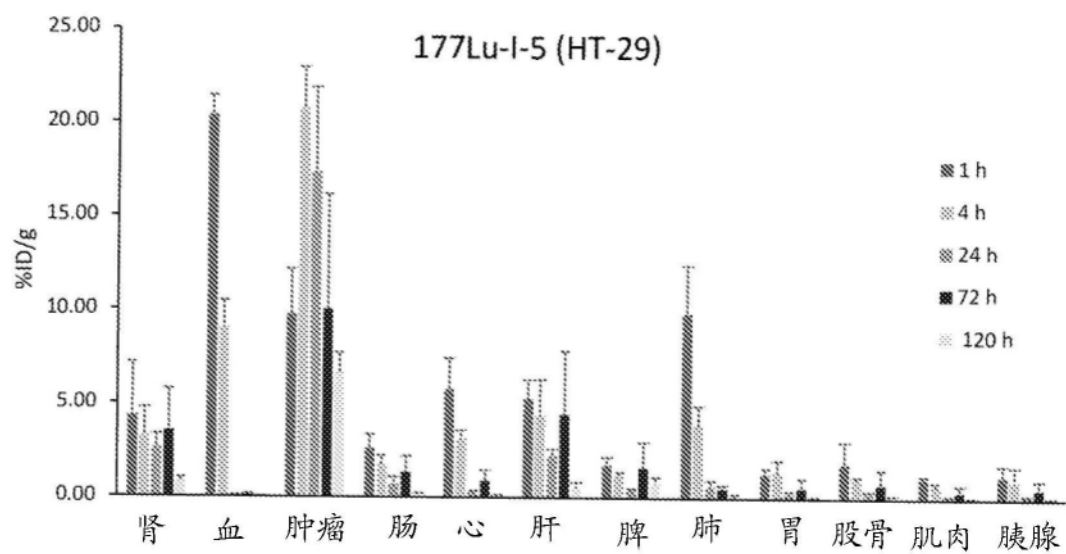


图4A

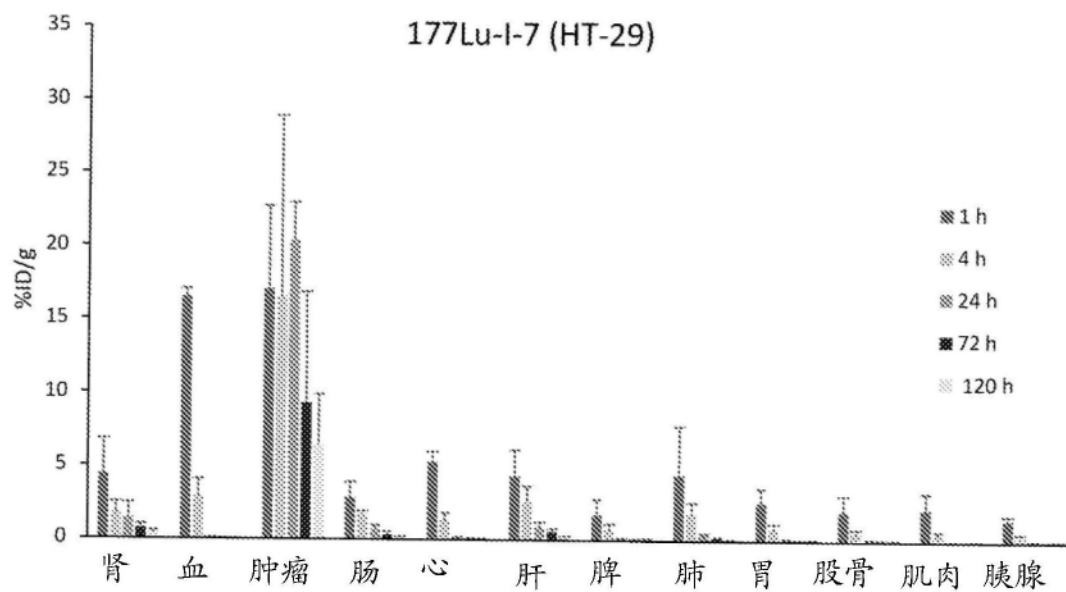


图4B

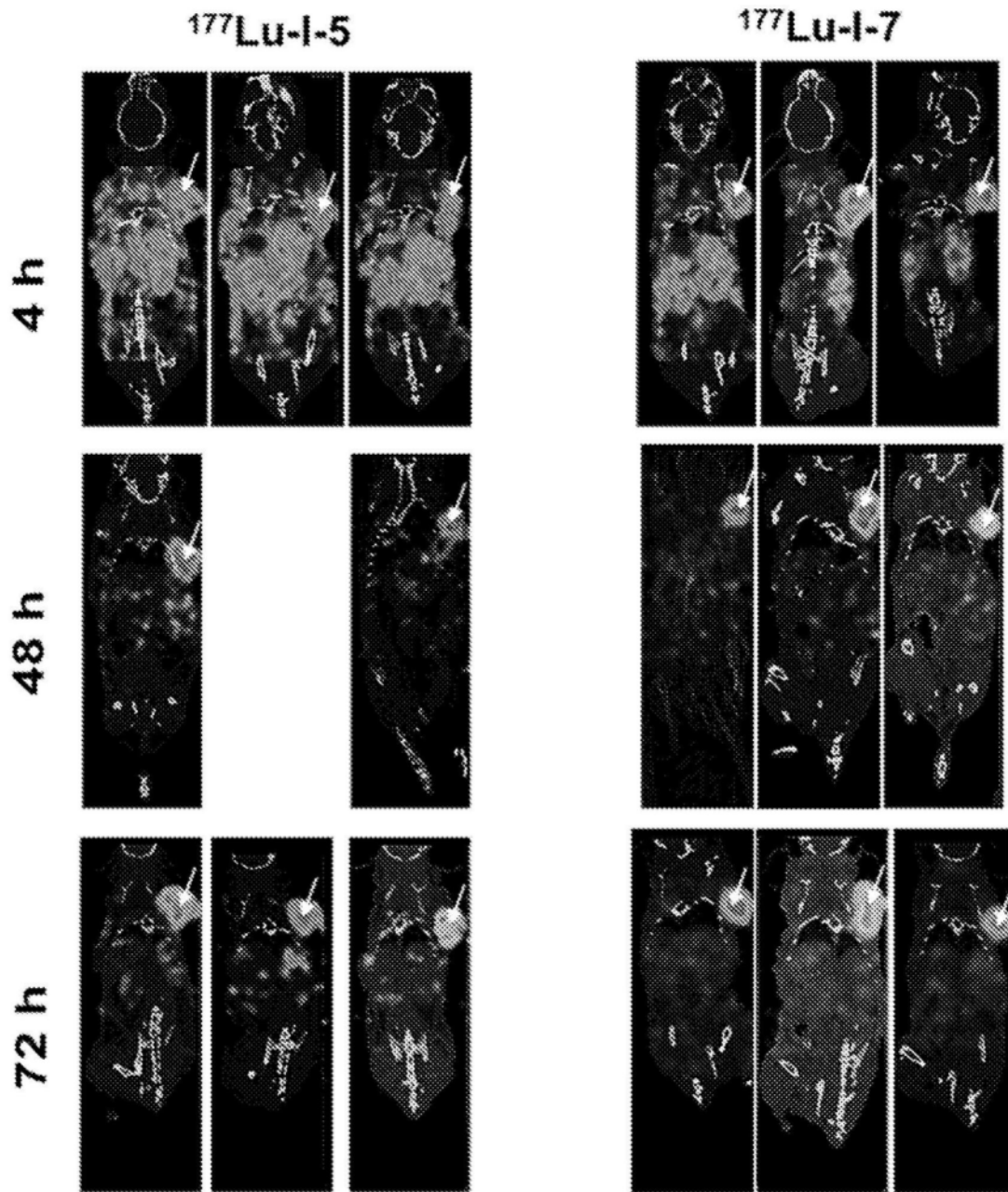


图5

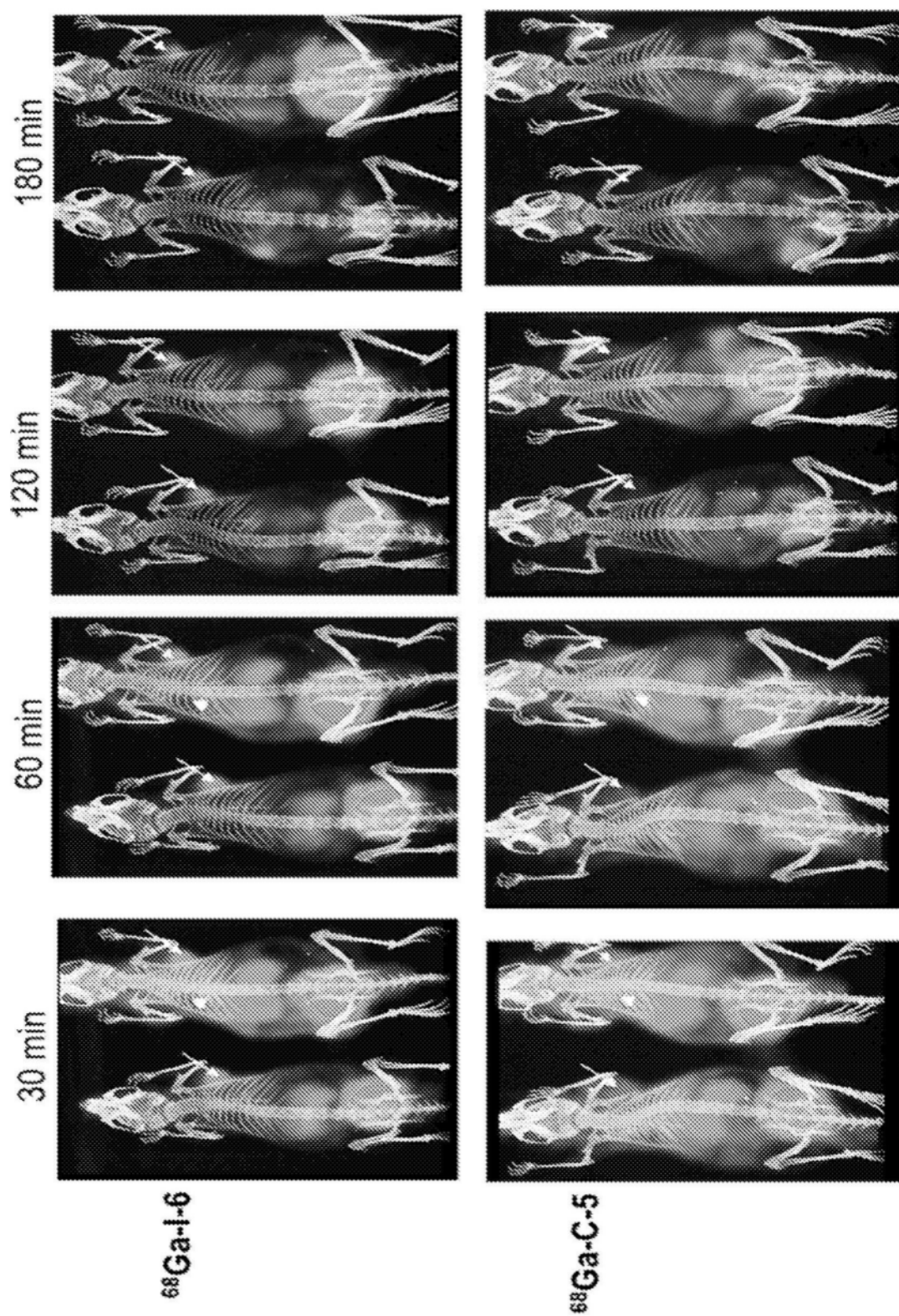


图6

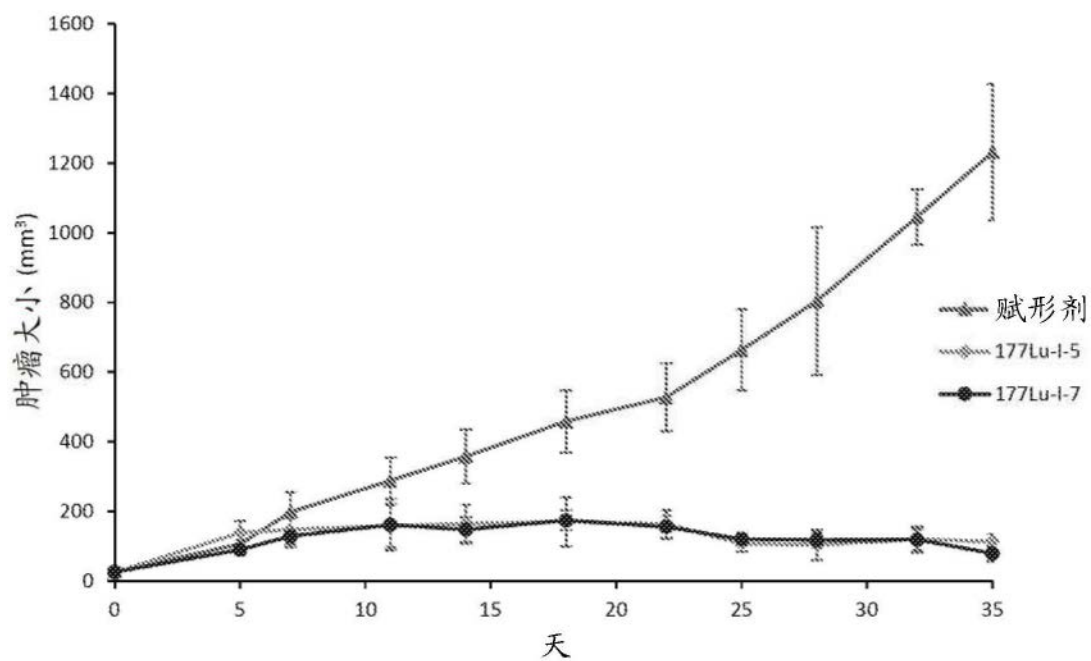


图7A

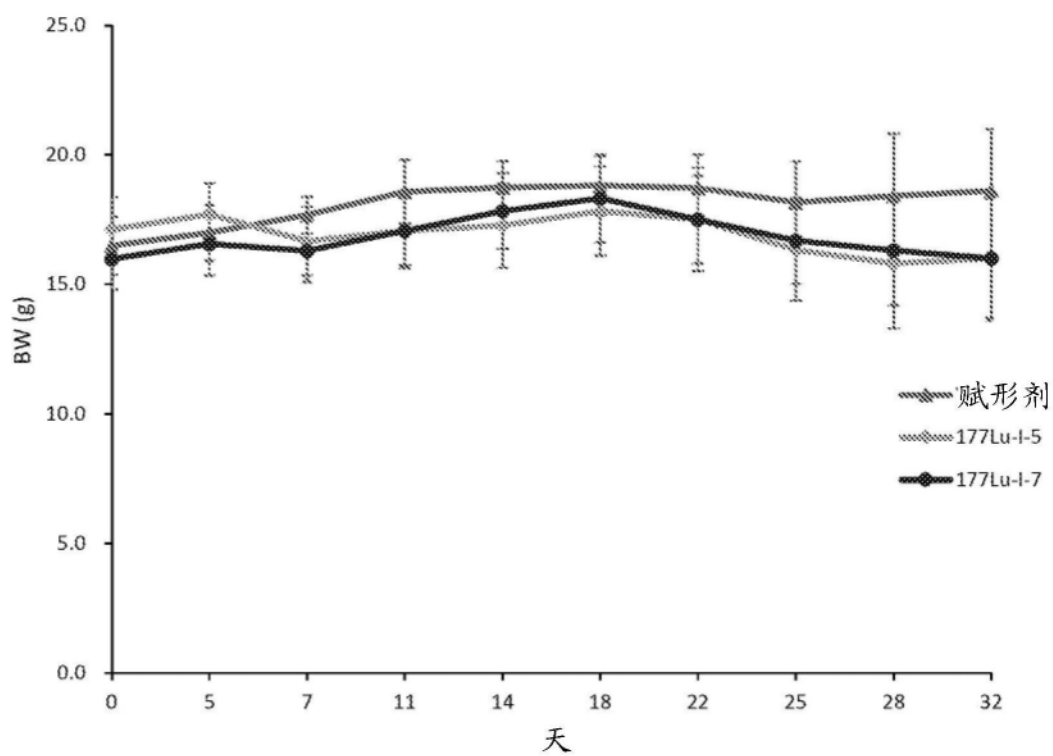


图7B

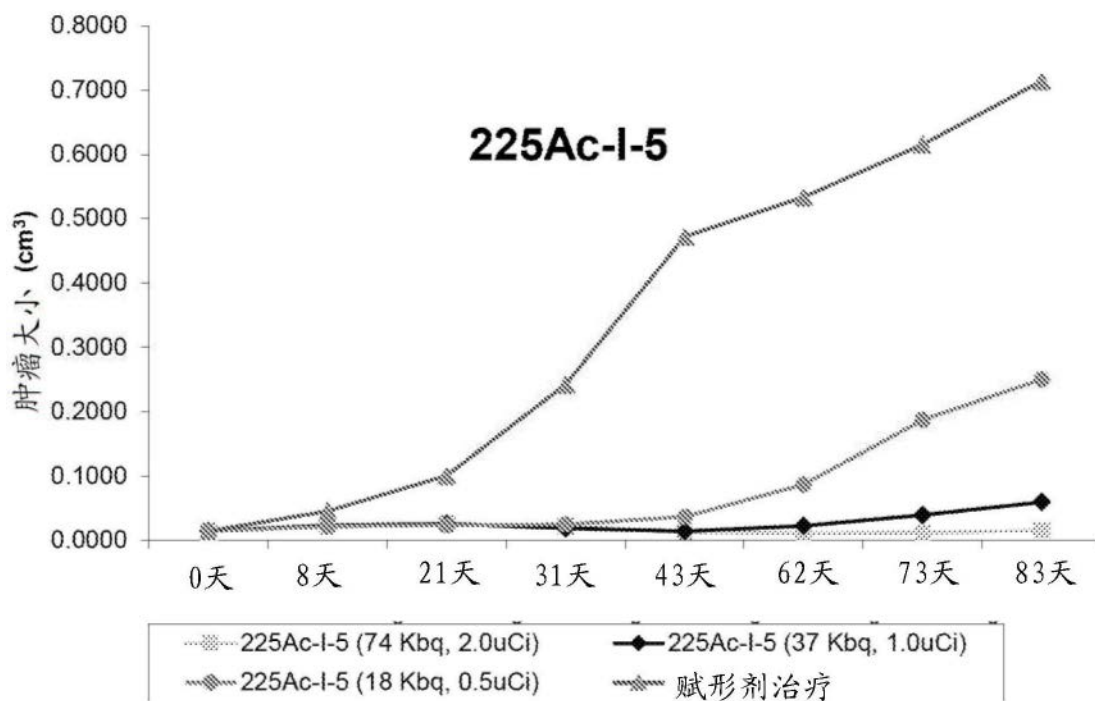


图8A

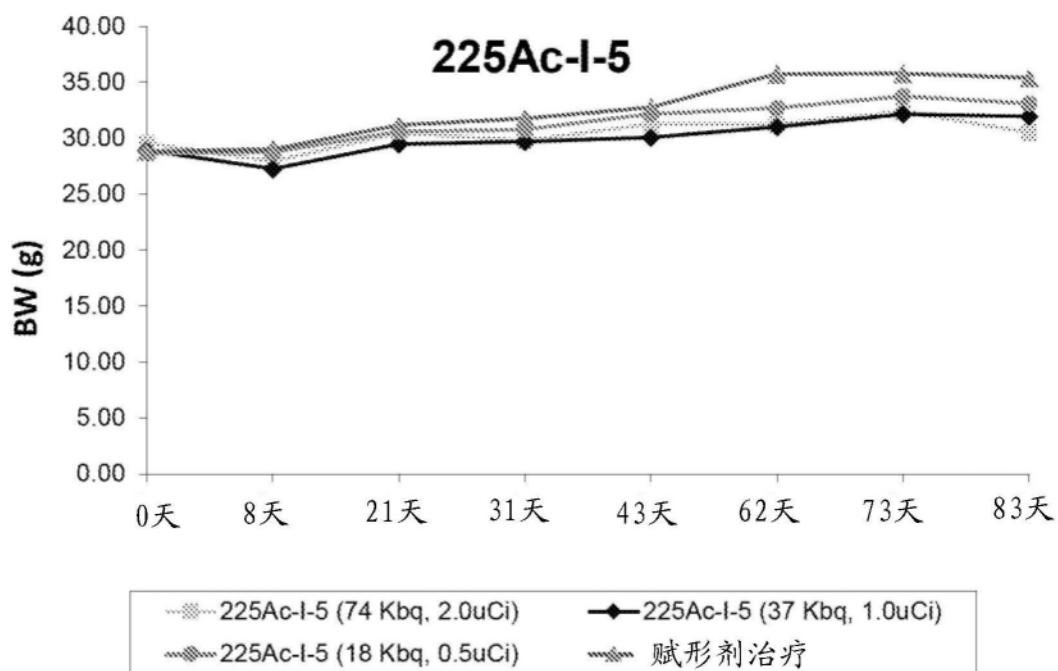


图8B

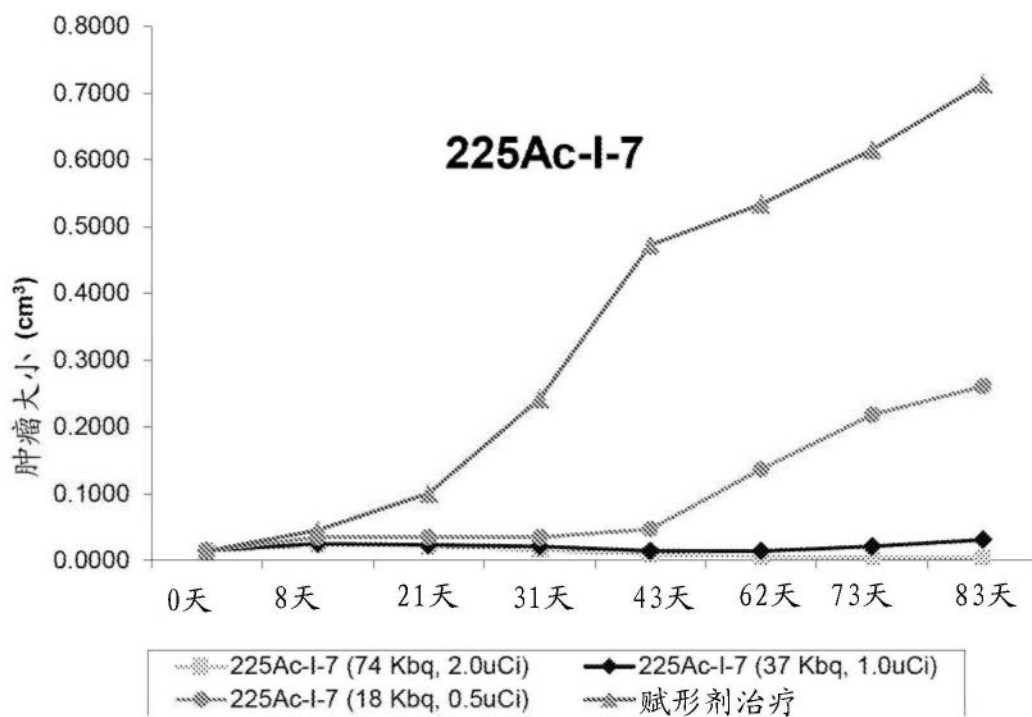


图8C

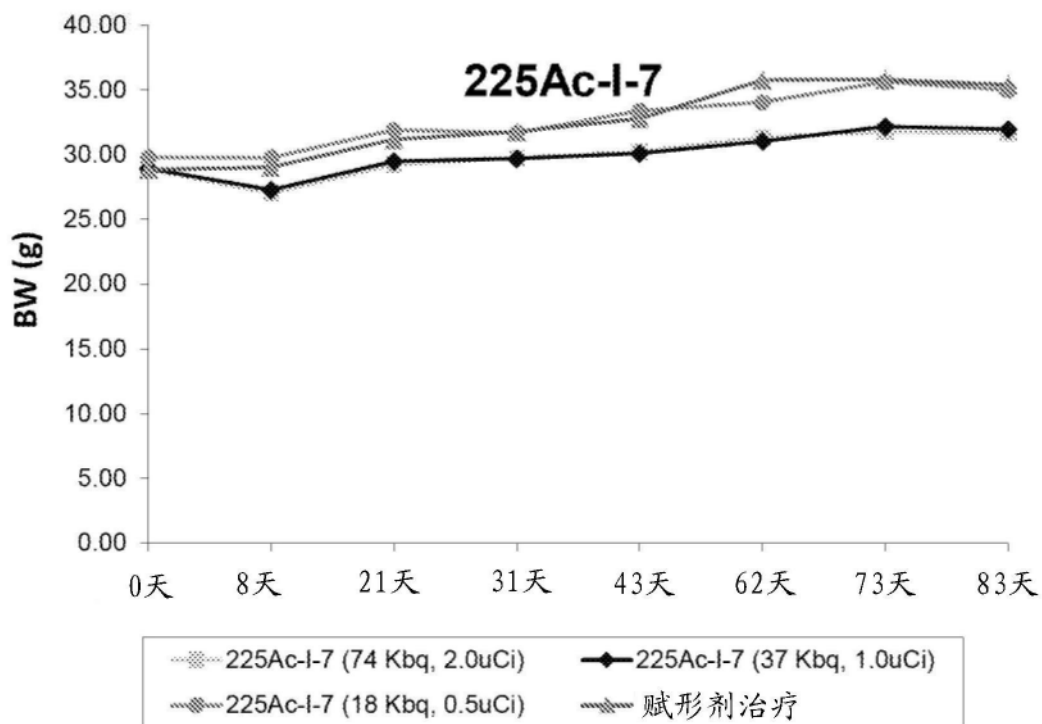


图8D