(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111699181 A
(43)申请公布日 2020.09.22

(21)申请号 201980010828.6

(22)申请日 2019.02.06

(30)优先权数据
18155419.7 2018.02.06 EP
18155420.5 2018.02.06 EP
18199641.4 2018.10.10 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/052952 2019.02.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/154886 EN 2019.08.15

(71)申请人 海德堡大学
地址 德国海德尔堡

(72)发明人 乌维·哈伯肯
阿纳斯塔西娅·洛克捷夫
托马斯·林德纳 沃尔特·米尔
弗雷德里克·吉塞尔
克莱门斯·克劳托奇维尔

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
代理人 邱俊霞 刘继富

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

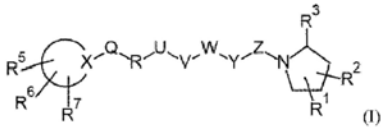
权利要求书6页 说明书79页 附图76页

(54)发明名称

FAP抑制剂

(57)摘要

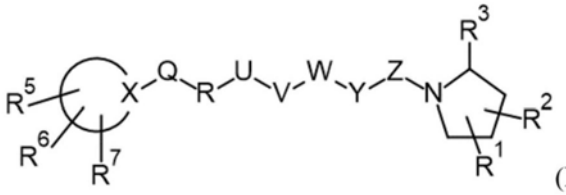
本发明涉及一种式(I)的化合物、包含或组成为所述化合物的药物组合物、包含或组成为所述化合物或药物组合物的试剂盒,以及所述化合物或药物组合物在诊断或治疗以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病中的用途。



(I)

CN 111699181 A

1.一种式(I)的化合物：


(I)，

其中：

Q、R、U、V、W、Y、Z各自存在或不存在，前提是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在；

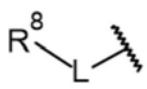
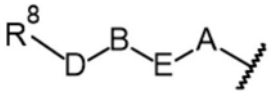
Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自O、CH_2、NR^4、C＝O、C＝S、C＝NR^4、HCR^4和R^4CR^4，条件是两个O彼此不直接相邻；

R^1和R^2独立地选自-H、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、S-C_{1-6}烷基；

R^3选自-H、-CN、-B(OH)$_2$、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基-、-C＝C-C(O)-芳基、-C＝C-S(O)$_2$-芳基、-CO_2H、-SO_3H、-SO_2NH_2、-PO_3H_2和5-四唑基；

R^4选自-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被1个至3个选自-OH、氧、卤素的取代基取代，并任选地连接到Q、R、U、V、W、Y或Z；

R^5选自-H、卤素和C_{1-6}烷基；

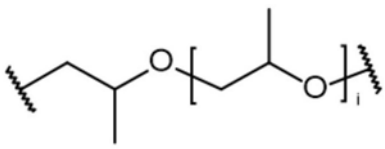
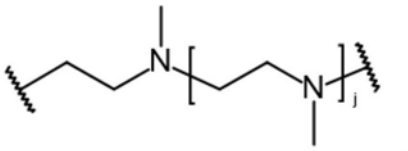
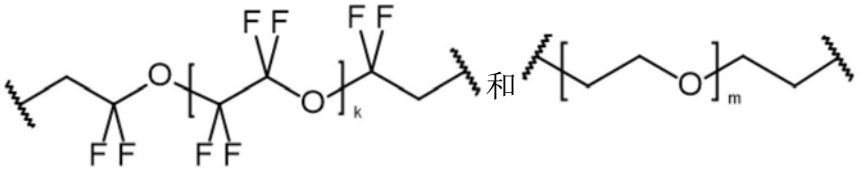
R^6和R^7独立地选自-H、  和  ，前提是R^6和R^7不同时为H，

其中L为连接基，

其中D、A、E和B各自存在或不存在，优选其中至少A、E和B存在，其中当存在时：

D为连接基；

A选自NR^4、O、S和CH_2；

E选自C_{1-6}烷基、  、  、  和；

其中i为1、2或3；

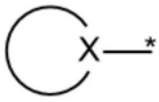
其中j为1、2或3；

其中k为1、2或3；

其中m为1、2或3；

B选自S、NR^4、NR^4-O、NR^4-C_{1-6}烷基、NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代；和

R^8选自放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合；



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

或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中：

(i)Q、R、U为CH_2，并且各自存在或不存在；

V为CH_2、C＝O、C＝S或C＝NR^4；

W为NR^4；

Y为HCR^4；和

Z为C＝O、C＝S或C＝NR^4；和/或

(ii)Q和R不存在；

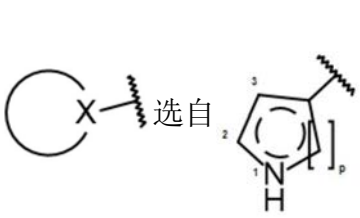
U为CH_2，并且存在或不存在；

R^1和R^2独立地选自-H和卤素；

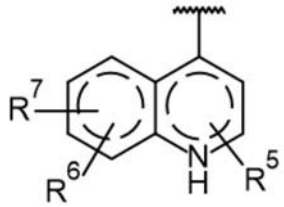
R^3选自-H、-CN和-$B(OH)_2$；

R^4选自-H和-C_{1-6}烷基，其中-C_{1-6}烷基任选地被1个至3个选自-OH的取代基取代。

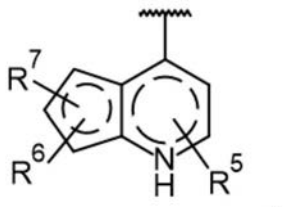
3.根据权利要求1或2所述的化合物，其中：



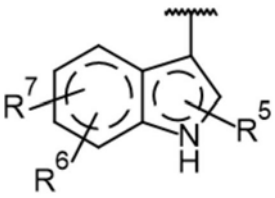
选自



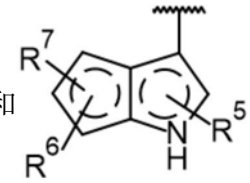
、



、

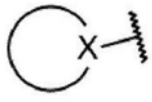


和

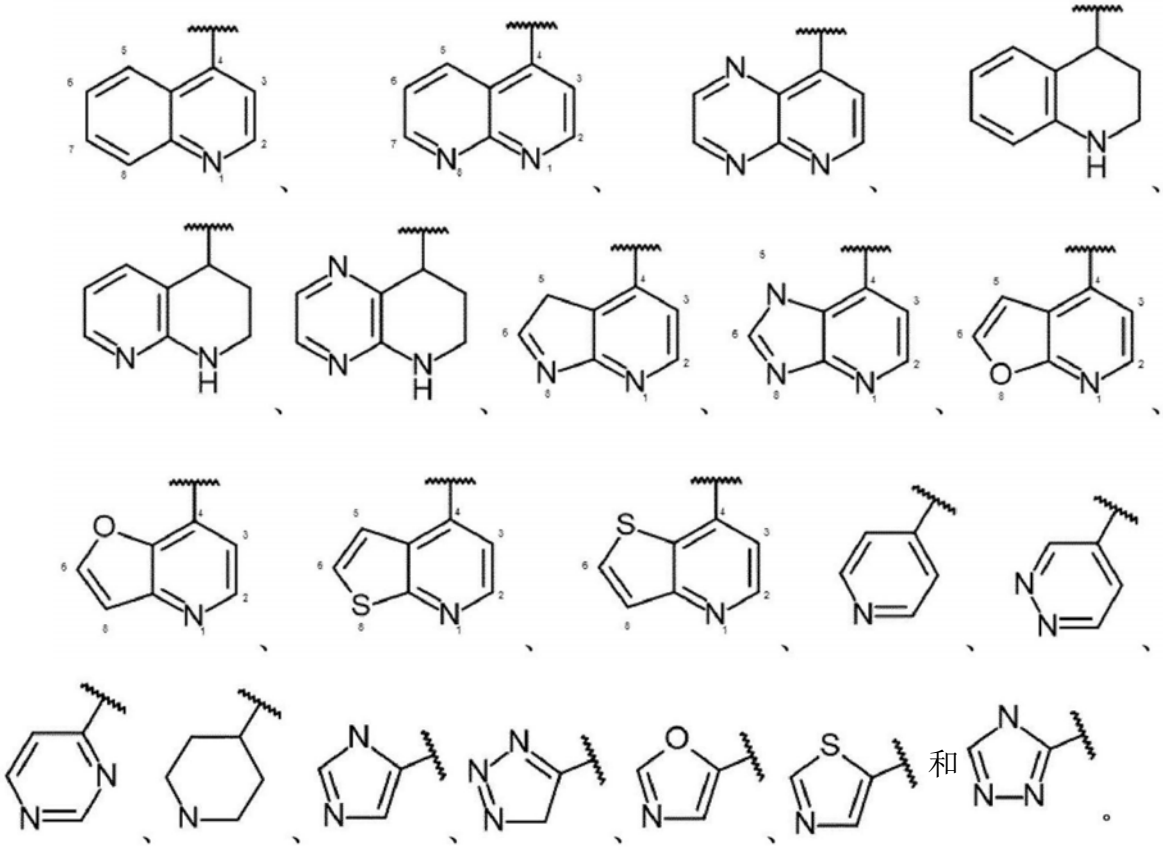


，任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子。

4.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中：

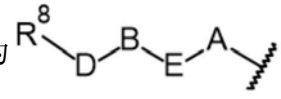


选自



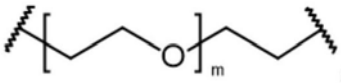
5.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中：

R^5和R^6为H；

R^7为  ，其中

D不存在；

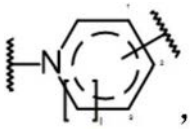
A为O；

E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；

B是NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。

6.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中：

(i)B中所含的含N杂环为芳香族或非芳香族单环杂环：

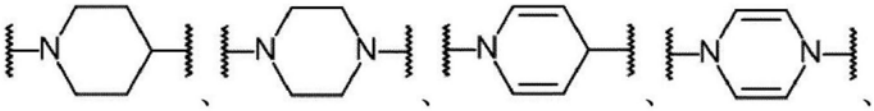
 其中

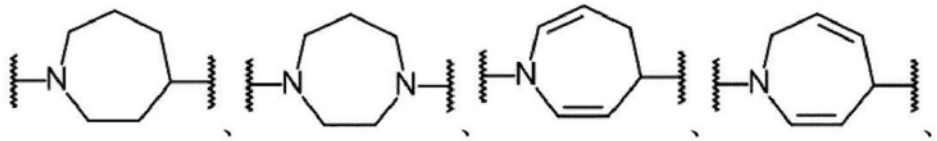
所述杂环任选地还包含选自O、N和S的1个或2个杂原子，任选地还包含1个氮；

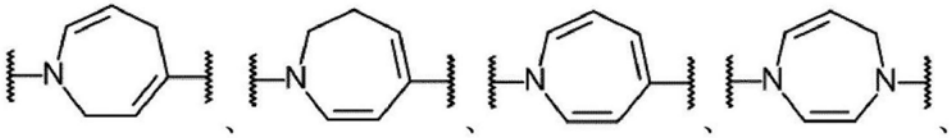
 连接到1位、2位或3位，优选连接到2位；

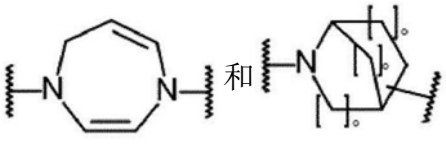
l为1或2；和/或

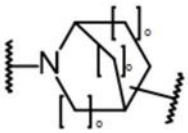
(ii)B中所含的含N杂环选自：





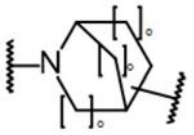
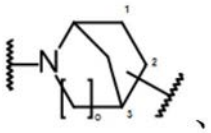
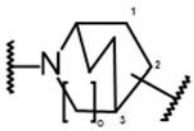
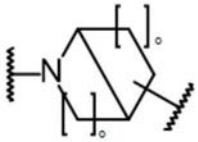
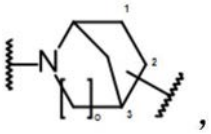
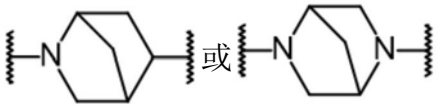




其中如果B中所含的含N杂环为  ，则所述杂环任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，任选地还包含1个氮，任选地包含一个或多于一个(例如氨基酸衍生的)侧链；

 连接到1位、2位或3位，优选连接到2位；

o为1或2；

优选地，如果B中所含的含N杂环为  ，则B中所含的含N杂环为  、  或  ；更优选地，如果B中所含的含N杂环为  ，则B中所含的含N杂环为  。

7.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中：

Q、R、U不存在；

V为C＝O；

W为NH；

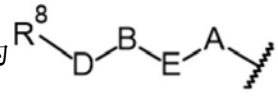
Y为CH_2；

Z为C＝O；

R^1和R^2独立地选自-H和卤素；

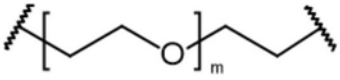
R^3为-CN；

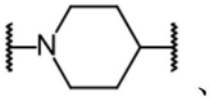
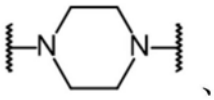
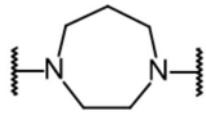
R^5和R^6为H；

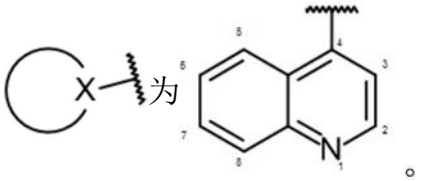
R^7为  ，其中

D不存在；

A为O；

E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；

B为NH-C_{1-6}烷基、  、  、  或  和；

 为。

8.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基，和/或

其中C_{1-6}芳烷基选自苄基、苯基-乙基、苯基-丙基和苯基-丁基。

9.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R^8是放射性部分，其中所述放射性部分是荧光同位素、放射性同位素、放射性药物或其组合，优选地，其中放射性部分选自发射α射线的同位素、发射β射线的同位素、发射γ射线的同位素、发射俄歇电子的同位素、发射X射线的同位素、发射荧光的同位素，例如^{18}F、^{51}Cr、^{67}Ga、^{68}Ga、^{111}In、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{153}Sm、^{166}Ho、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{47}Sc、^{142}Pr、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{72}Se、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{128}Ba、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{197}Hg、^{211}At、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{203}Pb、^{212}Pb、^{64}Cu、^{67}Cu、^{188}Re、^{186}Re、^{198}Au、^{225}Ac、^{227}Th和^{199}Ag。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中R^8是选自以下种类的荧光染料：黄嘌呤、吖啶、噁嗪、菁、苯乙烯基染料、香豆素、卟啉、金属配体-络合物、荧光蛋白、纳米晶体、芘、硼二吡咯亚甲基和酞菁以及这些种类的染料的缀合物和组合。

11.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中R^8是与二价或三价金属阳离子形成络合物的螯合剂，优选地，其中螯合剂选自1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N,N'-四乙酸(DOTA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、三亚乙基四胺(TETA)、亚氨基二乙酸、二亚乙基三胺-N,N,N',N',N"-五乙酸(DTPA)、双-(羧甲基咪唑)甘氨酸或6-肼基吡啶-3-羧酸(HYNIC)。

12.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中R^8是包含或组成为顺磁性剂的造影剂，优选地，其中顺磁性剂包含或组成为顺磁性纳米颗粒。

13.一种药物组合物，其包含或组成为至少一种根据权利要求1至12中任一项所述的化合物和任选地药学上可接受的载体和/或赋形剂。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或根据权利要求13所述的药物组合物用于诊断或治疗在动物或人类对象中以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病,优选地,其中以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病选自癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕病,优选地,其中癌症选自乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发性未知癌)、胸腺癌、胶质瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、子宫颈癌和前列腺癌。

15.一种试剂盒,其包含或组成为根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或根据权利要求13所述的药物组合物,以及用于诊断疾病的说明书。

FAP抑制剂

[0001] 本发明涉及一种化合物、包含或组成为所述化合物的药物组合物、包含或组成为所述化合物或药物组合物的试剂盒，以及所述化合物或药物组合物在诊断或治疗以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病中的用途。

[0002] 发明背景

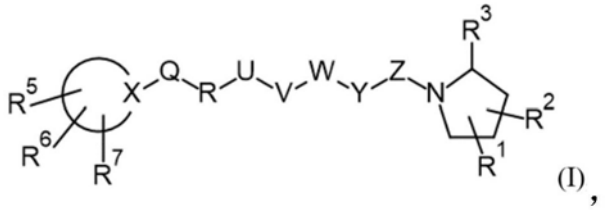
[0003] 肿瘤的生长和扩散不仅由癌细胞决定，而且还由归类为术语基质的恶性病变的非恶性成分决定。在具有纤维成形性反应的肿瘤如乳腺癌、结肠癌和胰腺癌中，基质可以占肿块的90％以上。尤其是已知成纤维细胞的一个称为癌症相关的成纤维细胞(CAF)的亚群与肿瘤的生长、迁移和进展有关。因此，这些细胞代表了用于诊断和抗肿瘤治疗的有吸引力的靶标。

[0004] CAF的一个区别特征是seprase或成纤维细胞激活蛋白α(FAP-α)的表达，FAP-α是一种属于二肽基肽酶4(DPP4)家族的II型膜结合糖蛋白。FAP-α同时具有二肽基肽酶和内肽酶活性。内肽酶活性使FAP-α与DPP4家族的其他成员区别开来。迄今为止，所鉴定出的内肽酶活性的底物是变性的I型胶原蛋白、α1-抗胰蛋白酶和几种神经肽。FAP-α在胚胎发生期间的正常发育过程和组织修复中起作用。它在成年正常组织上不表达或仅在不显著的水平表达。然而，高表达发生在伤口愈合、关节炎、动脉粥样硬化斑块、纤维化和超过90％的上皮癌中。

[0005] FAP-α在许多上皮肿瘤的CAF中出现以及癌症患者中过度表达与预后较差有关的事实产生了FAP-α活性与癌症发展、癌细胞的迁移和扩散有关的假说。因此，将该酶靶向用于成像和体腔放射治疗可以认为是检测和治疗恶性肿瘤的有前途的策略。本发明人开发了基于FAP-α特异性抑制剂的小分子，能够在动物模型以及肿瘤患者中显示肿瘤的特异性摄取、快速内化和成功成像。与常用的放射性示踪剂^{18}F-氟脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)进行比较，发现新的FAP-α配体在局部晚期肺腺癌患者中具有明显的优势。因此，本发明尤其提供了：(i)较小的原发肿瘤的检测，从而有可能进行早期诊断；(ii)较小的转移的检测，从而更好地评估肿瘤的分期；(iii)精确的术中指导，有助于通过手术彻底切除肿瘤组织，(iv)更好地区分炎症和肿瘤组织，(v)对肿瘤患者进行更精确的分期，(vi)在抗肿瘤治疗后更好的肿瘤病变随访，(vii)将该分子用作诊断和治疗的治疗试剂的机会。此外，该分子可用于诊断和治疗非恶性疾病例如慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕病。

发明内容

[0006] 在第一方面，本发明提供式(I)的化合物：

[0007] 

(I)，

[0008] 其中：

[0009] Q、R、U、V、W、Y、Z各自存在或不存在，前提是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在；

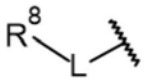
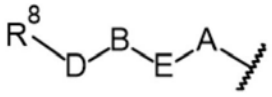
[0010] Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自O、CH_2、NR^4、C＝O、C＝S、C＝NR^4、HCR^4和R^4CR^4，条件是两个O彼此不直接相邻；

[0011] R^1和R^2独立地选自-H、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、S-C_{1-6}烷基；

[0012] R^3选自-H、-CN、-B(OH)$_2$、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基-、-C＝C-C(O)-芳基、-C＝C-S(O)$_2$-芳基、-CO_2H、-SO_3H、-SO_2NH_2、-PO_3H_2和5-四唑基；

[0013] R^4选自-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、芳基和-C_{1-6}芳烷基，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被1个至3个选自-OH、氧、卤素的取代基取代，并任选地连接到Q、R、U、V、W、Y或Z；

[0014] R^5选自-H、卤素和C_{1-6}烷基；

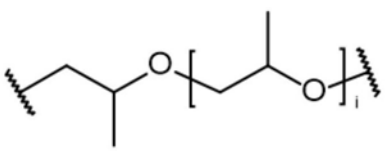
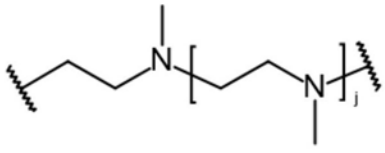
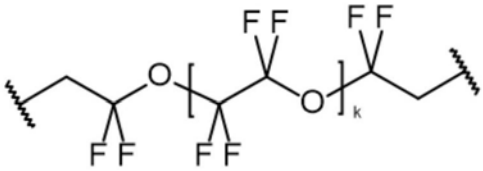
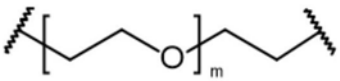
[0015] R^6和R^7独立地选自-H、  和  ，前提是R^6和R^7不同时为H，

[0016] 其中L是连接基，

[0017] 其中D、A、E和B各自存在或不存在，优选其中至少A、E和B存在，其中当存在时：

[0018] D是连接基；

[0019] A选自NR^4、O、S和CH_2；

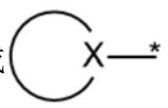
[0020] E选自C_{1-6}烷基、  、  、  和  ；

[0021] 其中i为1、2或3；

[0022] 其中j为1、2或3；

[0023] 其中k为1、2或3；

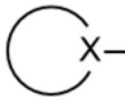
[0024] 其中m为1、2或3；

[0025] A和E一起形成选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的基团，其中A和E可以是单环、双环和多环的，优选单环的。A和E各自任选地被选自-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基中的1个至4个取代基取代，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被选自-OH、氧、卤素的1个至3个取代基取代，并任选地连接到A、B、D、E或  ，

[0026] B选自S、NR^4、NR^4-O、NR^4-C_{1-6}烷基、NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮

原子，优选其中NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代；

[0027] R^8选自放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合；

[0028]  是1-萘基部分或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，其中在N原子和X之间有2个环原子；所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；且X是C原子；

[0029] 或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐。

[0030] 在第二方面，本发明涉及药物组合物，其包含或组成为至少一种第一方面的化合物和任选地药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0031] 在第三方面，本发明涉及第一方面的化合物或第二方面的药物组合物用于诊断或治疗在动物或人类对象中以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病。

[0032] 在第四方面，本发明涉及一种试剂盒，其包含或组成为第一方面的化合物或第二方面的药物组合物以及用于诊断或治疗疾病的说明书。

附图说明

[0033] 下面描述本说明书中所包括的附图内容。在上下文中，还请参考上文和/或下文的发明详述。

[0034] 图1：^{125}I-FAPI-01和^{177}Lu-FAPI-02的体外表征。

[0035] A：培育60min后，将放射性标记的FAPI-01和FAPI-02结合到不同的人类癌细胞系以及被人类FAP-α(HT-1080-FAP)、鼠FAP-α(HEK-muFAP)和人类CD26(HEK-CD26)转染的细胞系。B：培育10min至24h后，将放射性标记的FAPI-01和FAPI-02内化到HT-1080-FAP细胞中。内化比例分别以灰色和黑色显示；细胞外结合部分用白色条表示。C：在加入增加浓度的未标记的FAPI-01和Lu-FAPI-02之后，放射性标记的FAPI-01和FAPI-02与HT-1080-FAP细胞的竞争性结合。D：将FAPI-02内化到FAP-α阳性和阴性细胞系。蓝色：DAPI；绿色：FAPI-02-Atto488。E+F：将HT-1080-FAP细胞与放射性标记的化合物培育1h，然后用不含化合物的培养基培育1h至24h后，FAPI-01和FAPI-02的流出动力学。所有值均以归一化为一百万个细胞的总施用剂量的百分比(%ID/1mio细胞)给出。

[0036] 图2：FAPI衍生物的结合特异性和相对内化率。

[0037] A-C：FAPI-03至FAPI-15相对于FAPI-02(定义为100％)的结合率和内化率。培育1h、4h和24h后的内化率以灰色表示；细胞外结合部分用白色条表示。D：培育60min后，所选的FAPI衍生物与表达鼠FAP-α和人类CD26的HEK细胞结合。右侧：muFAP与CD26结合的比率。E：在加入增加浓度的未标记化合物后，将选定的FAPI衍生物竞争性结合至HT-1080-FAP细胞。

[0038] 图3：携带人FAP阳性(HT-1080-FAP)和阴性(Capan-2、SK-LMS-1)肿瘤异种移植物的小鼠中FAPI-02和FAPI-04的成像。

[0039] A+C、E+G：静脉内施用4nmol ^{68}Ga-FAPI-02和68Ga-FAPI-04(分别为10MBq)后，在指定时间进行小动物PET成像。放射性示踪剂快速富集在肿瘤内(由红色箭头表示)，而未在非癌性组织中积累。此外，看到通过肾脏和膀胱的快速清除。B+D、F+H：PET图像的量化显示了

^{68}Ga-FAPI-02和^{68}Ga-FAPI-04从心血管系统中的可靠清除，并且被肿瘤持续摄取。

[0040] 图4：用于体内结合特异性分析的阻断实验

[0041] A+D：通过在携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中共同施用30nmol未标记的化合物来阻断^{68}Ga-FAPI-02和-04肿瘤的积累。B+C、E+F：在有或没有未标记的化合物作为竞争剂的情况下静脉内施用后，^{68}Ga-FAPI-02和^{68}Ga-FAPI-04在选定器官中的时间活性曲线。

[0042] 图5：^{177}Lu-FAPI-02和^{177}Lu-FAPI-04在携带HT-1080-FAP肿瘤的裸鼠中的器官分布

[0043] A-C：在向携带人FAP阳性HT-1080肿瘤异种移植物的小鼠静脉内施用1MBq后，在指定时间离体测量^{177}Lu-FAPI-02和^{177}Lu-FAPI-04的生物分布；每个时间点n＝3。所述值表示为每克组织注射剂量的百分比(％ID/g)。放射性示踪剂显示积累在表达FAP的肿瘤中，这表明FAPI-02在1h后达到最高富集(4.5％ID/g)，FAPI-04在2h后最高富集(5.4％ID/g)。D-F：在静脉内施用后1h、4h和24h，^{177}Lu-FAPI-02和^{177}Lu-FAPI-04的肿瘤与正常组织之比。

[0044] 图6-9：癌症患者中FAPI-02的PET/CT成像

[0045] 6A-C：患有转移性乳腺癌的患者的PET/CT扫描的最大强度投影(MIP)。D：向患有转移乳腺癌的患者静脉内施用^{68}Ga-FAPI-02后10min、1h和3h的最大组织摄取。

[0046] 7：在施用^{68}Ga-FAPI-02后1h，患有胰腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)以及食道和直肠癌的患者的PET/CT扫描的MIP。

[0047] 8：在施用^{68}Ga-FAPI-02后1h，患有鼻咽和喉癌的患者的PET/CT扫描的MIP。

[0048] 9A+B：向患有局部晚期肺腺癌的患者施用^{18}F-FDG和^{68}Ga-FAPI-02后1h的全身PET/CT成像(MIP)。C+D：施用^{18}F-FDG和^{68}Ga-FAPI-02 1h后的肺腺癌患者的轴视图。与^{18}F-FDG相比，FAPI-02选择性地积累在表达FAP-α的组织中，并且在恶性病变中显示出明显更高的摄取。

[0049] 图10-16：癌症患者中FAPI-04的PET/CT成像

[0050] 10：在注射^{68}Ga-FAPI-04后10min、1h和3h，患有转移性乳腺癌的患者的PET/CT扫描的最大强度投影(MIP)。

[0051] 11：在注射^{68}Ga-FAPI-04后1h，患有σ癌、下咽癌、神经内分泌肿瘤、胆管癌、卵巢癌和小肠癌的患者的PET/CT扫描的MIP。

[0052] 12：在注射^{68}Ga-FAPI-04后1h，患有肺癌患者的PET/CT扫描的MIP。

[0053] 13：在注射^{68}Ga-FAPI-04后1h，患有致癌性佝偻病的患者的PET/CT扫描的MIP。

[0054] 14：一名患有转移性前列腺癌的患者的对比成像。在施用放射性标记的DOTATOC、PSMA和FAPI-04后1h，PET/CT扫描的MIP。

[0055] 15：胰腺癌患者的动态^{68}Ga-FAPI-04PET/CT扫描的最大强度投影(MIP)和时间活性曲线。

[0056] 16：在表达FAP的HT-1080细胞上培育1h、4h和24h后，Lu-177标记的FAPI衍生物相比FAPI-04(设置为100％)的相对结合率；n＝3。

[0057] 图17：在加入增加浓度的未标记化合物(10^{-10}至10^{-5}M，培育60min，n＝3)后，所选定的FAPI衍生物与HT-1080-FAP细胞的竞争性结合。

[0058] 图18：培育60min后，FAPI衍生物与表达鼠FAP和人CD26的HEK细胞的结合，n＝3。数值表示为每1mio(百万个)细胞的施用剂量的百分比(％ID)。

[0059] 图19：在静脉内施用放射性示踪剂后1h、4h和24h，所选定的FAPI衍生物在HT-

1080-FAP异种移植物中的生物分布，n＝3。数值表示为每克组织注射剂量的百分比(％ID/g)。

[0060] 图20：静脉内施用放射性示踪剂后1h、4h和24h，HT-1080-FAP异种移植物中所选FAPI衍生物的肿瘤血液比，n＝3。

[0061] 图21：在携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中Ga-68标记的FAPI-21和FAPI-46的PET成像；n＝1。

[0062] 图22：在携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中所选定的FAPI衍生物的最大标准化摄取值(SUV)；n＝1。

[0063] 图23：癌症患者中Ga-68标记的FAPI-02和FAPI-04的标准化摄取最大值($SUV_{最大}$，图23A)和平均值(SUV平均，图23B)；n＝25。

[0064] 图24：6位携带6种不同肿瘤实体的患者在<9天内接受FDG-PET和FAPI-PET成像的个体内比较。

[0065] 图25：在患有腹膜炎(A)、心肌炎(B)和髋关节关节炎(C)的患者中注射Ga-68标记的FAPI-04后1h的PET/CT成像。

[0066] 图26：在癌症患者注射Ga-68标记的FAPI-21后1h的PET/CT成像。

[0067] 图27：在癌症患者注射Ga-68标记的FAPI-46后1h的PET/CT成像和Sm-153标记的FAPI-46后30min的治疗内成像。

[0068] 图28：Sm-153标记的FAPI-46注射后20h的治疗内成像。

[0069] 图29：A：向患有转移性结直肠癌的患者静脉内施用^{68}Ga-FAPI-46后1h的最大强度投影(MIP)。B：对同一患者进行^{90}Y-FAPI-46治疗后2h的韧致辐射(Bremsstrahlung)成像。

[0070] 图30：在患有特发性肺纤维化的肺癌患者中注射Ga-68标记的FAPI-46后1h的PET/CT成像。A、B：肿瘤组织中最大示踪剂摄取量明显高于未加重的纤维化病变。C：示踪剂在肿瘤组织中的最大摄取量比在恶化的纤维化组织中的摄取量略低。

[0071] 图31：A：Tc-99m标记的FAPI-19与HT-1080-FAP细胞的结合，n＝3。B：在加入增加浓度的未标记化合物(10^{-10}至10^{-5}M，培育60min，n＝3)后，Tc-99m标记的FAPI-19与HT-1080-FAP细胞的竞争结合。C：HT-1080-FAP异种移植物中Tc-99m标记的FAPI-19的闪烁显像，n＝1。

[0072] 图32：A：Tc-99m标记的FAPI-34与HT-1080-FAP细胞的结合，n＝3。B：Tc-99m标记的FAPI-34在HT-1080-FAP异种移植物中的闪烁显像，n＝1。

[0073] 图33：Tc-99m标记的FAPI-34在一名转移性胰腺癌患者中的闪烁显像。

[0074] 图34：A：Pb-203标记的FAPI衍生物与HT-1080-FAP细胞的结合，n＝3。B：在HT-1080-FAP细胞与放射性标记的化合物一起培育60min，并随后与非放射性培养基培育1h至24h后，Pb-203标记的FAPI衍生物的外排动力学，n＝3。C：在加入增加浓度的未标记化合物(10^{-10}至10^{-5}M，培育60min，n＝3)后，Pb-203标记的FAPI与HT-1080-FAP细胞的竞争性结合。

[0075] 图35：Pb-203标记的FAPI-04和FAPI-46在HT-1080-FAP异种移植物中的闪烁显像，n＝1。

[0076] 图36：在静脉内施用放射性示踪剂后1h、4h、6h和24h，Pb-203标记的FAPI-04和FAPI-46在HT-1080-FAP异种移植物中的生物分布，n＝3。数值表示为每克组织注射剂量的百分比(％ID/g)。

[0077] 图37:A:Cu-64标记的FAPI-42和FAPI-52与HT-1080-FAP细胞的结合,n=3。B:在加入增加浓度的未标记化合物(10^{-10}至10^{-5}M,培育60min,n=3)后,Cu-64标记的FAPI-42和FAPI-52与HT-1080-FAP细胞的竞争结合。C:将HT-1080-FAP细胞与放射性标记的化合物培育60min,然后与非放射性培养基培育1h至24h后,Cu-64标记的FAPI-42和FAPI-52的外排动力学,n=3。

[0078] 图38:在携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中Cu-64标记的FAPI-42和FAPI-52的PET成像;n=1。

[0079] 图39:在携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中AlF-18标记的FAPI-42和FAPI-52的PET成像;n=1。

[0080] 图40:a:静脉内施用放射性示踪剂后140min内,68Ga标记的FAPI-02在携带U87MG肿瘤的裸鼠中的小动物PET成像。肿瘤由红色箭头表示。b:在静脉内施用放射性示踪剂后1h、4h和24h,177Lu标记的FAPI-02和FAPI-04在携带U87MG肿瘤的裸鼠中的生物分布;n=3。

[0081] 图41:在静脉内施用后1h、4h和24h,177Lu标记的FAPI-02和FAPI-04在携带U87MG肿瘤的小鼠中的肿瘤-器官比率。

[0082] 图42:在施用68Ga-FAPI-02后10min、1h和3h,胶质母细胞瘤患者的PET/CT扫描的最大强度投影(MIP)。

[0083] 图43:IDH wt胶质母细胞瘤、WHO II级IDH突变胶质瘤和IDH突变胶质母细胞瘤的示例性图像(对比增强的T1加权MRI、FAPI-PET和两种形式的融合图像)。

[0084] 图44:所有18种神经胶质瘤的绝对$SUV_{最大}$值。

[0085] 图45:$SUV_{最大}$/BG值的统计分析。在GBM与非GBM(a,b)、IDH突变与IDH野生型神经胶质瘤(c,d)和II级神经胶质瘤与III/IV级神经胶质瘤(e,f)中$SUV_{最大}$/BG值的箱线图和相应的ROC曲线。

[0086] 图46:FAPI-04和Talabostat对酶促FAP活性的剂量依赖性抑制。与具有边缘FAP活性的强效DPP4抑制剂的Talabostat相比,FAPI-04表现出强的剂量依赖性FAP抑制作用。

[0087] 图47:HT-1080-FAP细胞中^{177}Lu标记的FAPI-04和FAPI-46的再摄取。将细胞与放射性示踪剂在37℃培育60min后,将化合物移出,并添加具有(+Comp.)和不具有(-Comp.)未标记化合物的非放射性培养基,并培育10min至6h。在培育的前十分钟之内,未标记的FAPI衍生物被重新吸收,替代了部分放射性标记的部分,这导致与没有竞争剂的纯培养基相比,放射性值明显降低。培育6h后,放射性标记FAPI几乎完全被置换。这些发现表明,在初始的内化后,完整的FAP分子连续重新摄取回细胞膜,从而使FAP配体的结合和内化得以更新。

[0088] 图48:在携带HT-1080-FAP肿瘤的裸鼠中单次和多次注射后^{177}Lu标记的FAPI-04的器官分布。以4h间隔施用两次等剂量的^{177}Lu-FAPI-04导致第一次注射后的8h和24h测得的整体器官活性增加,包括肿瘤。相反,施用三种剂量(较高的初始剂量、较低的后续剂量)显示整体器官活性没有变化。

[0089] 图49:培育10min、30min、60min和90min后,F-18-FAPI衍生物与表达人FAP的HT1080细胞的结合,n=3。数值表示为每1mio细胞的施用剂量的百分比(%ID)。

[0090] 图50:携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中AlF-18标记的FAPI-74和FAPI-52的PET成像;n=1。

[0091] 图51:静脉内施用放射性示踪剂后1h、4h和24h,FAPI-75在HT-1080-FAP异种移植

物中的生物分布，n＝3。数值表示为每克组织注射剂量的百分比(％ID/g)。

[0092] 图52：非小细胞肺癌患者的PET成像：F18标记的FAPI-74在多发性转移中大量积累。

[0093] 图53：FAPI-04和FAPI-46的心脏区域(SUV平均)的时间活性曲线，作为快速血池清除的说明。

[0094] 图54：两名患有转移性乳腺癌的患者在不同的成像时间点(分别在注射后10min、1h和3h)的FAPI-02和FAPI-04。快速肿瘤靶向和快速血液清除之后是较长的平稳期，而图像对比度没有相关变化(上图)。与FAPI-02相比，配体FAPI-04的特征在于延长的肿瘤保留时间(底部)。

[0095] 图55：用OLINDA计算，FAPI-02的有效剂量为1.80E-02mSv/MBq(用IDAC1/ICRP60为1.82E-02，用IDAC2/ICRP103为1.79E-02)。用OLINDA计算，FAPI-04PET/CT的有效剂量为1.64E-02mSv/MBq(用IDAC1/ICRP60为1.66E-02，用IDAC2/ICRP103为1.35E-02)。如果注射后3h的延迟扫描在临床实践中省略，则FAPI检查的常规活性可以减少到200MBq ^{68}Ga；这样的FAPI-PET/CT扫描的辐射剂量为3mSv至4mSv。

[0096] 图56：A)^{68}Ga-FAPI-04在注射后1h在不同肿瘤实体中的PET/CT。在肉瘤、食道癌、乳腺癌、胆管细胞癌和肺癌中发现最高的平均$SUV_{最大}$(>12)。在肾细胞、分化型甲状腺癌、腺样囊性癌、胃癌和嗜铬细胞瘤中观察到最低的FAPI摄取(平均$SUV_{最大}$<6)。肝细胞癌、结肠直肠癌、头颈癌、卵巢癌、胰腺癌的平均$SUV_{最大}$处于中等水平(SUV 6<x<12)。在所有肿瘤实体中，观察到高的个体间差异。由于低背景活性(SUV 2)，肿瘤与背景的比率在中等水平摄取组中为>2倍，在高强度摄取组中为>4倍。B)相比使用FAPI-04的肿瘤实体，原发肿瘤实体呈现相似的SUV摄取。

[0097] 图57：已经用于图56A至图56B中所示量化的不同肿瘤实体的示例性PET图像。

[0098] 发明详述

[0099] 在下面详细描述本发明之前，应当理解，本发明不限于本文描述的特定方法、方案和试剂，因为它们可以变化。还应理解，本文所用术语仅出于描述特定实施方案的目的，而非旨在限制本发明的范围，本发明的范围仅由所附权利要求书来限定。除非另有定义，本文所用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。

[0100] 优选地，本文所用的术语按“生物技术术语的多语言词汇表：(IUPAC推荐)(A multilingual glossary of biotechnological terms:(IUPAC Recommendations))”，Leuenberger,H.G.W,Nagel,B.和Klbl,H.b编辑(1995)，Helvetica Chimica Acta,CH-4010瑞士巴塞尔)中所定义。

[0101] 除非上下文另外要求，在整个说明书和以下的权利要求书中，词语“包括”及其变化形式如“包含”、“含有”将被理解为隐含包括所述的整数或步骤，或整数或步骤的组，但不排除任何其他整数或步骤，或整数或步骤的组。在以下段落中，将更详细地定义本发明的不同方面。如此定义的每个方面可以与任何其他一个或多个方面组合，除非有明确的相反指示。特别地，所述任选的、优选或有利的任何特征可以与所述任选的、优选或有利的任何其他一个或多个特征组合。

[0102] 在本说明书的全文中引用了一些文档。无论在上文还是下文，本文所引用的每个文档(包括所有专利、专利申请、科学出版物、制造商的说明书、操作指南等)均通过引用整

体并入本文。本文中的任何内容均不得解释为承认本发明无权早于在先发明的此类公开内容。本文引用的某些文档标识为“通过引用并入”。在这种并入的参考文献中的定义或教导与本说明书中所述的定义或教导发生冲突的情况下，以本说明书的文本为准。

[0103] 下面将描述本发明的要素。这些要素与特定的实施方案一起列出。然而，应当理解，它们可以以任何方式和任何数量组合以形成其他的实施方案。各种描述的实施例和优选的实施方案不应解释为将本发明限制为仅明确描述的实施方案。这种描述应理解为支持并涵盖将明确描述的实施方案与任意数量的所公开和/或优选的要素相组合的方案。此外，应认为本申请的说明书中公开了本申请中所述的所有要素的任何排列和组合，除非上下文另有说明。

[0104] 定义

[0105] 下面提供本说明书中经常使用的术语的一些定义。在说明书的余下部分中，这些术语在使用的每种情况下将具有各自定义的含义和优选的含义。

[0106] 如在本说明书和所附权利要求书中所用的，不适用数量词包括其复数，除非上下文另有明确说明。

[0107] 在以下提供了术语：烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、烯基和炔基的定义。这些术语在说明书其余部分中的每一种使用情况下具有分别定义的含义和优选含义。

[0108] 术语“烷基”是指饱和的直链或支化碳链。优选地，该链包含1个至10个碳原子，即1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个碳原子，例如甲基、乙基甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基或辛基。烷基任选地被取代。

[0109] 术语“杂烷基”是指饱和的直链或支化碳链。优选地，该链包含1个至9个碳原子，即1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个碳原子，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基、辛基，其被相同或不同的杂原子间断一次或多于一次，例如1次、2次、3次、4次、5次。优选地，杂原子选自O、S和N，例如-O-CH_3、-S-CH_3、-CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-C_2H_5、-CH_2-S-CH_3、-CH_2-S-C_2H_5、-C_2H_4-O-CH_3、-C_2H_4-O-C_2H_5、-C_2H_4-S-CH_3、-C_2H_4-S-C_2H_5等。杂烷基任选地被取代。

[0110] 除非另有说明，否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其他术语组合，分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式，其中优选3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个原子成环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。术语“环烷基”和“杂环烷基”还意在包括其双环、三环和多环形式。术语“杂环烷基”优选是指五元饱和环，其中至少一个环成员是N、O或S原子，并且其任选地包含一个额外的O或一个额外的N；六元饱和环，其中至少一个环成员是N、O或S原子，并且任选地包含一个额外的O或一个额外的N或两个额外的N原子；或九元或十元的饱和双环，其中至少一个环成员是N、O或S原子，并且任选地包含一个、两个或三个额外的N原子。“环烷基”和“杂环烷基”任选地被取代。另外，对于杂环烷基，杂环与分子其余部分连接的位置可以由杂原子占据。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、螺[3,3]庚基、螺[3,4]辛基、螺[4,3]辛基、螺[3,5]壬基、螺[5,3]壬基、螺[3,6]癸基、螺[6,3]癸基、螺[4,5]癸基、螺[5,4]癸基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。杂环烷基的实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、1,8重氮-螺-[4,5]癸基、1,7重

氮-螺-[4,5]癸基、1,6重氮-螺-[4,5]癸基、2,8重氮-螺[4,5]癸基、2,7重氮-螺[4,5]癸基、2,6重氮-螺[4,5]癸基、1,8重氮-螺-[5,4]癸基、1,7重氮-螺-[5,4]癸基、2,8重氮-螺-[5,4]癸基、2,7重氮-螺[5,4]癸基、3,8重氮-螺[5,4]癸基、3,7重氮-螺[5,4]癸基、1-偶氮-7,11-二氧-螺[5,5]十一烷基、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

[0111] 术语“芳基”优选是指含有6个碳原子的芳香族单环、含有10个碳原子的芳香族双环体系或含有14个碳原子的芳香族三环体系。实例是苯基、萘基或蒽基。芳基任选地被取代。

[0112] 术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基部分，其中烷基和芳基具有上述含义。一个实例是苄基。优选地，在上下文中，烷基链包含1个至8个碳原子，即1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子，例如甲基、乙基甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁烯基、叔丁基、戊基、己基、戊基、辛基。芳烷基基团的烷基和/或芳基部分任选地被取代。

[0113] 术语“杂芳基”优选是指五元或六元芳香族单环，其中至少一个碳原子被1个、2个、3个或4个(对于五元环)或1个、2个、3个、4个或5个(对于六元环)相同或不同的杂原子取代，杂原子优选选自O、N和S；芳香族双环体系，其中8个、9个、10个、11个或12个碳原子中的1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子被相同或不同的杂原子取代，杂原子优选选自O、N和S；或芳香族三环体系，其中13个、14个、15个、16个碳原子中的1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子被相同或不同的杂原子取代，杂原子优选选自O、N和S。实例是噁唑基、异噁唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1-苯并呋喃基、2-苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、2-苯并噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、吲哚并嗪基、2,1-苯并噁唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、2,1-苯并异噻唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹啉基、1,2,3-苯并三嗪基或1,2,4-苯并三嗪基。

[0114] 术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基部分，其中烷基和杂芳基具有如上所述的含义。实例有2-烷基吡啶基、3-烷基吡啶基或2-甲基吡啶基。优选地，在上下文中烷基链包含1个至8个碳原子，即1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子，例如甲基、乙基甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁烯基、叔丁基、戊基、己基、戊基、辛基。杂芳烷基基团的烷基和/或杂芳基部分任选地被取代。

[0115] 术语“烯基”和“环烯基”是指具有一个或多于一个双键的含有烯属不饱和碳原子的链或环。实例是丙烯基和环己烯基。优选地，烯基链包含2个至8个碳原子，即2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、己烯基、戊烯基、辛烯基。优选地，环烯基环包含3个至8个碳原子，即3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子，例如1-环丙烯基、2-环丙烯基、1-环丁烯基、2-环丁烯基、1-环戊烯基、2-环戊烯基、3-环戊烯基、环己烯基、环戊烯基、环辛烯基。

[0116] 术语“炔基”是指具有一个或多于一个三键的含有不饱和碳原子的链或环。一个实例是炔丙基。优选地，炔基链包含2个至8个碳原子，即2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、

3-戊炔基、4-戊炔基、己炔基、戊炔基、辛炔基。

[0117] 在一个实施方案中，烷基、杂烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烯基、环烯基、炔基中的碳原子或氢原子可以彼此独立地被选自O、S、N的一个或多于一个元素或含有一个或多于一个选自O、S、N的元素的基团取代。

[0118] 实施方案包括烷氧基、环烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烯基氧基、环烯基氧基、炔基氧基、烷巯基、环烷巯基、芳巯基、芳烷巯基、烯基巯基、环烯基巯基、炔基巯基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、烯基氨基、环烯基氨基、炔基氨基。

[0119] 其他实施方案包括羟基烷基、羟基环烷基、羟基芳基、羟基芳烷基、羟基烯基、羟基环烯基、羟基炔基、巯基烷基、巯基环烷基、巯基芳基、巯基芳烷基、巯基烯基、巯基环烯基、巯基炔基、氨基烷基、氨基环烷基、氨基芳基、氨基芳烷基、氨基烯基、氨基环烯基、氨基炔基。

[0120] 在另一实施方案中，烷基、杂烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烯基、环烯基、炔基中的氢原子可以彼此独立地被一个或多于一个卤素原子取代。一个基团是三氟甲基。

[0121] 如果可以彼此独立地选择两个或多个基团或两个或多于两个残基，则术语“独立地”是指该基团或残基可以相同或可以不同。

[0122] 如本文中所用的，定义长度范围上下限的用语，例如“1至6”是指从1到6的任何整数，即1、2、3、4、5和6。换句话说，由明确提及的两个整数定义的任何范围旨在包括并公开定义所述上下限的任何整数以及包括在所述范围内的任何整数。

[0123] 如本文所用，术语“卤素”是指选自F、Br、I和Cl的卤素残基。优选地，卤素是F。

[0124] 如本文所用，术语“连接基”是指任何化学上合适的连接基。优选地，连接基在生理条件下不断裂或仅缓慢断裂。因此，优选地，连接基不包含蛋白酶的识别序列或其他降解酶的识别结构。由于优选本发明的化合物全身施用以允许以多种方式进入身体的所有部位，并且随后本发明的化合物富集在体内肿瘤所在的任何位置，因此优选连接基选择为使得它在血液中不断裂或仅缓慢断裂。如果在将该化合物施用于人类患者后2h，少于50％的连接基断裂，则认为是缓慢断裂。合适的连接基例如包括或组成为任选经取代的烷基、杂烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、磺酰基、胺、醚、硫醚、膦、磷酰胺、羧酰胺、酯、亚氨基酯、脒、硫代酯、磺酰胺、3-硫代吡咯烷-2,5-二酮、氨基甲酸酯、脲、胍、硫脲、二硫化物、肼、肼、酰肼、腙、二氮杂键、三唑、三唑啉、四嗪、铂络合物和氨基酸、或其组合。优选地，连接基包含或组成为1,4-哌嗪、1,3-丙烷和酚醚或它们的组合。

[0125] 表述“任选经取代”是指基团中一个、两个、三个或多于三个氢原子可以被各个取代基彼此独立地取代。

[0126] 如本文所用，术语“氨基酸”是指含有一个或多于一个氨基取代基的任何有机酸，例如脂肪族羧酸的α-、β-或γ-氨基衍生物。在本文使用的多肽符号中，例如Xaa5，即Xaa1Xaa2Xaa3Xaa4Xaa5，其中Xaa1至Xaa5各自独立地选自所定义的氨基酸；根据标准用法和惯例，左手方向为氨基端方向，右手方向为羧基端方向。

[0127] 术语“常规氨基酸”是指二十种天然存在的氨基酸，并且包括其所有的立体异构体，即D,L-、D-和L-氨基酸。这些常规氨基酸在本文中也可以用其常规的三字母或一个字母的缩写来指代，并且其缩写遵循常规用法(参见例如，Immunology-A Synthesis，第二版，

E.S.Golub和D.R.Gren编,Sinauer Associates,Sunderland Mass(1991))。

[0128] 术语“非常规氨基酸”是指非天然氨基酸或化学氨基酸类似物,例如α,α-二取代氨基酸、N-烷基氨基酸、高氨基酸(homo-amino acids)、脱氢氨基酸、芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸除外)以及邻-氨基苯甲酸、间-氨基苯甲酸或对-氨基苯甲酸。非常规氨基酸还包括具有以1,3或更大取代模式分隔的胺和羧基官能团的化合物,例如β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、Freidinger内酰胺、双环二肽(BTD)、氨基-甲基苯甲酸和本领域公知的其他那些。也可以使用Statine类的等排体、羟基乙烯等排体、还原的酰胺键等排体、硫代酰胺等排体、脲等排体、氨基甲酸酯等排体、硫醚等排体、乙烯基等排体和本领域已知的其他酰胺键等排体。使用类似物或非常规氨基酸可改善所添加肽的稳定性和生物学半衰期,因为它们在生理条件下更耐受分解。本领域技术人员将意识到可以进行相似类型的取代。可用作肽的合适结构单元及其标准缩写(在括号中)的非常规氨基酸的非限制性列表如下:α-氨基丁酸(Abu)、L-N-甲基丙氨酸(Nmala)、α-氨基-α-甲基丁酸酯(Mgabu)、L-N-甲基精氨酸(Nmarg)、氨基环丙烷(Cpro)、L-N-甲基天冬酰胺(Nmasn)、L-N-甲基天冬氨酸羧酸酯(Nmasp)、苯胺异丁酸(Aib)、L-N-甲基半胱氨酸(Nmcys)、氨基降冰片基(Norb)、L-N-甲基谷氨酰胺(Nmgln)、L-N-甲基谷氨酸羧酸酯(Nmglu)、环己基丙氨酸(Chexa)、L-N-甲基组氨酸(Nmhis)、环戊基丙氨酸(Cpen)、L-N-甲基异亮氨酸(Nmile)、L-N-甲基亮氨酸(Nmleu)、L-N-甲基赖氨酸(Nmlys)、L-N-甲基甲硫氨酸(Nmmet)、L-N-甲基正亮氨酸(Nmnle)、L-N-甲基正缬氨酸(Nmnva)、L-N-甲基鸟氨酸(Nmorn)、L-N-甲基苯丙氨酸(Nmphe)、L-N-甲基脯氨酸(Nmpro)、L-N-甲基丝氨酸(Nmser)、L-N-甲基苏氨酸(Nmthr)、L-N-甲基色氨酸(Nmtrp)、D-鸟氨酸(Dorn)、L-N-甲基酪氨酸(Nmtyr)、L-N-甲基缬氨酸(Nmval)、L-N-甲基乙基甘氨酸(Nmetg)、L-N-甲基叔丁基甘氨酸(Nmtbug)、L-正亮氨酸(NIe)、L-正缬氨酸(Nva)、α-甲基氨基异丁酸酯(Maib)、α-甲基-γ-氨基丁酸酯(Mgabu)、D-α-甲基丙氨酸(Dmala)、α-甲基环己基丙氨酸(Mchexa)、D-α-甲基精氨酸(Dmarg)、α-甲基环戊基丙氨酸(Mcpen)、D-α-甲基天冬酰胺(Dmasn)、α-甲基-α-萘基丙氨酸(Manap)、D-α-甲基天冬氨酸(Dmasp)、α-甲基青霉胺(Mpen)、D-α-甲基半胱氨酸(Dmcys)、N-(4-氨基丁基)甘氨酸(NgIu)、D-α-甲基谷氨酰胺(Dmgln)、N-(2-氨基乙基)甘氨酸(Naeg)、D-α-甲基组氨酸(Dmhis)、N-(3-氨基丙基)甘氨酸(Norn)、D-α-甲基异亮氨酸(Dmile)、N-氨基-α-甲基丁酸酯(Nmaabu)、D-α-甲基亮氨酸(Dmleu)、α-萘丙氨酸(Anap)、D-α-甲基赖氨酸(Dmlys)、N-苄基甘氨酸(Nphe)、D-α-甲基甲硫氨酸(Dmmet)、N-(2-氨基甲酰基乙基)甘氨酸(NgIn)、D-α-甲基鸟氨酸(Dmorn)、N-(氨基甲酰基甲基)甘氨酸(Nasn)、D-α-甲基苯丙氨酸(Dmphe)、N-(2-羧基乙基)甘氨酸(NgIu)、D-α-甲基脯氨酸(Dmpro)、N-(羧甲基)甘氨酸(Nasp)、D-α-甲基丝氨酸(Dmser)、N-环丁基甘氨酸(Ncbut)、D-α-甲基苏氨酸(Dmthr)、N-环庚基甘氨酸(Nchep)、D-α-甲基色氨酸(Dmtrp)、N-环己基甘氨酸(Nchex)、D-α-甲基酪氨酸(Dmty)、N-环癸基甘氨酸(Ncdec)、D-α-甲基缬氨酸(Dmval)、N-环十二烷基甘氨酸(Ncdod)、D-N-甲基丙氨酸(Dnmala)、N-环辛基甘氨酸(Ncoct)、D-N-甲基精氨酸(Dnmarg)、N-环丙基甘氨酸(Ncpro)、D-N-甲基天冬酰胺(Dnmasn)、N-环十一烷基甘氨酸(Ncund)、D-N-甲基天冬氨酸(Dnmasp)、N-(2,2-二苯乙基)甘氨酸(Nbhm)、D-N-甲基半胱氨酸(Dnmcys)、N-(3,3-二苯丙基)甘氨酸(Nbhe)、D-N-甲基谷氨酰胺(Dnmgln)、N-(3-胍基丙基)甘氨酸(Narg)、D-N-甲基谷氨酸(Dnmglu)、N-(1-羟乙基)甘氨酸(Ntbx)、D-N-甲基组氨酸(Dnmhis)、N-(羟乙基))甘氨酸(Nser)、D-N-甲基异亮氨酸

(Dnmile)、N-(咪唑基乙基))甘氨酸(Nhis)、D-N-甲基亮氨酸(Dnmleu)、N-(3-吲哚基乙基)甘氨酸(Nhtrp)、D-N-甲基赖氨酸(Dnnilys)、N-甲基-γ-氨基丁酸酯(Nmgabu)、N-甲基环己基丙氨酸(Nmchexa)、D-N-甲基甲硫氨酸(Dnmmet)、D-N-甲基鸟氨酸(Dnmorn)、N-甲基环戊基丙氨酸(Nmcpen)、N-甲基甘氨酸(NaIa)、D-N-甲基苯丙氨酸(Dnmphe)、N-甲基氨基异丁酸酯(Nmaib)、D-N-甲基脯氨酸(Dnmpro)、N-(1-甲基丙基)甘氨酸(Nile)、D-N-甲基丝氨酸(Dnmser)、N-(2-甲基丙基)甘氨酸(Nleu)、D-N-甲基苏氨酸(Dnmthr)、D-N-甲基色氨酸(Dnmtrp)、N-(1-甲基乙基)甘氨酸(Nval)、D-N-甲基酪氨酸(Dnmtyr)、N-甲基-α-萘丙氨酸(Nmanap)、D-N-甲基缬氨酸(Dnmval)、N-甲基青霉胺(Nmpen)、γ-氨基丁酸(Gabu)、N-(对羟基苯基)甘氨酸(Nhtyr)、L-/-丁基甘氨酸(Tbug)、N-(硫代甲基)甘氨酸(Ncys)、L-乙基甘氨酸(Etg)、青霉胺(Pen)、L-高苯丙氨酸(Hphe)、L-α-甲基丙氨酸(Mala)、L-α-甲基精氨酸(Marg)、L-α-甲基天冬酰胺(Masn)、L-α-甲基天冬氨酸(Masp)、L-α-甲基叔丁基甘氨酸(Mtbug)、L-α-甲基半胱氨酸(Mcys)、L-甲基乙基甘氨酸(Metg)、L-α-甲基谷氨酰胺(MgIn)、L-α-甲基谷氨酸(MgIu)、L-α-甲基组氨酸(Mhis)、L-α-甲基高苯丙氨酸(Mhphe)、L-α-甲基异亮氨酸(Mile)、N-(2-甲基硫乙基)甘氨酸(Nmet)、L-α-甲基亮氨酸(Mleu)、L-α-甲基赖氨酸(Mlys)、L-α-甲基甲硫氨酸(Mmet)、L-α-甲基正亮氨酸(MnIe)、L-α-甲基正缬氨酸(Mnva)、L-α-甲基鸟氨酸(Morn)、L-α-甲基苯丙氨酸(Mphe)、L-α-甲基脯氨酸(Mpro)、L-α-甲基丝氨酸(Mser)、L-α-甲基苏氨酸(Mthr)、L-α-甲基色氨酸(Mtrp)、L-α-甲基酪氨酸(Mtyr)、L-α-甲基缬氨酸(Mval)、L-N-甲基高苯丙氨酸(Nmhphe)、N-(N-(2,2-二苯基乙基)氨基甲酰基甲基)甘氨酸(Nnbhm)、N-(N-(3,3-二苯基丙基)-氨基甲酰基甲基)甘氨酸(Nnbhe)、1-羧基-1-(2,2-二苯基-乙基氨基)环丙烷(Nmbc)、L-O-甲基丝氨酸(Omser)、L-O-甲基高丝氨酸(Omhser)。

[0129] 本文所用的术语“含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环”是指包含至少一个氮原子作为环链构成单元的环状饱和或不饱和烃化合物。

[0130] 如本文所用,术语“放射性部分”是指携带放射性核素的分子组装体。核素通过在生理条件下保持稳定的共价键或配位键结合。实例是[^{131}I]-3-碘苯甲酸或^{68}Ga-DOTA。

[0131] 如本文所用,“荧光同位素”在被较短波长的电磁辐射激发之后发射电磁辐射。

[0132] 如本文所用,“放射性同位素”是发射α-、β-和/或γ-辐射的元素(包括在术语“放射性核素”中)的放射性同位素。

[0133] 在本发明的上下文中所用的术语“放射性药物”是指被放射性同位素修饰的生物活性化合物。尤其是插层物质可用于传递放射性以直接接近DNA(例如Hoechst-33258的携带^{131}I-衍生物)。

[0134] 术语“螯合剂”或“螯合物”在本发明的上下文中可互换使用,是指具有两个或多于两个可提供给金属离子的未共享电子对的分子,通常是有机分子,通常是路易斯碱。金属离子通常通过两个或多于两个电子对与螯合剂配位。术语“二齿螯合剂”、“三齿螯合剂和”四齿螯合剂”是指分别具有两个、三个和四个电子对的螯合剂,它们容易同时提供给通过该螯合剂配位的金属离子。通常,螯合剂的电子对与单个金属离子形成配位键。然而,在某些实例中,螯合剂可与一个以上的金属离子形成配位键,并且多种结合方式是可能的。

[0135] 在本发明的上下文中使用术语“荧光染料”是指在通过较短且合适波长的电磁辐射激发之后发射可见光或红外光的化合物。本领域技术人员应理解,每种荧光染料具有预

定的激发波长。

[0136] 在本发明的上下文中使用术语“造影剂”是指在医学成像中增加结构或流体的对比度的化合物。通过吸收电磁辐射或改变电磁场来实现增强。

[0137] 如本文所用，术语“顺磁性”是指由介质中的未成对电子感应的顺磁性。如果施加外部磁场，顺磁性物质会感应磁场。与反磁性不同，感应磁场的方向与外部磁场相同；与铁磁性不同，感应磁场的方向在没有外部磁场的情况下无法保持。

[0138] 如本文所用，术语“纳米颗粒”是指优选球形的颗粒，其直径为1纳米至100纳米。取决于组成，纳米颗粒可以具有可以评估的磁性、光学或物理化学性质。另外，对于许多类型的纳米颗粒，可以实现表面改性。

[0139] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其可以例如通过将胆碱或其衍生物的溶液与药学上可接受的酸例如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液混合而形成。此外，当本发明的化合物带有酸性部分时，其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐(例如钠或钾盐)；碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)；以及与合适的有机配体形成的盐(例如，使用反阴离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、烷基磺酸根和芳基磺酸根与铵、季铵和胺阳离子形成)。药学上可接受的盐的说明性实例包括但不限于：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、依地酸钙、樟脑酸盐(camphorate)、樟脑磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、二盐酸盐、十二烷基硫酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、雌二醇盐、乙磺酸盐(esylate)、乙磺酸盐(ethanesulfonate)、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酰阿散酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴化物、盐酸盐、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫氰酸盐、乳酸盐、乳酸醛酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物、十一酸盐、戊酸盐等(参见例如Berge,S.M.等人，“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明的某些特定化合物同时包含碱性和酸性官能团，这使得该化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0140] 该化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质方面例如在极性溶剂中的溶解度与各种盐形式不同，但是对于本发明目的而言，这些盐与化合物的母体形式等同。

[0141] 除盐形式外，本发明提供了前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下容易发生化学变化以提供式(I)化合物的那些化合物。前药是在将前药施用于患者后，通过体内生理作用例如水解、代谢等而被化学修饰成本发明化合物的活性或非活性化合物。另外，前药可以在体外环境中通过化学或生化方法转化为本发明的化合物。例如，当将前药与合适的酶一起置于透皮贴剂储库中时，可以缓慢转化为本发明的化合物。制备和

使用前药中所涉及的适用性和技术是本领域技术人员公知的。有关涉及酯的前药的一般性讨论，参见Svensson和Tunek，Drug Metabolism Reviews(药物代谢综述)16.5(1988)和Bundgaard Design of Prodrugs，Elsevier(1985)。掩蔽的羧酸根阴离子的实例包括各种酯，例如烷基(例如甲基、乙基)、环烷基(例如环己基)、芳烷基(例如苄基、对甲氧基苄基)和烷基羰基氧基烷基(例如新戊酰氧基甲基)。胺被掩蔽为芳基羰氧基甲基取代的衍生物，其在体内被酯酶断开，释放出游离的药物和甲醛(Bungaard J.Med.Chem.2503(1989))。同样，含有酸性NH基团的药物，例如咪唑、酰亚胺、吲哚等，已经被N-酰氧基甲基掩蔽(Bundgaard Design of Prodrugs，Elsevier(1985))。羟基已被掩蔽为酯和醚。EP 0 039 051(Sloan和Little，1981年4月11日)公开了基于曼尼希的异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0142] 根据本发明的化合物可以根据以下一种或多于一种方法合成。应当指出，示出了一般步骤，因为其涉及具有未指定立体化学的化合物的制备。然而，这样的步骤通常适用于具有特定立体化学的那些化合物，例如其中基团的立体化学是(S)或(R)。另外，使用众所周知的方法，例如通过转化，通常可以使用具有一种立体化学(例如(R))的化合物来产生具有相反立体化学(即(S))的那些化合物。

[0143] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及包括水合形式的溶剂化形式存在。一般而言，溶剂化形式等同于非溶剂化形式，并且旨在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多种结晶或无定形形式存在。一般而言，所有物理形式对于本发明预期的用途是等同的，并且旨在落入本发明的范围内。

[0144] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键；外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个异构体均涵盖在本发明的范围内。

[0145] 本发明的化合物还可在构成此类化合物的一个或多于一个原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可以用放射性同位素例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)对化合物进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变化形式，无论是否具有放射性，都旨在包括在本发明的范围内。

[0146] 本申请中使用的术语“药物组合物”是指用于识别、预防或治疗组织状态或疾病的物质和/或物质的组合。药物组合物被配制成适合于施用给患者以预防和/或治疗疾病。另外，药物组合物是指活性剂与惰性或活性载体的组合，使该组合物适合于治疗用途。药物组合物可以根据它们的化学和物理性质配制成用于口服、肠胃外、局部、吸入、直肠、舌下、经皮、皮下或阴道的施用途径。药物组合物包括固体、半固体、液体、透皮治疗体系(TTS)。固体组合物选自片剂、包衣片剂、粉剂、颗粒剂、丸剂、胶囊剂、泡腾片或经皮治疗体系。也包括液体组合物，其选自溶液、糖浆剂、输液、提取液、用于静脉内施用的溶液、用于输液的溶液或本发明载体体系的溶液。可以在本发明上下文中使用的半固体组合物包括乳液、悬浮液、乳膏、洗剂、凝胶、小球、颊含片和栓剂。

[0147] “药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构批准的或在《美国药典》或其他用于动物，尤其是用于人类的公认药典中列出的。

[0148] 如本文所用，术语“载体”是指与治疗剂一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载剂。这种药物载体可以是无菌液体，例如在水和油中的盐水溶液，包括石油、动物、植物或合成来源的那些，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当药物组合物静脉内施用时，盐溶液是优选的载体。盐溶液以及葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以用作液体载体，特别是用于可

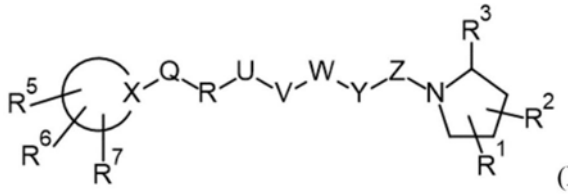
注射溶液。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如果需要，该组合物还可包含少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。合适的药物载体的实例在E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中有所描述。

[0149] 如本文所用的术语“成纤维细胞激活蛋白(FAP)”也已知是术语“表面表达蛋白酶”。这两个术语在本文中可以互换使用。成纤维细胞激活蛋白是具有二肽基肽酶IV(DPPIV)样折叠的同型二聚体整合蛋白，其特征在于具有α/β-水解酶结构域和八叶β-螺旋桨结构域。

[0150] 实施方案

[0151] 下文将更详细地限定本发明的不同方面。如此限定的每个方面可以与任何其他一个或多于一个方面结合，除非明确有相反指示。特别地，所示为优选或有利的任何特征可以与所示为优选或有利的任何其他一个或多于一个特征组合。

[0152] 在第一方面，本发明提供式(I)的化合物：

[0153] 

(I)，

[0154] 其中

[0155] Q、R、U、V、W、Y、Z各自存在或不存在，前提是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在；

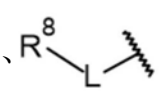
[0156] Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自O、CH_2、NR^4、C＝O、C＝S、C＝NR^4、HCR^4和R^4CR^4，条件是两个O彼此不直接相邻；优选六个基团中存在四个，其中两个是C＝O，一个是CH_2，一个是NH；更优选存在四个基团，其中两个为C＝O，一个为CH_2，一个为NH；最优选存在V、W、Y和Z，其中V和Z为C＝O，W和Y独立地选自CH_2和NH；

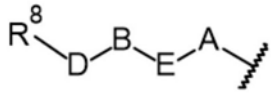
[0157] R^1和R^2独立地选自-H、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、S-C_{1-6}烷基；

[0158] R^3选自-H、-CN、-B(OH)$_2$、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基-、-C＝C-C(O)-芳基、-C＝C-S(O)$_2$-芳基、-CO_2H、-SO_3H、-SO_2NH_2、-PO_3H_2和5-四唑基；

[0159] R^4选自-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被1个至3个选自-OH、氧、卤素的取代基取代，并任选地连接到Q、R、U、V、W、Y或Z；

[0160] R^5选自-H、卤素和C_{1-6}烷基；

[0161] R^6和R^7独立地选自-H、 

和 

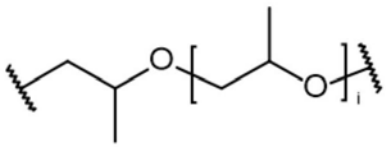
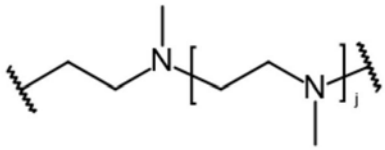
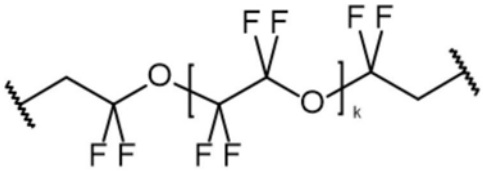
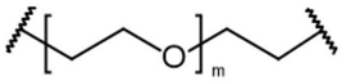
，前提是R^6和R^7不同时为H，优选R^6连接在7-或8-喹啉基位置，R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^6连接在7-喹啉基位置，R^7连接在6-喹啉基位置，

[0162] 其中L是连接基，

[0163] 其中D、A、E和B各自存在或不存在，优选其中至少A、E和B存在，其中当存在时：

[0164] D是连接基；

[0165] A选自NR^4、O、S和CH_2；

[0166] E选自C_{1-6}烷基、  、  、  和  ；

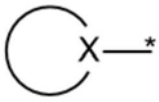
[0167] 其中i为1、2或3；

[0168] 其中j为1、2或3；

[0169] 其中k为1、2或3；

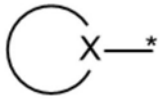
[0170] 其中m为1、2或3；

[0171] 更优选地，E为C_{1-6}烷基，最优选E为C3或C4烷基；

[0172] A和E一起形成选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的基团，优选杂环烷基，其中A和E可以是单环、双环和多环的，优选单环的。A和E各自任选地被-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基中的1个至4个取代基取代，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被选自-OH、氧、卤素的1个至3个取代基取代，并任选地连接到A、B、D、E或  ；

[0173] B选自S、NR^4、NR^4-O、NR^4-C_{1-6}烷基、NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代；和

[0174] R^8选自放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合；

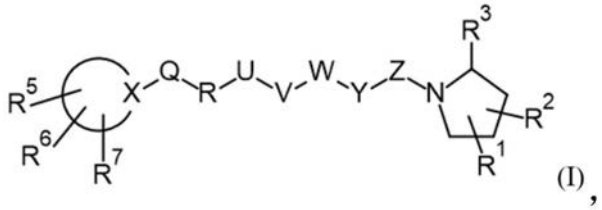
[0175]  是1-萘基部分或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，其中在N原子和X之间有2个环原子；所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；X是C原子；

[0176] 或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐。

[0177] 优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0178] 在一个优选的实施方案中，A和E一起形成选自C_3、C_4、C_5、C_6、C_7和C_8单环，优选C_5或C_6单环，或C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}或C_{12}双环，优选C_7、C_8、C_9和C_{10}双环杂环烷基的基团，包含1个、2个、3个或4个，优选1个或2个独立地选自N、O和S的杂原子，优选N和O，最优选1或2个N。

[0179] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中，提供了式(I)化合物：

[0180] 

(I)，

[0181] 其中

[0182] Q、R、U、V、W、Y、Z各自存在或不存在，前提是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在；

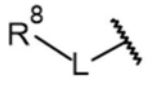
[0183] Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自O、CH_2、NR^4、C＝O、C＝S、C＝NR^4、HCR^4和R^4CR^4，条件是两个O彼此不直接相邻；优选六个基团中存在四个，其中两个是C＝O，一个是CH_2，一个是NH；更优选存在四个基团，其中两个为C＝O，一个为CH_2，一个为NH；最优选存在V、W、Y和Z，其中V和Z为C＝O，W和Y独立地选自CH_2和NH；

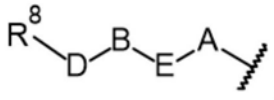
[0184] R^1和R^2独立地选自-H、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、S-C_{1-6}烷基；

[0185] R^3选自-H、-CN、-B(OH)$_2$、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基-、-C＝C-C(O)-芳基、-C＝C-S(O)$_2$-芳基、-CO_2H、-SO_3H、-SO_2NH_2、-PO_3H_2和5-四唑基；

[0186] R^4选自-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被1个至3个选自-OH、氧、卤素的取代基取代，并任选地连接到Q、R、U、V、W、Y或Z；

[0187] R^5选自-H、卤素和C_{1-6}烷基；

[0188] R^6和R^7独立地选自-H、 

和 

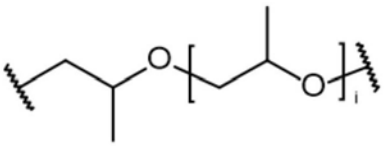
，前提是R^6和R^7不同时为H，优选R^6连接在7-或8-喹啉基位置，R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^6连接在7-喹啉基位置，R^7连接在6-喹啉基位置，

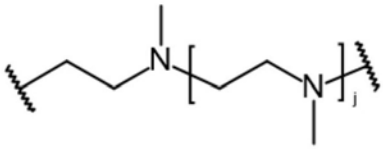
[0189] 其中L是连接基，

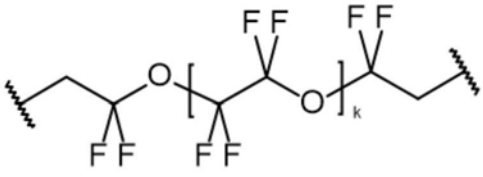
[0190] 其中D、A、E和B各自存在或不存在，优选其中至少A、E和B存在，其中当存在时：

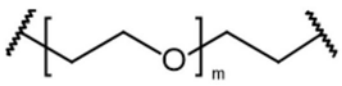
[0191] D是连接基；

[0192] A选自NR^4、O、S和CH_2；

[0193] E选自C_{1-6}烷基、 

、 

、 

和 

；

[0194] 其中i为1、2或3；

[0195] 其中j为1、2或3；

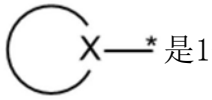
[0196] 其中k为1、2或3；

[0197] 其中m为1、2或3；

[0198] 更优选地，E为C_{1-6}烷基，最优选E为C3或C4烷基；

[0199] B选自S、NR^4、NR^4-O、NR^4-C_{1-6}烷基、NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代；和

[0200] R^8选自放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合；

[0201]  是1-萘基部分或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，其中在N原子和X之间有2个环原子；所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；X是C原子；

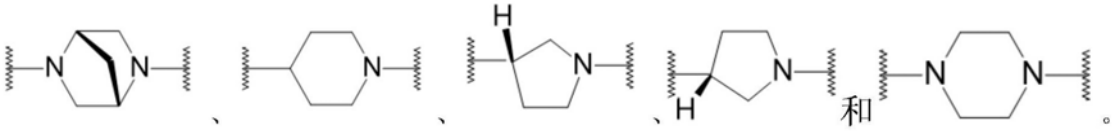
[0202] 或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐。

[0203] 优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0204] 在本发明第一方面的另一个优选的实施方案中，A和E一起形成选自C_3、C_4、C_5、C_6、C_7和C_8单环，优选C_5或C_6单环，或C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}或C_{12}双环，优选C_7、C_8、C_9和C_{10}双环杂环烷基的基团，优选包含1个、2个、3个或4个，更优选1个或2个独立地选自N、O和S的杂原子，优选N和O，最优选1个或2个N。优选的单环杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、1,2-二氮杂环己基、1,3-二氮杂环己基、哌嗪基、1-氧代-2-氮杂环己基、1-氧代-3-氮杂环己基或吗啉基，优选哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基。优选的双环杂环烷基选自双环[2.2.1]2,5-二氮杂庚基、3,6-二氮杂双环[3.2.1]辛基、3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬基、八氢吡咯并[2,3-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、9-甲基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬基。

[0205] 由A和E形成的杂环一方面与B之间的键和/或另一方面与R^6或R^7之间的键优选通过杂原子，优选通过N连接。

[0206] 特别地，由A和E形成的杂环的优选实例选自

[0207] 

[0208] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中，

[0209] Q、R、U为CH_2，并且各自存在或不存在；优选地，Q和R不存在；

[0210] V为CH_2、C＝O、C＝S或C＝NR^4；优选地，V为C＝O；

[0211] W为NR^4；优选地，W为NH；

[0212] Y为HCR^4；优选地，Y为CH_2；和

[0213] Z为C＝O、C＝S或C＝NR^4，优选Z为C＝O。

[0214] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，

[0215] Q、R、U不存在；

[0216] V为CH_2；

[0217] W为NH；

[0218] Y为CH_2;和

[0219] Z为C=O。

[0220] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,

[0221] R^1和R^2独立地选自-H和卤素;优选地,R^1和R^2为卤素;更优选地,R^1和R^2为F;

[0222] R^3选自-H、-CN和$-B(OH)_2$;优选地,R^3为-CN或$-B(OH)_2$;更优选地,R^3为-CN;

[0223] R^4选自-H和$-C_{1-6}$烷基,其中$-C_{1-6}$烷基任选地被1个至3个选自-OH的取代基取代。优选地,C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0224] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,

[0225] Q、R、U不存在;

[0226] V为CH_2;

[0227] W为NH;

[0228] Y为CH_2;

[0229] Z为C=O;

[0230] R^1和R^2独立地选自-H和卤素;优选地,R^1和R^2为卤素;更优选地,R^1和R^2为F;

[0231] R^3选自-H、-CN和$-B(OH)_2$;优选地,R^3为-CN或$-B(OH)_2$;更优选地,R^3为-CN;

[0232] R^4选自-H和$-C_{1-6}$烷基,其中$-C_{1-6}$烷基任选地被1个至3个选自-OH的取代基取代。优选地,C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0233] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,

[0234] Q、R、U不存在;

[0235] V为CH_2;

[0236] W为CH_2;

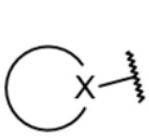
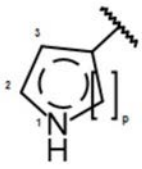
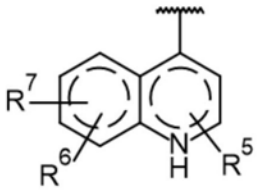
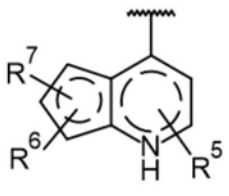
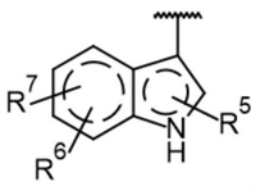
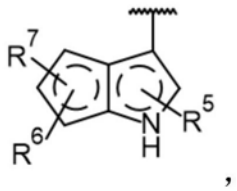
[0237] Y为NH;

[0238] Z为C=O;

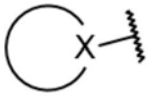
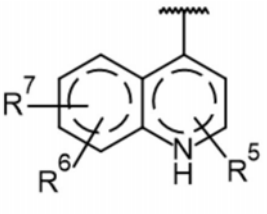
[0239] R^1和R^2独立地选自-H和卤素;优选地,R^1和R^2为卤素;更优选地,R^1和R^2为F;

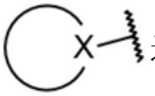
[0240] R^3选自-H、-CN和$-B(OH)_2$;优选地,R^3为-CN或$-B(OH)_2$;更优选地,R^3为-CN;

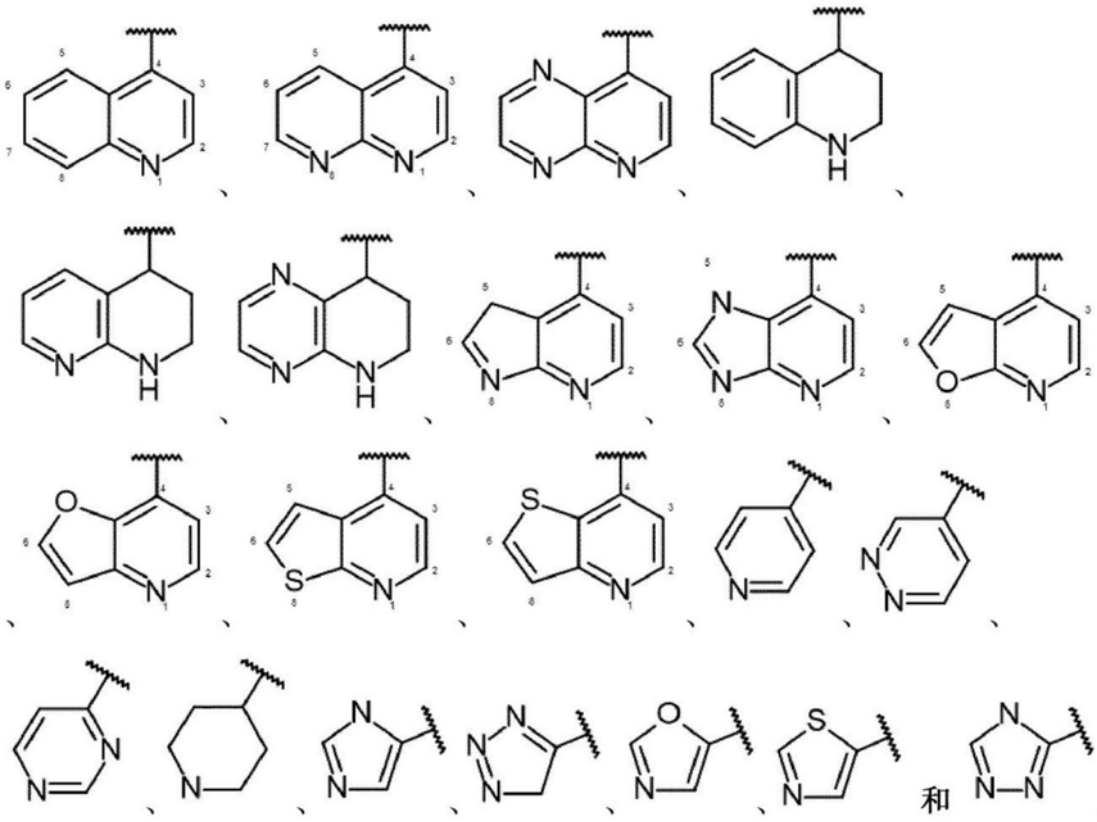
[0241] R^4选自-H和$-C_{1-6}$烷基,其中$-C_{1-6}$烷基任选地被1个至3个选自-OH的取代基取代。优选地,C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

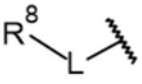
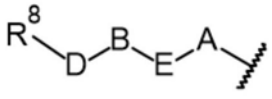
[0242] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,  选自  、  、  、  和  ,

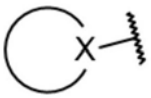
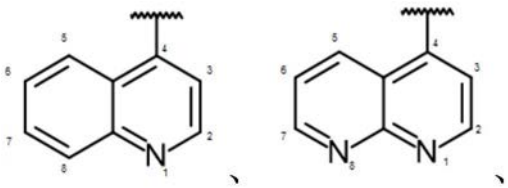
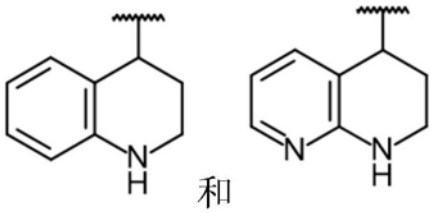
[0243] 任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子。

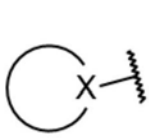
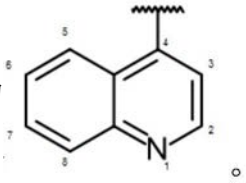
[0244] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，  为  ，任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子。

[0245] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，  选自

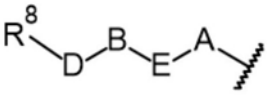
[0246]  和。

[0247] R^6和R^7独立地选自-H、  和  ，前提是R^6和R^7不同时为H，优选R^6和R^7连接在5位、6位或7位上。

[0248] 在一个优选的实施方案中，  选自  和  。

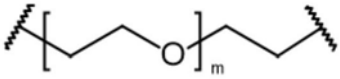
[0249] 在另一优选的实施方案中，  为  。

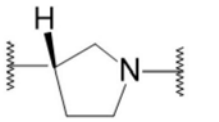
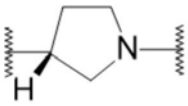
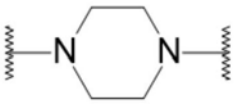
[0250] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0251] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0252] D不存在；

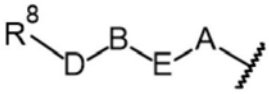
[0253] A为O、S、CH_2、NH、NCH_3；

[0254] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；或

[0255] A和E一起形成选自  、  、  、  、  的基团；

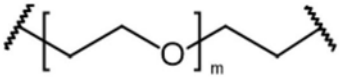
[0256] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0257] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0258] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0259] D不存在；

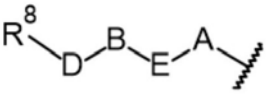
[0260] A为O；

[0261] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

[0262] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}

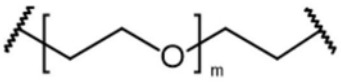
烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0263] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0264] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

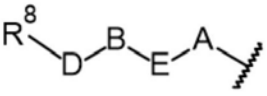
[0265] D不存在；

[0266] A为S；

[0267] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

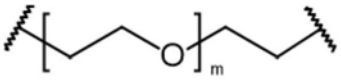
[0268] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0269] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0270] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

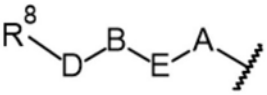
[0271] D不存在；

[0272] A为CH_2；

[0273] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

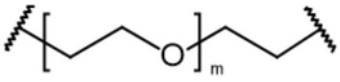
[0274] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0275] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0276] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

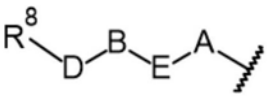
[0277] D不存在；

[0278] A为NH；

[0279] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

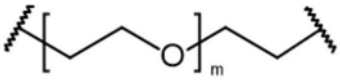
[0280] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0281] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0282] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，

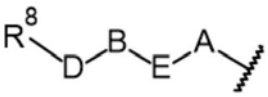
[0283] 其中D为氨基酸，优选带有带电的侧链；

[0284] A为O；

[0285] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

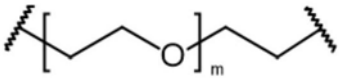
[0286] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0287] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0288] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

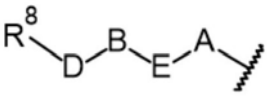
[0289] D为氨基酸，优选带有带电的侧链；

[0290] A为S；

[0291] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

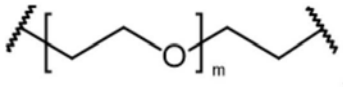
[0292] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0293] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0294] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

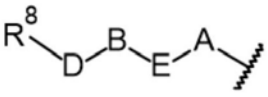
[0295] D为氨基酸，优选带有带电的侧链；

[0296] A为CH_2；

[0297] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

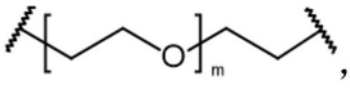
[0298] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0299] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0300] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

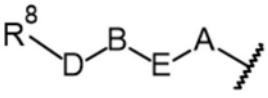
[0301] D为氨基酸，优选带有带电的侧链；

[0302] A为NH；

[0303] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

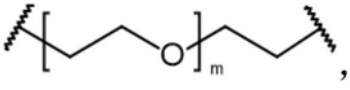
[0304] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0305] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0306] R^7为  ，优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置；更优选地，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0307] D不存在；

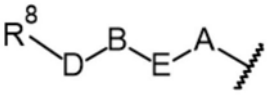
[0308] A为O；

[0309] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，E为C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷

基;最优选地,E为C3或C4烷基;

[0310] B为5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环,优选还包含1个或2个氮原子。

[0311] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,R^5和R^6为H;

[0312] R^7为  ,优选R^7连接在5-或6-喹啉基位置;更优选地,R^7连接在6-喹啉基位置,其中

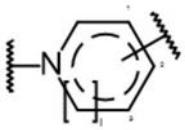
[0313] D不存在;

[0314] A为O;

[0315] E为C3或C4烷基;更优选地,E为丙基或丁基;

[0316] B是5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环,优选还包含1个或2个氮原子。

[0317] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,B中所含的含N杂环为芳香族或非芳香族单环杂环:

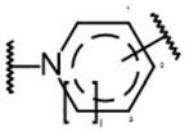
[0318]  ,其中

[0319] 杂环任选地还包含选自O、N和S的1个或2个杂原子,任选地还包含1个氮;

[0320]  连接到1位、2位或3位,优选连接到2位;

[0321] l为1或2。

[0322] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,B中所含的含N杂环为芳香族或非芳香族单环杂环:

[0323]  ,其中

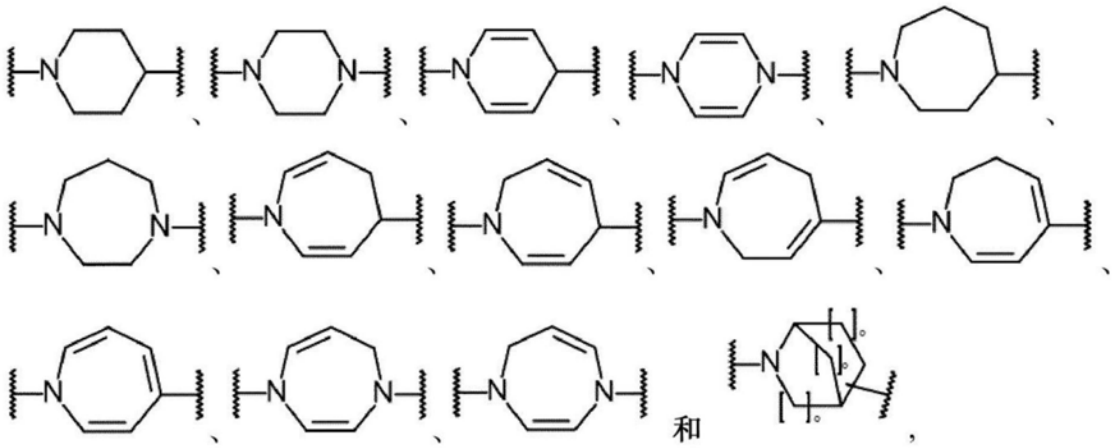
[0324] 杂环任选地还包含选自O、N和S的1个或2个杂原子,任选地还包含1个氮;

[0325]  连接到1位、2位或3位,优选连接到2位;

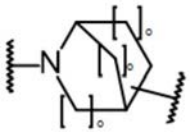
[0326] l为1或2;

[0327] 其中含N杂环被C_{1-6}烷基取代。

[0328] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中,B中所含的含N杂环选自:

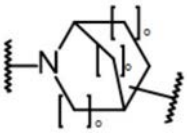
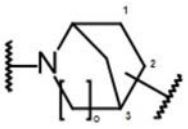
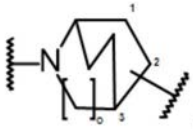
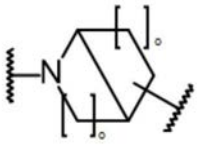
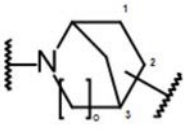
[0329] 

[0330] 其中含N杂环被C_{1-6}烷基取代，

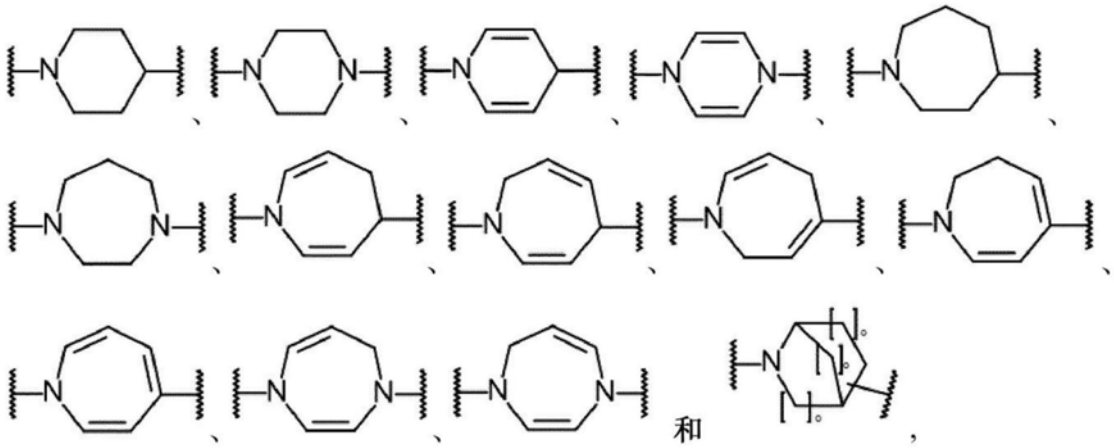
[0331] 其中如果B中所含的含N杂环为  ，则该杂环任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，任选地还包含1个氮，任选地包含一个或多于一个(例如氨基酸衍生的)侧链；

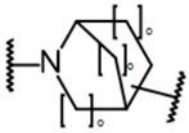
[0332]  连接到1位、2位或3位，优选连接到2位；

[0333] o为1或2；

[0334] 优选地，如果B中所含的含N杂环为  ，则B中所含的含N杂环选自  、  和  ；更优选地，如果B中所含的含N杂环为  ，则B中所含的含N杂环为  或  。

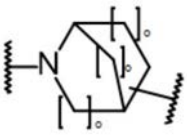
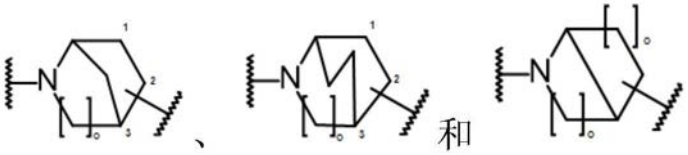
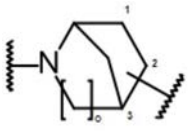
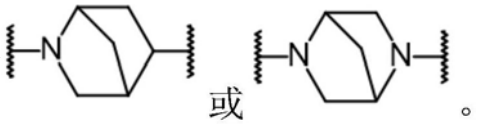
[0335] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，B中所含的含N杂环选自：

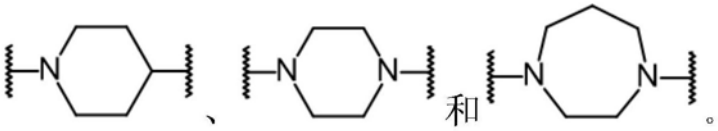
[0336] 

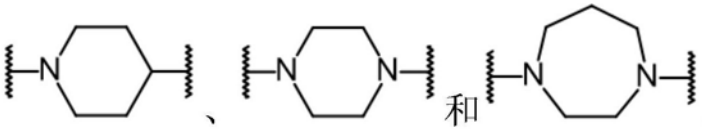
[0337] 其中，如果B中所含的含N杂环为  ，则该杂环任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，任选地还包含1个氮，任选地包含一个或多于一个(例如氨基酸衍生的)侧链；

[0338]  连接到1位、2位或3位，优选连接到2位；

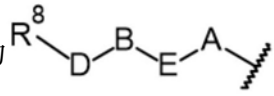
[0339] o为1或2；

[0340] 优选地，如果B中所含的含N杂环为  ，则B中所含的含N杂环选自  更优选地，如果B中所含的含N杂环为  ，则B中所含的含N杂环为  。

[0341] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，B中所含的含N杂环选自： 

[0342] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，B中所含的含N杂环选自：  其中B被C_{1-3}烷基取代。

[0343] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^5和R^6为H；

[0344] R^7为  ，优选R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0345] D不存在；

[0346] A为O；

[0347] E为丙基或丁基；

[0348] B为  或  。

[0349] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，

[0350] Q、R、U不存在；

[0351] V为C＝O；

[0352] W为NH；

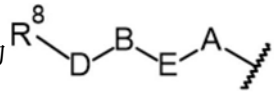
[0353] Y为CH_2；

[0354] Z为C＝O；

[0355] R^1和R^2独立地选自-H和卤素；优选地，R^1和R^2独立地选自-H和F；更优选地，R^1和R^2相同，选自-H和F；

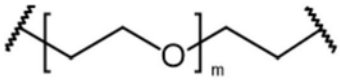
[0356] R^3是-CN；

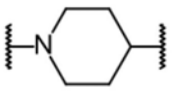
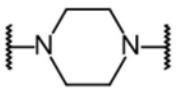
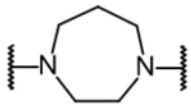
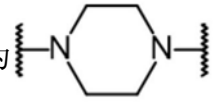
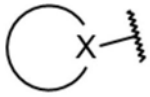
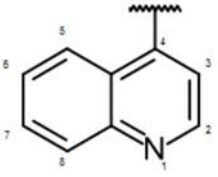
[0357] R^5和R^6是H；

[0358] R^7为  ，优选R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0359] D不存在；

[0360] A为O；

[0361] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；优选地，E为C_{1-6}烷基；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；更优选地，E为C_{1-6}烷基；最优选地，E为C3或C4烷基；

[0362] B为NH-C_{1-6}烷基、  、  、  或  ；优选地，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；优选地，B为  ；  为  。

[0363] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，

[0364] Q、R、U不存在；

[0365] V为C＝O；

[0366] W为NH；

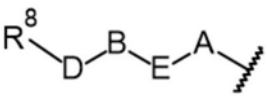
[0367] Y为CH_2；

[0368] Z为C＝O；

[0369] R^1和R^2相同，选自-H和F；

[0370] R^3为-CN；

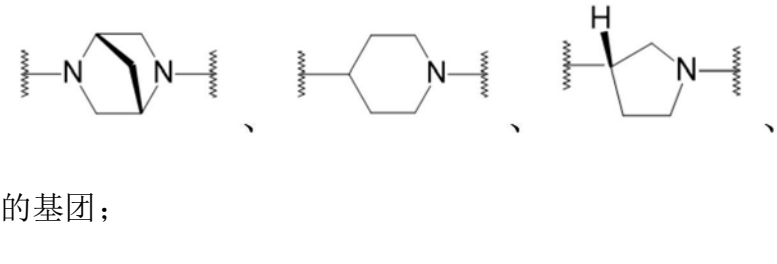
[0371] R^5和R^6为H；

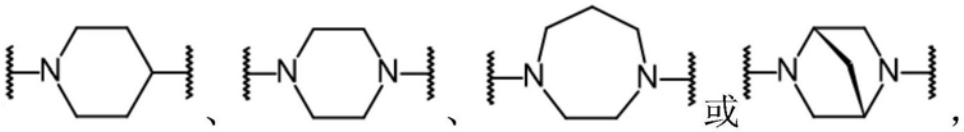
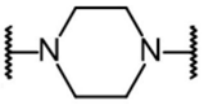
[0372] R^7为  ，优选R^7连接在6-喹啉基位置，其中

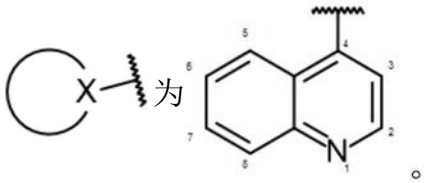
[0373] D不存在；

[0374] A为O、S、CH_2、NH、NCH_3；

[0375] E为甲基、乙基、丙基或丁基；

[0376] A和E一起形成选自  的基团；

[0377] B为  ，任选地，B被C_{1-3}烷基取代；优选地，B为  和；

[0378]  。

[0379] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，

[0380] Q、R、U不存在；

[0381] V为C＝O；

[0382] W为NH；

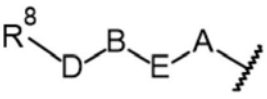
[0383] Y为CH_2；

[0384] Z为C＝O；

[0385] R^1和R^2相同，选自-H和F；

[0386] R^3为-CN；

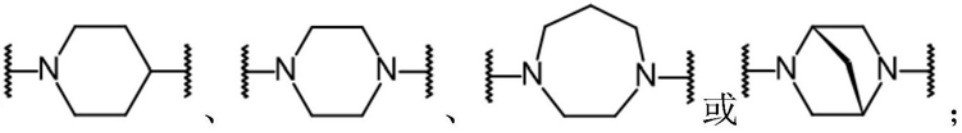
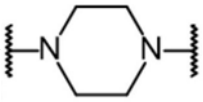
[0387] R^5和R^6为H；

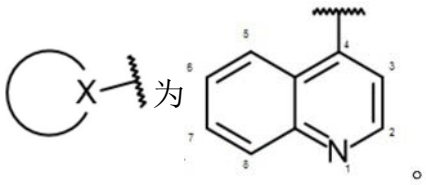
[0388] R^7为  ，优选R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0389] D不存在；

[0390] A为O；

[0391] E为甲基、乙基、丙基或丁基；

[0392] B为  ；优选地，B为  ；和 ；

[0393]  。

[0394] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，

[0395] Q、R、U不存在；

[0396] V为C＝O；

[0397] W为NH；

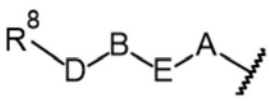
[0398] Y为CH_2；

[0399] Z为C＝O；

[0400] R^1和R^2相同，选自-H和F；

[0401] R^3为-CN；

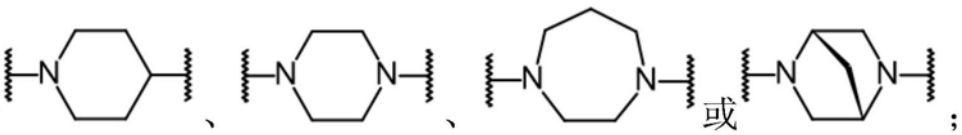
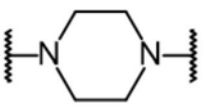
[0402] R^5和R^6为H；

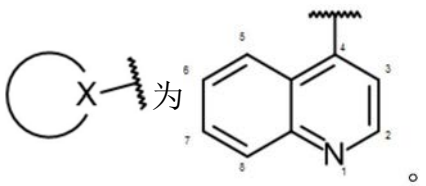
[0403] R^7为  ，R^7连接在6-喹啉基位置，其中

[0404] D不存在；

[0405] A为O；

[0406] E为甲基、乙基、丙基或丁基；

[0407] B为  ；优选地，B为  ；和 ；

[0408]  。

[0409] 在本发明第一方面的另一优选实施方案中，C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙

基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0410] 在本发明第一方面的另一优选实施方案中，C_{1-3}烷基选自甲基、乙基、丙基和异丙基。

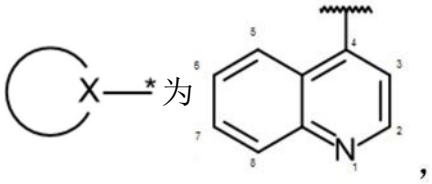
[0411] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，C_{1-6}芳烷基选自苄基、苯基-乙基、苯基-丙基和苯基-丁基。

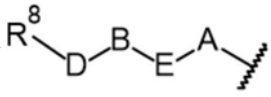
[0412] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中，本发明第一方面的化合物选自表1的化合物。更优选地，本发明第一方面的化合物选自表2的化合物。更优选地，本发明第一方面的化合物选自FAPI-02和FAPI-04。

[0413] 在本发明的第一方面的优选实施方案中，本发明第一方面的化合物选自表1和/或表3的化合物。更优选地，本发明第一方面的化合物选自表2和/或表4的化合物。更优选地，本发明第一方面的化合物选自FAPI-02、FAPI-04、FAPI-46、FAPI-34、FAPI-42、FAPI-52、FAPI-69、FAPI-70、FAPI-71、FAPI-72和FAPI-73。

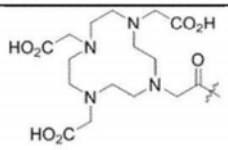
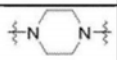
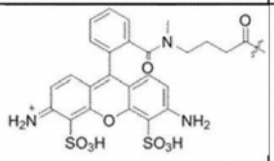
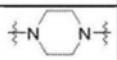
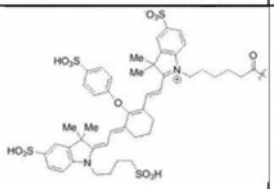
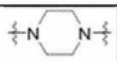
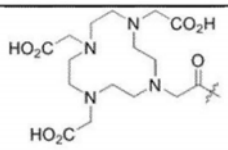
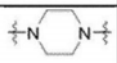
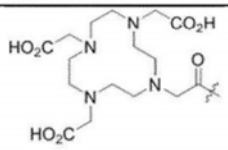
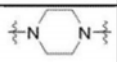
[0414] 表1：本发明第一方面的优选化合物。

[0415] §荧光化合物；$\$^{99m}$Tc-螯合剂；*铅螯合剂；$R^1$和$R^2$位于4-吡咯烷位置；Q、R、U不存在；

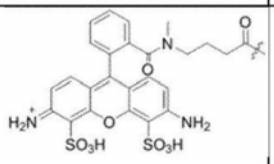
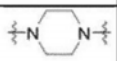
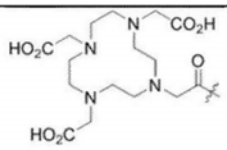
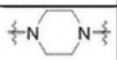
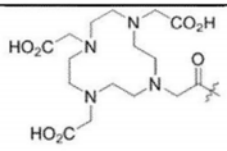
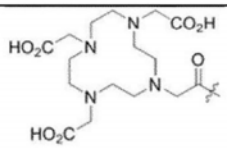
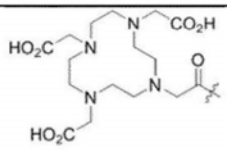
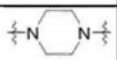
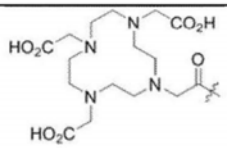
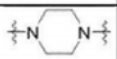
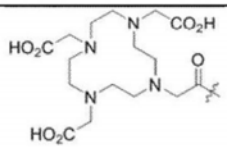
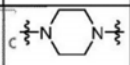
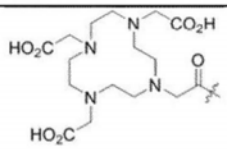
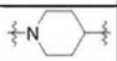
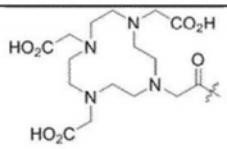
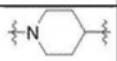
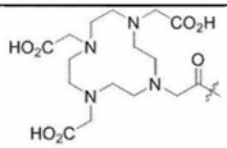
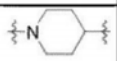


为 ，R^5为H；R^6连接在7-喹啉基位置；R^7连接在6-喹啉基位置；“-”表示R^6或R^7为H；“+”表示R^6或R^7为  ；V为C＝O；W为NH；Y为CH_2；Z为C＝O；R^3为-CN；A为O(FAPI-01除外：A不存在，R^7连接至5-喹啉基位置)。

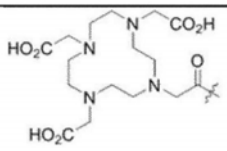
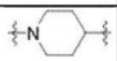
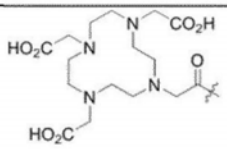
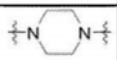
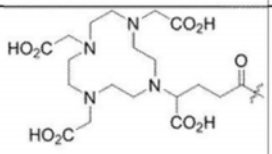
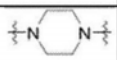
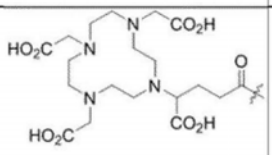
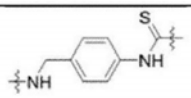
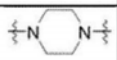
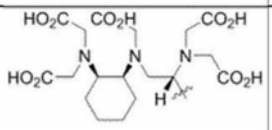
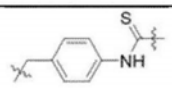
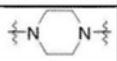
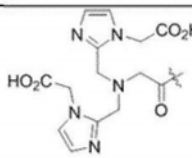
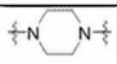
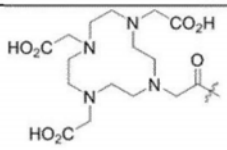
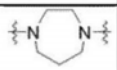
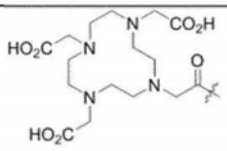
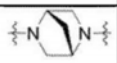
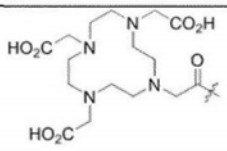
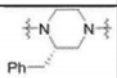
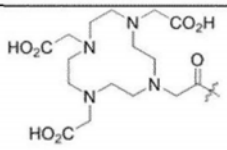
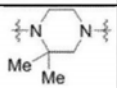
[0416]

名称	R^1/R^2	R^6	R^7	R^8	D	B	E
FAPI-01	H/H	-	+	I	-	-	-
FAPI-02	H/H	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-02 atto 488§	H/H	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-02 dy800 CW§	H/H	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-03	H/H	-	+		-		*n*-C_4H_8
FAPI-04	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6

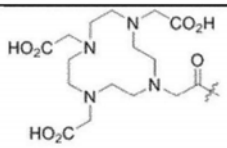
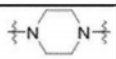
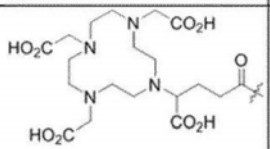
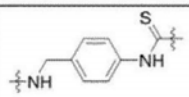
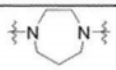
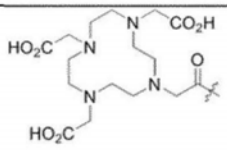
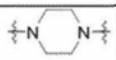
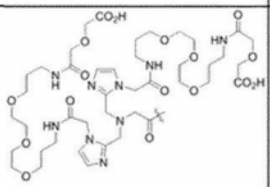
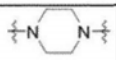
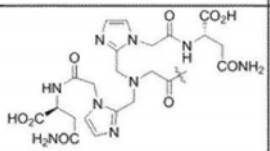
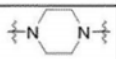
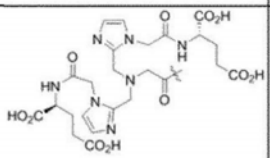
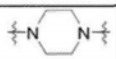
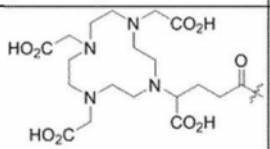
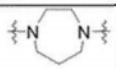
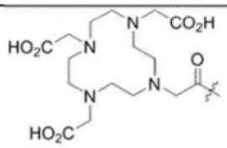
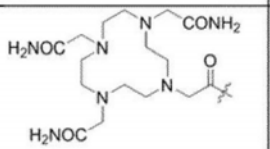
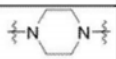
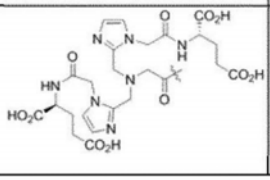
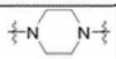
[0417]

名称	R^1/R^2	R^6	R^7	R^8	D	B	E
FAPI-04 atto 488§	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-05	F/F	-	+		-		*n*-C_4H_8
FAPI-06	H/H	-	+		-	NH	*n*-C_3H_6
FAPI-07	F/F	-	+		-	NH	*n*-C_3H_6
FAPI-08	H/H	+	-		-		*n*-C_3H_6
FAPI-09	F/F	+	-		-		*n*-C_3H_6
FAPI-10	F/F	-	+				*n*-C_3H_6
FAPI-11	F/F	-	+		-		CH_2
FAPI-12	F/F	-	+		-		*n*-C_2H_4
FAPI-13	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6

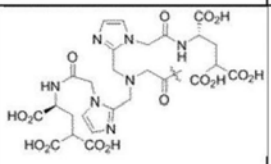
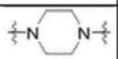
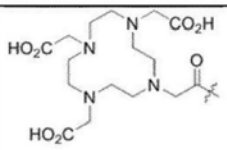
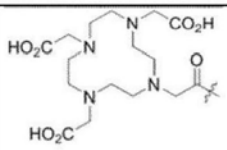
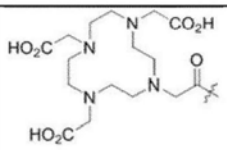
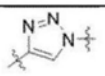
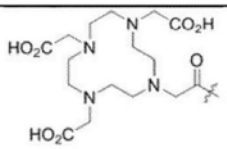
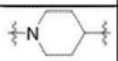
[0418]

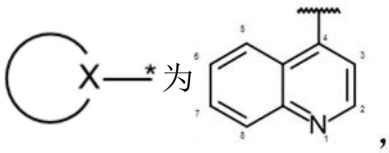
名称	R^1/R^2	R^6	R^7	R^8	D	B	E
FAPI-14	F/F	-	+		-		*n*-C_4H_8
FAPI-15	F/F	-	+		-		$(C_2H_4O)_2C_2H_4$
FAPI-16	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-17	F/F	-	+				*n*-C_3H_6
FAPI-18	F/F	-	+				*n*-C_3H_6
FAPI-19[$]	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-20	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-21	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-22	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-23	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6

[0419]

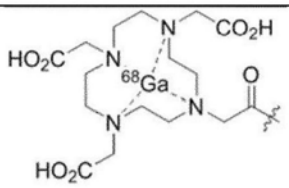
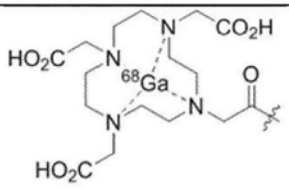
名称	R^1/R^2	R^6	R^7	R^8	D	B	E
FAPI-24	F/F	-	+		-		$(C_2H_4O)_3C_2H_4$
FAPI-25	F/F	-	+				*n*-C_3H_6
FAPI-26	F/F	-	+		-		$(C_2H_4O)_2C_2H_4$
FAPI-27[S]	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-28[S]	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-29[S]	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-30	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-31	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-32*	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-33[S]	F/F	-	+		-		$(C_2H_4O)_2C_2H_4$

[0420]

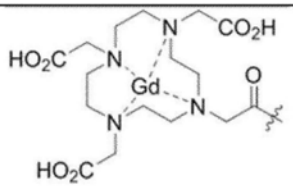
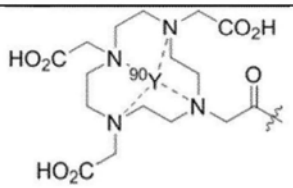
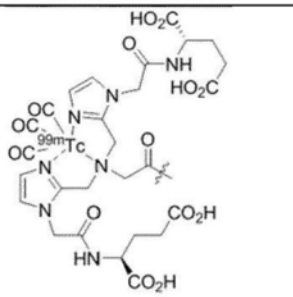
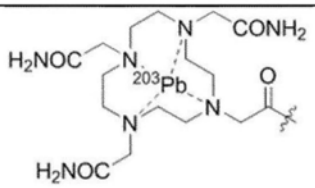
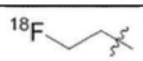
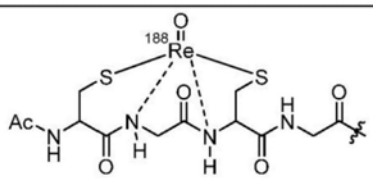
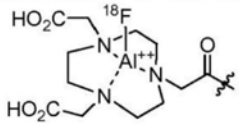
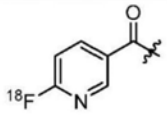
名称	R^1/R^2	R^6	R^7	R^8	D	B	E
FAPI-34^S	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-35	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-36	F/F	-	+		-		*n*-C_3H_6
FAPI-37	F/F	-	+		 -		*n*-C_3H_6
FAPI-38	F/F	-	+		D-Arg		*n*-C_3H_6

[0421] 表2：具有特殊意义的化合物。Q、R、U、D不存在；R^1和R^2位于4-吡咯烷位置；  为，R^5、R^6为H；R^7连接在6-喹啉基位置；V为C＝O；W为NH；Y为CH_2；Z为C＝O；R^3为-CN；B为1,4-哌嗪；E为1,3-丙烷；A为O。

[0422]

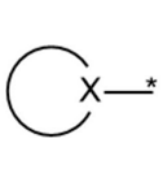
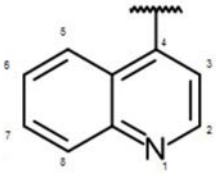
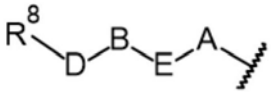
名称	目的	R^1/R^2	R^8
^{68}Ga-FAPI-02	PET	H/H	
^{68}Ga-FAPI-04	PET	F/F	

[0423]

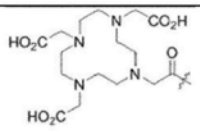
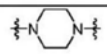
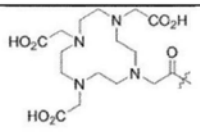
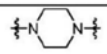
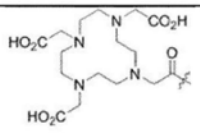
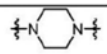
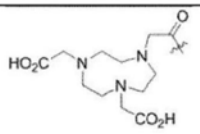
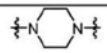
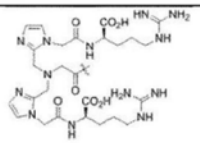
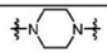
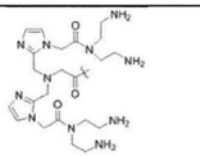
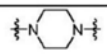
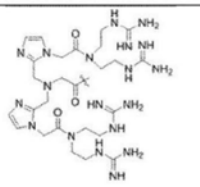
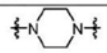
Gd-FAPI-04	MRI (造影剂)	F/F	
^{90}Y-FAPI-04	放射性治疗 (β^-)	F/F	
^{99m}Tc-FAPI-29	SPECT	F/F	
^{203}Pb-FAPI-32	SPECT	F/F	
^{18}F-FAPI-n.a.	PET	F/F	
^{188}Re-FAPI-60	放射性治疗 (β^-)	F/F	
Al^{18}F-FAPI-42	PET	F/F	
^{18}F-FAPI-72	PET	F/F	

[0424] 表3:本发明第一方面的其他优选化合物。

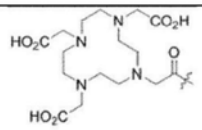
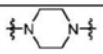
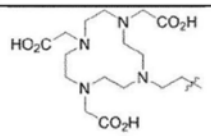
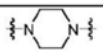
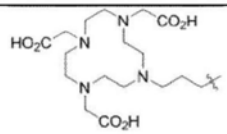
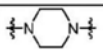
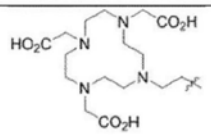
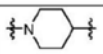
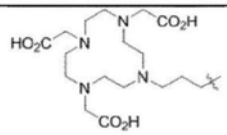
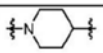
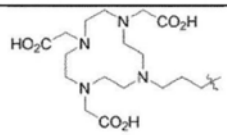
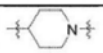
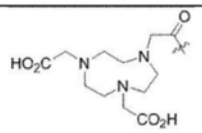
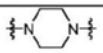
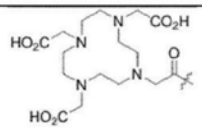
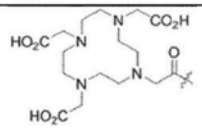
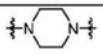
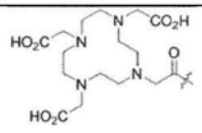
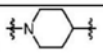
[0425] §荧光化合物;$\$^{99m}$Tc-螯合剂;$*^{18}$F标记的前体;Q、R、U不存在;$R^1$和$R^2$位于4-吡咯烷位置;

[0426]  为  ，R^5和R^6为H；R^7连接在6-喹啉基位置上，并且为  ；V为C＝O；W为NH；Y为CH_2；Z为C＝O；R^3为-CN。

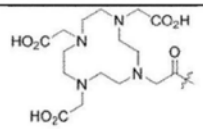
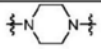
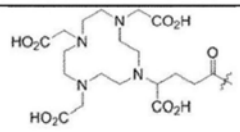
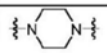
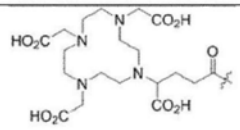
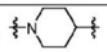
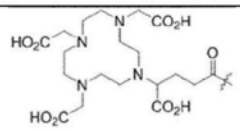
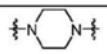
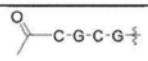
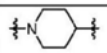
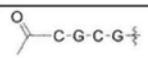
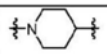
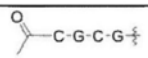
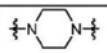
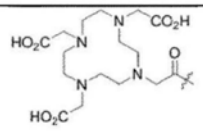
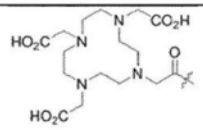
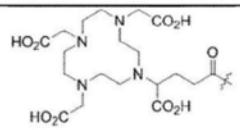
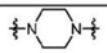
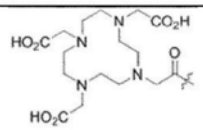
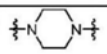
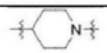
[0427]

名称	R^1/R^2	R^8	D	B	E	A
FAPI-39	F/F		-		*n*-C_3H_6	CH_2
FAPI-40	F/F		-		*n*-C_3H_6	S
FAPI-41	F/F		-		*n*-C_3H_6	NH
FAPI-42	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-43[S]	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-44[S]	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-45[S]	F/F		-		*n*-C_3H_6	O

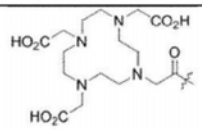
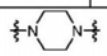
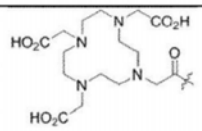
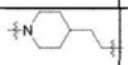
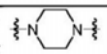
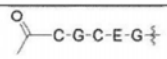
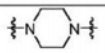
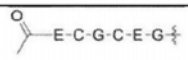
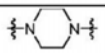
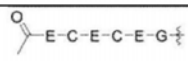
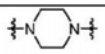
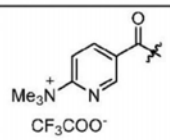
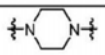
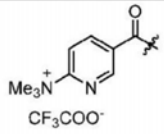
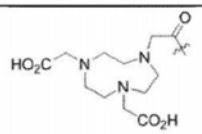
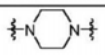
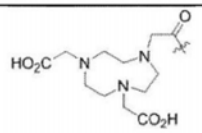
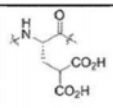
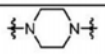
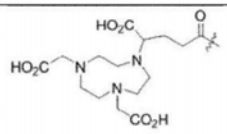
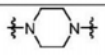
[0428]

名称	R^1/R^2	R^8	D	B	E	A
FAPI-46	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe
FAPI-47	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-48	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-49	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-50	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-51	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-52	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe
FAPI-53	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe
FAPI-54	F/F		-			
FAPI-55	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe

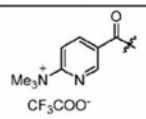
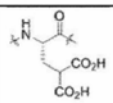
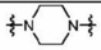
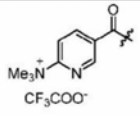
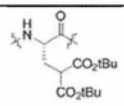
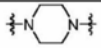
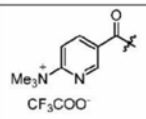
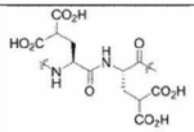
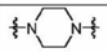
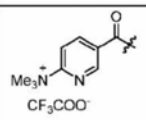
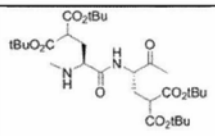
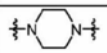
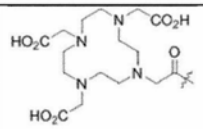
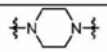
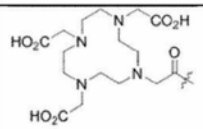
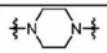
[0429]

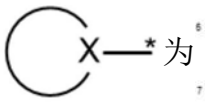
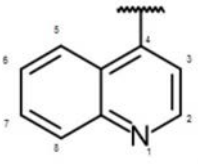
名称	R^1/R^2	R^8	D	B	E	A
FAPI-56	F/F		-			
FAPI-57	F/F		-			
FAPI-58	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe
FAPI-59	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe
FAPI-60[S]	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-61[S]	F/F		-		*n*-C_3H_6	O
FAPI-62[S]	F/F		-		*n*-C_3H_6	NMe
FAPI-63	F/F		-			
FAPI-64	F/F		-			
FAPI-65	F/F		-			
FAPI-66	F/F		-			

[0430]

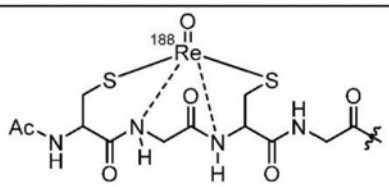
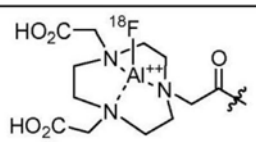
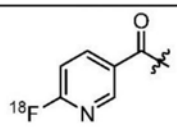
名称	R^1/R^2	R^8	D	B	E	A
FAPI-67	F/F		-			
FAPI-68	F/F		-			
FAPI-69[$]	F/F		-		n-C_3H_6	NMe
FAPI-70[$]	F/F		-		n-C_3H_6	NMe
FAPI-71[$]	F/F		-		n-C_3H_6	NMe
FAPI-72[*]	F/F		-		n-C_3H_6	NMe
FAPI-73[*]	F/F		-		n-C_3H_6	O
FAPI-74	H/H		-		n-C_3H_6	O
FAPI-75	F/F				n-C_3H_6	O
FAPI-76	F/F		-		n-C_3H_6	O

[0431]

名称	R^1/R^2	R^8	D	B	E	A
FAPI-77	F/F				*n*-C_3H_6	O
FAPI-77 受保护的	F/F				*n*-C_3H_6	O
FAPI-78	F/F				*n*-C_3H_6	O
FAPI-78 受保护的	F/F				*n*-C_3H_6	O
FAPI-79	F/F				*n*-C_3H_6	O
FAPI-80	F/F				*n*-C_3H_6	NMe

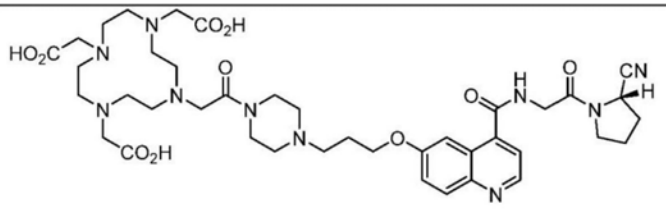
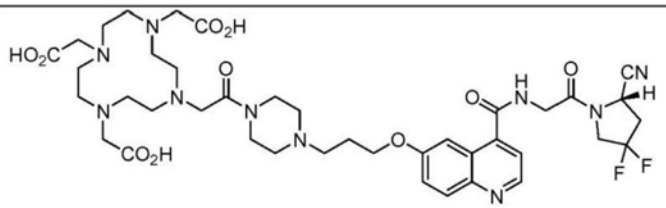
[0432] 表4:具有特殊意义的化合物。Q、R、U、D不存在;R^1和R^2是位于4-吡咯烷位置的氟原子;  为  ，R^5、R^6为H;R^7连接在6-喹啉基位置;V为C＝O;W为NH;Y为CH_2;Z为C＝O;R^3为-CN;B为1,4-哌嗪;E为1,3-丙烷;A为O。

[0433]

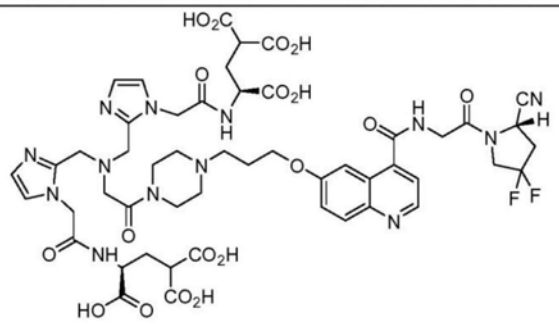
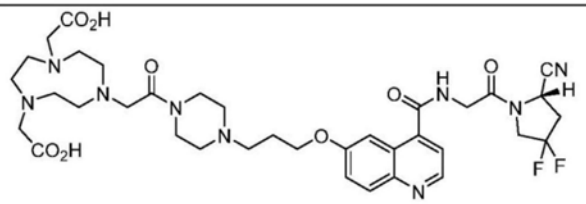
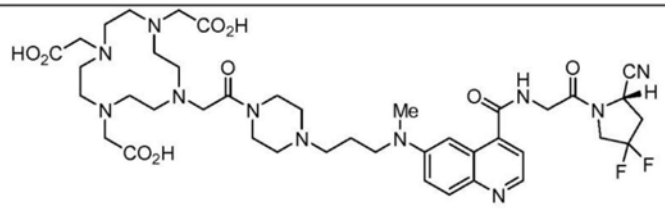
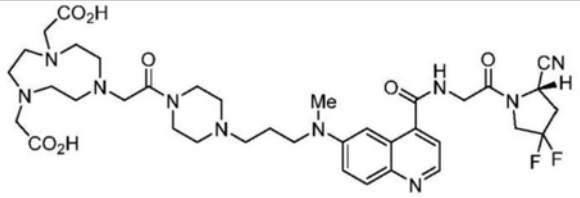
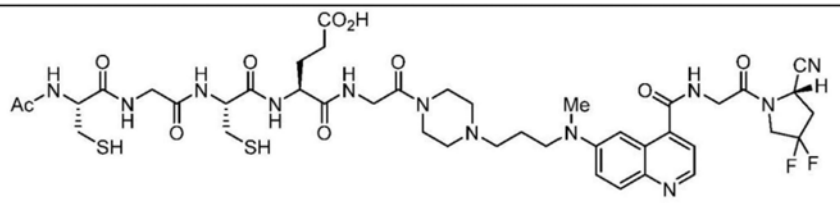
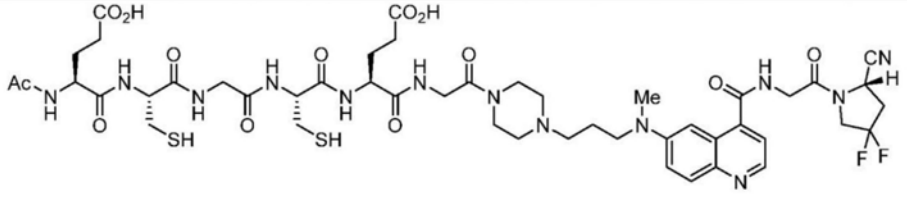
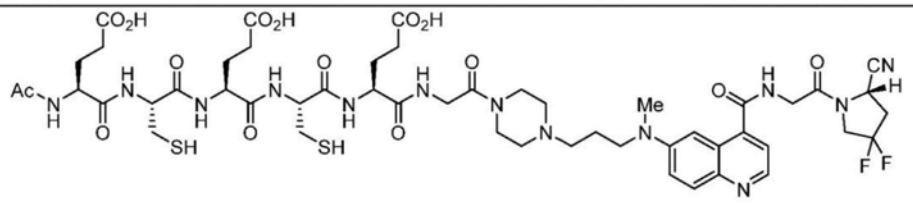
名称	目的	R^8
^{188}Re-FAPI-60	放射性治疗(β^-)	
Al^{18}F-FAPI-42	PET	
^{18}F-FAPI-73	PET	

[0434] 表5:用§F-18;$^{\$}$Cu-64;$^{€}$Ga-68;$^{£}$Tc-99m、Re-188;*Y-90、Sm-153、Lu-177进行放射性标记的优选前体。

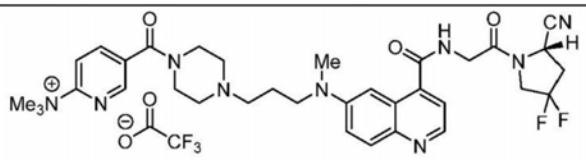
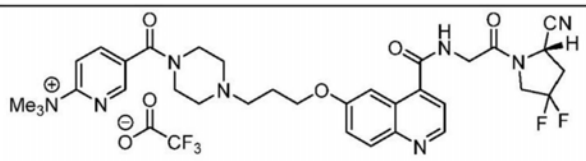
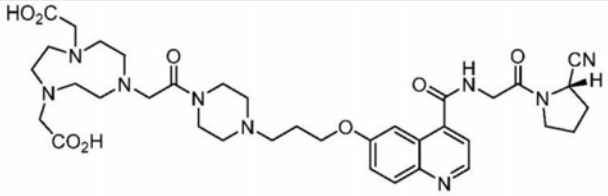
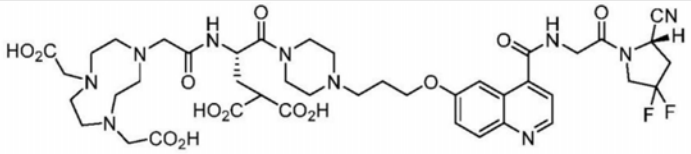
[0435]

FAPI-02[€,*]	
FAPI-04[€,*]	

[0436]

FAPI-34[£]	
FAPI-42[§,$,€]	
FAPI-46[€,*]	
FAPI-52[§,$,€]	
FAPI-69[£]	
FAPI-70[£]	
FAPI-71[£]	

[0437]

FAPI-72[§]	
FAPI-73[§]	
FAPI-74[§,$,€]	
FAPI-75[§,$,€]	

[0438] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^8是放射性部分，其中所述放射性部分是荧光同位素、放射性同位素、放射性药物或其组合。优选地，放射性部分选自发射α射线的同位素、发射β射线的同位素、发射γ射线的同位素、发射俄歇电子的同位素、发射X射线的同位素、发射荧光的同位素，例如^{11}C、^{18}F、^{51}Cr、^{67}Ga、^{68}Ga、^{111}In、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{153}Sm、^{166}Ho、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{47}Sc、^{142}Pr、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{72}Se、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{128}Ba、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{197}Hg、^{211}At、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{203}Pb、^{212}Pb、^{64}Cu、^{67}Cu、^{188}Re、^{186}Re、^{198}Au、^{225}Ac、^{227}Th和^{199}Ag。优选^{18}F、^{64}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{99m}Tc、^{153}Sm、^{177}Lu、^{188}Re。

[0439] 在本发明的第一方面的另一优选的实施方案中，R^8是选自以下种类的荧光染料：黄嘌呤、吖啶、噁嗪、菁、苯乙烯基染料、香豆素、卟啉、金属配体-络合物、荧光蛋白、纳米晶体、芘、硼二吡咯亚甲基和酞菁以及这些种类的染料的缀合物和组合。

[0440] 在本发明第一方面的另一优选实施方案中，R^8是与二价或三价金属阳离子形成络合物的螯合剂。优选地，螯合剂选自1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N,N'-四乙酸(DOTA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、三亚乙基四胺(TETA)、亚氨基二乙酸、二亚乙基三胺-N,N,N',N',N"-五乙酸(DTPA)、双-(羧甲基咪唑)甘氨酸和6-肼基吡啶-3-羧酸(HYNIC)。

[0441] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^8是包含或组成为顺磁性剂的造影剂，优选其中顺磁性剂包含或组成为顺磁性纳米颗粒。

[0442] 在本发明的第一方面的另一优选实施方案中，R^8选自表1至表5中的任意R^8。

[0443] 在第二方面，本发明涉及药物组合物，其包含或组成为至少一种第一方面的化合物，和任选地药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0444] 在第三方面，本发明涉及第一方面的化合物或第二方面的药物组合物，用于诊断或治疗在动物或人类对象中以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病。优选地，

以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病选自癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕病。

[0445] 优选地，如果以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病是癌症，则癌症选自乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发性未知癌)、胸腺癌、胶质瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、子宫颈癌和前列腺癌。优选地，癌症是神经胶质瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌、肝癌或胰腺癌。更优选地，癌症是神经胶质瘤。

[0446] 优选地，如果以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病是慢性炎症，则慢性炎症选自类风湿性关节炎、骨关节炎和克罗恩病。优选地，慢性炎症是类风湿性关节炎。

[0447] 优选地，如果以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病是纤维化，则纤维化选自肺纤维化，例如特发性肺纤维化和肝硬化。

[0448] 优选地，如果以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病是组织重塑，则组织重塑在心肌梗塞后进行。

[0449] 优选地，如果以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病是瘢痕病，则瘢痕病选自疤痕形成、瘢痕肿瘤和瘢痕疤。

[0450] 在第四方面，本发明涉及包含或组成为第一方面的化合物或第二方面的药物组合物和用于诊断或治疗疾病的说明书的试剂盒。优选地，疾病是如上所述的疾病。

实施例

[0451] 实施例1:化合物合成和放射化学

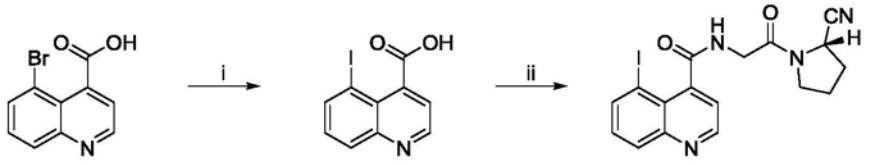
[0452] 基于FAP-α特异性抑制剂(Jansen等人，ACS Med Chem Lett，2013)，合成了两种放射性示踪剂。放射性碘标记的FAPI-01经由有机锡甲锡烷基化的前体获得，而该前体通过钯催化的溴/锡交换制备。FAPI-02是用于放射性金属螯合的前体，它是通过五个步骤合成的。通过应用相同或略微修改的程序，制备另外的化合物。这些化合物的结构列于表1和表2中。甲锡烷基化前体的放射性碘标记是用过乙酸进行的。为了与Lu-177和Ga-68螯合，用乙酸钠调节反应混合物的pH值，并将其加热至95℃保持10min。通过沉淀和上清液的放射-HPLC分析来分析在人血清中的稳定性。

[0453] 试剂

[0454] 所有溶剂和非放射性试剂都是从ABCR(德国卡尔斯鲁厄)、Sigma-Aldrich(德国慕尼黑)、Acros Organics(比利时吉尔)或VWR(德国布鲁赫萨尔)以试剂级获得的，无需进一步纯化即可使用。Atto 488NHS-酯获得自AttoTec(德国锡根)。2,2',2"-(10-(2-(4-硝基苯基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7三基)三乙酸(DOTA-PNP)是按照Mier等人的方案(Mier等人，Bioconjug Chem，2005)合成的。中间体6-甲氧基喹啉-4-羧酸(7)、5-溴喹啉-4-羧酸(3)和(S)-1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-2-腈4-甲基苯磺酸酯按照Jansen等人的方案(Jansen等人，ACS Med Chem Lett，2013年)合成。物质(S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-溴喹啉羧酰胺通过改良的HBTU酰胺化方案合成。

[0455] 化合物合成

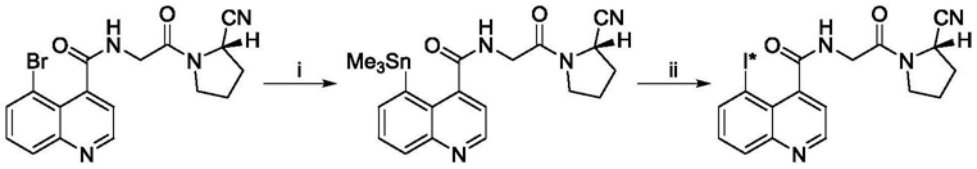
[0456] 方案1描述了FAPI-01的初始合成，该合成是通过在5-溴喹啉-4-羧酸(3)上与正丁基锂进行Br/Li交换并用元素碘淬灭以获得碘喹啉4而实现的。该化合物通过HBTU/HOBt激活与Gly-Pro-CN片段偶联以提供FAPI-01的非放射性参考物质(1)。

[0457] 

3 4 1

[0458] 方案1：非放射性FAPI-01的合成。i)nBuLi，然后I_2，THF；ii)HBTU/HOBt，DIPEA，H-Gly-Pro-CN，DMF。

[0459] 对于放射性FAPI-01(1*)的合成，甲锡烷基化的前体6通过于80℃下在二噁烷中钯催化的抑制剂5的甲锡烷基化反应得到(方案2)。

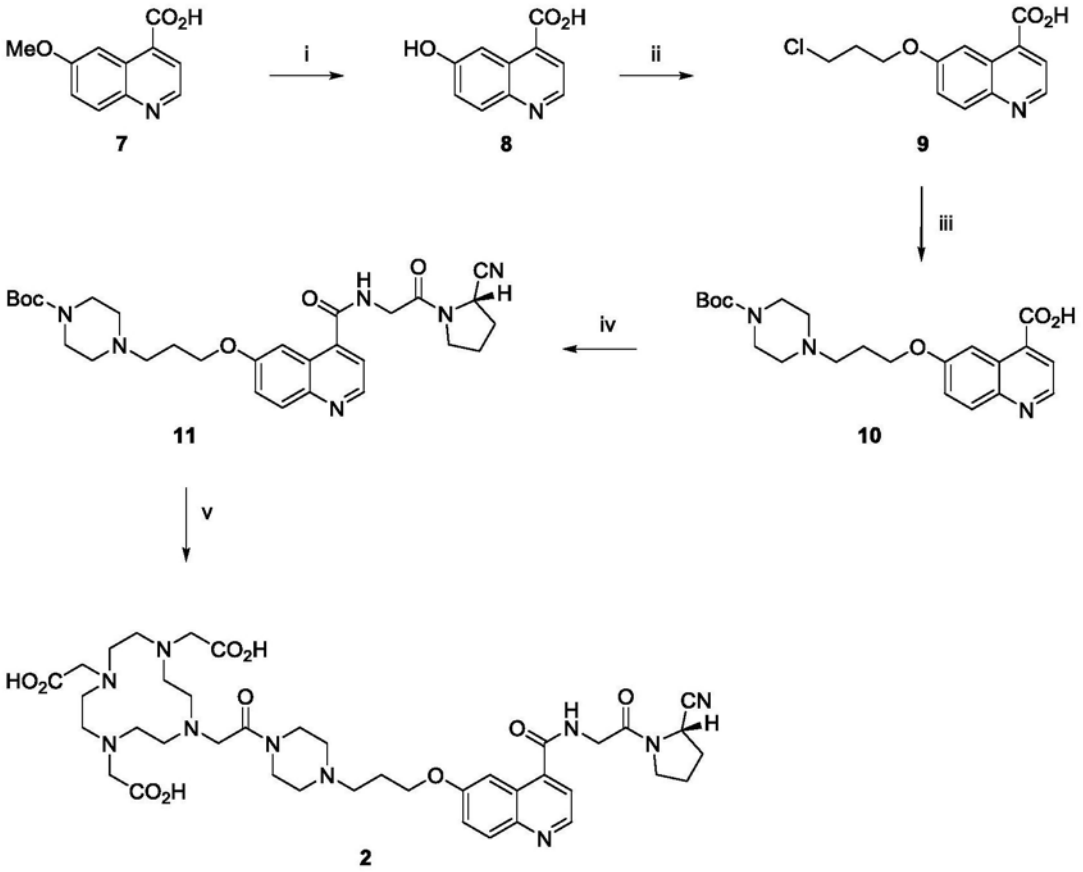
[0460] 

5 6 1*

[0461] 方案2：经由甲锡烷基化的前体4合成放射性FAPI-1。i)$(Me_3Sn)_2$；$(PPh_3)_2PdCl_2$；二噁烷，80℃；ii)I-125或I-131；AcOOH；1M盐酸；甲醇。

[0462] 为了能够通过掺入放射性金属来进行放射性标记，将螯合剂DOTA化学连接到FAP抑制剂的基础支架上。如Jansen等人(Jansen等，ACS Med Chem Lett，2013)所示，喹啉-4-羧酸6-位的修饰被很好地耐受，而不会损害靶标亲和力和特异性。因此，双功能连接基通过醚键与8的羟基连接，从而开始方案3中所示的合成。选择容易获得的1-溴-3-氯丙烷形成间隔基，其在一锅工艺过程结束时同时形成的酯键的皂化过程中不受损害。将化合物9转化为N-Boc保护的喹啉羧酸10，其通过HBTU进一步与H-Gly-Pro-CN偶联。由于游离胺的高吸湿性，在Boc去除、溶剂交换和中和过量的对甲苯磺酸后，化合物11直接转化为FAPI-02(2)。

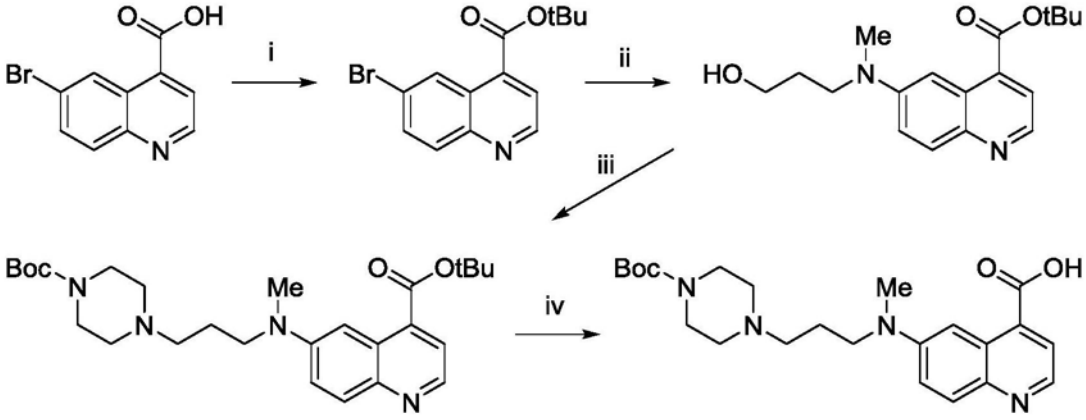
[0463]



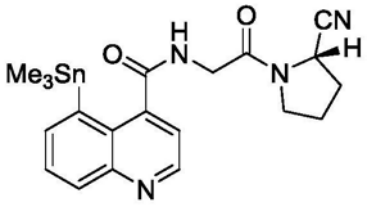
[0464] 方案3:FAPI-02的化学合成。i)48％溴化氢水溶液,130℃;ii)1-溴-3-氯丙烷,Cs_2CO_3,DMF,然后6M NaOH;iii)1-Boc-哌嗪,KI,DMF;iv)HBTU/HOBt,DIPEA,H-Gly-Pro-CN,DMF;v)TosOH,MeCN,然后DOTA-PNP,DIPEA,DMF。

[0465] 在化合物包含A≠O基团的情况下,喹啉-4-羧酸中间体通过不同的反应方案合成。该方法的关键步骤是钯催化的偶联反应(例如Buchwald-Hartwig交叉偶联),其在交叉偶联反应之前需要额外保护,并且在反应之后需要羧酸官能团脱保护(方案4)。

[0466]



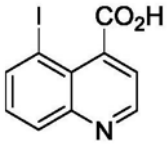
[0467] 方案4:合成结构单元6-(3-(4-Boc-哌嗪-1-基)丙基-1-(甲基)氨基)喹啉-4-羧酸用于合成FAPI-46。i)DCC,tBuOH,CuCl;ii)3-甲基氨基-1-丙醇,Cs_2CO_3,$Pd_2(dba)_3$,BINAP;iii)MsCl,NEt_3,DCM,然后1-Boc-哌嗪,KI,DMF;iv)TFA,然后Boc_2O,NEt_3,DMF。

[0468] 

[0469] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-三甲基甲锡烷基喹啉羧酰胺(6)

[0470] 将3.88mg(10.0μmol)(S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-溴喹啉羧酰胺、20μL(32mg;96μmol)六甲基二锡和0.75mg(1.07μmol)双(三苯基膦)二氯化钯(II)在1mL干的二噁烷中在惰性气氛下于80℃搅拌过夜。除去挥发物,将残余物吸收在2mL 50%乙腈/水中,通过C18-分离柱(light cartridge)过滤,然后进行HPLC纯化。冷冻干燥后得到2.78mg(5.90μmol;59%)产物。

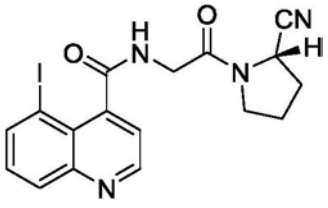
[0471] LC-MS R_t14.77min,m/z473.0786[M(^{120}Sn)+H]$^+$

[0472] 

[0473] 5-碘喹啉-4-羧酸(4)

[0474] 将5.42mg(136μmol)的氢化钠悬浮液(60%在矿物油中)在Ar中0℃下添加到30.27mg(120μmol)5-溴喹啉-4-羧酸(3)的3mL干THF溶液中。移去冰浴,将反应混合物冷却至-78℃,然后滴加100μL(160μmol)nBuLi(1.6M在己烷中)。15min后,滴加64.71mg(254μmol)碘的2mL THF溶液,并在-78℃下将反应物搅拌30min,然后使其升至室温。1h后,通过加入1mL 0.5M $NaHCO_3$和约30mg(170μmol)的连二亚硫酸钠淬灭反应,以除去过量的碘。减压除去THF后,将混合物酸化至pH 2,并用乙酸乙酯(25mL)萃取3次。将合并的有机相蒸发至干燥,并通过HPLC纯化。冷冻干燥后获得18.14mg(60.7μmol;45%)的标题化合物。

[0475] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)13.95(br,0.3H),8.93(s,1H),8.34(d,J=7.2Hz,1H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),7.60(s,1H),7.52(t,J=7.9Hz,1H);^{13}C NMR(125MHz,DMSO-d6)168.8,150.3,148.8,141.3,130.6,121.0,109.5;LC-MS R_t 8.65min,m/z 299.9383[M+H]$^+$

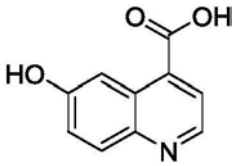
[0476] 

[0477] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-三甲基甲锡烷基喹啉羧酰胺(1;FAPI-01)

[0478] 将在50μL DMF中的9.07mg(23.9μmol)HBTU添加到6.21mg(20.8μmol)5-碘喹啉-4-羧酸、7.45mg(55.2μmol)HOBt和10μLDIPEA的50μL DMF溶液中。15min后,加入在50μLDMF中的(29.9μmol)(S)-1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-2-腈4-甲基苯磺酸盐。将反应用850μL水淬灭,并通过HPLC纯化。冷冻干燥得到6.86mg(15.8μmol;76%)产物。

[0479] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d6)9.06,8.97,8.33,8.13,7.56,7.51,4.81,4.34,4.06,

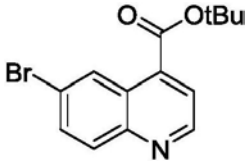
3.74,3.56,2.21,2.17,2.09,2.05;^{13}C NMR(150MHz,DMSO-d6)167.1,150.2,148.8,145.3,141.5,130.7,125.3,121.9,119.3,92.0,46.3,45.4,42.1,29.5,24.9;LC-MS R_t 11.95min,m/z435.0102[M+H]$^+$

[0480] 

[0481] 6-羟基喹啉-4-羧酸(8)

[0482] 将105mg(477μmol)的6-甲氧基喹啉-4-羧酸(7)原料溶于3mL的48%氢溴酸水溶液中。将该溶液加热至130℃,持续4h。达到室温后,用6M NaOH将溶液调至微碱性。通过HPLC纯化和冻干后获得79.2mg(419μmol;88%)产物。

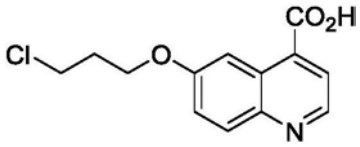
[0483] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)13.65(br,0.6H)10.24(s,1H),8.78(d,J=4.4Hz,1H),8.06(d,J=2.6Hz,1H),7.95(d,J=9.1Hz,1H),7.84(d,J=4.4Hz,1H),7.37(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),^{13}C NMR(125MHz,DMSO-d6)167.7,156.9,146.5,144.1,133.4,131.2,1262,122.3,122.6,106.5;LC-MS R_t 6.66min,m/z 190.0415[M+H]$^+$

[0484] 

[0485] 6-溴喹啉-4-羧酸叔丁酯

[0486] 将98.3mg(390μmol)的6-溴喹啉-4-羧酸(原料)悬浮在5mL四氢呋喃和25.0μL(18.3mg;181μmol)的三乙胺中,并添加至O-叔丁基-N,N′-二环己基异脲(前一天由纯净的426mg(2.07mmol)二环己基碳二亚胺、173mg(2.33mmol)叔丁醇和10.2mg(103μmol)氯化铜(I)制备)。将混合物加热至50℃过夜。过滤混合物,蒸发溶剂,并通过HPLC分离产物。冷冻干燥后得到49.7mg(161μmol;41%)的标题化合物。

[0487] LC-MS R_t 20.40min,m/z 251.9642[M-tBu]$^+$

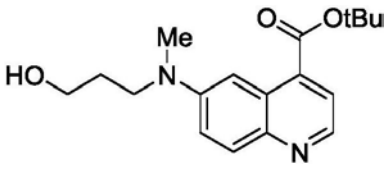
[0488] 

[0489] 6-(3-氯-1-丙氧基)喹啉-4-羧酸(9)

[0490] 将42.4μL(67.4mg;430μmol)1-溴-1-氯丙烷添加到23.2mg(123μmol)6-羟基喹啉-4-羧酸(8)和190mg(1.38μmol)碳酸钾的250μL DMF悬浮液中,过夜加热至60℃。将反应混合物冷却至室温,用500μL水和500μL乙腈稀释,然后加入100μL 6M NaOH。酯水解全部完成后,将反应混合物直接通过HPLC(5%至40%)纯化。冻干后获得26.45mg(99.4μmol;81%)的产物。

[0491] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)13.75(br,0.4H),8.88(d,J=4.4Hz,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),8.04(d,J=9.2Hz,1H),7.94(d,J=4.4Hz,1H),7.52(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),4.24(t,J=5.95Hz,2H),3.85(t,J=6.5Hz,2H),2.27(m,2H);^{13}C NMR(125MHz,DMSO-d6)167.6,157.5,147.6,144.8,134.0,131.2,125.9,122.7,122.2,104.5,64.7,41.9,31.6;

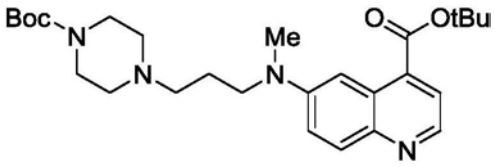
LC-MS R_t 11.46min,m/z 266.0461$[M+H]^+$

[0492] 

[0493] 6-(3-羟丙基甲基氨基)喹啉-4-羧酸叔丁酯

[0494] 将204.6mg(664μmol)的6-溴喹啉-4-羧酸叔丁酯、34.10mg(54.7μmol)BINAP、21.51mg(23.5μmol)$Pd_2(dba)_3$和480.3mg(1.47mmol)碳酸铯溶解于6mL甲苯中,并加入128.0μL(118mg;1.32mmol)N-甲基-1,3-丙醇胺。将混合物在90℃搅拌过夜,然后除去溶剂。将残余物悬浮在1:1水/乙腈中,过滤,然后进行HPLC纯化。冷冻干燥后,得到172.7mg(547μmol;82%)的标题化合物。

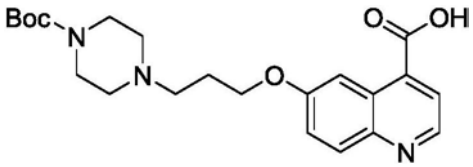
[0495] LC-MS R_t 13.41 min,m/z261.1213$[M-tBu+H]^+$

[0496] 

[0497] 6-(3-(4-Boc-哌嗪-1-基)丙基-1-(甲基)氨基)喹啉-4-羧酸叔丁酯

[0498] 将62.8mg(199μmol)的6-(3-羟丙基甲基氨基)喹啉-4-羧酸叔丁酯溶于5mL二氯甲烷和90.0μL(66.6mg;659μmol)三乙胺中。在0℃下加入20.0μL(29.6mg;258μmol)甲磺酰氯,使混合物反应60min。加入194.6mg(1.05mmol)1-Boc-哌嗪,然后除去挥发物。将500μL二甲基甲酰胺和47.4mg(286μmol)碘化钾添加到残余物中。将混合物在60℃下摇动120min,然后通过HPLC分离产物。冷冻干燥后得到81.05mg(167μmol;84%)的标题化合物。

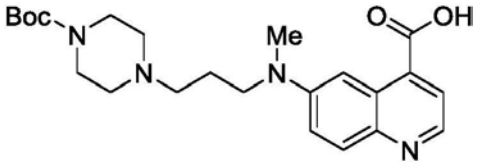
[0499] LC-MS R_t 13.99min,m/z 485.3086$[M+H]^+$

[0500] 

[0501] 6-(3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酸(10)

[0502] 将15.13mg(56.9μmol)的6-(3-氯-1-丙氧基)喹啉-4-羧酸(9)、55.43mg(298μmol)的N-叔丁氧基羰基哌嗪和51.05mg(30.8μmol)的碘化钾溶解在250μLDMF中。将反应物在60℃下摇动过夜。将所得悬浮液用750μL水稀释,然后通过HPLC纯化产物。冷冻干燥后,获得28.73mg(54.3μmol;95%)的产物作为相应的TFA盐。

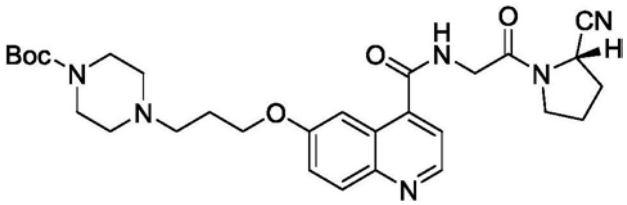
[0503] ^1H NMR(500MHz,D_2O)8.93(d,J=5.5Hz,1H),8.17(d,J=9.3Hz,1H),7.94(d,J=5.5Hz,1H),7.79(dd,J=9.3,2,5Hz,1H),7.65(d,J=2.5Hz,1H),4.36(t,J=5.6Hz,2H),4.27(d,J=13.55Hz,2H),3.67(d,J=11.95Hz),3.47(t,J=15.5Hz,2H),3.27(t,J=12.7Hz),3.12(td,J=12.2,2.65Hz),2.37(m2 H),1.47(s,9H);^{13}C NMR(125MHz,D_2O)155.5,153.5,149.0,141.4,134.4,127.9,126.6,122.3,118.4,110.0,105.1,82.8,65.5,54.3,51.5,48.6,40.7,29.6,27.4;LC-MS R_t 10.62min,m/z 416.1997$[M+H]^+$

[0504] 

[0505] 6-(3-(4-Boc-哌嗪-1-基)丙基-1-(甲基)氨基)喹啉-4-羧酸

[0506] 用900μL三氟乙酸、25μL三异丙基硅烷、25μL水和50μL三氟甲磺酸处理100.12mg(206μmol)6-(3-(4-Boc-哌嗪-1-基)丙基-1-(甲基)氨基)喹啉-4-羧酸叔丁酯60min。将脱保护的化合物用二乙醚沉淀,干燥并与60.83mg(279μmol)二碳酸二叔丁酯和在1mL的二甲基甲酰胺中的50.0μL(36.5mg;61μmol)三乙胺再反应60min。HPLC纯化和冷冻干燥后,得到55.42mg(129μmol;65%,2步)。

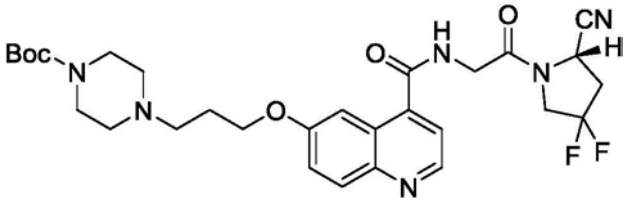
[0507] LC-MS R_t 10.52min,m/z 429.2463$[M+H]^+$

[0508] 

[0509] (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺(11)

[0510] 将在50μLDMF中的9.43mg(24.9μmol)HBTU添加到10.56mg(19.9μmol)6-(3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酸(10)、5.38mg(39.8μmol)HOBt和10μL DIPEA的50μL DMF溶液中。15min后,加入溶于50μL DMF中的(29.9μmol)(S)-1-(2-氨基乙酰基)吡咯烷-2-腈4-甲基苯磺酸盐。反应用850μL水淬灭,并通过HPLC纯化。冷冻干燥得到12.88mg(19.4μmol;97%)的标题化合物。

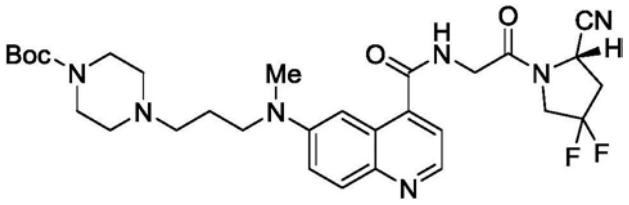
[0511] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)9.04(d,J=5.5Hz,1H),8.24(d,J=9.6Hz,1H),8.10(d,J=5.5Hz,1H),7.89(d,J=2.3Hz,1H),7.85(dd,J=9.6,2.3Hz,1H),4.84(t,J=6Hz,1H),4.46-4.36(m,4H),4.26(d,J=12.0Hz,2H),3.83(m,1H),3.67(m,3H),3.47(t,J=7.7Hz,2H),3.27(br,2H),3.11(t,J=11.5Hz),2.37(m,4H),2.22(m,2H),1.46(s,9H);^{13}C NMR(125MHz,DMSO-d6)168.6,168.0,159.4,155.5,147.7,141.8,135.1,128.2,127.5,123.1,120.0,119.1,104.7,82.9,66.0,54.3,51.5,47.0,46.3,42.3,29.4,274,24.7,23.1;LC-MS R_t11.81min,m/z 551.2736$[M+H]^+$

[0512] 

[0513] (S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺

[0514] 按照先前的方案获得13.2mg(22.4μmol;75%)。

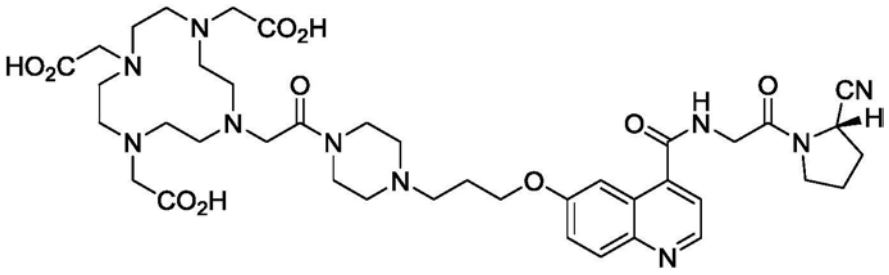
[0515] LC-MS R_t 11.84min,m/z 605.2610$[M+H]^+$

[0516] 

[0517] N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-Boc-哌嗪-1-基)丙基-1-(甲基)氨基喹啉-4-羧酰胺

[0518] 按照先前的方案获得1.17mg(1.95μmol;92%)。

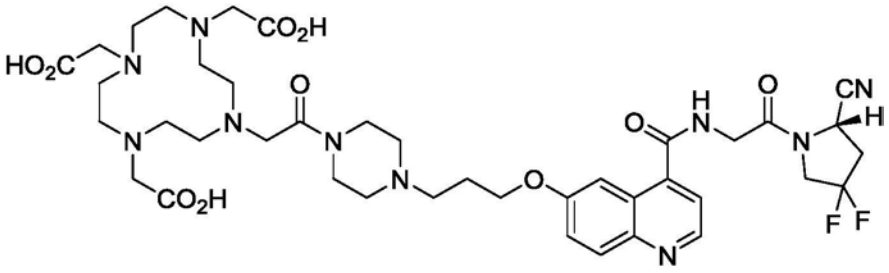
[0519] LC-MS R_t 12.66min,m/z 600.3057$[M+H]^+$

[0520] 

[0521] FAPI-02(2)

[0522] 将4.85mg(8.80mmol)(S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺(11)溶于1mL乙腈中,并加入4.2mg(22.0μmol)4-甲基苯磺酸一水合物。将反应物在45℃下摇动过夜,然后在减压下除去挥发物。将残余物溶于190μL二甲基甲酰胺和10μL(7.3mg;72μmol)三乙胺中,然后添加6.77mg(12.9mmol)的DOTA-对硝基苯酚酯。将反应混合物用1mL水稀释,并在摇动两个小时后通过HPLC纯化。冷冻干燥后获得5.04mg(6.02μmol;68%)。

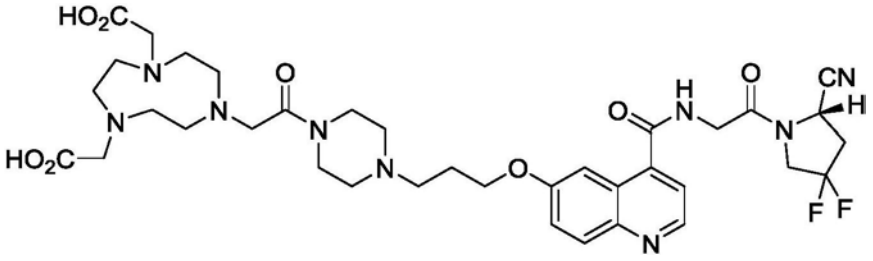
[0523] ^1H NMR(600MHz,D_2O)9.02,8.23,8.07,7.87,7.83,4.85,4.45,4.41,4.40,4.39,3.83,3.67,3.50,3.49,2.40,2.38,2.36,2.26,2.22,2.16;^{13}C NMR(150MHz,D_2O)167.9,159.1,147.2,141.8,135.4,127.9,127.2,119.8,119.0,104.5,65.8,54.1,46.8,46.1,42.1,29.2,24.5,23.0:LC-MS R_t 8.37min,m/z 837.3872$[M+H]^+$

[0524] 

[0525] FAPI-04

[0526] 按照先前的方案获得3.97mg(4.55μmol;57%)。

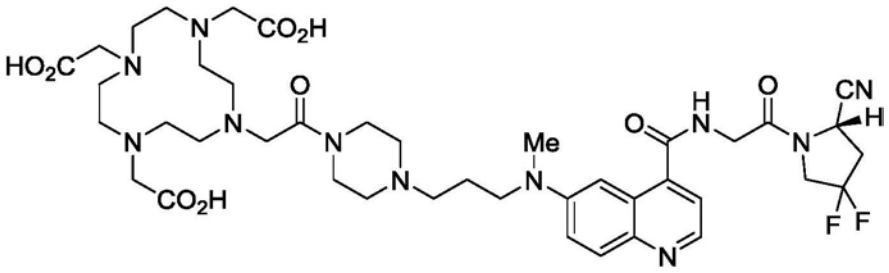
[0527] LC-MS R_t 8.80min,m/z 873.3664$[M+H]^+$

[0528] 

[0529] FAPI-42

[0530] 按照先前的方案获得1.91mg(2.47μmol;88%)。

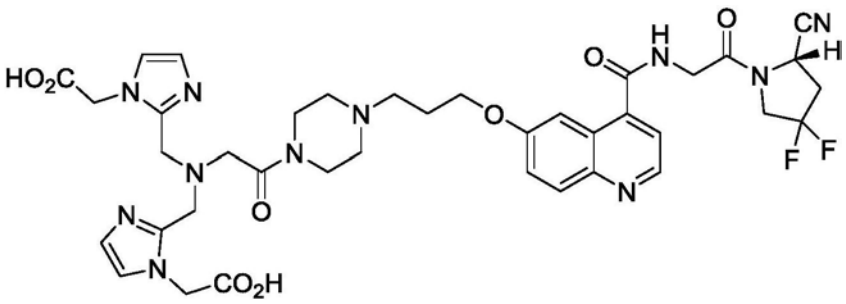
[0531] LC-MS R_t 9.37min,m/z 386.6807$[M+2H]^{2+}$

[0532] 

[0533] FAPI-46

[0534] 按照先前的方案获得39.21mg(44.3μmol;85%)。

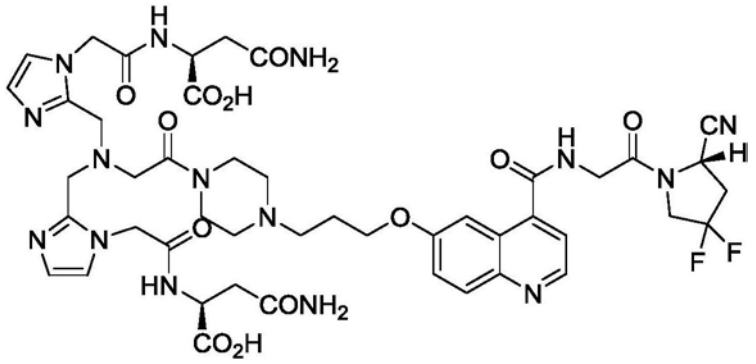
[0535] LC-MS R_t 9.03min,m/z 443.7196$[M+2H]^{2+}$

[0536] 

[0537] FAPI-19

[0538] 通过适用于FAPI-02的方法对1.09mg(1.86μmol)(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺进行脱Boc保护,并使其与2.74mg(5.91μmol)双((1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-咪唑-2-基)甲基)甘氨酸反应,其经2.13mg(5.62μmol)HBTU和2.50μL(1.85mg;14.3μmol)DIPEA预活化。在HPLC纯化并除去溶剂后,将残余物用200μL在1:1乙腈/三氟乙酸中的2.5%三氟甲磺酸处理。用二乙醚沉淀和HPLC纯化后,获得1.06mg(1.29μmol;70%)的标题化合物。

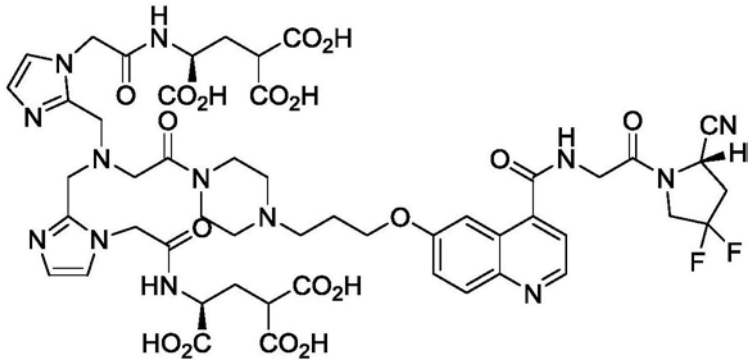
[0539] LC-MS R_t 8.91min,m/z 820.2933$[M+H]^{+}$

[0540] 

[0541] FAPI-28

[0542] 将1.00μL(0.74mg;5.73μmol)DIPEA加入到0.95mg(1.16μmol)FAPI-19、0.42mg(3.14μmol)HOBt和1.10mg(2.89μmol)HBTU的50μL DMF溶液中。10min后,加入2.30mg(5.34μmol)H-Asn(Trt)-OtBu,并反应120min。通过在8:2TFA/乙腈中的2.5%TfOH除去叔丁基保护基。在HPLC纯化和冷冻干燥后,获得0.79mg(0.75μmol;65%)的标题化合物。

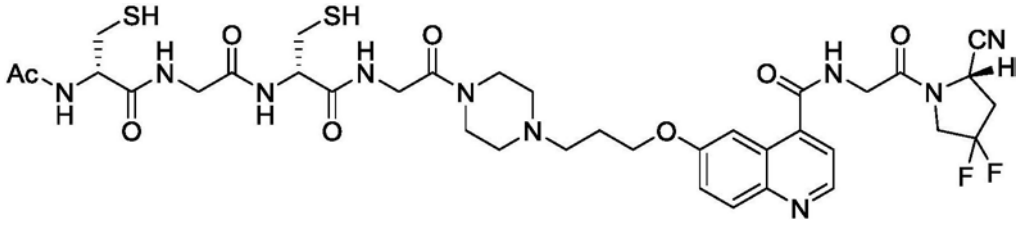
[0543] LC-MS R_t 9.23min,m/z 524.7100$[M+2H]^{2+}$

[0544] 

[0545] FAPI-34

[0546] 按照先前的方案获得1.01mg(0.87μmol;52%)。

[0547] LC-MS R_t 8.87min,m/z 583.6988$[M+2H]^{2+}$

[0548] 

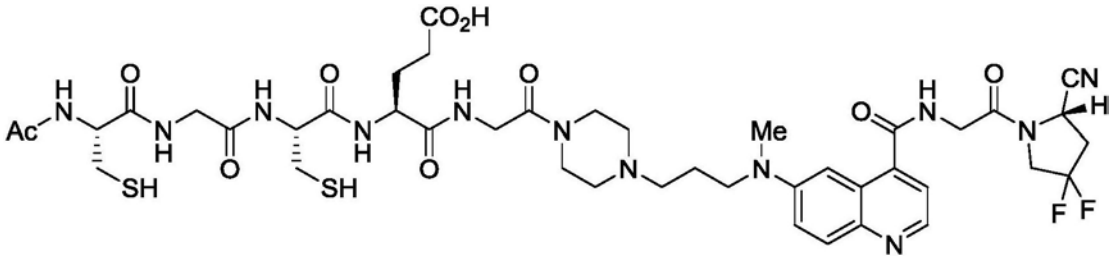
[0549] FAPI-60

[0550] 用50μL乙腈和100μL三氟乙酸将3.91mg(6.66μmol)(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉4-羧酰胺脱保护30min。在蒸发溶剂并用二乙醚洗涤后,将在150μL二甲基甲酰胺和2.50μL(1.85mg;14.3μmol)DIPEA中的8.02mg(9.27μmol)乙酰基-Cys(Trt)-Gly-Cys(Trt)-Gly-OH、4.31mg(31.9μmol)HOBt和4.47mg(11.8μmol)HBTU的预培育10min的混合物加入到残余物中,并反应120min。HPLC纯化和冷冻干燥后,得到4.66mg(3.49μmol;52%)的S-三苯甲基保护的标题化合物。

[0551] 将3.36mg(2.52μmol)三苯甲基保护的化合物溶于50μL乙腈中。加入3μL三乙基硅

烷和100μL三氟乙酸，并反应30min。在HPLC纯化和冷冻干燥后，获得2.01mμ(2.36μmol；94％；49％，两步)的标题化合物。

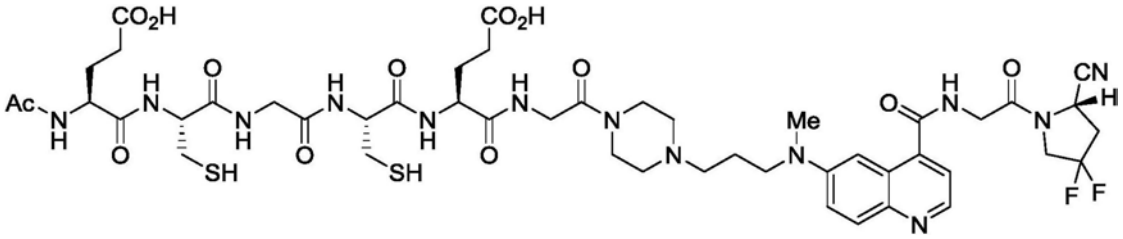
[0552] LC-MS R_t 10.26min，m/z 871.2703$[M+Na]^+$

[0553] 

[0554] FAPI-69

[0555] 按照先前的方法获得0.59mg(0.60μmol；39％)。

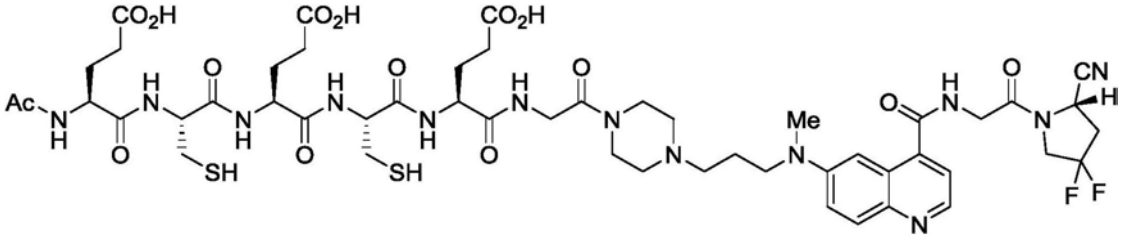
[0556] LC-MS R_t 10.25min，m/z 991.3490$[M+H]^+$

[0557] 

[0558] FAPI-70

[0559] 按照先前的方案获得0.61mg(0.54μmol；33％)。

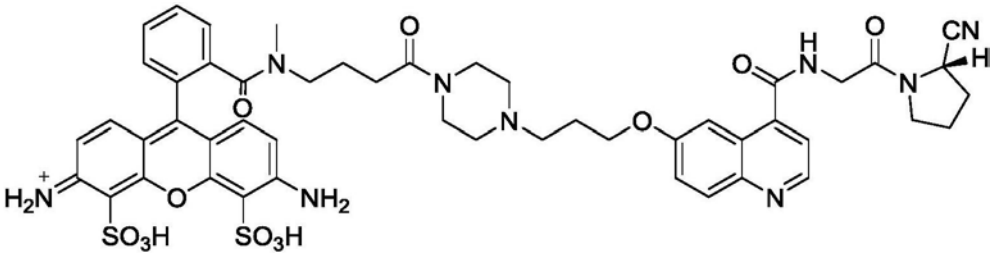
[0560] LC-MS R_t 10.14min，m/z 1120.3884$[M+H]^+$

[0561] 

[0562] FAPI-71

[0563] 按照先前的方案获得0.79mg(0.66μmol；34％)。

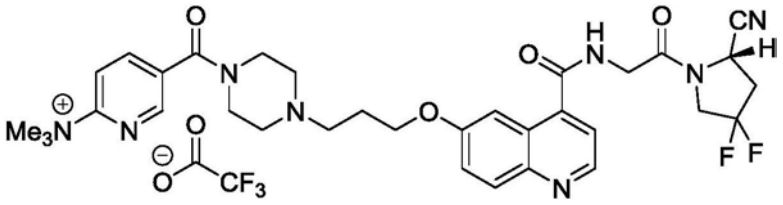
[0564] LC-MS R_t 10.17min，m/z 596.7075$[M+2H]^{2+}$

[0565] 

[0566] Atto488-FAPI-02(14)

[0567] 将0.66mg(1.20μmol)的11用在250μL乙腈中的1.33mg(6.96μmol)4-甲基苯磺酸一水合物在45℃下处理4h。除去溶剂后，将残余物溶于95μL二甲基甲酰胺和5μL(3.65mg；36.1μmol)三乙胺中。加入在25μL DMSO中的0.54mg(0.55μmol)Atto 488NHS-酯。60min后，通过HPLC分离并冷冻干燥得到0.49mg(0.43μmol；78％)的标题化合物。

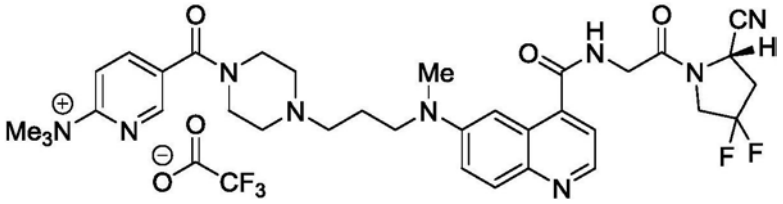
[0568] LC-MS R_t 10.19min,m/z 1022.2706$[M]^+$

[0569] 

[0570] FAPI-73

[0571] 将10.95mg(18.7μmol)的(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺用100μL乙腈和200μL三氟乙酸脱保护30min。蒸发溶剂并用二乙醚洗涤后,加入15.02mg(9.27μmol)N,N,N-三甲基-5-((2,3,5,6-四氟苯氧基)-羰基)吡啶-2-氯化铵,并将混合物溶于200μL二甲基甲酰胺和10.0μL(7.30mg;72.3μmol)三乙胺中。120min后,将混合物通过HPLC纯化,并冷冻干燥得到11.24mg(14.7μmol;79%)的标题化合物。

[0572] LC-MS R_t 9.37min,m/z 649.2892$[M-CF_3CO_2]^+$

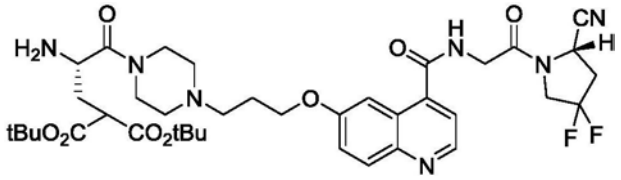
[0573] 

[0574] FAPI-72

[0575] 按照先前的方案获得9.80mg(12.6μmol;70%)。

[0576] LC-MS R_t 9.28min,m/z 662.3237$[M-CF_3CO_2]^+$

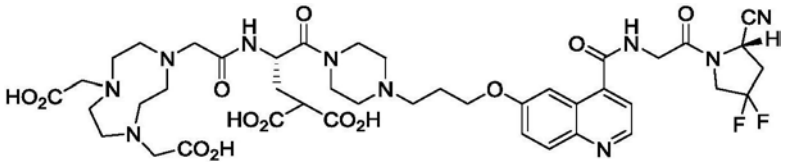
[0577] 侧链保护的Fmoc氨基酸的一般连接

[0578] 

[0579] (S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-(γ,γ-二叔丁基)-L-羧基-谷氨酰基哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺

[0580] 将14.04mg(23.9μmol)(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺溶于50μL乙腈和100μL三氟乙酸中。10min后,除去挥发物。用二乙醚洗涤残余物。将14.95mg(28.4μmol)Fmoc-L-Gla$(tBu)_2$-OH、7.74mg(57.4μmol)HOBt、13.46mg(35.5μmol)HBTU和20.0μL(14.8mg;115μmol)DIPEA的200μL二甲基甲酰胺溶液添加至干燥的残余物中。60min后,添加50.0μL(50.4mg;578μmol)吗啉,并在30min后通过HPLC分离产物。冷冻干燥后得到15.95mg(20.7μmol;86%)的标题化合物。

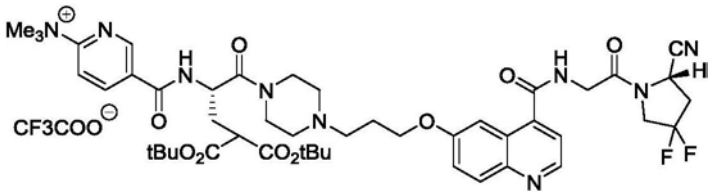
[0581] LC-MS R_t 12.85min,m/z 772.3643$[M+H]^+$

[0582] 

[0583] FAPI-75

[0584] 将3.37mg(4.37μmol)(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(4-(γ,γ-二叔丁基)-L-羧基谷氨酰哌嗪-1-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺和4.52mg(10.7μmol)NOTA-对硝基苯酚溶解在100μL二甲基甲酰胺和10.0μL(7.30mg;72.3μmol)三乙胺中。HPLC纯化并冷冻干燥后,将该中间体化合物在50μL乙腈、100μL三氟乙酸、2.5μL三异丙基硅烷和2.5μL水的溶液中培育60min,从而将其脱保护。HPLC纯化和冷冻干燥后,获得2.62mg(2.77μmol;63%)。

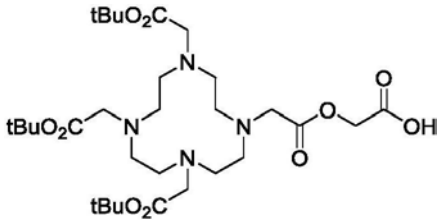
[0585] LC-MS R_t 9.38min,m/z 945.3668$[M+H]^+$

[0586] 

[0587] FAPI-77前体

[0588] 按照一般的活性酯改性方案,获得3.23mg(3.06μmol;73%)。注意:在放射性氟化、HPLC纯化和溶剂蒸发之后,通过在95℃下用纯TFA处理3min,然后进行SPE处理,除去叔丁基保护基。

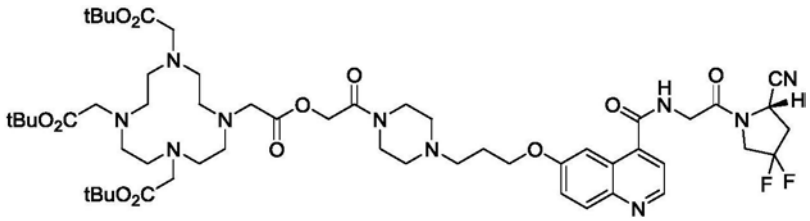
[0589] LC-MS R_t 16.02min,m/z 1219.5858$[M+H]^+$

[0590] 

[0591] 2-(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)乙酰氧基)乙酸

[0592] 将28.99mg(50.6μmol)的tris-tBu-DOTA、90.65(278μmol)碳酸铯和10.28μL(15.0mg;65.5μmol)2-溴乙酸苄酯悬浮在300μL二甲基甲酰胺中,摇动2h。产物通过HPLC分离,冷冻干燥并溶于25ml 10%乙酸的甲醇溶液中。加入50mg10%Pd/C和氢气(环境压力)。2个小时后,除去溶剂,并通过HPLC分离标题化合物。冷冻干燥后,获得25.19mg(39.9μmol;79%)的标题化合物。

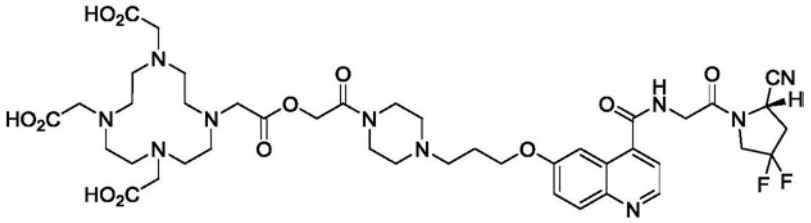
[0593] LC-MS R_t 14.14min,m/z 631.4784$[M+H]^+$

[0594] 

[0595] tBu-FAPI-79

[0596] 将2.00mg(3.41μmol)(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)-1-丙氧基)喹啉-4-羧酰胺溶解在50μL乙腈和100μL三氟乙酸中。10min后,除去挥发物。残余物用二乙醚洗涤。将溶于100μL二甲基甲酰胺和10.0μL(7.40mg;57.4μmol)DIPEA中的4.20mg(6.60μmol)2-(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)乙酰氧基)乙酸和3.35mg(8.84μmol)HBTU加入到干燥的残余物中,反应60min。HPLC纯化和冷冻干燥后,获得2.26mg(2.06μmol;60%)的标题化合物。

[0597] LC-MS R_t 12.98min,m/z 1099.7481$[M+H]^+$

[0598] 

[0599] FAPI-79

[0600] 将2.26mg(2.06μmol)tBu-FAPI-79溶于25μL乙腈和100μL三氟乙酸中,并在35℃下摇动30min。蒸发溶剂后,通过HPLC分离产物。冷冻干燥后得到1.58mg(1.70μmol;82%)的标题化合物。

[0601] LC-MS R_t 8.84min,m/z 466.2737$[M+2H]^{2+}$

[0602] 化合物分析

[0603] 在Chromolith Performance RP-18e色谱柱(100×3毫米;德国Merck KGaA Darmstadt)上使用乙腈在水中的线性梯度(5min内0%至100%乙腈;0.1%TFA;流速2mL/min)进行反相高效液相色谱(RP-HPLC)。检测在214nm的UV吸收。额外的γ检测器用于放射性化合物的HPLC分析。HPLC-MS表征是在ESI质谱仪(Exactive,Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA,USA)上进行的,该质谱仪连接到具有Hypersil Gold C18 1.9μm色谱柱(200×2.1mm;0%至100%乙腈20min内;流速200μL/min)的Agilent 1200HPLC系统。使用Chromolith Performance RP-18e色谱柱(100×3mm;Merck;10min内0%至30%乙腈;流速2mL/min)进行分析型放射HPLC。HPLC纯化是在LaPrep P110系统(德国柏林Knauer)和Reprosil Pur 120色谱柱(C18-aq 5μm 250×25mm;德国Ammerbuch-Entringen的Dr.Maisch)上进行的。水/乙腈梯度(15min或25min;0.1%TFA;流速20mL/min)针对各个产物进行修改。

[0604] 放射化学

[0605] 放射性碘(I-125)购自Hartmann Analytik(德国Göttingen);放射性镥(Lu-177)从ITG(德国慕尼黑)获得;放射性镓(Ga-68)从购自Themba Labs(南非Somerset West)的Ge-68/Ga-68发生器洗脱。Tc-99m从Mo-99/Tc-99m发生器(德国柏林Curium Pharma)洗脱。Cu-64由UKT Tübingen(德国Tübingen)提供。Sm-153由DSD Pharma(奥地利Purkersdorf)提供。Pb-203由Lantheus(美国马萨诸塞州N.Billerica)提供。F-18-FDG和F-18-氟化物由ZAG Zyklotron AG(德国Eggenstein)提供。三羰基的CRS试剂盒购自Paul Scherrer Institut(瑞士Villingen-PSI)。

[0606] 对于碘化，将10μL FAPI-01的有机锡前体(在乙醇中为1μmol/mL)用10μL1M HCl和10μL水稀释，然后加入在0.05M NaOH中的1MBq至20MBq的碘-125。通过加入5μL过氧乙酸在冰醋酸中的1.9％新鲜溶液来开始反应。60s后，添加15μL 1M NaOH，通过添加5μL在水中的5％抗坏血酸来淬灭反应，然后通过HPLC进行纯化。所得溶液直接用于体外实验，或在减压下蒸发至干，并在动物研究中吸收在0.9％NaCl(德国Melsungen，Braun)中。

[0607] 通过将5MBq的放射性核素添加到100μL的各个前体在0.1M NaOAc(pH5)中的10μM溶液中，并在95℃下培育10min，对DOTA化合物进行Cu-64、Lu-177和Pb-203标记。该溶液可直接用于体外实验，或在进行生物分布研究时用0.9％NaCl(德国Melsungen，Braun)稀释。为了在小鼠中进行成像研究(闪烁显像，PET)，通过固相萃取(sep-pak light C18，Waters)对放射性示踪剂进行处理。

[0608] 在Tc(I)标记之前，先向CRS试剂盒中加入1mL在0.9％盐水中的Tc-99m-高锝酸盐，然后培育20min。冷却至室温后，添加25.0μL前体(在水中为1mM)、150μL磷酸盐缓冲液(0.4M，pH7.4)和240μL盐酸(1.0M)的混合物，并且如有必要，将最终混合物的pH调节为5。反应在95℃下进行20min，并通过固相萃取(sep-pak light C18，Waters)进行处理。对于体内实验和动物研究，在Tc(VII)还原后，用五分之一的试剂和200μL的CRS试剂盒溶液进行标记。

[0609] 在进行Tc(V)标记之前，将含有200mM葡庚糖酸盐的30μL $SnCl_2$溶液与200μL Tc-99m高锝酸盐在0.9％盐水中于室温培育10min。加入5.00μL的前体(在水中为1mM)和3.75μL的氢氧化钠溶液(在水中为0.1M)，使最终混合物在95℃下反应20min。为了对小鼠进行成像研究(闪烁显像)，通过固相萃取(sep-pak light C18，Waters)对放射性示踪剂进行了处理。

[0610] 通过将255μL生成物洗脱液(0.6M HCl；约230MBq)与1nmol DOTA前体、1μL 20％抗坏血酸的水溶液和72μL NaOAc(2.5M)的混合物在95℃下培育10min，用Ga-68标记用于动物研究。通过用2mL水稀释，固相萃取(sep-pak light C18，Waters)，用2mL水洗涤并用1mL 1:1水/乙醇洗脱产物来除去残余的游离放射性。在减压下将获得的溶液蒸发至干并将残余物吸收在0.9％NaCl(Braun)中。

[0611] 为了形成AlF-NOTA络合物，将F-18氟化物截留在Waters Sep-Pak QMA plus light cartridge分离柱(46mg吸附剂；用0.5M NaOAc预处理，pH3.9)上，用水洗涤并用500μL 0.1M NaOAc(pH3.9)洗脱。对于动物研究，将150μL洗脱液用2μL $AlCl_3$溶液(在水中10mM)和50μL DMSO预培育。5min后，将混合物加入40nmol NOTA前体(10μL的4mM水溶液)和1μL在水中的20％抗坏血酸。该溶液在95℃下反应15min。通过HPLC(在10min内0％至20％乙腈)分离产物，使其不含溶剂并在注射前吸收在0.9％盐水中。

[0612] 为了形成6-氟烟酰胺，将F-18氟化物截留在Waters Sep-Pak QMA plus light cartridge分离柱(46mg吸附剂；用0.5M $KHCO_3$预处理)上，用水洗涤，干燥并用7.50mg(19.9μmol)cryptofix 222、在450μL乙腈和50μL水中的1.99mg(1.99μmol)$KHCO_3$的混合物洗脱。除去溶剂后，残余物通过与3×1mL乙腈的共沸蒸馏干燥。将残余物吸取在100μL 1:1叔丁醇/乙腈中，并加入到1mg(约1.3μmol)的三甲基吡啶-2-铵前体中。该溶液在75℃下反应10min。通过HPLC(10min内0％至30％乙腈)分离产物，除去溶剂并在注射前吸收在0.9％盐水中。

[0613] 或者,将F-18氟化物截留在Waters Sep-Pak QMA plus light cartridge分离柱(46mg吸附剂;用0.5M $KHCO_3$预处理),用乙腈洗涤,干燥并用在0.5mL甲醇中的0.5mg(约0.4μmol至0.6μmol)(受保护的)FAPI前体洗脱来合成6-氟烟酰胺。真空除去溶剂,并将残余物吸取在100μL 1:4乙腈/叔丁醇中。在70℃下20min后,将反应混合物用水稀释,然后通过固相萃取(Sep-pak light C18,Waters)对受保护的中间体进行处理。除去溶剂,将200μL的三氟乙酸加入到残余物中。将混合物加热至95℃持续3min,真空干燥并用水稀释,然后通过HPLC分离产物;如果化合物缺少保护基,则直接用稀释的反应混合物进行。在进行动物研究的情况下,在注射之前,将产物除去溶剂并吸收在0.9%的盐水中。(未经校正的放射化学产率约为25%)

[0614] 为了确定在人血清中的稳定性,对放射性标记的化合物(I-125约为2.5MBq,或Lu-177约为15MBq)进行纯化(HPLC或固相萃取),并除去溶剂。将残余物吸收在250μL人血清(Sigma-Aldrich)中,并在37℃下培育。样品用30μL乙腈沉淀,并通过HPLC分析(10min内0%至30%乙腈)。

[0615] 实施例2:FAPI衍生物的体外表征

[0616] 使用人肿瘤细胞系BxPC3、Capan-2、MCF-7(购自Sigma Aldrich Chemie GmbH)和SK-LMS-1(购自ATCC)以及稳定转染的FAP细胞系HT-1080-FAP、HEK-muFAP和表达CD26的细胞系HEK-CD26(获得自NCT Heidelberg的Stefan Bauer)进行了体外结合研究。所有细胞均在含有10%胎牛血清的Dulbecco改良的Eagle's培养基(DMEM)中于37℃/5%的二氧化碳中培养。对于荧光内化实验,将细胞接种在盖玻片上,并用FAPI-02-Atto488和DAPI染色以进行细胞核染色。使用63x油浸物镜在激光扫描共聚焦显微镜上采集图像。使用HT-1080-FAP细胞进行放射性配体结合研究。将放射性标记的化合物添加到细胞培养物中,并培育10min至24h的不同时间间隔。通过同时暴露于未标记(10^{-5}M至10^{-9}M)和放射性标记的化合物60min来进行竞争实验。对于外排实验,培育60min后放射性培养基被除去,并替换为非放射性培养基持续1h至24h的时间间隔。对于内化实验,通过将细胞用1M甘氨酸-HCl缓冲液培育10min来去除表面结合活性。使用γ计数器测量放射性,将其归一化为1mio细胞,并计算为所用剂量的百分比(%ID)。

[0617] 细胞染色和显微镜检查

[0618] 对于内化实验,将HT-1080-FAP和HEK muFAP细胞接种在24孔板中未涂布的盖玻片上,并在含有10%胎牛血清的培养基中培养至最终汇合度大约为80%至90%。除去培养基,并用0.5mL PBS pH7.4洗涤细胞2次。将FAPI-02-Atto488(在DMEM中为20μM)添加到细胞中,并在37℃下培育2h。细胞用0.5mL pH7.4的PBS洗涤3次,并用多聚甲醛(PBS中2%)固定15min。使用含有用于细胞核染色的DAPI的固定培养基(Fluoroshield,Sigma-Aldrich)将过度生长的盖玻片放在显微镜载玻片上。使用Zeiss Plan-Apochromat 63x/1.40il DIC III浸没物镜在激光扫描共聚焦显微镜(Zeiss LSM 700;Zeiss,Oberkochen,德国)上以xy像素设置为0.099x 0.099μm和对于所用的每种荧光团(对于FAPI-02-Atto488为488nm,对于DAPI为405nm)1Airy单位针孔尺寸获取图像。使用ZEN 2008软件和ImageJ对图片进行了一致处理。

[0619] 放射性配体结合研究

[0620] 为了进行放射性配体结合研究,将细胞接种在6孔板中,并培养48h,直至最终汇合

度约80％至90％(1.2mio至2mio细胞/孔)。培养基替换为1mL没有胎牛血清的新鲜培养基。将放射性标记的化合物添加到细胞培养物中,并培育10min至24h的不同时间间隔。通过同时暴露于未标记(10^{-5}M至10^{-9}M)和放射性标记的化合物60min来进行竞争实验。对于外排实验,培育60min后将放射性培养基除去,并替换为非放射性培养基持续1h至24h的时间间隔。在所有实验中,将细胞用1mL pH7.4的磷酸盐缓冲液洗涤2次,然后用1.4ml溶解缓冲液(0.3M NaOH,0.2％SDS)将其溶解。在γ-计数器(Cobra II,Packard)中测定放射性,将其归一化为1mio细胞,并计算为所施加剂量的百分比(％ID)。每个实验进行3次,每个独立实验重复3次。

[0621] 对于内化实验,将细胞与放射性标记的化合物在37℃和4℃下培育60min。通过从细胞中除去培养基并用1mL PBS洗涤2次来终止细胞摄取。随后,在室温下将细胞与1mL甘氨酸-HCl(PBS中1M,pH 2.2)培育10min,以除去表面结合的活性。用2mL冰冷的PBS洗涤细胞,并用1.4mL裂解缓冲液将其裂解以确定内化的级分。对于在4℃下培育的细胞,所有洗涤和洗脱步骤均使用冰冷的缓冲液进行。使用γ计数器测量放射性,将其归一化为1mio细胞,并计算为所用剂量的百分比(％ID)。

[0622] FAPI-01选择性靶向人和鼠FAP-α。

[0623] 为了分析FAPI-01与其靶蛋白的结合特性,使用不同的癌细胞系和转染人和鼠FAP的细胞系以及紧密相关的膜蛋白CD26也称为DPPIV进行放射性配体结合测定。鼠FAP和CD26均与人FAP-α具有高度同源性(muFAP:在氨基酸水平上90％的同一性和94％的相似性;CD26:52％的同一性和71％的相似性,具有高的结构相似性)(Kelly T.,Drug Resist Updat,2005)。

[0624] 如图1A所示,FAPI-01在以高亲和力靶向人和鼠表达FAP-α的细胞(IC_{50}人FAP-α＝39.4nM)时,未表现出与FAP阴性癌细胞的明显结合。此外,未观察到与表达CD26的细胞发生实质性结合(0.05±0.01％),这证明FAPI-01选择性靶向FAP-α。这一点特别重要,因为CD26在各种正常组织包括肾脏、肝脏和小肠中高度表达。为了避免由于非特异性CD26结合而产生的高背景信号,配体对FAP-α的高选择性具有极大的优势,从而可实现最佳图像质量。

[0625] FAPI-01在FAP阳性细胞中快速内化,但显示出时间依赖性的外排和强的脱碘作用。

[0626] 基于细胞的内化分析表明FAPI-01快速吸收到细胞中(图1B)。培育10min后,总结合级分的95％位于细胞内(总计19.70±0.28％)。4h中,仅观察到活性少量降低(总计17.00±0.40％,其中94％被内化)。

[0627] 碘标记的化合物往往显示出时间依赖性的酶促脱碘作用。对于FAPI-01也观察到了该化合物在较长时间培育之后的低细胞内放射性(24h后为3.25±0.29％)。将温度降低至4℃后,脱碘作用可以通过降低脱碘酶活性来最大程度地减少,从而在24h后放射性提高26.66±1.59％。

[0628] 与FAPI-01相比,FAPI-02显示出对人FAP-α增强的结合和摄取。

[0629] 为避免由于酶促脱碘作用而导致FAPI-01的活性快速丧失,设计了非卤素衍生物FAPI-02,其中FAP结合部分化学连接至螯合剂DOTA。除了导致稳定性提高外,这种修饰还提供了轻松掺入诊断性或治疗性放射性核素的可能性,从而使FAPI-02可以用作治疗型化合物。与其加碘类似物相似,FAPI-02与人和鼠FAP-α(IC_{50}人FAP-α＝21nM)表达细胞特异性结

合,而没有针对CD26(%ID=0.13±0.01%;图1A)。FAPI-02快速内化到表达FAP-α的细胞中(60min后20.15±1.74%ID,其中96%内化;图1B),这显示出在一段时间内更稳定和更高的摄取率。与培育10min后结合FAPI-01相比,24h后仅保留5%的活性。相反,培育24h后,检测到FAPI-02为初始放射性的34%。外排实验表明,FAPI-02的消除速度明显慢于FAPI-01,表现出24h后保留了最初累积放射性的12%(24h后FAPI-01为1.1%ID;图1E)。

[0630] 通过荧光激光扫描显微镜证实了FAPI-02在人和鼠FAP-α表达细胞中的强内化。为此,将HT-1080-FAP和HEK-muFAP细胞用荧光标记的FAPI-02衍生物(FAPI-02-Atto488)染色1h至2h。如图1D所示,该化合物完全内化并积累在表达FAP-α细胞的内部,而在FAP-α阴性HEK-CD26细胞中没有检测到摄取。

[0631] 具有增强的结合性质和药代动力学的FAPI衍生物的设计

[0632] 设计FAPI-02的其他变化形式以增加肿瘤保留时间,旨在开发治疗性FAP靶向剂。变化形式FAPI-03至FAPI-15已针对靶标结合、内化率和靶标特异性进行了表征。结果如图2所示。

[0633] 实施例3:小鼠中的PET成像和生物分布分析

[0634] 所有实验均根据德国动物保护法进行,并符合欧洲委员会有关实验动物的护理和使用的规定。利用异氟烷吸入麻醉小鼠。

[0635] 对于体内实验,将8周龄的BALB/c nu/nu小鼠(Charles River)右躯干分别皮下接种5×10^6的HT-1080-FAP、Capan-2或SK-LMS-1细胞。当肿瘤的大小达到约1cm^3时,通过尾静脉注射放射性标记的化合物(对于小动物PET成像为约10MBq;对于器官分布为约1MBq)。对每只小鼠静脉注射1MBq的Ga-68标记的化合物长达140min后,使用Inveon PET小动物PET扫描仪(Siemens)进行PET成像。使用3D-OSEM+MAP方法迭代重建图像,并将其转换为标准化摄取值(SUV)图像。使用ROI技术进行定量,并表示为SUV平均。对于Lu-177标记化合物的器官分布(每只小鼠约10MBq),在指定的时间点(30min至24h)后处死动物(每个时间点n=3)。使用γ计数器(Cobra Autogamma,Packard)测量所有解剖器官和血液中的放射性分布。该值表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)。

[0636] 对于药代动力学模型,使用在PMOD软件中实现的两组织隔室模型[4]计算运输常数K1和速率常数k2-k4,同时考虑到与在VOI中与组织交换的血液体积相关的血管分数(vB)。描述隔室通量的速率常数包括肿瘤组织中的k1(与受体结合)、k2(分离)以及k3(内化)和k4(外排)。在该模型中,分配体积的分数(DV=K1/k2)是其中分布^{15}O标记的水的目的区域的比例。

[0637] 通过招募和激活小鼠成纤维细胞,FAPI变化形式在表达人FAP的异种移植物以及没有FAP表达的异种移植物中积累。

[0638] FAPI-02和FAPI-04的肿瘤积累通过携带人FAP阳性和阴性肿瘤细胞异种移植物的小鼠的小动物PET成像进行评估。在这两种情况下,放射性示踪剂快速富集在肿瘤中,并维持至少140min(图3A、C、E、G)。同时,FAPI-02和FAPI-04的非特异性结合低到可以忽略不计,并且主要通过肾脏和膀胱从血液中迅速清除,导致本底和有益的肿瘤-器官比率低。同时施用未标记化合物作为竞争剂导致肿瘤中完全没有放射性,这证明放射性示踪剂对其靶蛋白的特异性(图4)。有趣的是,由于招募和经激活的小鼠成纤维细胞激活,在携带FAP-α阳性(HT-1080-FAP)和FAP-α阴性(Capan-2)肿瘤细胞系的小鼠中观察到FAPI-02的高肿瘤摄取。

表6给出了使用根据Burger等人,Nucl Med,1997的两个组织隔室模型由PET数据计算得出的放射性示踪剂的药代动力学特征。

[0639] FAPI-02的药代动力学分析

[0640]

	单位	Capan-2 - comp.	HT-1080-FAP - comp.	HT-1080-FAP + comp.
vB	l/l	0.08	0.04	0.04
k1	ml/ccm/min	0.08	0.07	0.10
k2	l/min	0.16	0.13	0.32
k3	l/min	0.08	0.10	0.04
k4	l/min	0.05	0.02	0.07
Vs	ml/ccm	0.93	2.31	0.18
Vt	ml/ccm	1.44	0.87	0.48
通量	ml/ccm/min	0.03	0.03	0.01
Chi^2	----	0.10	0.11	0.26

[0641] 表6:^{68}Ga-FAPI-02的药代动力学特性,使用根据Burger等人,Nucl Med,1997年的两个组织隔室模型由动态PET数据计算得出。vB:血管分数,与在VOI(目的体积)中与组织血液交换的体积有关;k1-k4:计算出的速率常数;Vs:平衡时特异性结合浓度与总母体的比率;Vt:总分布体积。

[0642] 在生物分布研究中使用^{177}Lu-FAPI-02和^{177}Lu-FAPI-04证实了这些观察结果,这证明在人FAP-α阳性和阴性肿瘤中肿瘤均快速积累,而在所有其他器官中的活性却非常低(量化的摄取值,参见表7),从而得到有益的肿瘤-器官比例(图5D至图5F)。对于携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中的^{177}Lu-FAPI-04获得了相似的结果。与FAPI-02相比,FAPI-04显示出更高的肿瘤摄取率,尤其是在24h后(图5C)。表8显示了曲线下面积(AUC)的计算。

[0643]

	FAPI-02 (Capan-2)	FAPI-02 (HT-1080-FAP)	FAPI-04 (HT-1080-FAP)
血	0.83 ± 0.127	1.20 ± 0.178	1.70 ± 0.206
脑	0.05 ± 0.010	0.06 ± 0.006	0.08 ± 0.010
心脏	0.37 ± 0.031	0.56 ± 0.085	0.80 ± 0.089
肠道	0.30 ± 0.064	0.37 ± 0.046	0.66 ± 0.196
肾	1.45 ± 0.106	1.60 ± 0.075	2.28 ± 0.477
肝	0.36 ± 0.015	0.45 ± 0.074	0.73 ± 0.118
肺	0.72 ± 0.021	1.02 ± 0.152	1.50 ± 0.151
肌肉	0.94 ± 0.168	1.17 ± 0.332	0.92 ± 0.020
脾	0.25 ± 0.015	0.38 ± 0.051	0.48 ± 0.072
肿瘤	3.82 ± 0.390	4.51 ± 0.816	4.89 ± 0.817

[0644] 表7:向携带肿瘤的Balb/c裸鼠静脉内施用Lu-177标记的FAPI-02和FAPI-04后1h的生物分布数据的定量;n=3;数值报告为平均值%ID/g±SD。

[0645]

%ID/g	1 h	4 h	24 h	AUC
FAPI-02	4.5 ± 0.82	4.0 ± 0.56	1.12 ± 0.13	64.0
FAPI-04	4.9 ± 0.82	5.4 ± 1.51	3.0 ± 0.23	99.4
FAPI-05	6.0 ± 0.90	5.8 ± 0.60	2.8 ± 0.40	103.3
FAPI-10	3.2 ± 0.72	2.9 ± 0.12	1.1 ± 0.04	49.3
FAPI-13	6.3 ± 0.57	8.7 ± 0.77	4.8 ± 1.71	157.5
FAPI-15	3.4 ± 1.13	4.6 ± 0.32	1.1 ± 0.25	68.0

[0646] 表8:在携带HT-1080-FAP肿瘤的裸鼠中所选FAPI衍生物的肿瘤摄取,n=3。数值报告为平均ID/g±SD)。

[0647] 实施例4:临床PET/CT研究。

[0648] 出于医学原因,使用^{68}Ga-FAPI-02或^{68}Ga-FAPI-04,在最新赫尔辛基宣言第37条(未经证实的临床实践干预措施)的条件下并根据德国药品法第13条(2b)对100多名患者进行了诊断成像,其中^{68}Ga-FAPI-02或^{68}Ga-FAPI-04在示踪剂施用后10min、1h和3h静脉内施用(20nmol,122MBq至336MBq)。所注入的放射性示踪剂活性变化是由于^{68}Ga的半衰期短以及在^{68}Ge/^{68}Ga发生器的使用寿命中获得的可变洗脱效率所致。静脉注射358MBq ^{18}F-FDG 1h后,对一名患者进行了FDG成像。PET/CT扫描是使用Biograph mCT Flow™PET/CT扫描仪(Siemens Medical Solution)进行的,所用参数如下:切片厚度为5毫米,增量为3mm至4mm,软组织重建颗粒,护理剂量。CT扫描后,立即在FlowMotion™中以0.7cm/min的速度获取3D(矩阵200x200)的全身PET。因随机、散射和衰减而校正发射数据。使用有序的子集期望最大化(OSEM)算法进行重构,该算法具有2个迭代/21个子集,并在全宽半高(FWHM)处高斯滤波到5mm的跨轴分辨率。使用低剂量非增强CT数据进行衰减校正。使用受关注区域技术对标准化摄取值(SUV)进行定量评估。

[0649] FAPI-02和FAPI-04在人的乳腺癌、胰腺癌、肺癌、HNO、小肠和卵巢癌转移中快速积累。

[0650] 在患有转移性乳腺癌、肺癌、胰腺癌、HNO、小肠癌和卵巢癌的患者中,静脉注射^{68}Ga-FAPI-02和^{68}Ga-FAPI-04后1h进行了诊断性PET/CT扫描。在所有患者中,在原发性肿瘤以及淋巴结和骨转移中均观察到示踪剂的大量积累,最大SUV值为48.0。相反,示踪剂进入正常组织的摄取非常低(图6-14)。放射性从血流中快速清除,并主要通过肾脏排泄,从而产生高对比度的图像。与常用PET示踪剂^{18}F-FDG相比,在一名局部晚期肺腺癌患者中进行的比较成像显示FAPI-02具有明显的优势。如图9所示,FAPI-02显示较高的摄取量和较低的背景活性,从而导致较高的对比度和更好的转移灶可见性。与FDG相反,FDG在高葡萄糖消耗的细胞例如脑中高度积累,而FAPI-02选择性地靶向表达FAP-α的组织。与常用PET示踪剂^{68}Ga-DOTATOC和^{68}Ga-PSMA相比,一名前列腺癌患者的对比成像显示FAPI-04具有明显的优势,从而可以检测出较小的肿瘤病灶,同时减少示踪剂在肾脏中的积累(图14)。

[0651] 讨论

[0652] 对原发性肿瘤、转移性病变和受影响的淋巴结进行可靠诊断对于制定有效且充分的治疗计划(包括肿瘤分期和治疗选择)至关重要。为此,成像技术是评估多种癌症类型必

不可少的工具。由于PET/CT组合具有高的诊断准确性，并且可以评估解剖学和生理学细节，因此是现代肿瘤诊断的首选方法。但是，与单独使用MRT或CT的非侵入性成像技术相比，PET/CT组合技术要求使用放射性示踪剂；与正常组织相比，该示踪剂对肿瘤中表达增强的靶标结构具有高亲和力。理想的示踪剂应特异性结合其靶蛋白，以确保癌变组织和健康组织的可靠分化以及低背景信号，从而产生高对比度的图像。如果放射性示踪剂代表一种治疗性化合物，即提供了装载诊断性或治疗性核素的可能性，则亲和性和特异性就变得更加重要，这方便并改善靶向和个性化治疗。关于示踪剂在治疗上的潜在应用，高靶标特异性可确保减少副作用，这对于保护放射敏感性组织如骨髓、生殖器官和消化器官尤为重要。

[0653] 考虑到这一点，本发明人开发了靶向癌症相关成纤维细胞的治疗诊断示踪剂，所述成纤维细胞形成了肿瘤基质的主要成分。已知它们在肿瘤生长、迁移和发展中起关键作用，并且在基因上比癌细胞更稳定，因此不易产生治疗耐受性。与正常的成纤维细胞相反，CAF表达可以用作肿瘤特异性标志物的特定蛋白。其中的膜蛋白FAP-α在多种肿瘤的微环境中广泛表达，因此使得能够靶向包括构成大部分实体瘤的胰腺癌、乳腺癌和肺癌等不同肿瘤实体。

[0654] 基于对目标蛋白具有高亲和力的小分子酶抑制剂，通过重点化学修饰开发了放射性示踪剂FAPI-01至FAPI-73。所有化合物均显示出与人和鼠FAP-α的特异性结合，并且具有快速且几乎完全的内化作用，而没有涉及紧密相关的蛋白CD26/DPP4。由于碘化分子经历了游离碘流出的酶促脱碘作用，因此较长的培育时间会导致细胞内放射性降低。因此，FAPI-02和随后的化合物设计成使FAP结合部分与螯合剂DOTA化学连接。这样就产生了一组具有良好药代动力学和生化性质的治疗类化合物，其中FAPI-02、FAPI-04、FAPI-46、FAPI-34、FAPI-42、FAPI-52、FAPI-69、FAPI-70、FAPI-71、FAPI-72和FAPI-73代表最有利的配体。FAPI-02和FAPI-04的清除速度均明显慢于FAPI-01，24h后保留最初积累的放射性(FAPI-01，1.1％)的12％(FAPI-02)和49％(FAPI-04)，而其他有利的化合物具有更强的结合力(图16)。它们快速内化到表达FAP-α的细胞中，并在携有肿瘤的小鼠和转移性上皮癌患者中显示出高的肿瘤摄取率。相反，在正常组织中没有积累，并且没有从血液系统中快速清除，从而产生了高对比度的图像。使用荧光标记的FAPI-02，共聚焦显微镜证实可靠地内化到人和鼠FAP-α表达细胞。第一代FAP抗体F19对其目标蛋白具有高度亲和力而没有被内化，与其相反，FAPI-02在培育1h后显示出完全的细胞内摄取。在SK-Mel-187细胞中使用FAP抗体片段(Fab)和DyLight 549抗小鼠抗体，Fischer等人已经研究了FAP结合后的内化机理。在37℃下培育会导致FAP抗体络合物内化。与我们的小分子一样，内化过程快速发生，并且几乎完全内化。在20分钟后观察到Fabs与早期内体标记物共定位，并在40分钟后与晚期内体和溶酶体标记物共定位。Fab介导的FAP-α内化被一种用于动力依赖性内吞的抑制剂抑制，这表明内吞作用是由一种动力依赖的机理发生的。

[0655] FAPI-02和FAPI-04通过肾脏清除而从机体中消除，而不会保留在肾脏实质中。与^{18}F-FDG高度积累在高葡萄糖消耗的细胞(包括炎症组织或脑)中相反，FAPI-02选择性富集在表达其目标蛋白的组织中。这为检测这些区域的恶性病变开辟了新的前景。此外，在具有类风湿性关节炎和骨关节炎、动脉粥样硬化、纤维化的患者中以及心肌梗死后的缺血性心脏组织中，类风湿肌成纤维细胞样滑膜细胞也表达FAP-α。这些观察结果建议将FAPI-02和FAPI-04用作其他适应症的成像示踪剂。

[0656] 检测肿瘤病变的限制因素是肿瘤内FAP-α表达的程度。这在很大程度上取决于激活的成纤维细胞的数量，即基质含量的百分比，和/或每个成纤维细胞的FAP-α分子的数量，这可以通过微环境来确定。由于肿瘤生长超过1mm至2mm的大小本质上需要形成支持性基质，因此使用FAPI-PET/CT应该可以看到3mm至5mm的小病变。

[0657] 与任何其他靶向方法一样，FAPI衍生物仅在具有足够高表达FAP-α的组织中获得最佳结果，而FAP-α表达已知在不同的癌症类型和患者中相当异质。除了乳腺癌、结肠癌和胰腺癌，它们是FAPI成像的极佳候选物，还必须进一步分析探究其他肿瘤实体例如肺癌、头颈癌，卵巢癌或肝癌是否代表良好的靶标。

[0658] 同样，在伤口愈合和纤维化组织中也证实了FAP-α表达，在解释放射学发现时应牢记这一点。这些事实强调了正确评估哪些患者很可能从潜在FAPI治疗中受益的必要性。鉴于能够使用诊断性或治疗性核素，FAPI-02和FAPI-04允许对合适的一群患者进行简单分层。无论哪种方式，已经清楚的是两种FAPI示踪剂都是开发靶向放射性药物的理想候选者。由于它们的高靶标亲和力、快速的肿瘤内化和快速的体内清除，它们已经理想地适合肿瘤成像。

[0659] 实施例5：体外和体内的FAPI表征

[0660] 实验程序和临床评估

[0661] 如上所述并根据Loktev等人[1]和Lindner等人[2]所述，已经进行了FAPI衍生物的所有体外和体内实验以及临床评估。对FAPI-02和FAPI-04的初步剂量评估基于使用QDOSE剂量测定软件套装在示踪剂注射后0.2h、1h和3h检查两名患者。注射FAPI-02(n＝25)或FAPI-04(n＝25)1h后，对肿瘤患者进行进一步的PET/CT扫描；对于6例患者，可进行个体内相关的FDG扫描(也在注射后1h获得)。对于16个器官的正常组织，将2cm Spheric-VOI置于实质中；对于肿瘤病变，使用阈值分段VOI定量$SUV_{平均/最大}$[3]。

[0662] DOTA-FAPI衍生物的体外表征

[0663] 为了评估DOTA-FAPI衍生物相比FAPI-04的靶结合和内化率，将Lu-177标记的化合物分别与表达FAP的HT-1080细胞培育1h、4h和24h(图16)。通过使用pH 2.2的甘氨酸-HCl进行酸性洗脱，然后通过碱性细胞裂解去除膜结合部分，以确定内化部分。如图16所示，与FAPI-04相比，所有衍生物均证实具有更高的细胞结合，结合值在培育1h后高达先导化合物的500％(4h后高达750％)。

[0664] 为了评估靶标亲和力和特异性，使用递增浓度的未标记化合物作为Lu-177标记化合物的竞争剂进行竞争性结合测定(图17：表9中列出的各自IC_{50}值)。在使用表达鼠FAP-和CD26-的HEK细胞的放射性配体结合测定中也证实了结合的特异性(图18)。

[0665]

化合物	IC_{50} (nM)	化合物	IC_{50} (nM)
FAPI-04	6.5	FAPI-39	11.3
FAPI-05	17.2	FAPI-40	12.7
FAPI-10	19.9	FAPI-41	8.3
FAPI-13	4.5	FAPI-46	13.5
FAPI-15	9.1	FAPI-47	42.0
FAPI-20	7.2	FAPI-48	26.3

[0666] 表9:通过竞争性结合测定确定的所选FAPI衍生物的IC_{50}值

[0667] DOTA-FAPI衍生物在携带肿瘤小鼠中的器官分布

[0668] 为了分析体内药代动力学以及肿瘤摄取,将Lu标记的DOTA-FAPI衍生物经静脉内施用给携带HT-1080-FAP肿瘤小鼠。离体确定放射性标记的化合物在血液、健康组织和肿瘤中的器官分布。如图19所示,与FAPI-02和FAPI-04相比,大多数化合物表现出更高的肿瘤摄取率,特别是在施用后24h。由于亲脂性增加,一些放射性示踪剂显示出更高的血液活性以及在肾脏中滞留增加。肿瘤-血液比率的确定仍然表明化合物FAPI-21和FAPI-46的明显优势,在所有检查时间中,它们的比率均明显高于FAPI-04(图20)。

[0669] DOTA-FAPI衍生物在携带肿瘤小鼠中的小动物成像

[0670] 基于这些发现,在携带HT-1080-FAP肿瘤小鼠中静脉注射放射性示踪剂后140min,使用Ga-68标记的DOTA-FAPI衍生物对小动物进行PET成像。FAPI-21和FAPI-46的有益肿瘤-血液比可产生高对比度的图像,从而能够出色地显示FAP阳性肿瘤(图21)。对肿瘤、肾脏、肝脏和肌肉组织中示踪剂积累的定量分析(以$SUV_{最大}$值给出)显示,与FAPI-21相比,FAPI-46的肌肉、肾脏和肝脏活性略低(图22)。

[0671] 相比癌症患者中的FDG,FFD-02和FAPI-04的生物分布和剂量学估计

[0672] 与F-18-FDG、Ga-68-DOTATATE或Ga-68-PSMA-11的文献值非常相似,用200MBq Ga-68-FAPI-02和-04进行的检查对应于大约3mSv至4mSv的等同剂量。在通过肾脏快速清除后,正常器官显示出较低的示踪剂摄取,并且在注射后10min至3h之间只有最小变化。在FAPI-02中,肿瘤摄取从注射后1h到3h降低75%,而对于FAPI-04肿瘤保留略有延长(洗脱50%)。在注射后1h,两种FAPI示踪剂表现相同(图23)。与FDG相比,肿瘤摄取几乎相同(FDG:平均$SUV_{最大}$为7.41;FAPI-02:$SUV_{最大}$为7.37;未指明);对于FAPI-02,在脑(11.01对0.32)、肝脏(2.77对1.69)和口腔/咽黏膜(4.88对2.57)中的背景摄取明显更低;其他器官中FDG和FAPI-02之间没有明显差异(图24)。有关详细信息和结果,请参见Giesel等人[3],通过引用将其内容结合到本文中。

[0673] FAPI-04在各种癌症以及非癌性恶性病患者中的PET成像

[0674] 除了在包括乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌和HNO肿瘤的不同癌症中快速摄取Ga-68标记的FAPI-04之外,在腹膜炎癌变组织(图25A)以及一些炎症性恶性病变例如心肌炎(图25B)和关节炎(图25C)中也显示出示踪剂积累。这些结果表明,Ga-68标记的FAPI在检测非癌性恶性病变中的潜在应用,所述非癌性恶性病变的特征在于涉及激活成纤维细胞募集的慢性炎症过程。

[0675] FAPI-21和FAPI-46在各种癌症患者中的PET成像

[0676] 如图26所示,在包括卵巢癌、直肠癌和黏液表皮样癌在内的不同癌症中观察到Ga-68标记的FAPI-21的大量积累。对Ga-68标记的FAPI-46表现出相似的肿瘤摄取,其在胆管细胞癌和结肠直肠癌、肺癌以及孤立性纤维肉瘤中快速积累(图27)。在使用Ga-68标记的FAPI-46进行PET/CT检查之后,在两名癌症患者中采取使用Sm-153标记的放射性示踪剂的第一治疗方法。如图28所示,在施用后直至20h,示踪剂的大量肿瘤积累仍可检测到。

[0677] 对三位患有特发性肺纤维化的肺癌患者进行的FAPI-46-PET/CT成像显示,示踪剂在癌性和纤维化病变中的积累存在明显差异。如图30所示,与在纤维化组织中测量的活性相比,Ga-68标记的FAPI-46的肿瘤摄取在两名患者(图30A,图30B)中明显更高,而在一名患

者(图30C)中稍低。与两个未加重的病例相比,图30C所示的患者患有加重的肺纤维化。因此,示踪剂可以用于区分预后不良的纤维化患者与预后良好的患者。

[0678] 用于放射性标记的具有替代性放射性核素的FAPI衍生物,例如Tc-99m、Pb-203、Cu-64和F18

[0679] 为了能够使用替代的放射性核素,已针对靶标亲和力、特异性和药代动力学设计和表征了一系列FAPI衍生物。这些化合物中的一些,原螯合剂DOTA已替换为非常适合结合Tc-99m(FAPI-19、FAPI-27、FAPI-28、FAPI-29、FAPI-33、FAPI-34、FAPI-43、FAPI-44、FAPI-45、FAPI-60、FAPI-61、FAPI-62)的不同螯合部分。对于FAPI-19和FAPI-34,示例性地显示了HT-1080-FAP异种移植小鼠中的体外FAP亲和力和生物分布。两种化合物均显示出体外与人FAP的强结合(IC_{50} FAPI-19:6.4nM)。FAPI-19在体内显示出不足的肿瘤摄取,并且由于肾脏清除转移到肝清除而在肝脏中快速积累;与FAPI-19相反,FAPI-34在肿瘤中不断富集并且显示出明显减少的肝摄取(图31、图32)。Tc-99m标记的FAPI-34在具有肝转移的胰腺癌患者中的首次诊断应用显示,示踪剂在施用后长达4h稳定的肿瘤积累。此外,整体背景活性相对较低,从而产生了高对比度的图像(图33)。这为Re-188标记后的闪烁显像诊断和治疗提供了广泛的应用。

[0680] 铅203放射性标记的FAPI衍生物(FAPI-04、FAPI-32、FAPI-46和FAPI-04tcmc)显示与HT-1080-FAP细胞具有可比性的细胞结合,其中FAPI-32和FAPI-04tcmc在培育60min后达到最高结合值(26.93±0.846和21.62±0.61%ID/1mio细胞,图34A)。尽管FAPI-32在最初结合后快速从肿瘤细胞中清除($t_{1/2}$=2h),但FAPI-04tcmc却显示出慢得多的细胞外排($t_{1/2}$=7h),以及如竞争测定所示最低的FAP亲和力(IC_{50}=5.7μM,图34C)。因此,选定以最佳半衰期和IC_{50}值为特征的FAPI-04和FAPI-46用于体内进一步分析。如图35所示,这两种化合物在肿瘤内不断富集,而与健康组织的结合几乎可以忽略不计。闪烁显像的发现在生物分布研究中得到证实,其中两种放射性示踪剂均显示出大量的肿瘤摄取、总体低的器官活性以及快速的肾脏排出(图36)。

[0681] 为了能够使用Cu-64进行放射性标记,已经开发了NOTA衍生物FAPI-42和FAPI-52,并针对靶标亲和力、特异性和药代动力学进行了表征。如图37所示,这两种示踪剂均显示培育长达24h仍与HT-1080-FAP细胞的强结合,并且在较低纳摩尔范围内相似的IC_{50}值(图37A、图37B)。但是,FAPI-42的清除速度明显慢于FAPI-52,因此所计算出的体外半衰期为12h(图37C)。这些结果通过HT-1080-FAP异种移植小鼠的小动物成像得到证实。如图38所示,这两种化合物均显示出强的肿瘤摄取以及从体内血流中的快速清除。值得注意的是,与FAPI-52相比,FAPI-42的肾脏排泄发生得明显更快,而在施用后2h至24h内其肿瘤活性保持略高。

[0682] 已将NOTA衍生物FAPI-42和FAPI-52用于形成氟化铝络合物,从而可以用F-18进行成像。如图39所示,这两种化合物在HT-1080-FAP异种移植小鼠的小动物成像中均显示出快速的肿瘤摄取。尽管这两种化合物主要通过肾脏途径排泄,但也观察到胆汁消除。尽管FAPI-52的肾脏排泄更快,但较高的肿瘤积累率、较长的肿瘤保留时间和较低的胆道比例均有利于FAPI-42。

[0683] 参考文献

[0684] 1 Loktev,A.et al.A new method for tumor imaging by targeting cancer associated fibroblasts.Journal of nuclear medicine:official publication,

Society of Nuclear Medicine,doi:10.2967/jnumed.118.210435(2018)。

[0685] 2 Lindner,T.et al.Development of quinoline based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein.Journal of nuclear medicine:official publication,Society of Nuclear Medicine,doi:10.2967/jnumed.118.210443(2018)。

[0686] 3 Giesel,F.et al.FAPI-PET/CT:biodistribution and preliminary dosimetry estimate of two DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers.Journal of nuclear medicine:official publication,Society of Nuclear Medicine,doi:10.2967/jnumed.118.215913(2018)。

[0687] 实施例6:体外和体内FAPI表征

[0688] 临床前数据

[0689] 为了选择性地靶向FAP阳性脑肿瘤,使用人胶质母细胞瘤异种移植模型U87MG在携带肿瘤小鼠中进行了初步实验。通过小动物PET成像以及生物分布研究,分析放射性标记的FAPI-02和FAPI-04的肿瘤积累和器官分布。如图40和图41所示,在健康器官和血液中,FAPI-02和FAPI-04均显示出快速的肿瘤摄取和可忽略不计的低活性。

[0690] 临床资料

[0691] 根据2016年的WHO分类,神经胶质瘤可细分为WHO I-IV级的IDH野生型神经胶质瘤和WHO II-IV级的IDH突变型神经胶质瘤。最常见的WHO IV级神经胶质瘤是胶质母细胞瘤。

[0692] 在18例神经胶质瘤患者中进行了临床PET成像(5例IDH突变型胶质瘤、13例IDH野生型胶质母细胞瘤;参见表10)。如图42至图44所示,IDH野生型胶质母细胞瘤和III/IV级表现出示踪剂摄取升高,而II级IDH突变型神经胶质瘤则没有。在胶质母细胞瘤中,观察到在对比增强区域投影中摄取增加的斑点。

[0693] 结论

[0694] IDH野生型胶质母细胞瘤和高级别IDH突变型星形胶质细胞瘤中示踪剂摄取增加,而弥漫性星形胶质细胞瘤没有,这可以允许在低级别IDH突变型和高级别胶质瘤之间进行非侵入性区分,并且对于后续研究有用。胶质母细胞瘤中异质示踪剂的摄取可以有助于活检计划。

[0695] 表10:患者性质

[0696]

患者编号	年龄(岁)	IDH 状态	诊断	WHO级别	定位	活检手术	预治疗
1	57	野生型	胶质母细胞瘤	IV	右顶叶	活检	放射化疗
2	65	野生型	胶质母细胞瘤	IV	双额	活检	无
3	66	野生型	胶质母细胞瘤	IV	左顶颞部	活检	无
4	64	野生型	胶质母细胞瘤	IV	右颞部	切除	放射化疗
5	58	野生型	胶质母细胞瘤	IV	脾	活检	无
6	48	野生型	胶质母细胞瘤	IV	左额-颞-顶叶	切除	放射化疗
7	20	野生型	胶质母细胞瘤	IV	丘脑/右颞部	活检	无
8	54	野生型	胶质母细胞瘤	IV	左颞部	切除	无
9	56	野生型	胶质母细胞瘤	IV	基底神经节	部分切除	无
10	61	野生型	胶质母细胞瘤	IV	右颞部	切除	无
11	86	野生型	胶质母细胞瘤	IV	左放射冠	活检	化疗
12	68	野生型	胶质母细胞瘤	IV	胼胝体	活检	无
13	71	野生型	胶质母细胞瘤	IV	左颞部	活检	无
14	29	IDH1 R132H 突变型	胶质母细胞瘤	IV	右颞部-顶叶	切除	无
15	47	IDH1 R132H 突变型	间变性星形胶质细胞瘤	III	右额叶	切除	无

[0697]

16	47	IDH1 R132H 突变型	弥漫性星形胶质细胞瘤	II	左顶叶	活检	无
17	47	IDH1 R132C 突变型	弥漫性星形胶质细胞瘤	II	右额叶	切除	无
18	43	IDH1 R132H 突变型	弥漫性星形胶质细胞瘤	II	左额-颞部	活检	化疗

[0698] 实施例7:体外和体内FAPI表征

[0699] 再摄取实验

[0700] 对于再摄取实验,将^{177}Lu标记的FAPI-04和FAPI-46(在DMEM中为5MBq/nmol)添加到HT-1080-FAP细胞中,并分别在4和37℃下培育60min。除去放射性培养基,并用pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤细胞两次。随后,添加带有和不带有未标记FAPI(1μM)的非放射性培养基,时间间隔为10min至6h。用pH7.4的PBS将细胞洗涤两次。为了除去表面结合的活性,将细胞与甘氨酸-HCl(1M的PBS溶液,pH 2.2)在室温下培育10min。用冰冷的PBS洗涤两次后,将细胞用1.4mL的裂解缓冲液(0.3M NaOH,0.2%SDS)裂解以确定内化的级分。对于在

4℃下培育的细胞，所有洗涤和洗脱步骤均使用冰冷的缓冲液进行。使用γ-计数器(Packard Cobra II)测量放射性，将其归一化为1mio细胞，并计算为所施加剂量的百分比(%AD;见图47)。

[0701] 酶抑制测定

[0702] 为了确定FAPI-04对酶促FAP活性的潜在抑制作用，在48孔板上使用重组人FAP蛋白(1pmol/孔)进行酶抑制测定。将FAPI-04或Talabostat(0nM至1000nM/孔)与人FAP在37℃下培育30min后，添加荧光FAP底物Z-GP-AMC至终浓度为0μM200μM/孔，并在37℃下培育60min。通过使用SpectraMax M2读板仪(Molecular Devices,SanJosé,USA)在360/460nm下测量反应产物AMC的荧光强度来确定FAP的酶促活性(见图46)。

[0703] 将FAPI-04多次施用于携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠

[0704] 对于生物分布实验，分别将8周龄的BALB/cnu/nu小鼠(Charles River)皮下接种5mio HT-1080-FAP细胞到右躯干。当肿瘤的大小达到约1cm^{3}时，通过尾静脉注射放射性标记的化合物。第一组动物接受单剂量^{177}Lu-FAPI-04(每只动物2MBq)的施用，而第二组则每只接受两剂1MBq/剂的施用，第二剂在第一次注射后4h施用。第三组总共施用三剂，每只小鼠的初始剂量为1MBq，然后是第一次注射后2h施用0.5MBq，第一次注射后4h又施用0.5MBq。第一次注射后8h和24h处死动物(每个时间点n＝3)。使用γ计数器(CobraAutogamma，Packard)测量所有解剖器官和血液中的放射性分布。该值表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)(见图48)。

[0705] 实施例8:体外和体内FAPI表征

[0706] 实验程序和临床评估

[0707] FAPI衍生物的所有体外和体内实验以及临床评价已按照最初文件中所述并根据Loktev等人[1]和Lindner等人[2]进行。

[0708] 结果

[0709] F-18-FAPI衍生物的体外表征

[0710] 所有实验均类似于FAPI-42(AlF-18标记)或FAPI-72(F-18烟酰胺标记)进行。

[0711]

化合物	IC_{50} (nM)	化合物	IC_{50} (nM)
FAPI-72	2.4	**FAPI-74**	9.2
FAPI-73	5.4	**FAPI-75**	2.9

[0712] 表11.通过竞争结合测定确定的所选FAPI衍生物的EC_{50}值

[0713] 血池清除率的确定

[0714] 为了估测化合物的清除率，通过从作为血池代表的心脏的SUV平均值(0.375min至60min)推定的两相指数衰减来计算半衰期。所有选定的化合物都可以很快清除，其半衰期低于10min。对于Ga-68标记的FAPI-13、FAPI-21、FAPI-36和AlF-18标记的FAPI-74，所计算出的平台值较高，理论上对应于由于非特异性结合或循环残留而未清除的较高比例的化合物(表12)。作为快速清除的实例，图53显示了FAPI-04和-46在0min到15min的时间活性曲线。

[0715]

化合物	血池清除 ($T_{1/2}$ [min])	平台值(SUV 平均)
FAPI-04	7.1	0.21
FAPI-13	5.5	0.27
FAPI-21	5.1	0.31
FAPI-36	5.0	0.58
FAPI-46	5.3	0.19
FAPI-74	2.4	0.32

[0716] 表12:血池半衰期和通过假定的两相指数衰减由SUV平均值计算所选FAPI衍生物的假设平稳值。为了清楚起见,仅列出了确定半衰期值的速率。

[0717] 携带肿瘤小鼠中F-18-FAPI衍生物的小动物成像

[0718] 基于这些发现,在携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠中静脉注射施用放射性示踪剂后140min,使用F-18标记的NOTA-和F-18烟酰胺标记的FAPI衍生物进行小动物PET成像。F-18烟酰胺衍生物FAPI-72、FAPI-73和FAPI-77在肝脏中积聚不利,并有胆汁排泄,而FAPI-78肾脏排泄,但无肿瘤摄取。在用AlF-18标记的NOTA衍生物FAPI-74和FAPI-75的情况下,观察到高的靶标特异性和快速清除,从而产生高对比度的图像,使得FAP阳性肿瘤能够出色地可视化(图50)。

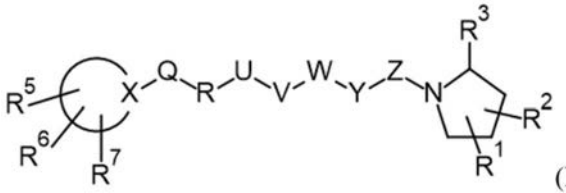
[0719] F-18-FAPI衍生物在携带肿瘤小鼠中的器官分布

[0720] 为了分析体内药代动力学和肿瘤摄取,AlF-18标记的FAPI-75经静脉注射施用给携带HT-1080-FAP肿瘤的小鼠。离体确定放射性标记的化合物在血液、健康组织和肿瘤中的器官分布。如图51所示,这些化合物表现出高的肿瘤摄取,但是与Ga-68标记的DOTA衍生物相比,观察到在健康组织中较高积累,而在PET成像中的表现却相同。

[0721] 项目

[0722] 下面各项代表本发明的优选实施方案。

[0723] 1、一种式(I)的化合物:

[0724] 

(I),

[0725] 其中:

[0726] Q、R、U、V、W、Y、Z各自存在或不存在,前提是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在;

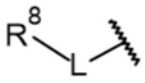
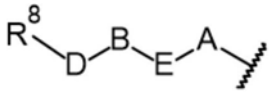
[0727] Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自O、CH_2、NR^4、C=O、C=S、C=NR^4、HCR^4和R^4CR^4,条件是两个O彼此不直接相邻;

[0728] R^1和R^2独立地选自-H、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、S-C_{1-6}烷基;

[0729] R^3选自-H、-CN、-B(OH)$_2$、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基-、-C=C-C(O)-芳基、-C=C-S(O)$_2$-芳基、-CO_2H、-SO_3H、-SO_2NH_2、-PO_3H_2和5-四唑基;

[0730] R^4选自-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基,所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被1个至3个选自-OH、氧、卤素的取代基取代,并任选地连接到Q、R、U、V、W、Y或Z;

[0731] R^5选自-H、卤素和C_{1-6}烷基;

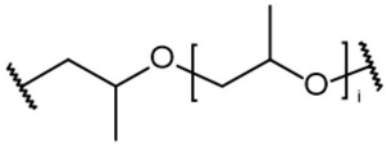
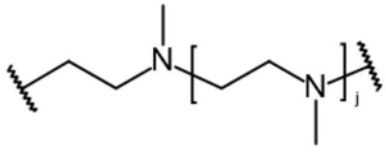
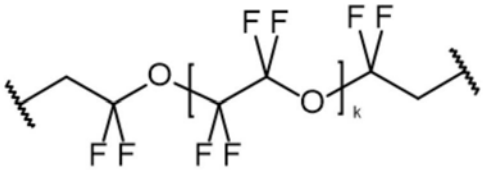
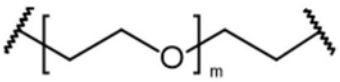
[0732] R^6和R^7独立地选自-H、  和  ，前提是R^6和R^7不同时为H，

[0733] 其中L为连接基，

[0734] 其中D、A、E和B各自存在或不存在，优选其中至少A、E和B存在，其中当存在时：

[0735] D为连接基；

[0736] A选自NR^4、O、S和CH_2；

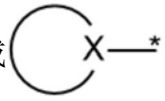
[0737] E选自C_{1-6}烷基、  、  、  和  ；

[0738] 其中i为1、2或3；

[0739] 其中j为1、2或3；

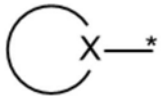
[0740] 其中k为1、2或3；

[0741] 其中m为1、2或3；

[0742] A和E一起形成选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的基团，优选杂环烷基，其中A和E可以是单环、双环和多环的，优选单环的；A和E各自任选地被-H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C_{1-6}芳烷基中的1个至4个取代基取代，所述-C_{1-6}烷基中的每一个任选地被选自-OH、氧、卤素的1个至3个取代基取代，并任选地连接到A、B、D、E或  ；

[0743] B选自S、NR^4、NR^4-O、NR^4-C_{1-6}烷基、NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中NR^4-C_{1-6}烷基-NR^4和含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代；和

[0744] R^8选自放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合；

[0745]  是1-萘基部分或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，其中在N原子和X之间有2个环原子；所述杂环任选地还包含1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子；X是C原子；

[0746] 或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐。

[0747] 2、根据第1项所述的化合物，其中：

[0748] (i)Q、R、U为CH_2，并且各自存在或不存在；

[0749] V为CH_2、C＝O、C＝S或C＝NR^4；

[0750] W为NR^4；

[0751] Y为HCR^4；和

[0752] Z为C＝O、C＝S或C＝NR^4；和/或

[0753] (ii)Q和R不存在；

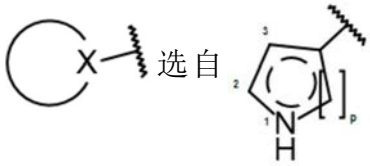
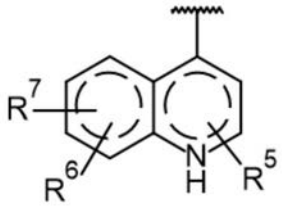
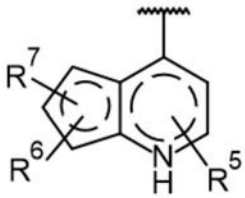
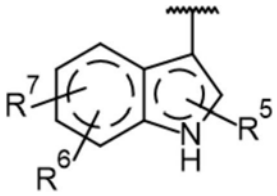
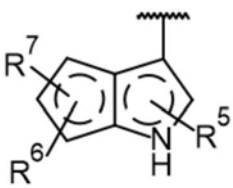
[0754] U为CH_2，并且存在或不存在；

[0755] R^1和R^2独立地选自-H和卤素；

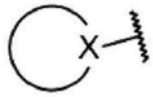
[0756] R^3选自-H、-CN和-$B(OH)_2$；

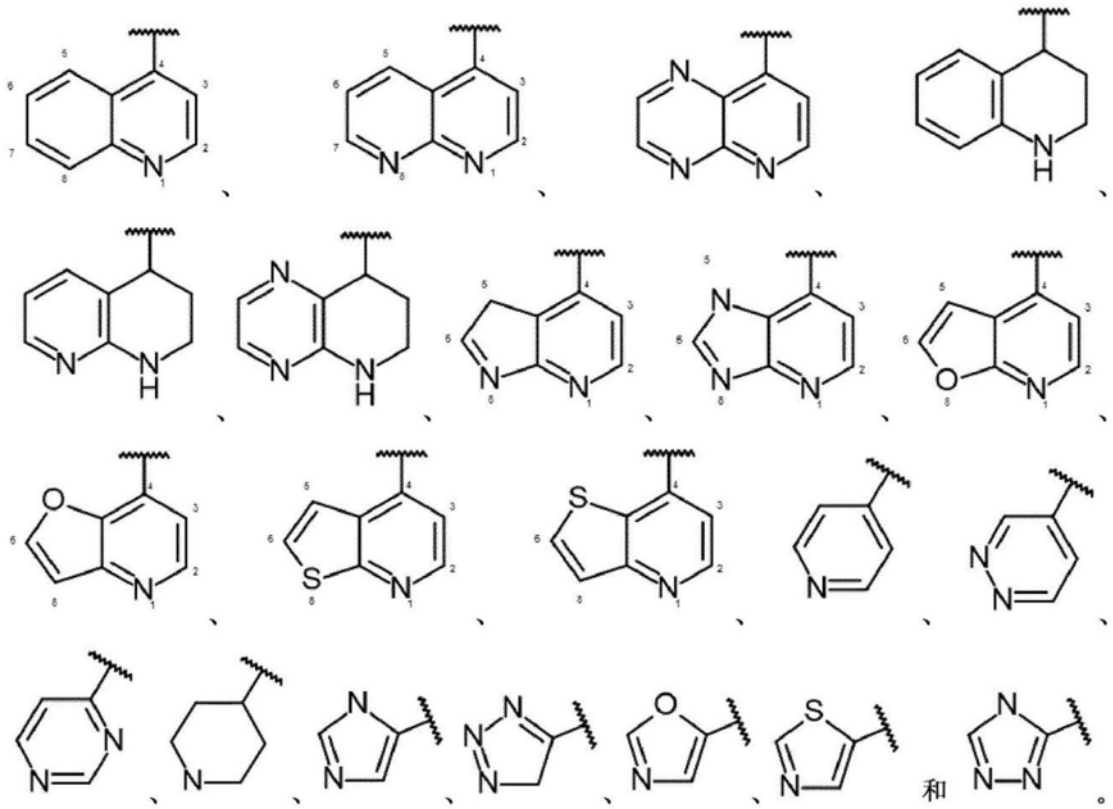
[0757] R^4选自-H和-C_{1-6}烷基，其中-C_{1-6}烷基任选地被1个至3个选自-OH的取代基取代。

[0758] 3、根据第1或2项所述的化合物，其中：

[0759]  选自、  、  、  、  或，任选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子。

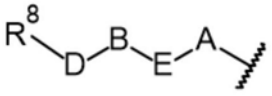
[0760] 4、根据前述任一项所述的化合物，其中：

[0761]  选自

[0762] 

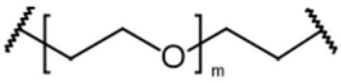
[0763] 5、根据前述任一项所述的化合物，其中：

[0764] R^5和R^6为H；

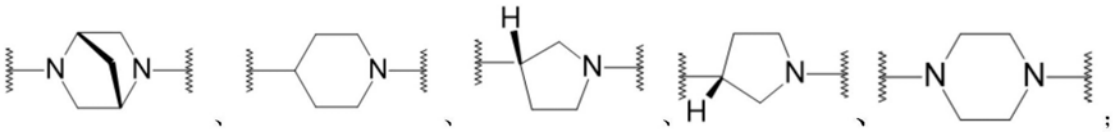
[0765] R^7为  ，其中

[0766] D不存在；

[0767] A为O、S、CH_2、NH、NCH_3；

[0768] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；

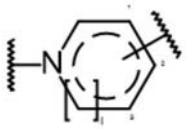
[0769] A和E一起形成选自以下的基团：

[0770]  ；

[0771] B为NR^4-C_{1-6}烷基或5元至10元含N芳香族或非芳香族单环或双环杂环，优选还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，优选还包含1个或2个氮原子，优选其中含N杂环被选自C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}芳烷基的1个至3个取代基取代。

[0772] 6、根据前述任一项所述的化合物，其中：

[0773] (i)B中所含的含N杂环为芳香族或非芳香族单环杂环：

[0774]  其中

，

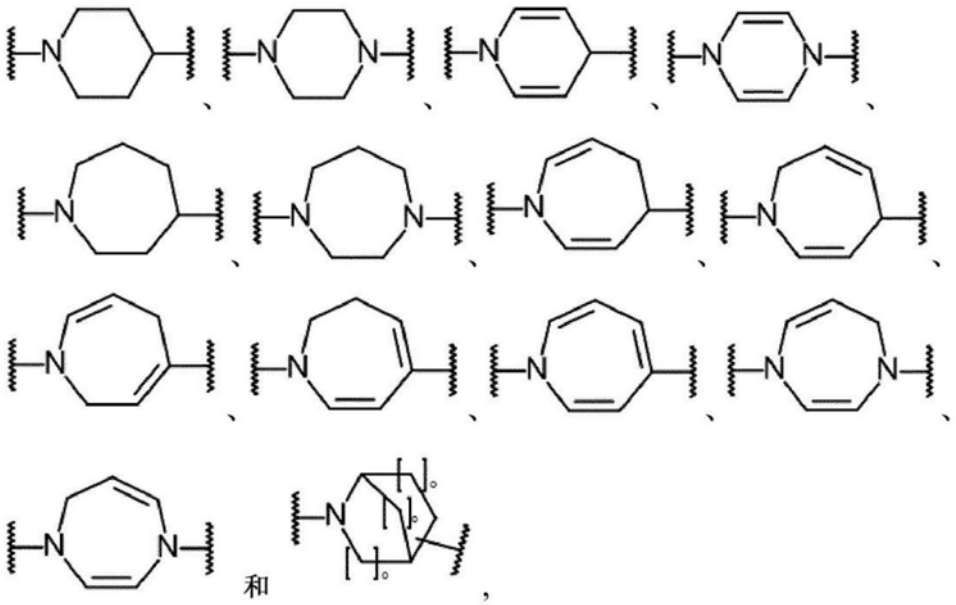
[0775] 杂环任选地还包含选自O、N和S的1个或2个杂原子，任选地还包含1个氮；

[0776]  连接到1位、2位或3位，优选连接到2位；

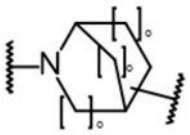
[0777] l为1或2；

[0778] 任选地，其中含N杂环被C_{1-6}烷基取代；和/或

[0779] (ii)B中所含的含N杂环选自：

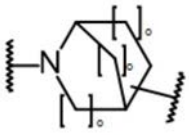
[0780] 

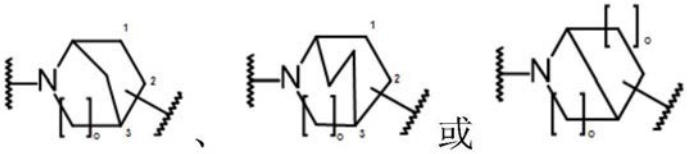
[0781] 任选地，其中含N杂环被C_{1-6}烷基取代；

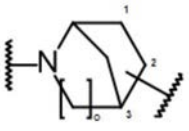
[0782] 其中如果B中所含的含N杂环为  ，则所述杂环任选地还包含1个或2个选自O、N和S的杂原子，任选地还包含1个氮，任选地包含一个或多于一个(例如氨基酸衍生的)侧链；

[0783]  连接到1位、2位或3位，优选连接到2位；

[0784] o是1或2；

[0785] 优选地，如果B中所含的含N杂环是  ，则B中所含的含N杂环选自

 ；更优选地，如果B中所含的含N杂环为

 ，则B中所含的含N杂环为  或  。

[0786] 7、根据前述任一项所述的化合物，其中：

[0787] Q、R、U不存在；

[0788] V为C＝O；

[0789] W为NH；

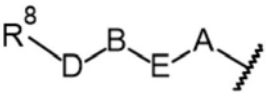
[0790] Y为CH_2；

[0791] Z为C＝O；

[0792] R^1和R^2独立地选自-H和卤素；

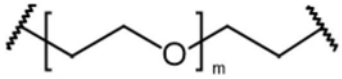
[0793] R^3为-CN；

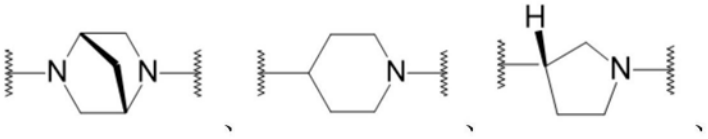
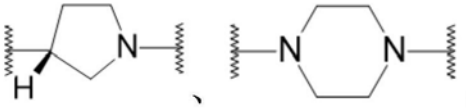
[0794] R^5和R^6为H；

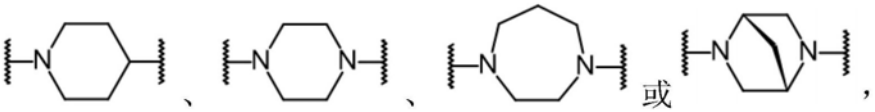
[0795] R^7为  ，其中

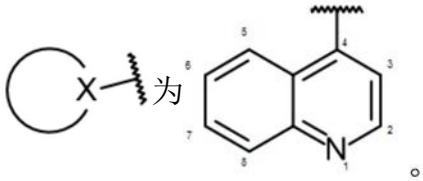
[0796] D不存在；

[0797] A为O、S、CH_2、NH、NCH_3；

[0798] E为C_{1-6}烷基或  ，其中m为1、2或3；或

[0799] A和E一起形成的基团选自  、  ；

[0800] B是NH-C_{1-6}烷基、  ，任选地，B被C_{1-3}烷基取代；和

[0801]  。

[0802] 8、根据前述任一项所述的化合物，其中C_{1-6}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基，和/或

[0803] 其中C_{1-6}芳烷基选自苄基、苯基-乙基、苯基-丙基或苯基-丁基。

[0804] 9、根据前述任一项所述的化合物，其中R^8是放射性部分，其中所述放射性部分是荧光同位素、放射性同位素、放射性药物或其组合；优选地其中放射性部分选自发射α射线的同位素、发射β射线的同位素、发射γ射线的同位素、发射俄歇电子的同位素、发射X射线

的同位素、发射荧光的同位素，例如^{11}C、^{18}F、^{51}Cr、^{67}Ga、^{68}Ga、^{111}In、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{153}Sm、^{166}Ho、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{47}Sc、^{142}Pr、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{72}Se、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{128}Ba、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{197}Hg、^{211}At、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{203}Pb、^{212}Pb、^{64}Cu、^{67}Cu、^{188}Re、^{186}Re、^{198}Au、^{225}Ac、^{227}Th和^{199}Ag，优选^{18}F、^{64}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{99m}Tc、^{153}Sm、^{177}Lu、^{188}Re。

[0805] 10、根据第1至8项中任一项所述的化合物，其中R^8是选自以下种类的荧光染料：黄嘌呤、吖啶、噁嗪、菁、苯乙烯基染料、香豆素、卟啉、金属配体-络合物、荧光蛋白、纳米晶体、芘、硼二吡咯亚甲基和酞菁以及这些种类的染料的缀合物和组合。

[0806] 11、根据第1至8项中任一项所述的化合物，其中R^8是与二价或三价金属阳离子形成络合物的螯合剂，优选地其中螯合剂选自1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N,N'-四乙酸(DOTA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、三亚乙基四胺(TETA)、亚氨基二乙酸、二亚乙基三胺-N,N,N',N',N"-五乙酸(DTPA)、双-(羧甲基咪唑)甘氨酸或6-肼基吡啶-3-羧酸(HYNIC)。

[0807] 12、根据第1至8项中任一项所述的化合物，其中R^8是包含或组成为顺磁性剂的造影剂，优选其中顺磁性剂包含或组成为顺磁性纳米颗粒。

[0808] 13、一种药物组合物，其包含或组成为至少一种根据第1至12项中任一项所述的化合物和任选地药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0809] 14、根据第1至12项中任一项所述的化合物或根据第13项所述的药物组合物用于诊断或治疗在动物或人类对象中以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病，优选其中以成纤维细胞激活蛋白(FAP)过度表达为特征的疾病选自癌症、慢性炎症、动脉粥样硬化、纤维化、组织重塑和瘢痕病；优选地，其中癌症选自乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、透明细胞肾癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发性未知癌)、胸腺癌、胶质瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、子宫颈癌和前列腺癌。

[0810] 15、一种试剂盒，其包含或组成为根据第1至12项中任一项所述的化合物或根据第13项所述的药物组合物，以及用于诊断或治疗疾病的说明书。

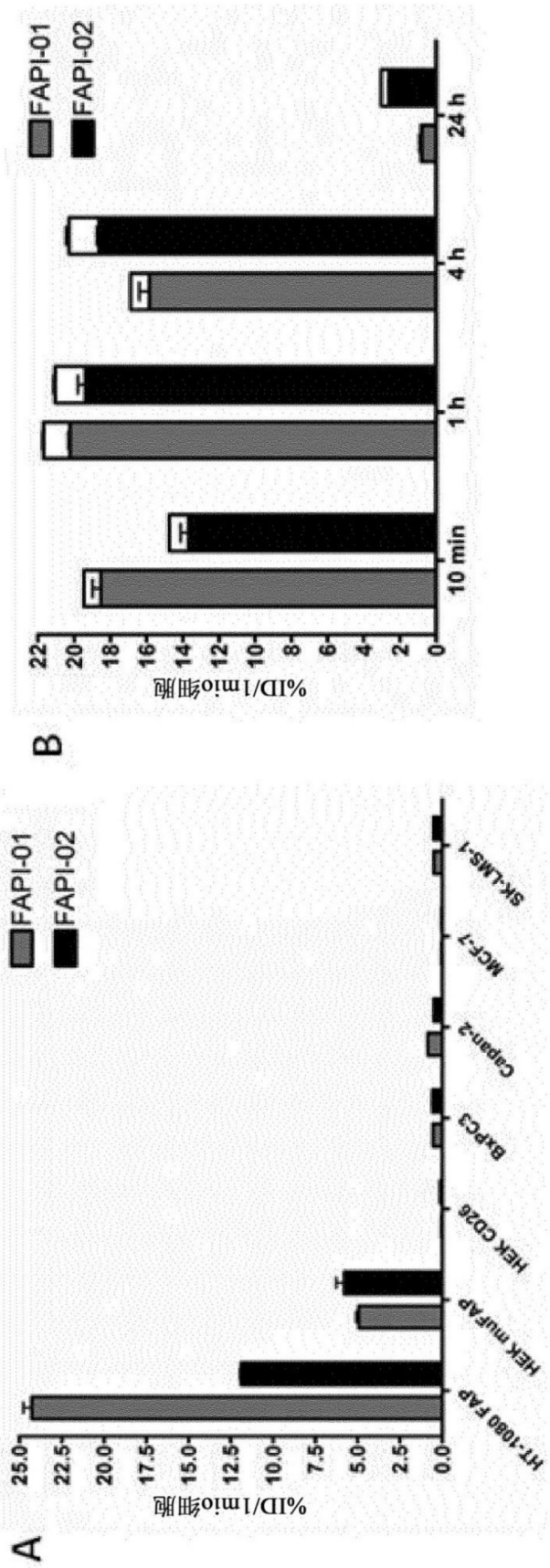

FAPI-01
FAPI-02
%ID/1mio细胞
10 min
1 h
4 h
24 h
B
HT-1080 FAP
HEK muFAP
HEK CD26
BxPC3
Capan-2
MCF-7
SK-LMS-1
A

图1

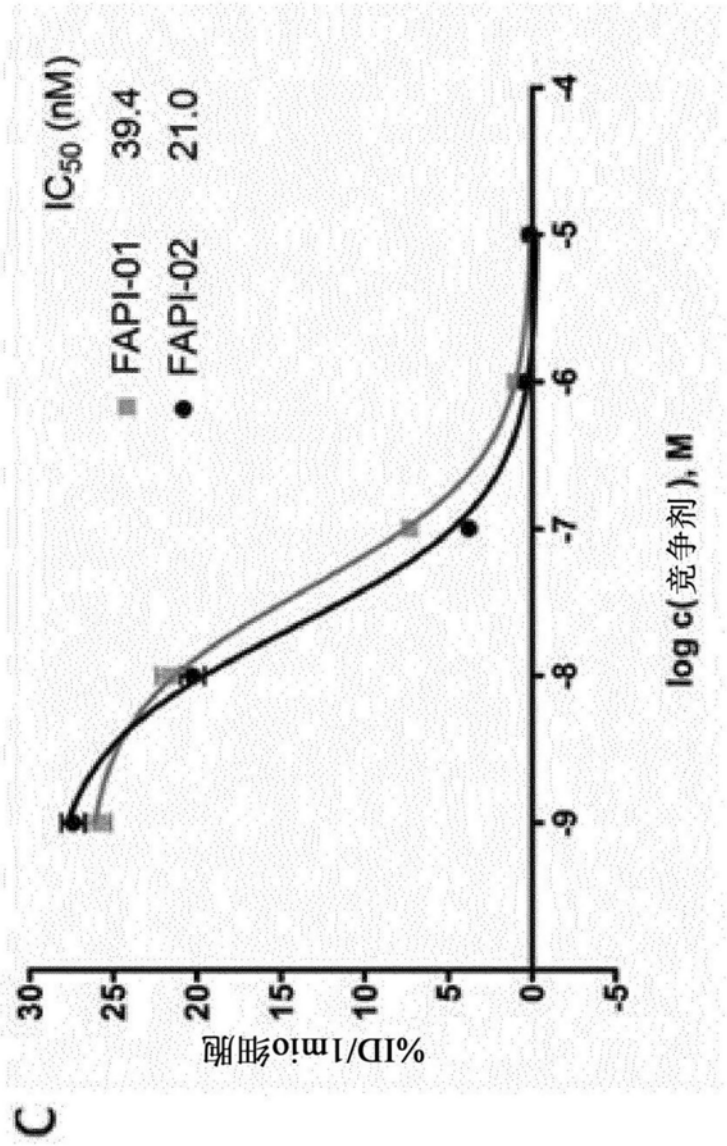

C
%ID/1mio细胞
30
25
20
15
10
5
0
-5
-4
-5
-6
-7
-8
-9
log c(竞争剂), M
FAPI-01
FAPI-02
IC50 (nM)
39.4
21.0

图1续

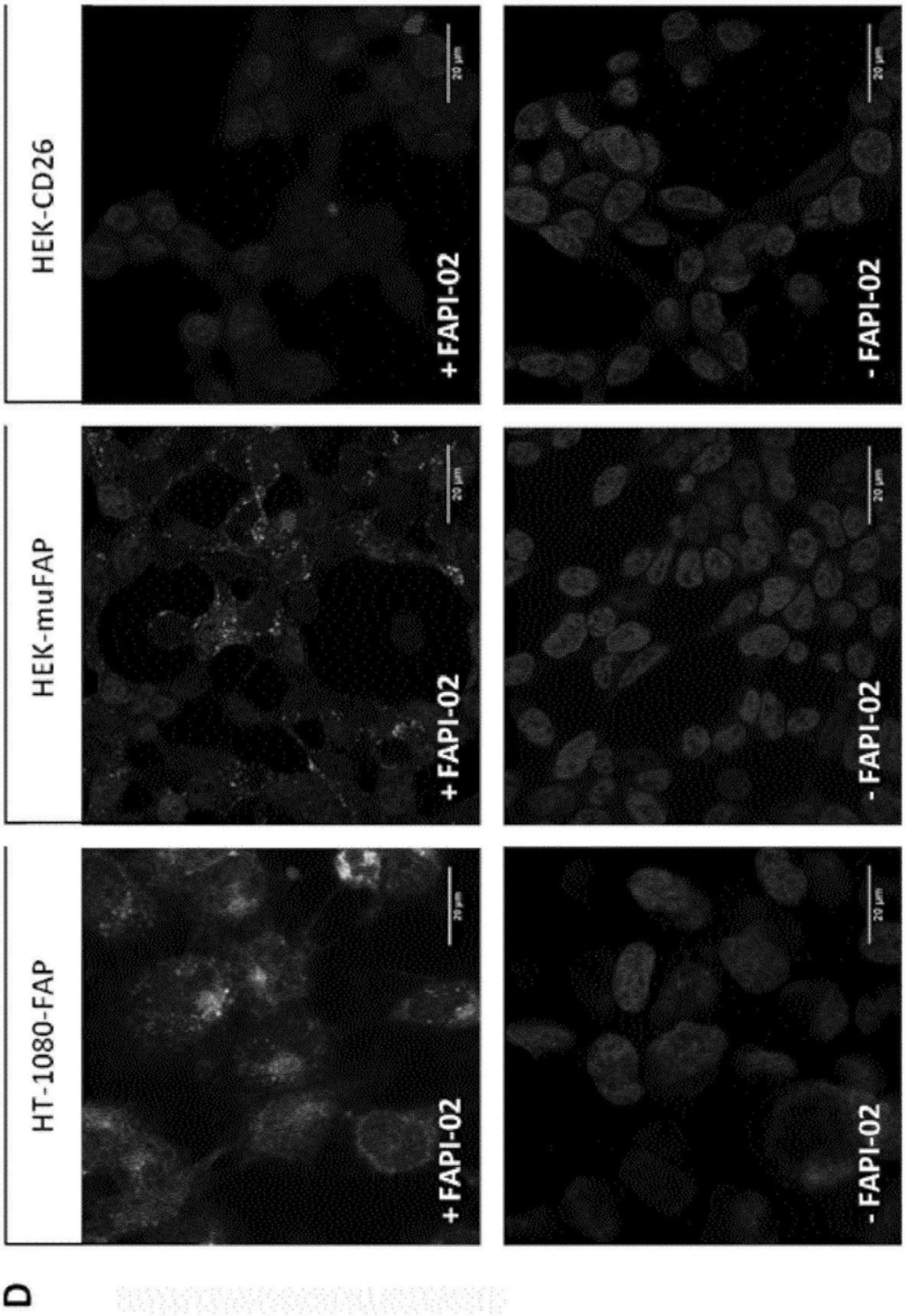


图1续

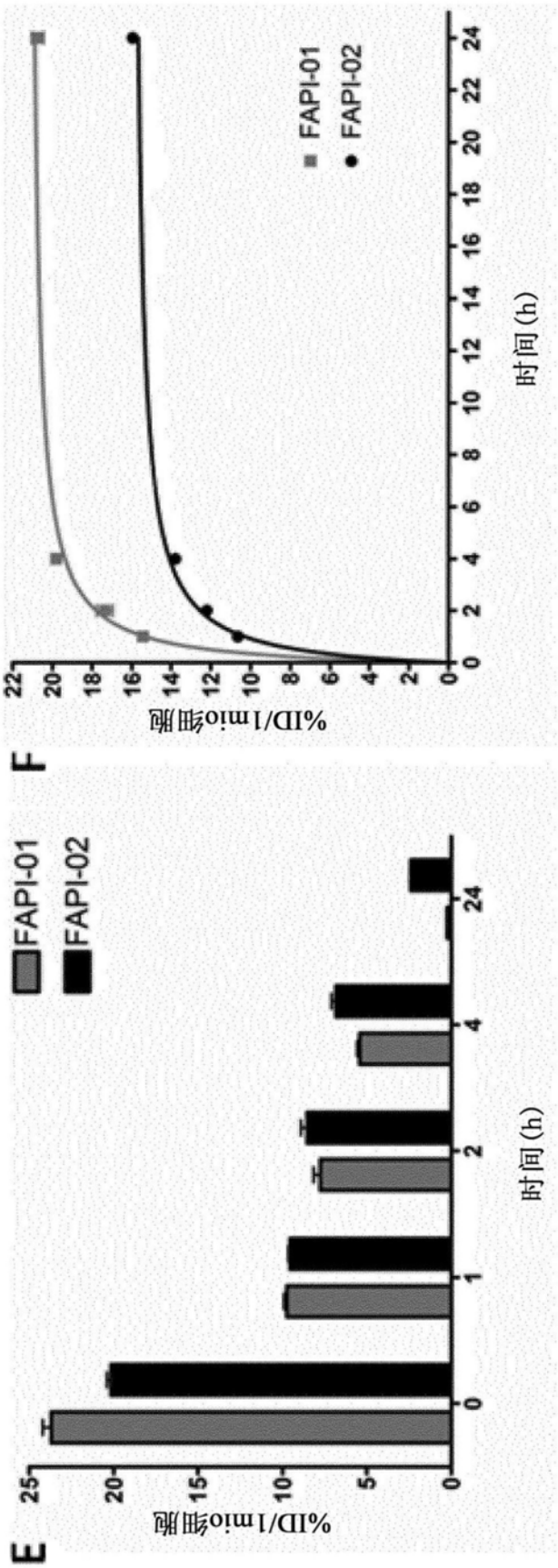


图1续

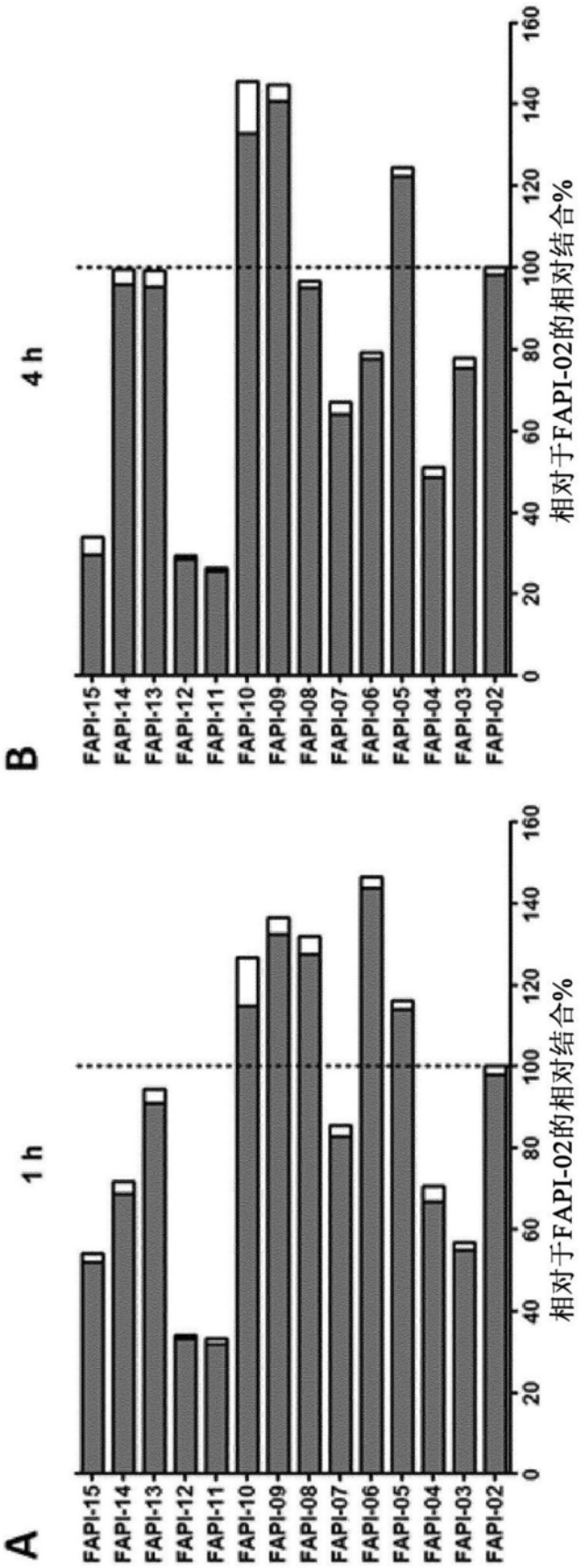

A
1 h
B
4 h
FAPI-15
FAPI-14
FAPI-13
FAPI-12
FAPI-11
FAPI-10
FAPI-09
FAPI-08
FAPI-07
FAPI-06
FAPI-05
FAPI-04
FAPI-03
FAPI-02
0
20
40
60
80
100
120
140
160
相对于FAPI-02的相对结合%

图2

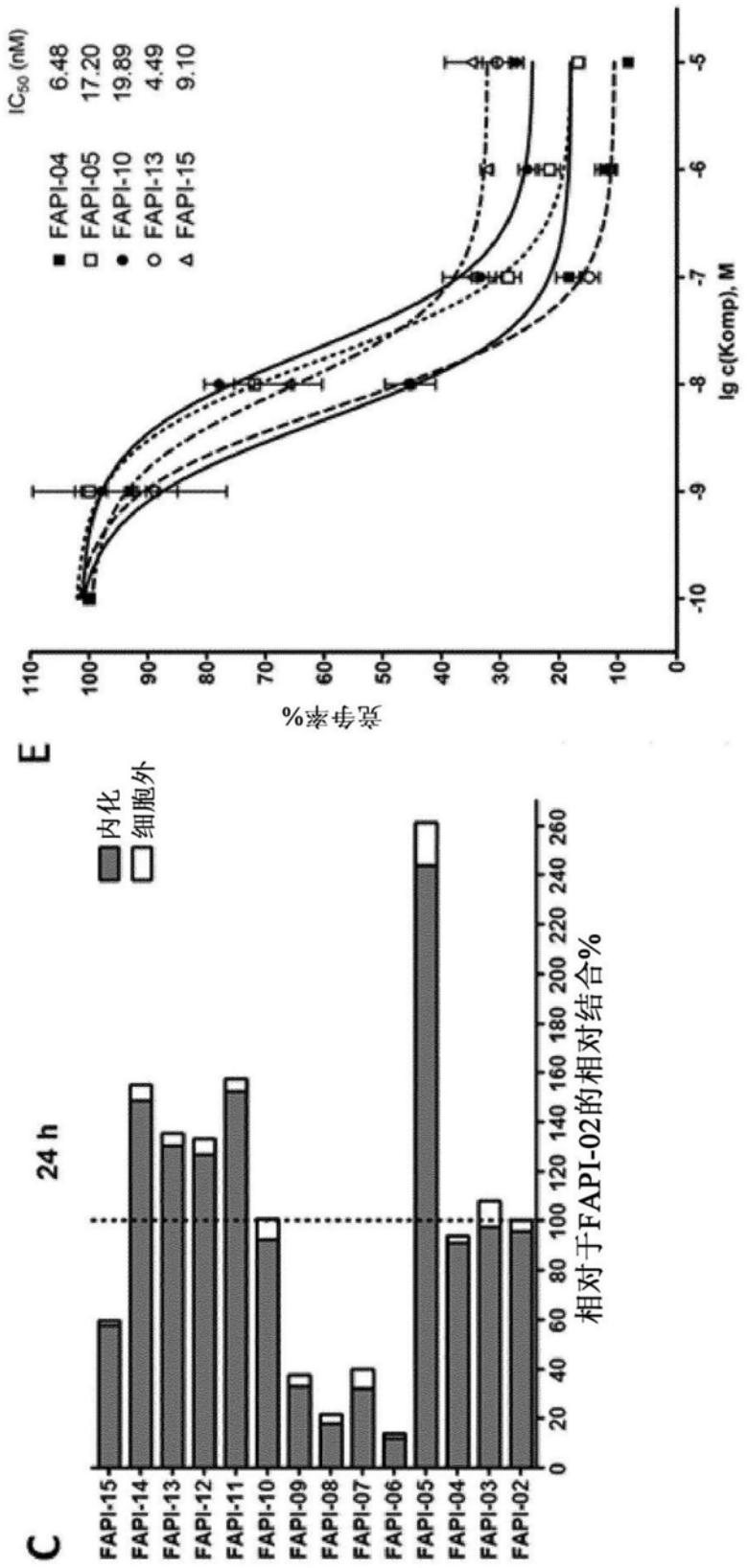

E
IC50 (nM)
FAPI-04 6.48
FAPI-05 17.20
FAPI-10 19.89
FAPI-13 4.49
FAPI-15 9.10
竞争率%
lg c(Komp), M
C
24 h
内化
细胞外
FAPI-15
FAPI-14
FAPI-13
FAPI-12
FAPI-11
FAPI-10
FAPI-09
FAPI-08
FAPI-07
FAPI-06
FAPI-05
FAPI-04
FAPI-03
FAPI-02
相对于FAPI-02的相对结合%

图2续

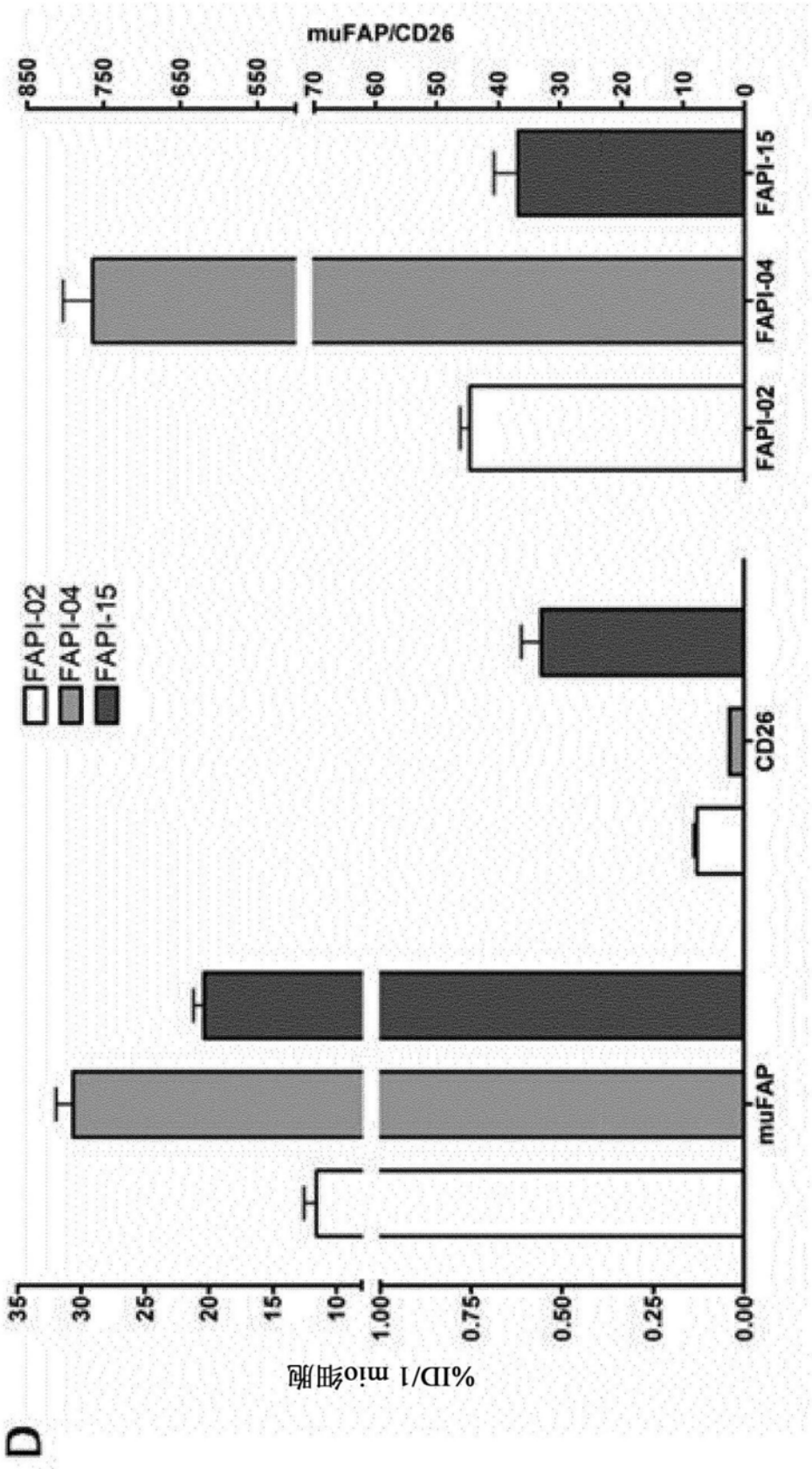

D
%ID/1 mio细胞
35
30
25
20
15
10
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
muFAP
CD26
FAPI-02
FAPI-04
FAPI-15
muFAP/CD26
850
750
650
550
70
60
50
40
30
20
10
0
FAPI-15
FAPI-04
FAPI-02

图2续

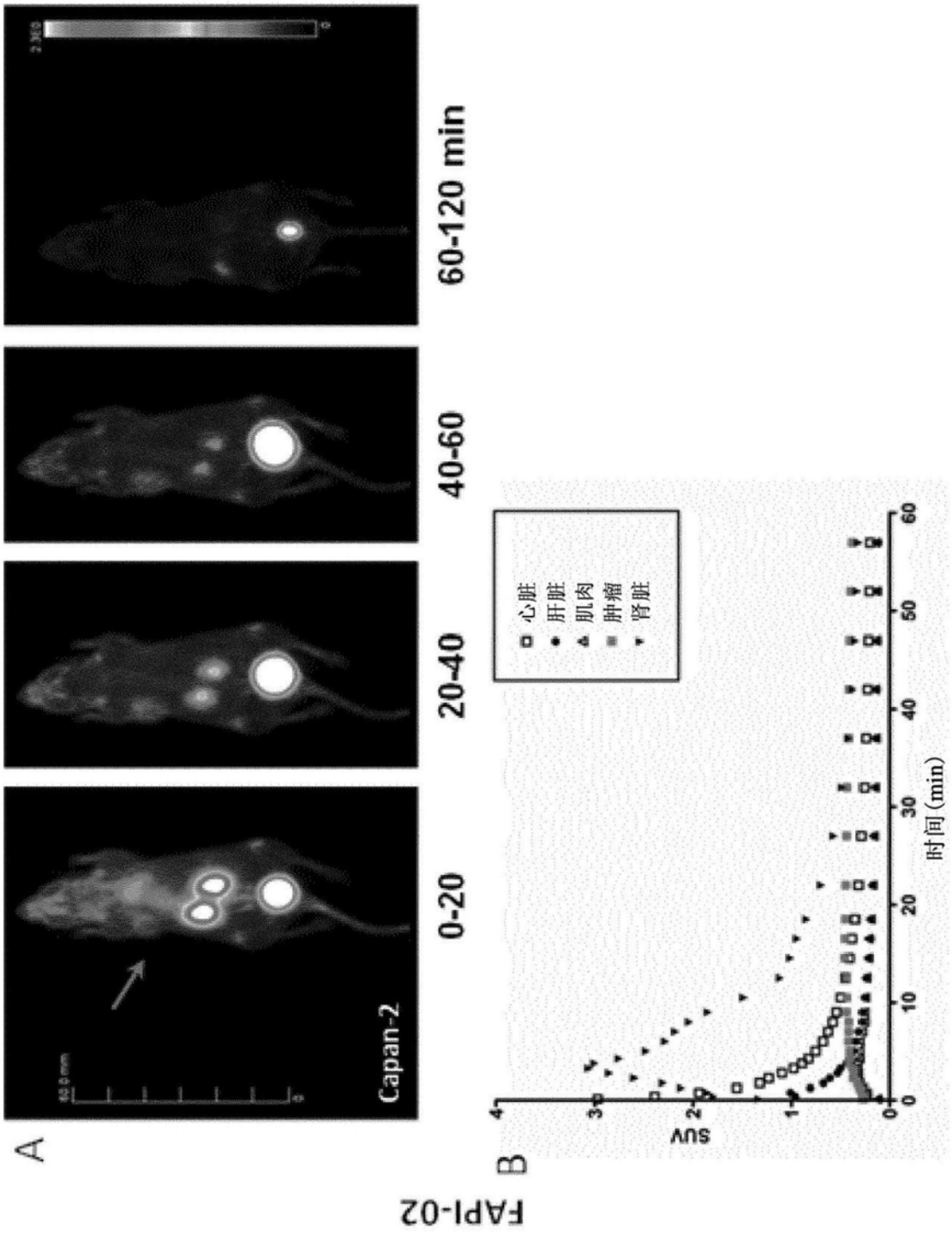

A
Capan-2
0-20
20-40
40-60
60-120 min
B
心脏
肝脏
肌肉
肿瘤
肾脏
SUV
时间(min)
FAPI-02

图3

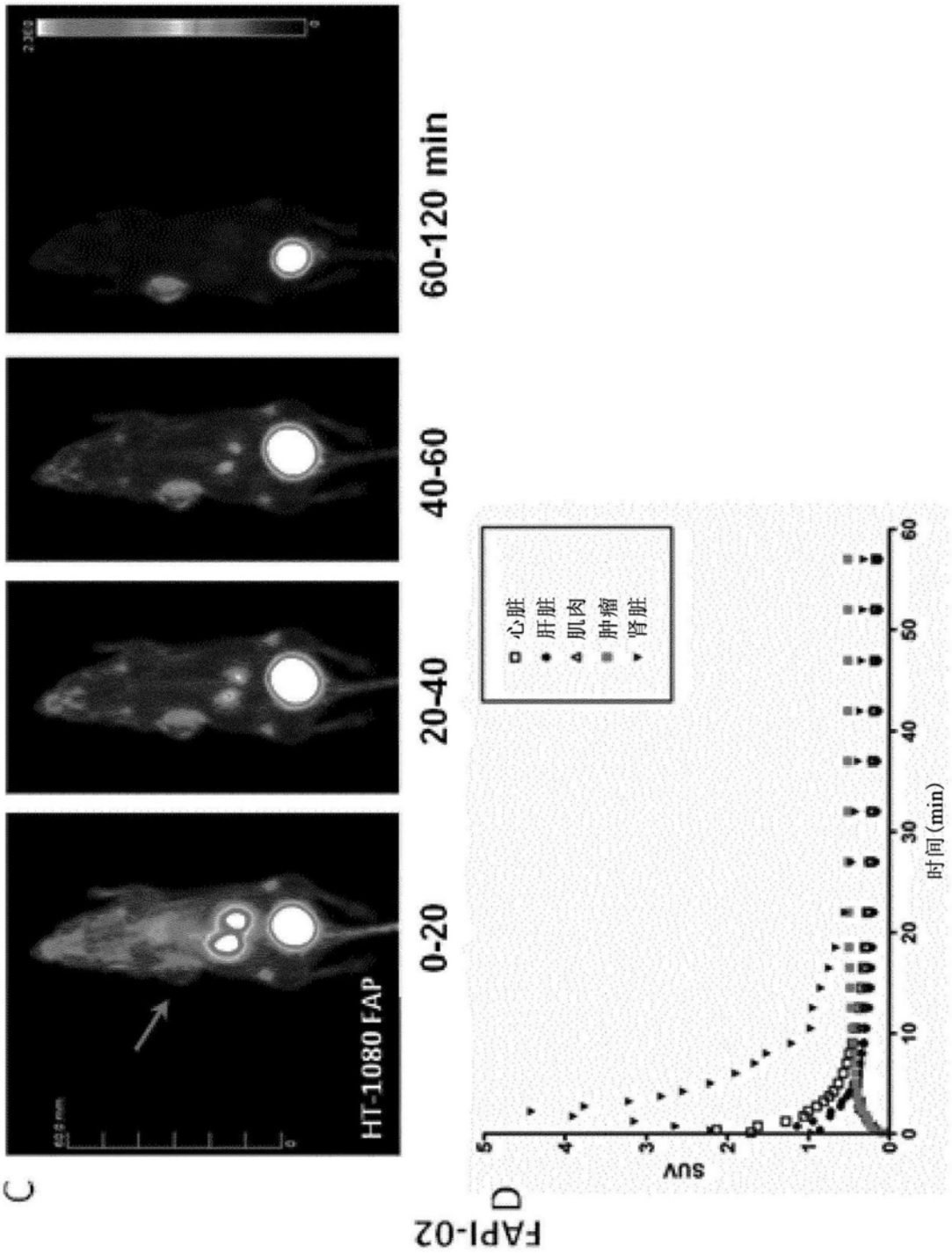

C
HT-1080 FAP
0-20
20-40
40-60
60-120 min
D
FAPI-02
心脏
肝脏
肌肉
肿瘤
肾脏
SUV
时间(min)

图3续

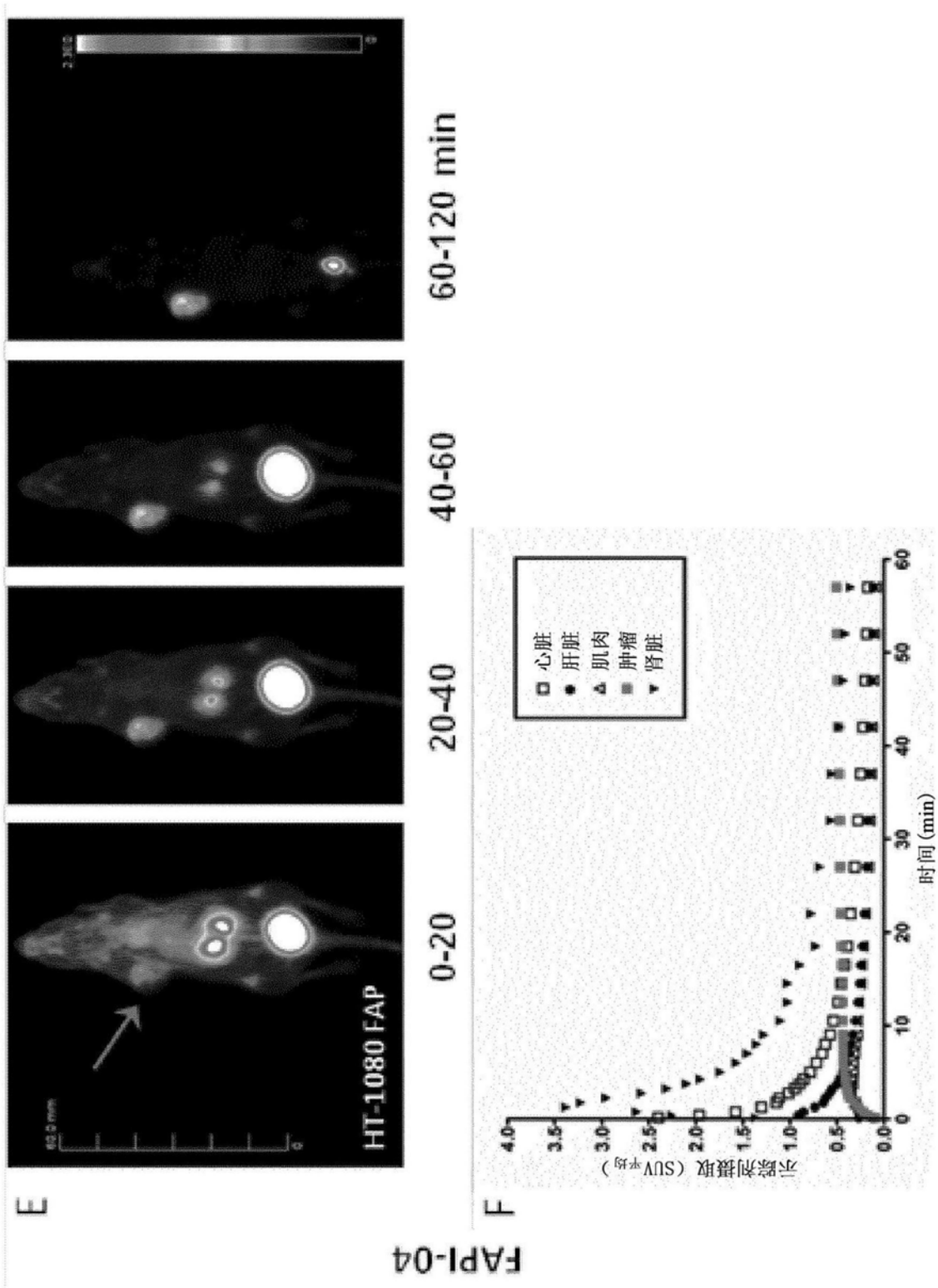

E
HT-1080 FAP
0-20
20-40
40-60
60-120 min
F
FAPI-04
心脏
肝脏
肌肉
肿瘤
肾脏
示踪剂摄取（SUV平均）
时间(min)

图3续

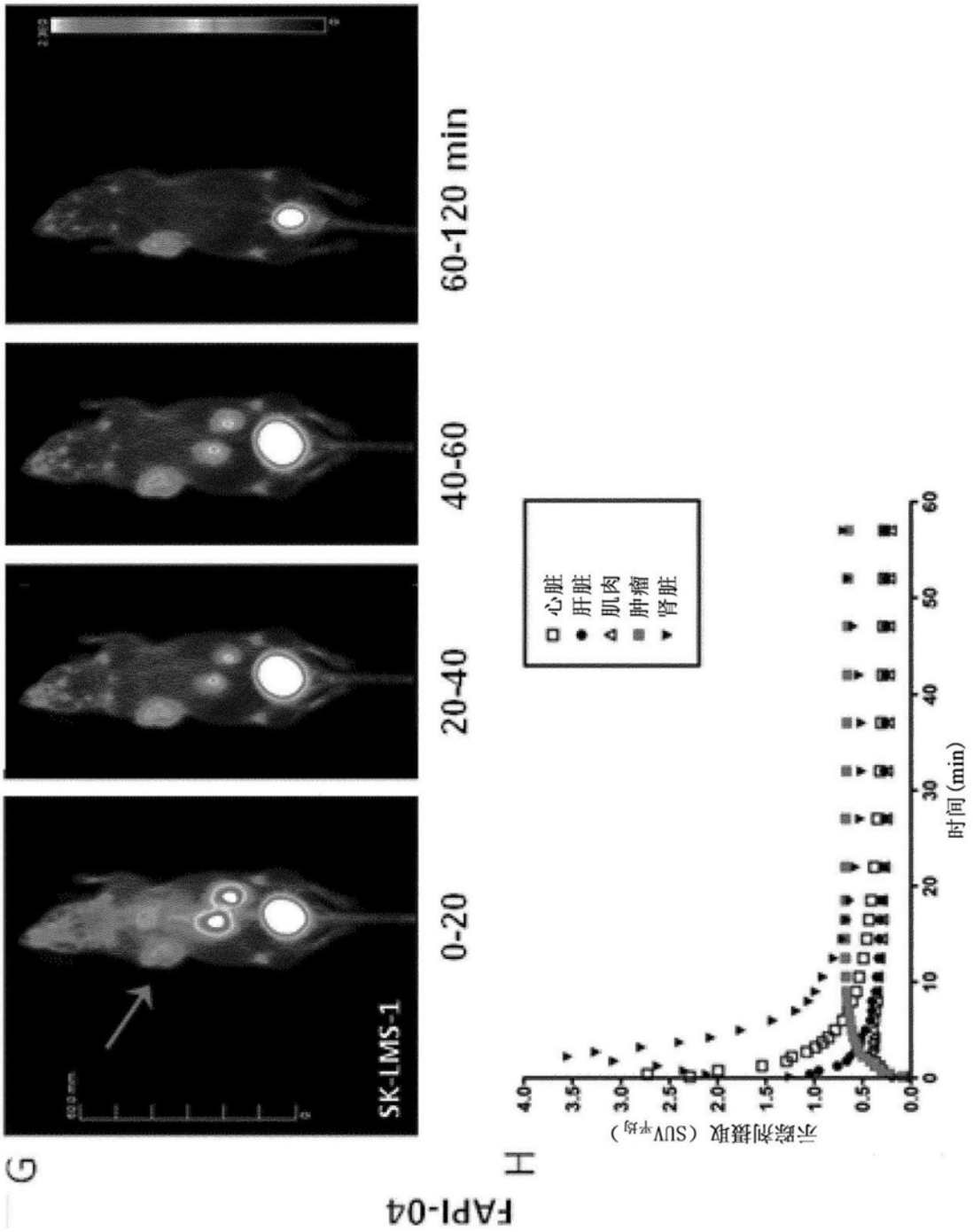

G
SK-LMS-1
0-20
20-40
40-60
60-120 min
FAPI-04
H
心脏
肝脏
肌肉
肿瘤
肾脏
示踪剂摄取（SUV平均）
时间(min)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
10
20
30
40
50
60

图3续

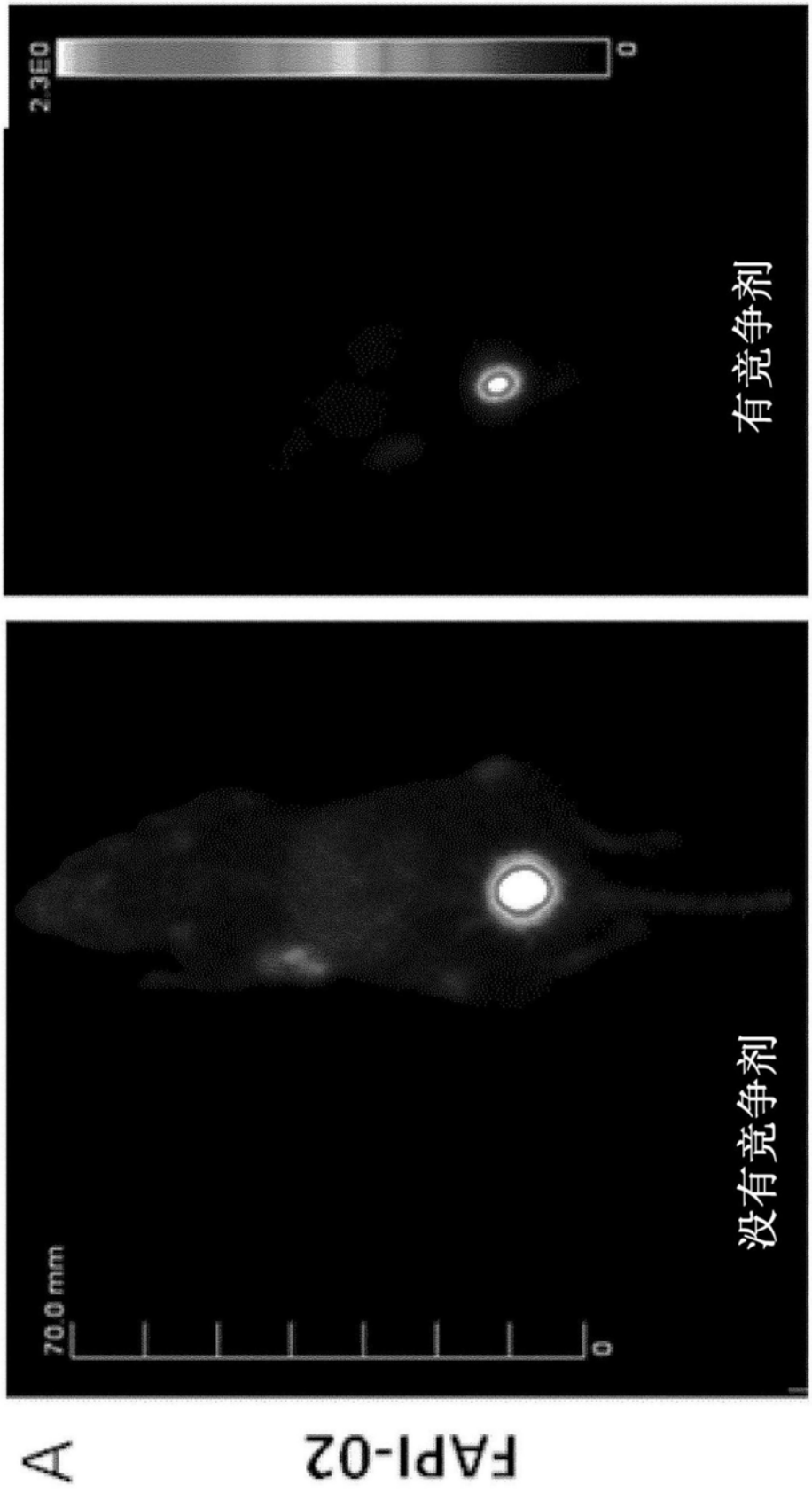


图4

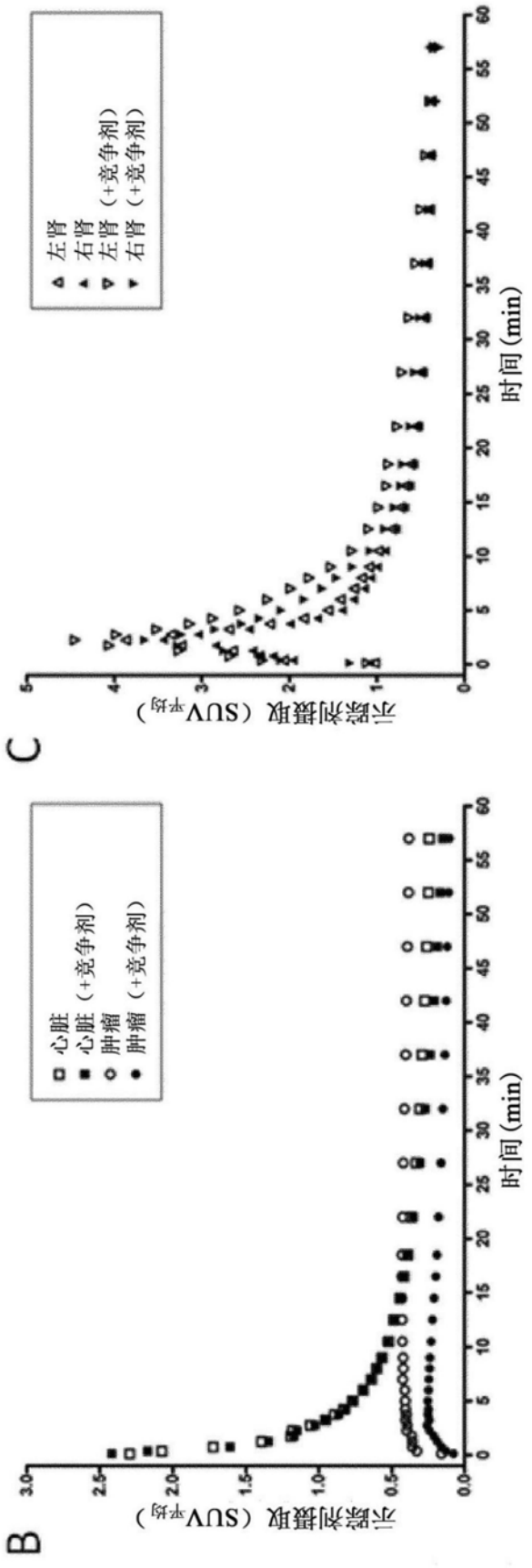

C
示踪剂摄取（SUV平均）
时间(min)
左肾
右肾
左肾（+竞争剂）
右肾（+竞争剂）
B
示踪剂摄取（SUV平均）
时间(min)
心脏
心脏（+竞争剂）
肿瘤
肿瘤（+竞争剂）

图4续

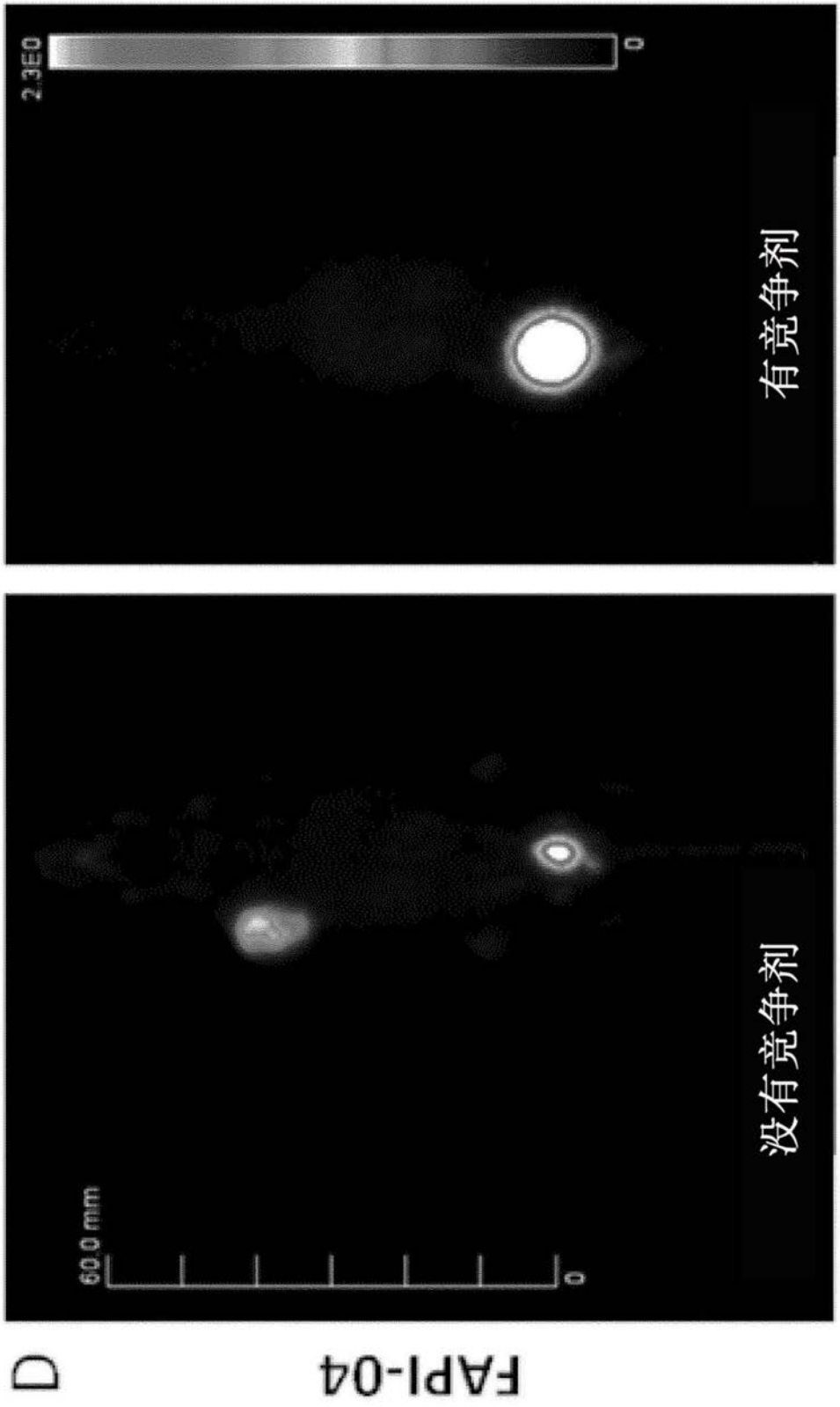


图4续

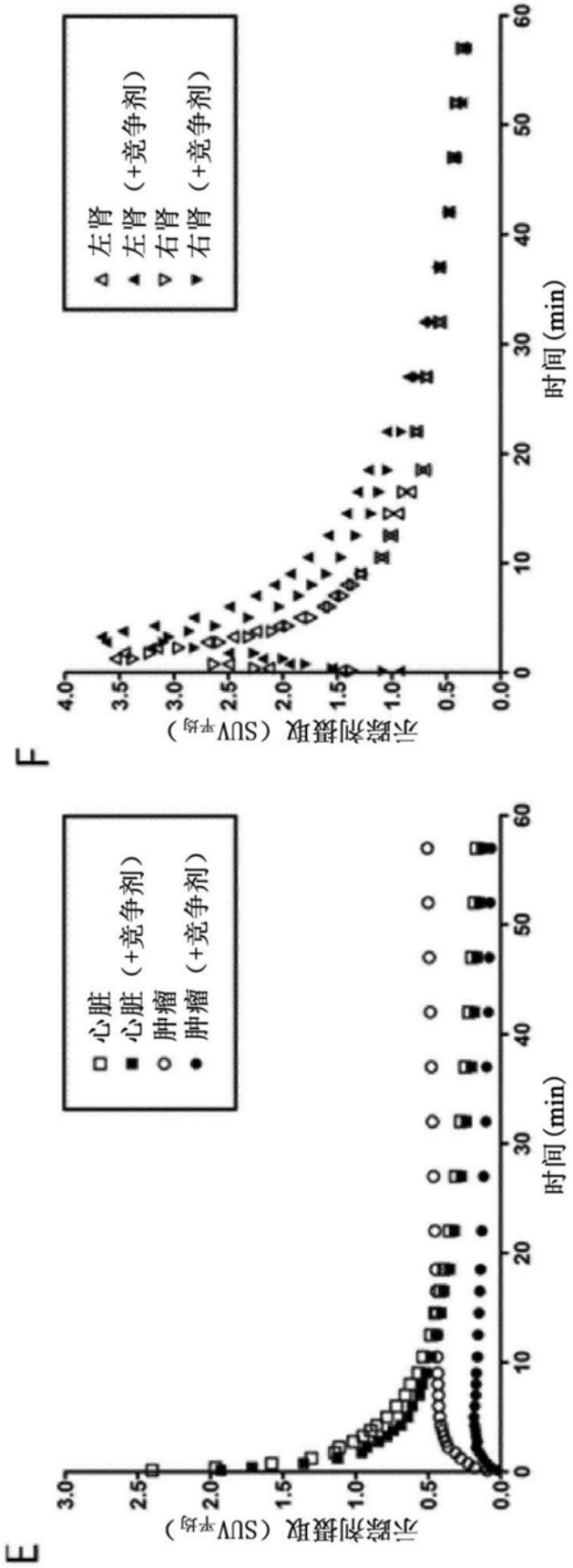

F
左肾
左肾（+竞争剂）
右肾
右肾（+竞争剂）
示踪剂摄取（SUV平均）
时间(min)
E
心脏
心脏（+竞争剂）
肿瘤
肿瘤（+竞争剂）
示踪剂摄取（SUV平均）
时间(min)

图4续

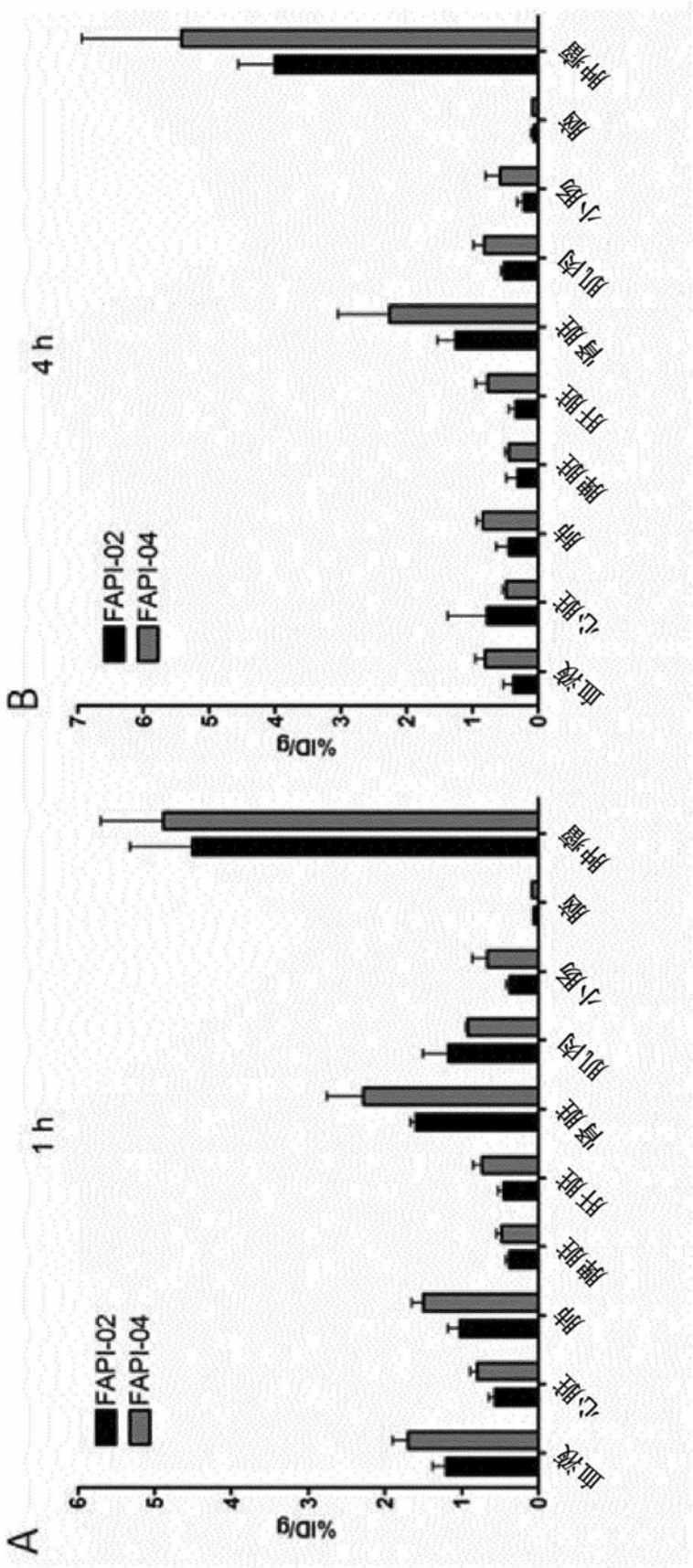


图5

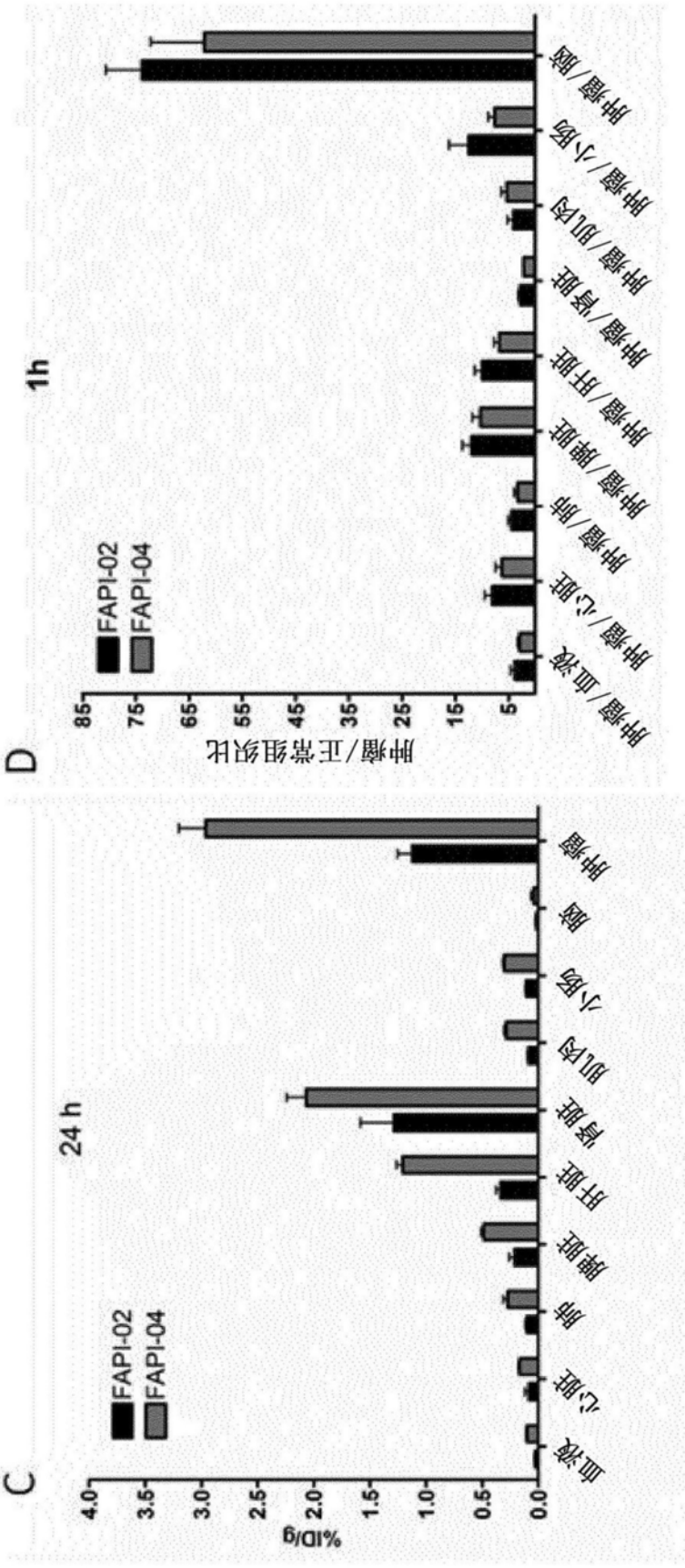

D
1h
肿瘤/正常组织比
FAPI-02
FAPI-04
肿瘤/血液
肿瘤/心脏
肿瘤/肺
肿瘤/脾脏
肿瘤/肝脏
肿瘤/肾脏
肿瘤/肌肉
肿瘤/小肠
肿瘤/脑
C
24 h
%ID/g
FAPI-02
FAPI-04
血液
心脏
肺
脾脏
肝脏
肾脏
肌肉
小肠
脑
肿瘤

图5续

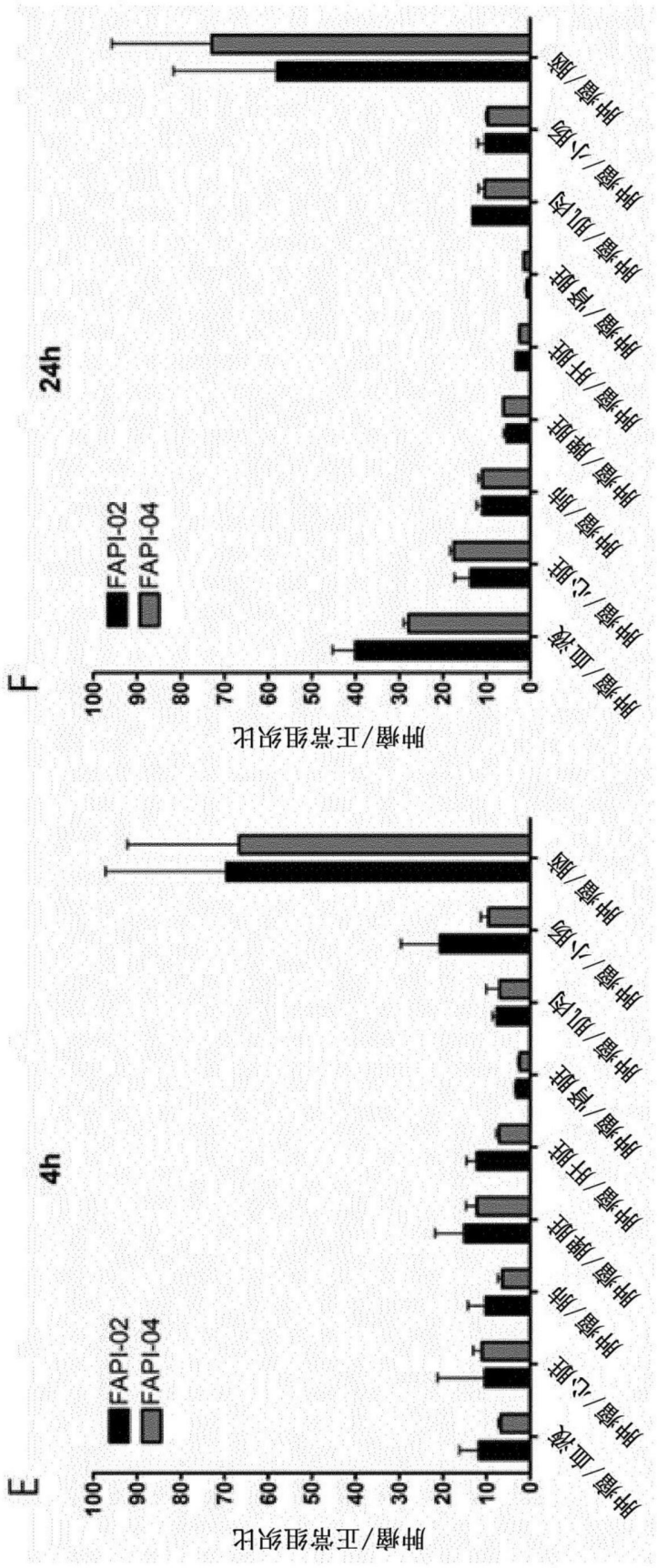

F
24h
FAPI-02
FAPI-04
肿瘤/正常组织比
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
肿瘤/血液
肿瘤/心脏
肿瘤/肺
肿瘤/脾脏
肿瘤/肝脏
肿瘤/肾脏
肿瘤/肌肉
肿瘤/小肠
肿瘤/脑
E
4h
FAPI-02
FAPI-04
肿瘤/正常组织比
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
肿瘤/血液
肿瘤/心脏
肿瘤/肺
肿瘤/脾脏
肿瘤/肝脏
肿瘤/肾脏
肿瘤/肌肉
肿瘤/小肠
肿瘤/脑

图5续

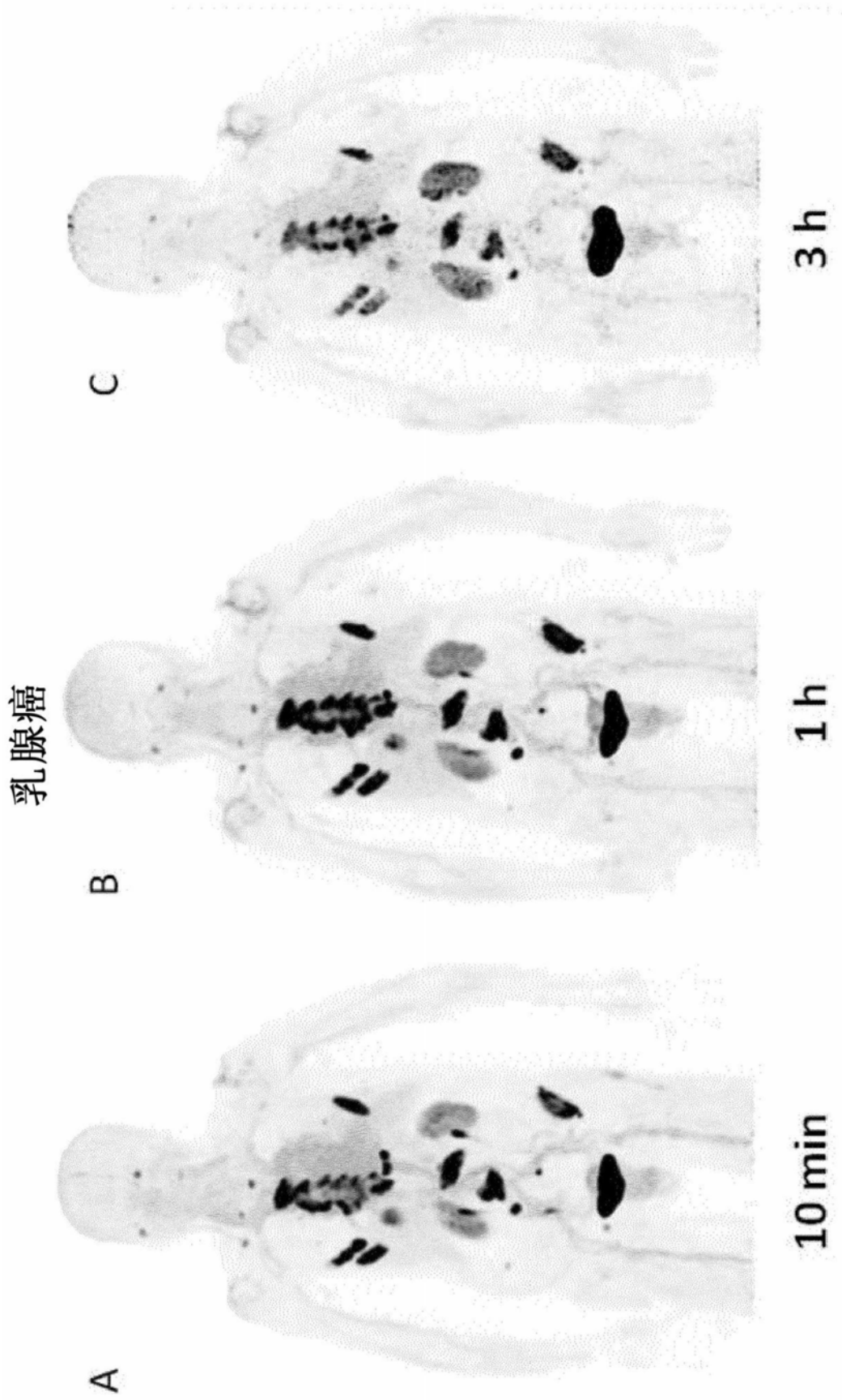


图6

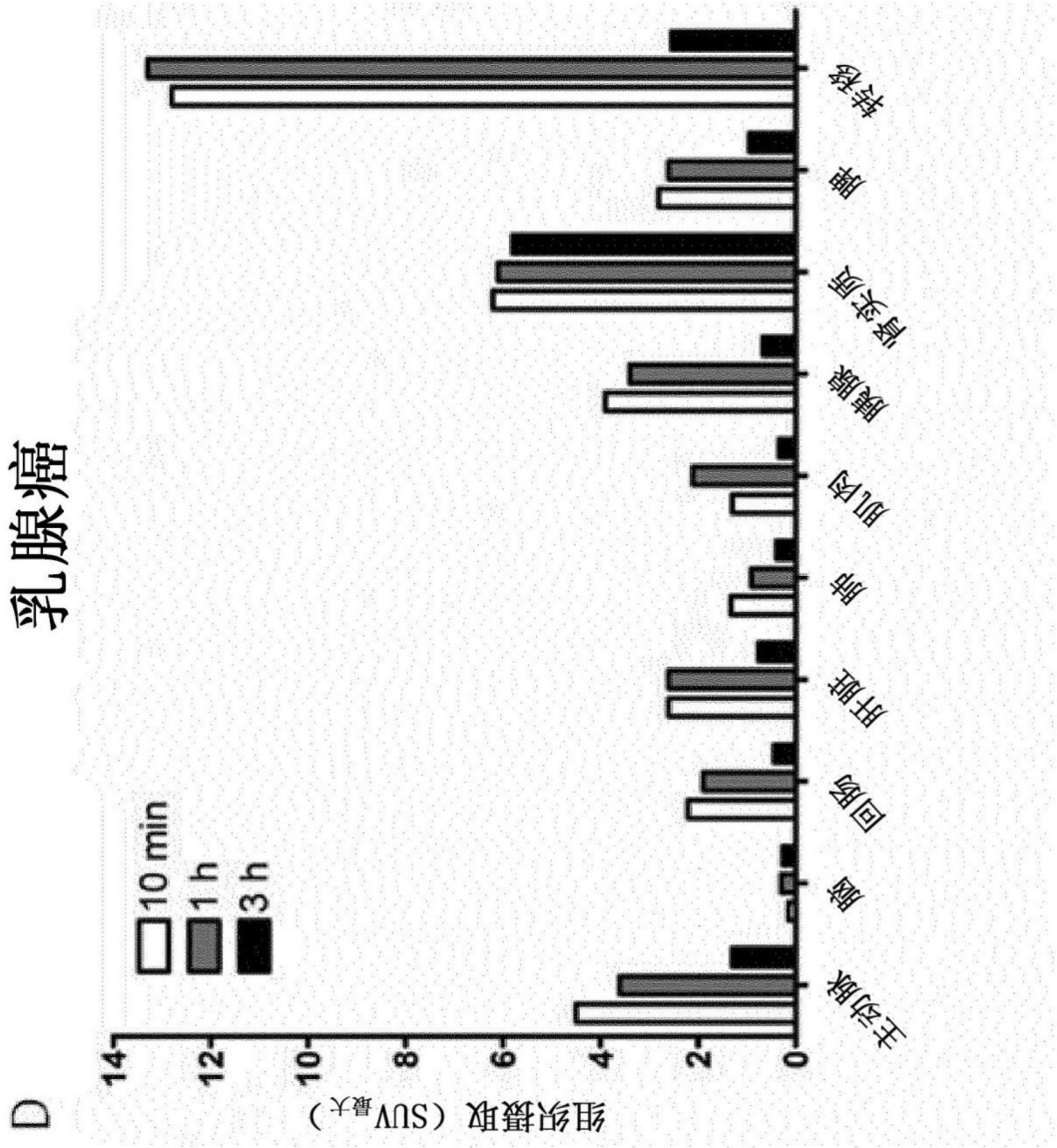

D
乳腺癌
组织摄取（SUV最大）
0
2
4
6
8
10
12
14
10 min
1 h
3 h
主动脉
脾
回肠
肝脏
肺
肌肉
胰腺
肾皮质
脑
转移灶

图6续

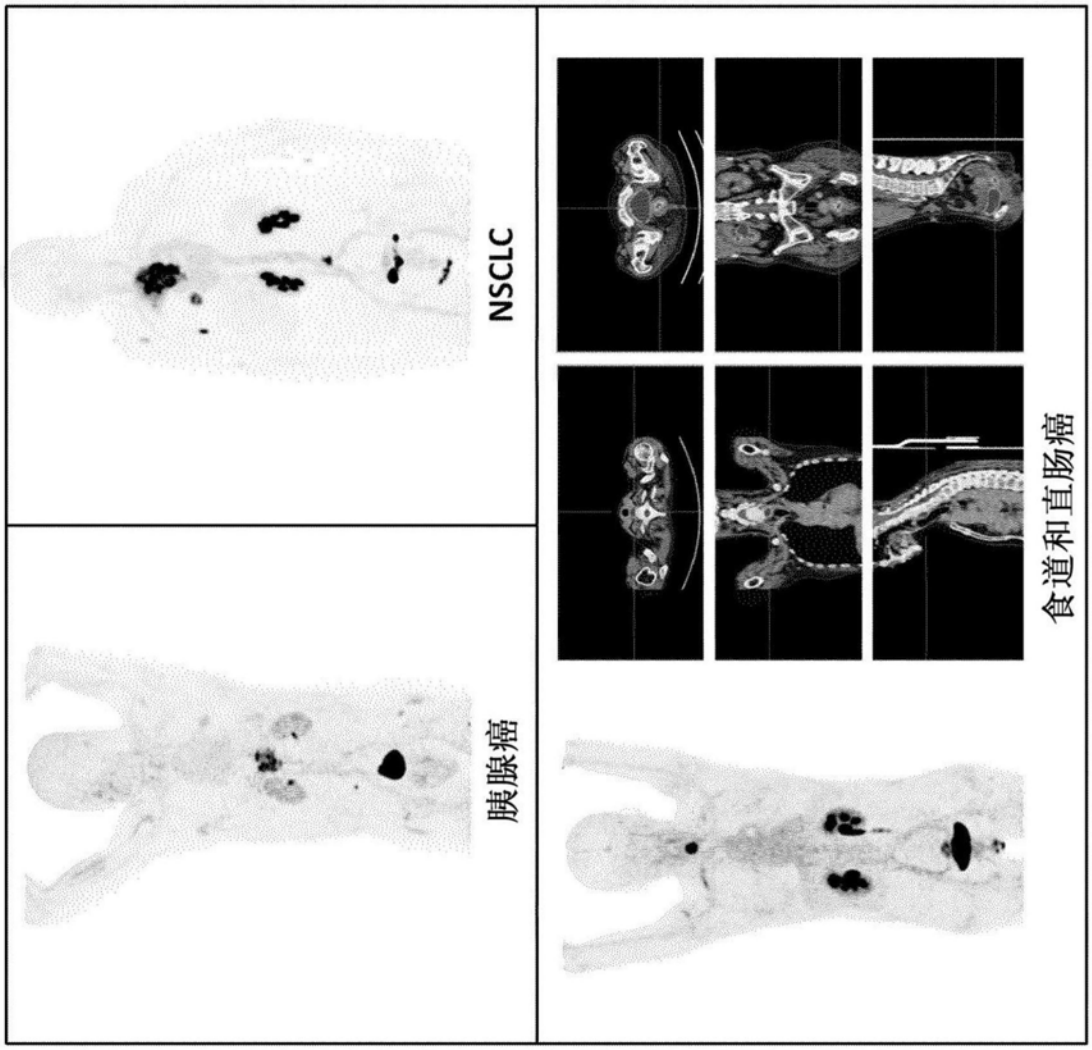


图7

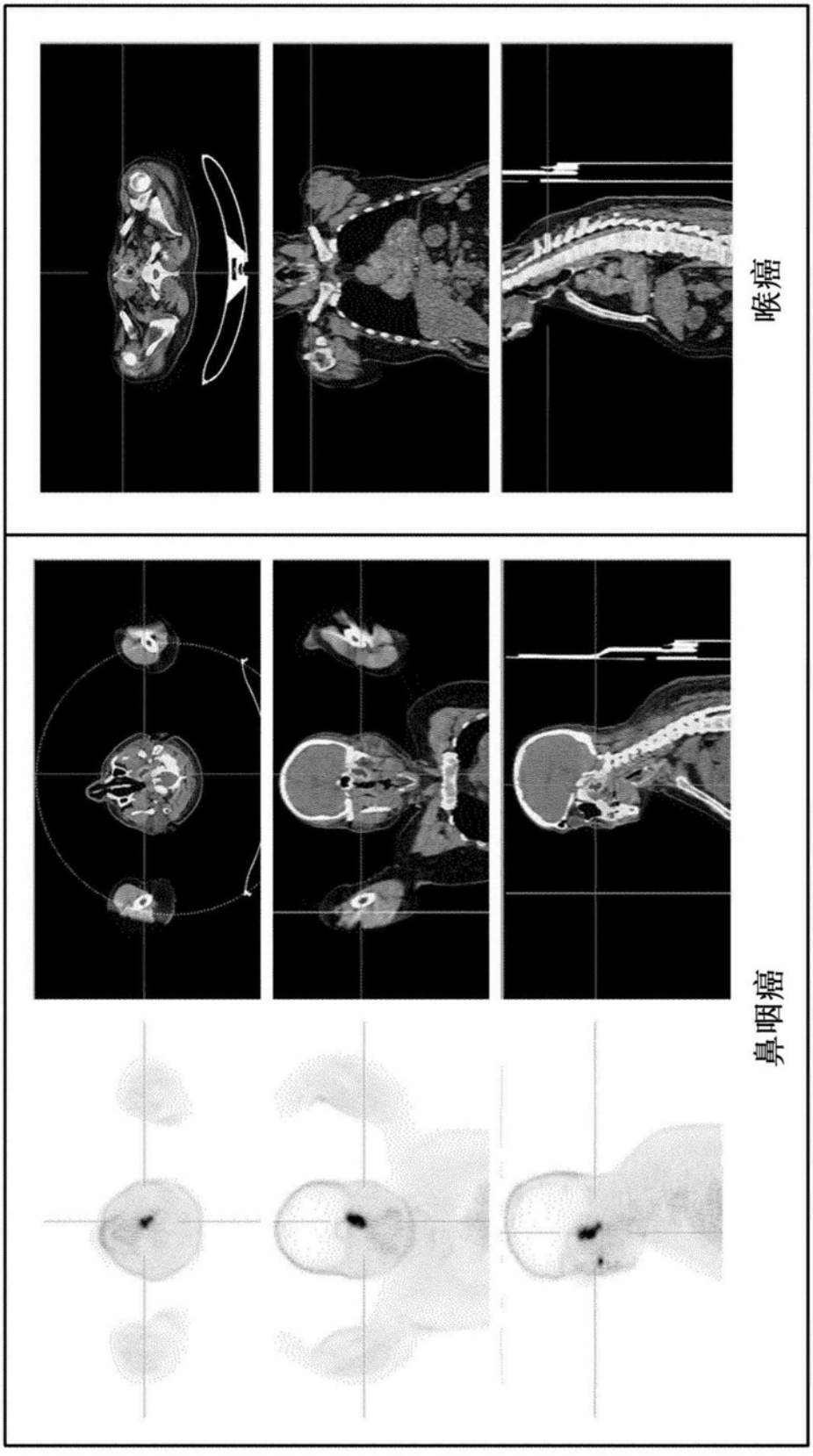


图8

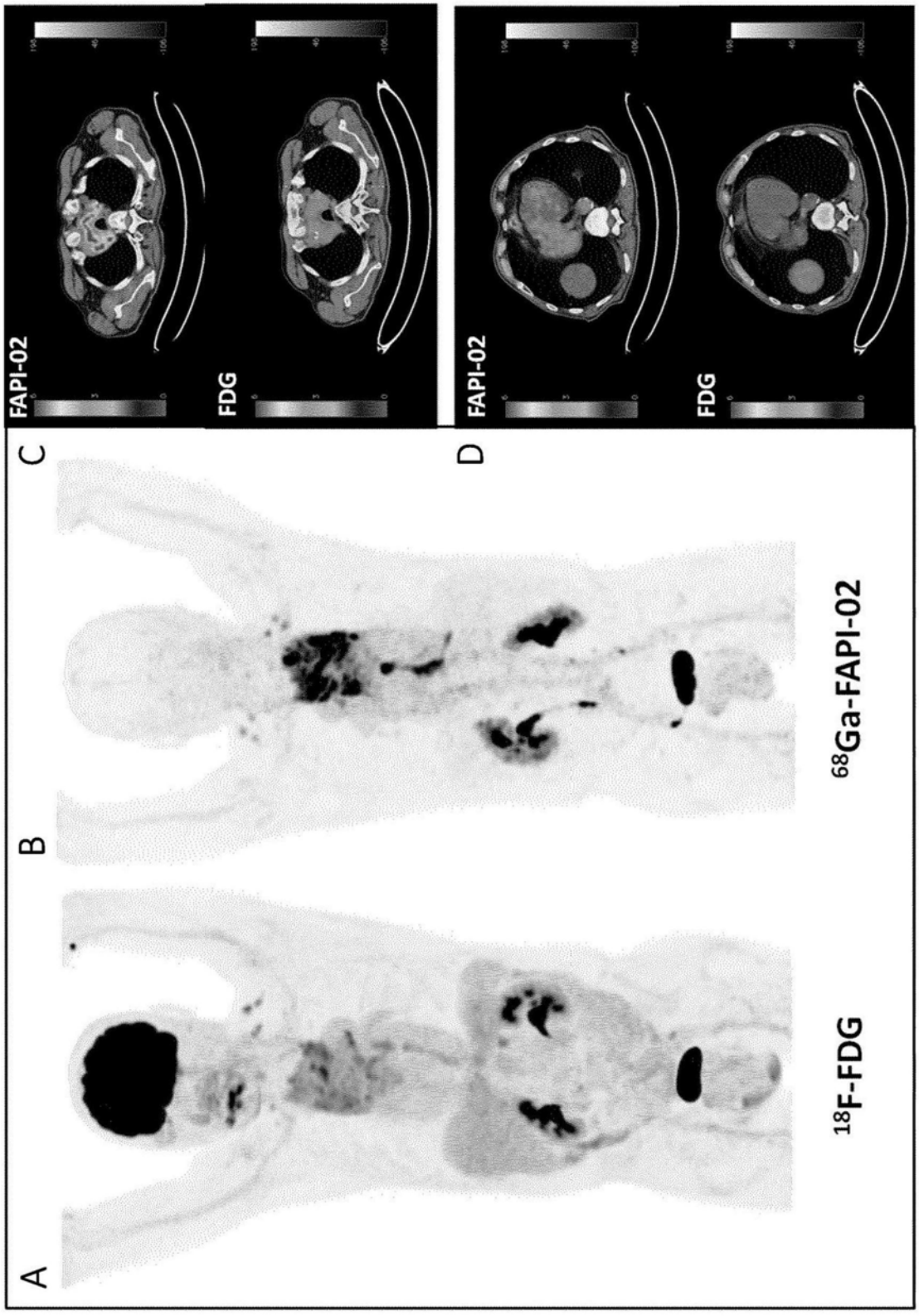


图9

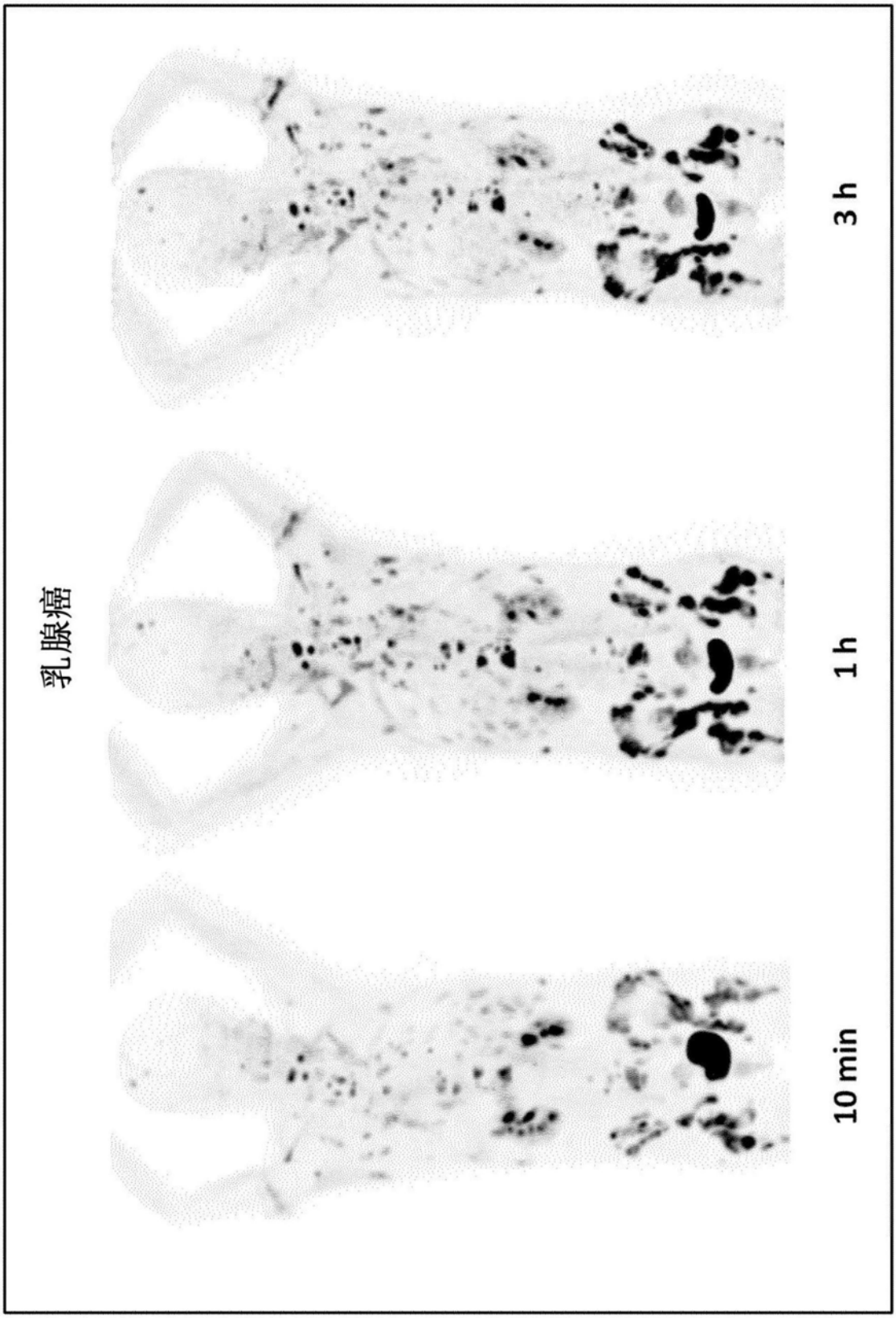


图10

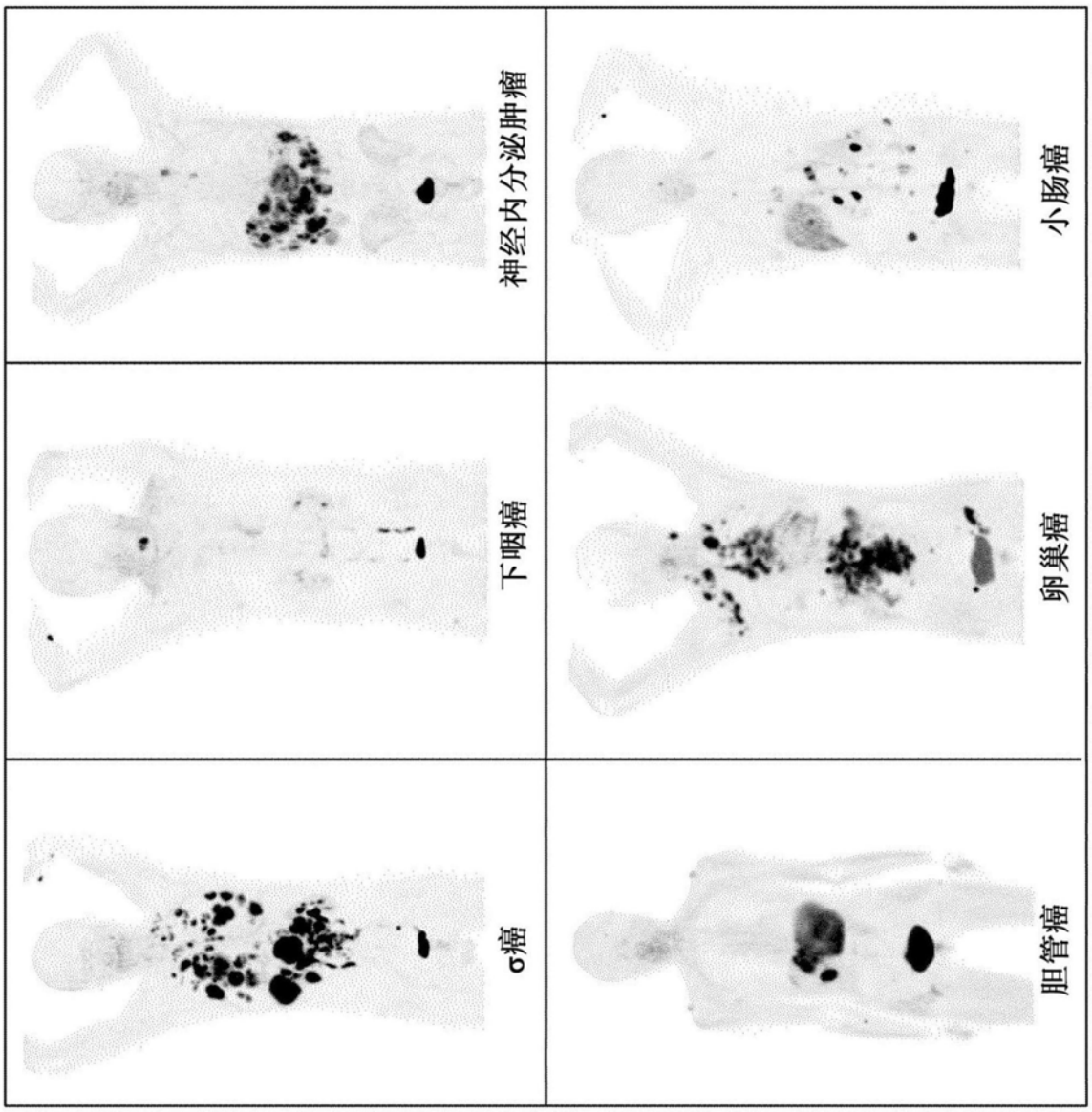


图11

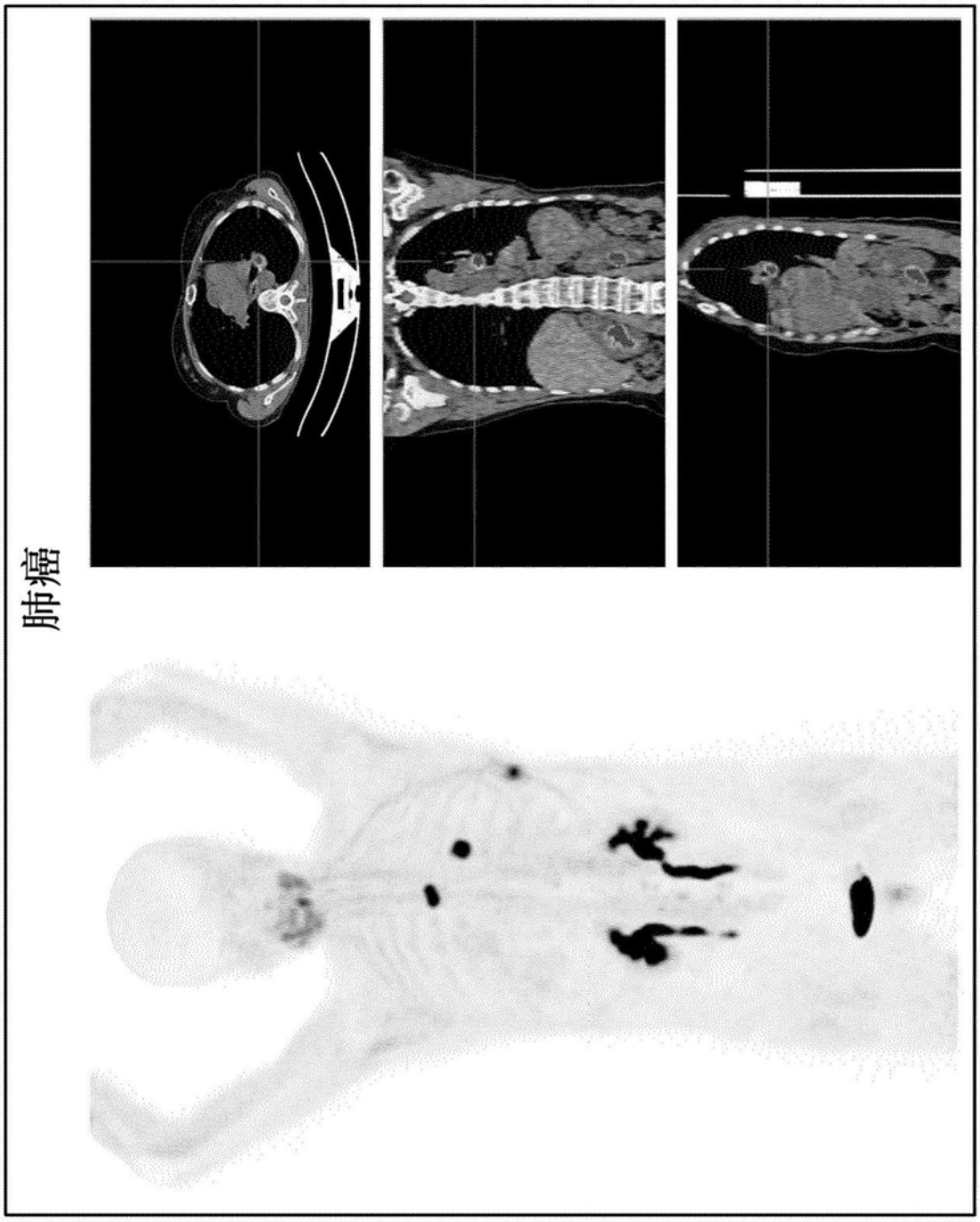


图12

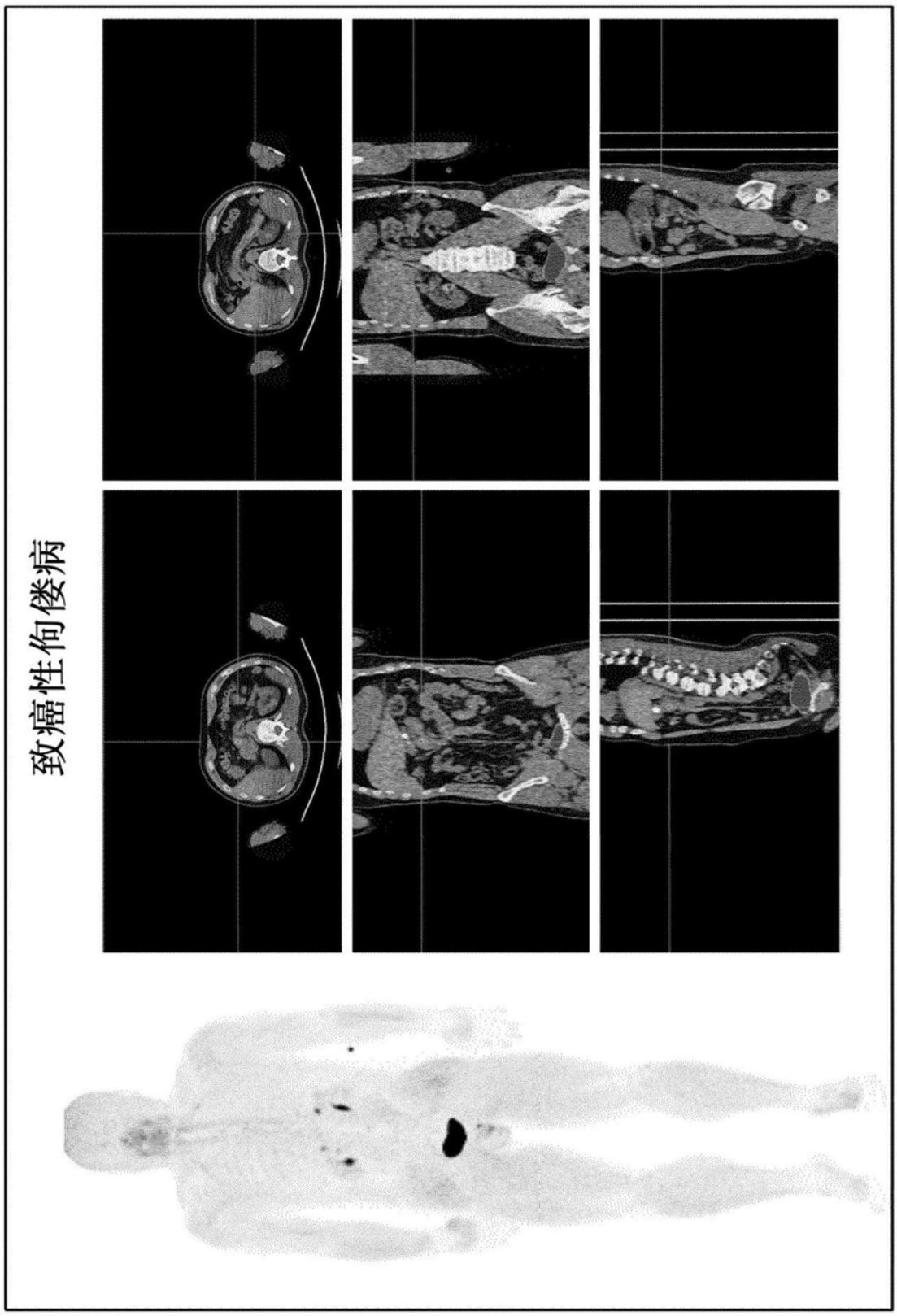


图13

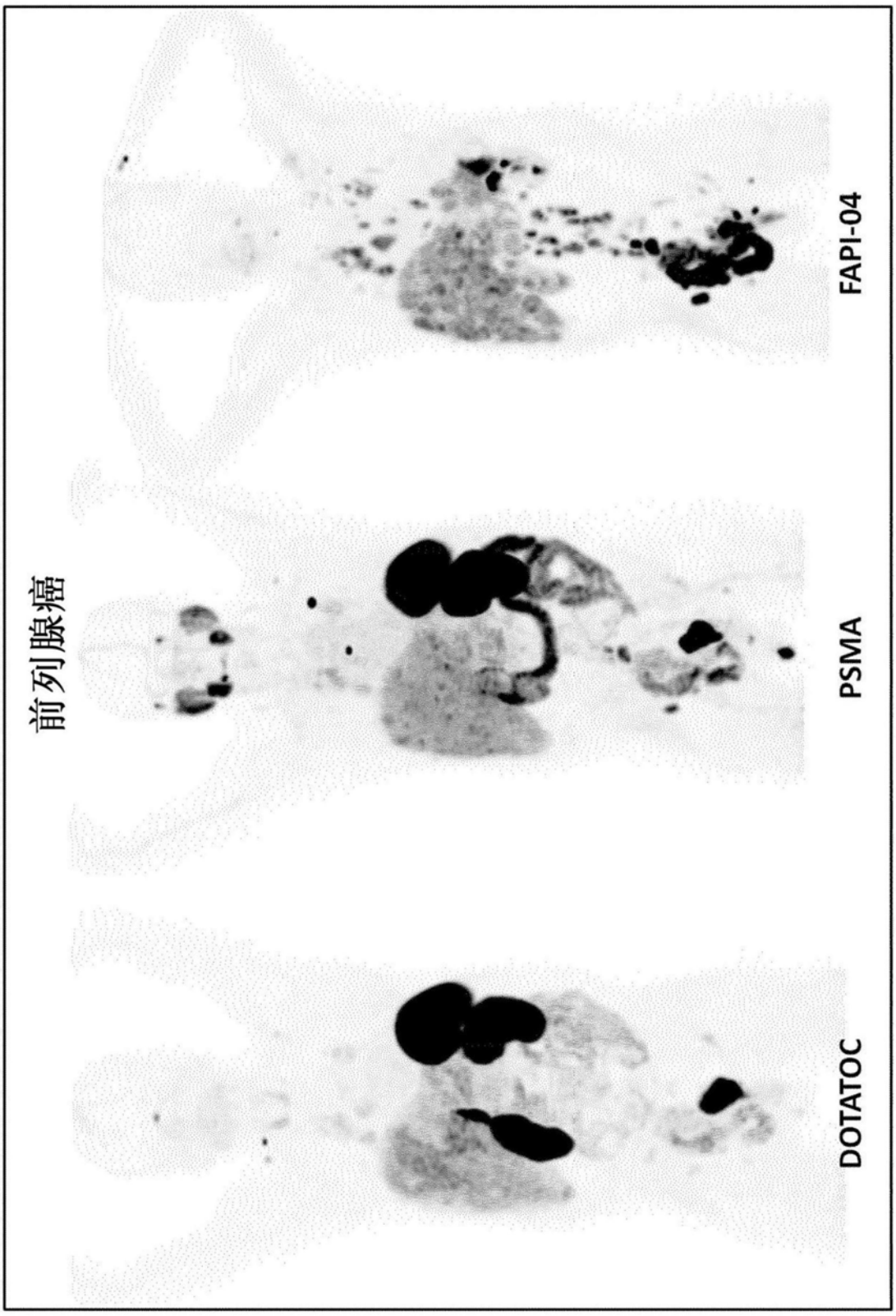


图14

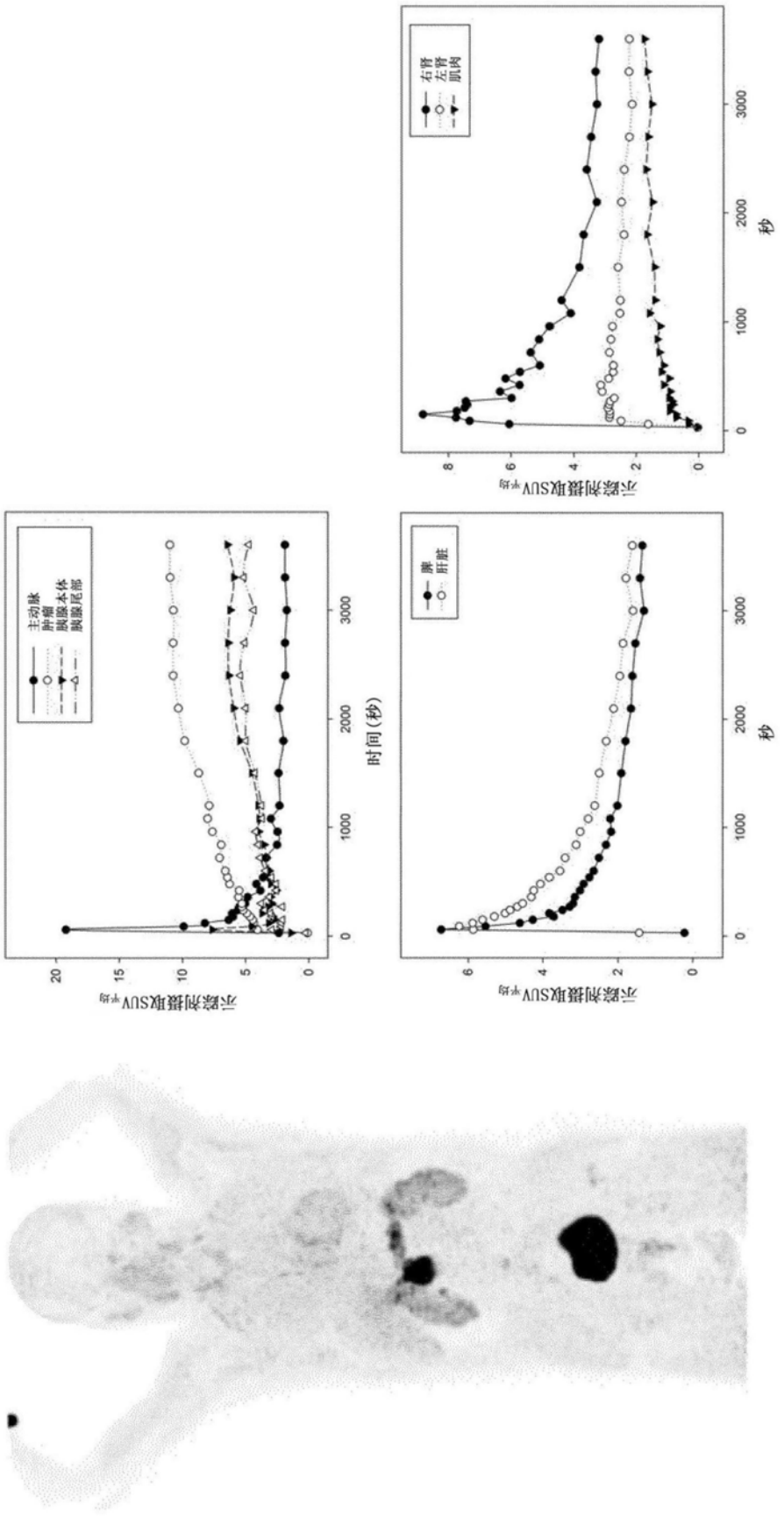

主动脉
肿瘤
胰腺本体
胰腺尾部
示踪剂摄取SUV平均
时间(秒)
0
5
10
15
20
0
1000
2000
3000
胰
肝脏
示踪剂摄取SUV平均
秒
0
2
4
6
右管
左管
肌肉
示踪剂摄取SUV平均
秒
0
2
4
6
8

图15

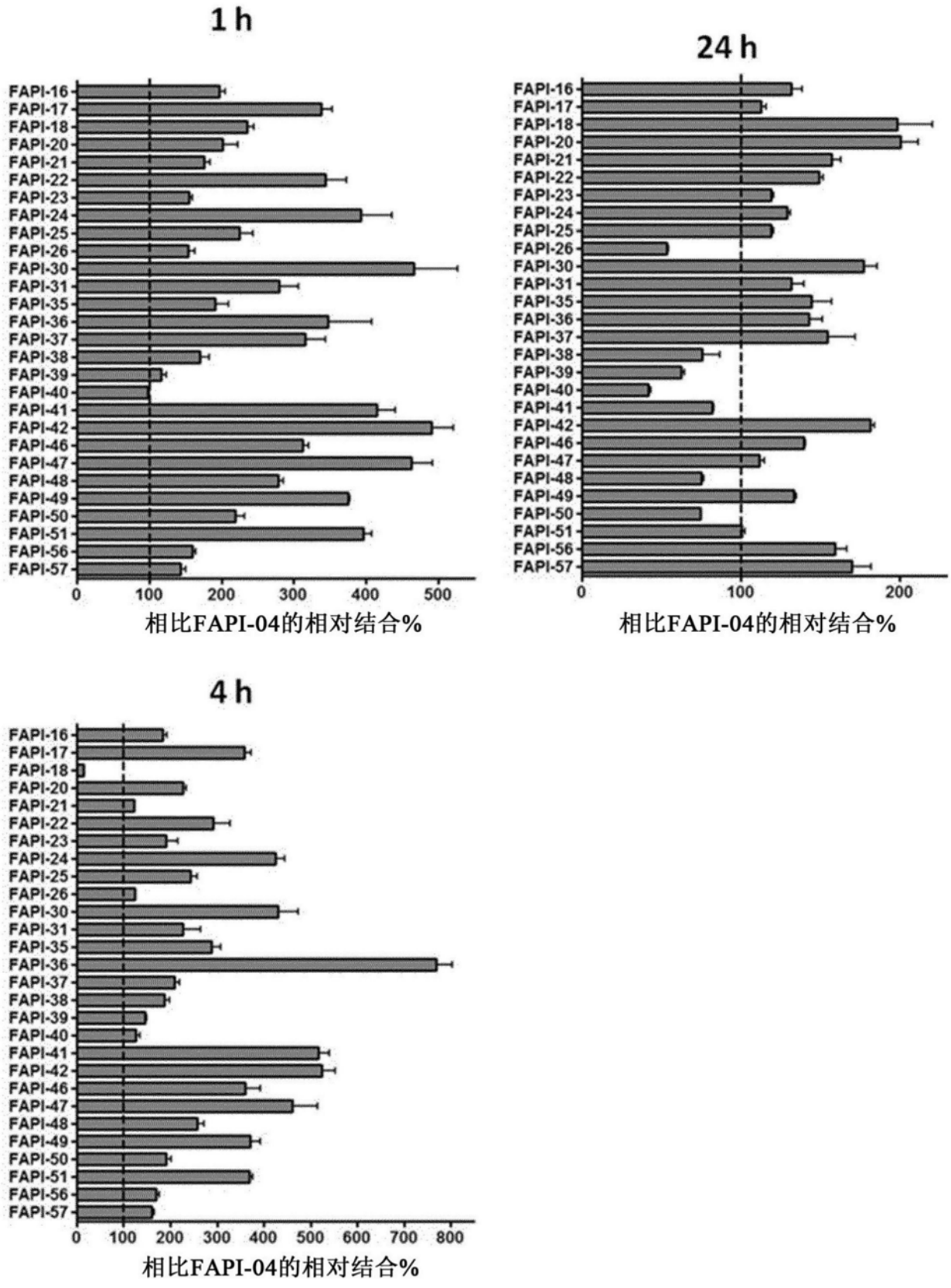

1 h
FAPI-16
FAPI-17
FAPI-18
FAPI-20
FAPI-21
FAPI-22
FAPI-23
FAPI-24
FAPI-25
FAPI-26
FAPI-30
FAPI-31
FAPI-35
FAPI-36
FAPI-37
FAPI-38
FAPI-39
FAPI-40
FAPI-41
FAPI-42
FAPI-46
FAPI-47
FAPI-48
FAPI-49
FAPI-50
FAPI-51
FAPI-56
FAPI-57
0 100 200 300 400 500
相比FAPI-04的相对结合%
24 h
FAPI-16
FAPI-17
FAPI-18
FAPI-20
FAPI-21
FAPI-22
FAPI-23
FAPI-24
FAPI-25
FAPI-26
FAPI-30
FAPI-31
FAPI-35
FAPI-36
FAPI-37
FAPI-38
FAPI-39
FAPI-40
FAPI-41
FAPI-42
FAPI-46
FAPI-47
FAPI-48
FAPI-49
FAPI-50
FAPI-51
FAPI-56
FAPI-57
0 100 200
相比FAPI-04的相对结合%
4 h
FAPI-16
FAPI-17
FAPI-18
FAPI-20
FAPI-21
FAPI-22
FAPI-23
FAPI-24
FAPI-25
FAPI-26
FAPI-30
FAPI-31
FAPI-35
FAPI-36
FAPI-37
FAPI-38
FAPI-39
FAPI-40
FAPI-41
FAPI-42
FAPI-46
FAPI-47
FAPI-48
FAPI-49
FAPI-50
FAPI-51
FAPI-56
FAPI-57
0 100 200 300 400 500 600 700 800
相比FAPI-04的相对结合%

图16

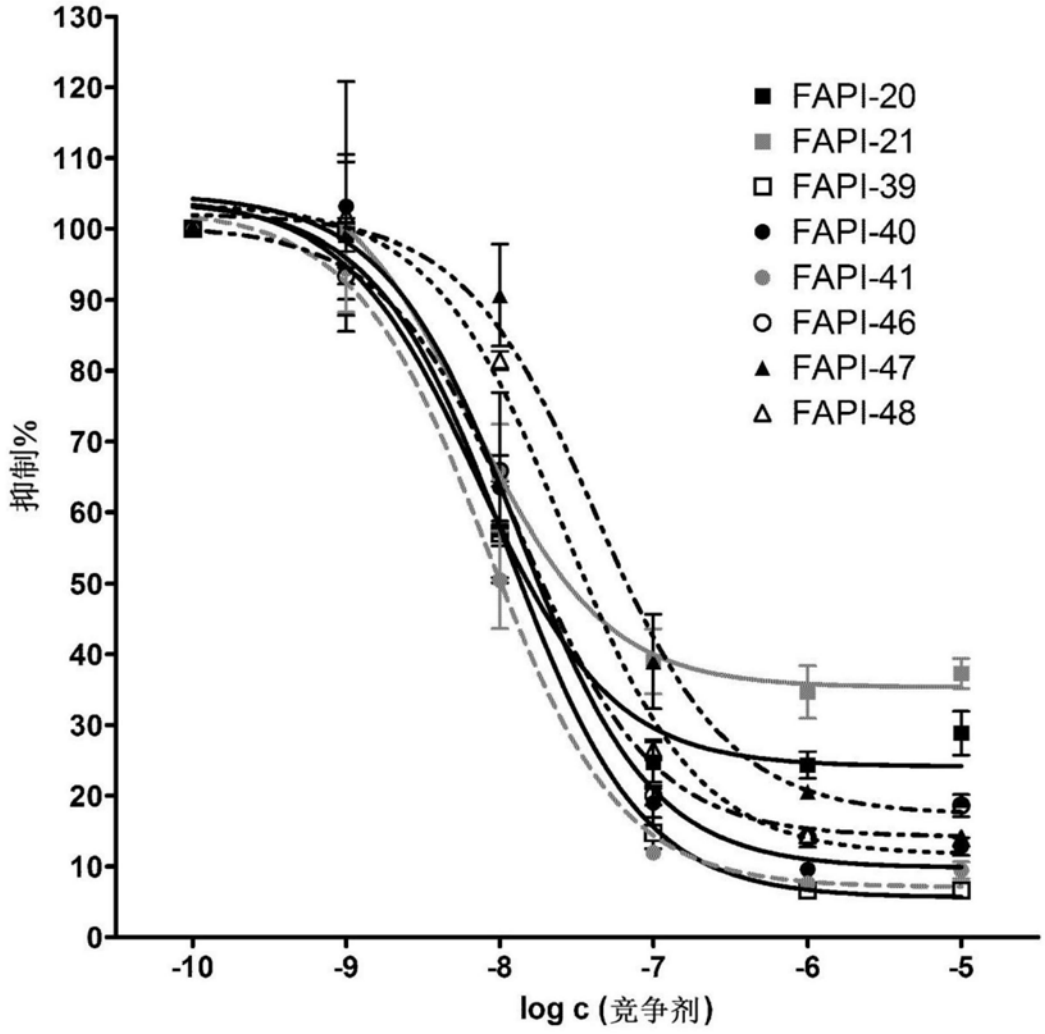

130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
抑制%
-10
-9
-8
-7
-6
-5
log c (竞争剂)
FAPI-20
FAPI-21
FAPI-39
FAPI-40
FAPI-41
FAPI-46
FAPI-47
FAPI-48

图17

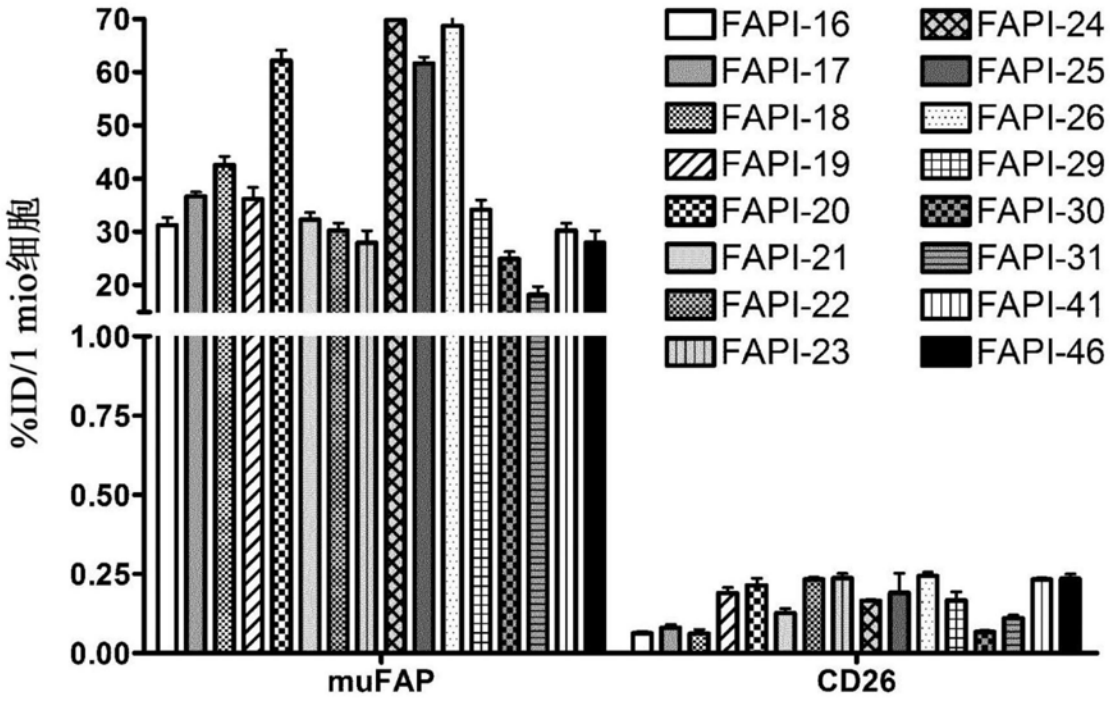
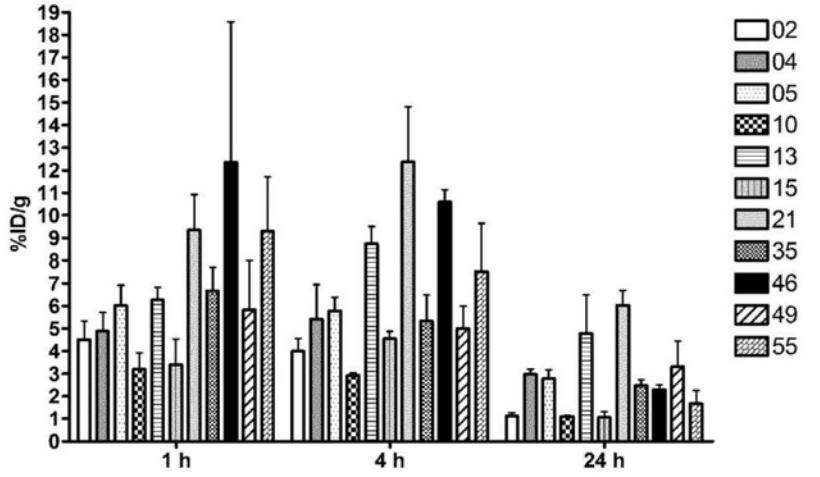
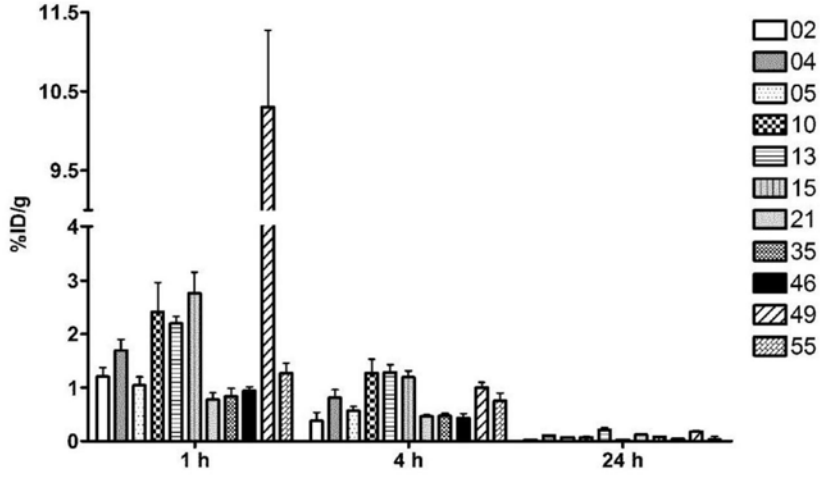

%ID/1 mio细胞
70
60
50
40
30
20
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
muFAP
CD26
FAPI-16
FAPI-17
FAPI-18
FAPI-19
FAPI-20
FAPI-21
FAPI-22
FAPI-23
FAPI-24
FAPI-25
FAPI-26
FAPI-29
FAPI-30
FAPI-31
FAPI-41
FAPI-46

图18

肿瘤


%ID/g
1 h
4 h
24 h
02
04
05
10
13
15
21
35
46
49
55

血液


%ID/g
1 h
4 h
24 h
02
04
05
10
13
15
21
35
46
49
55

肾

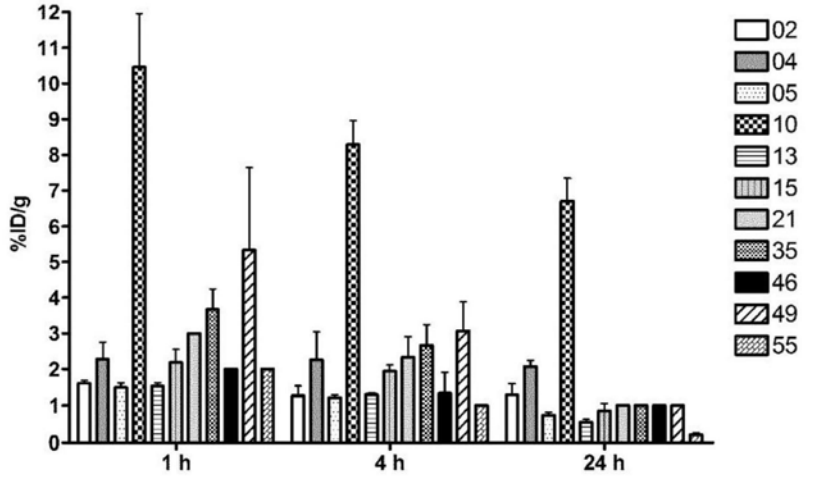

%ID/g
1 h
4 h
24 h
02
04
05
10
13
15
21
35
46
49
55

图19

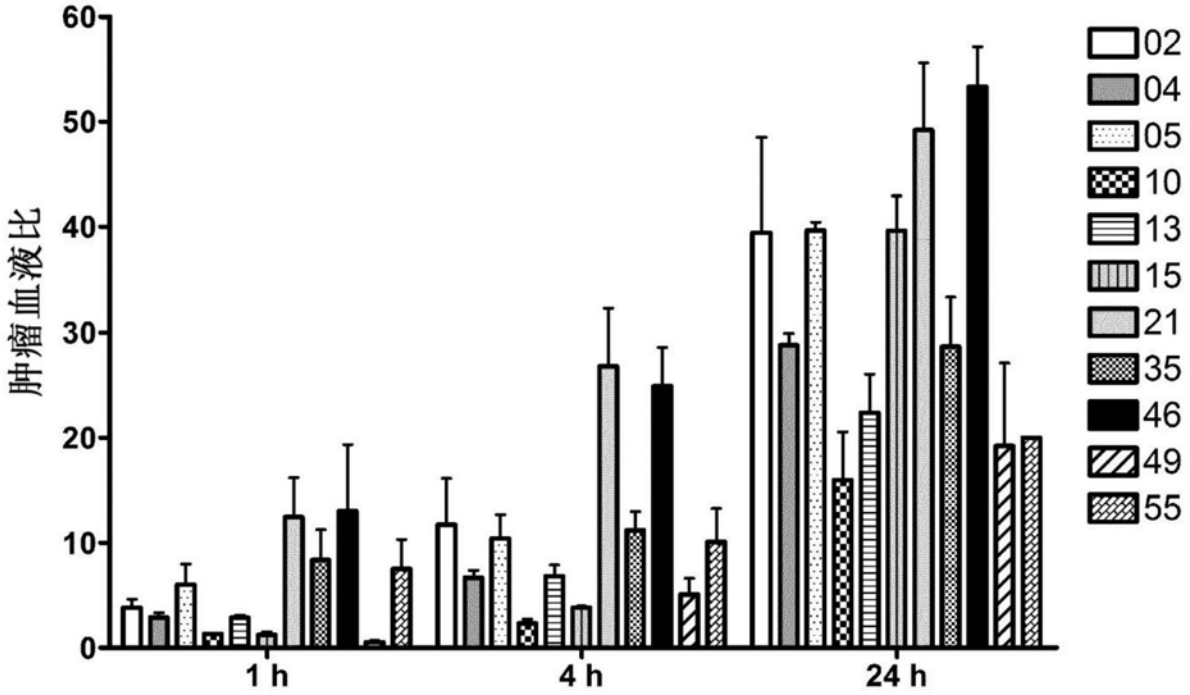

肿瘤血液比
60
50
40
30
20
10
0
1 h
4 h
24 h
02
04
05
10
13
15
21
35
46
49
55

图20

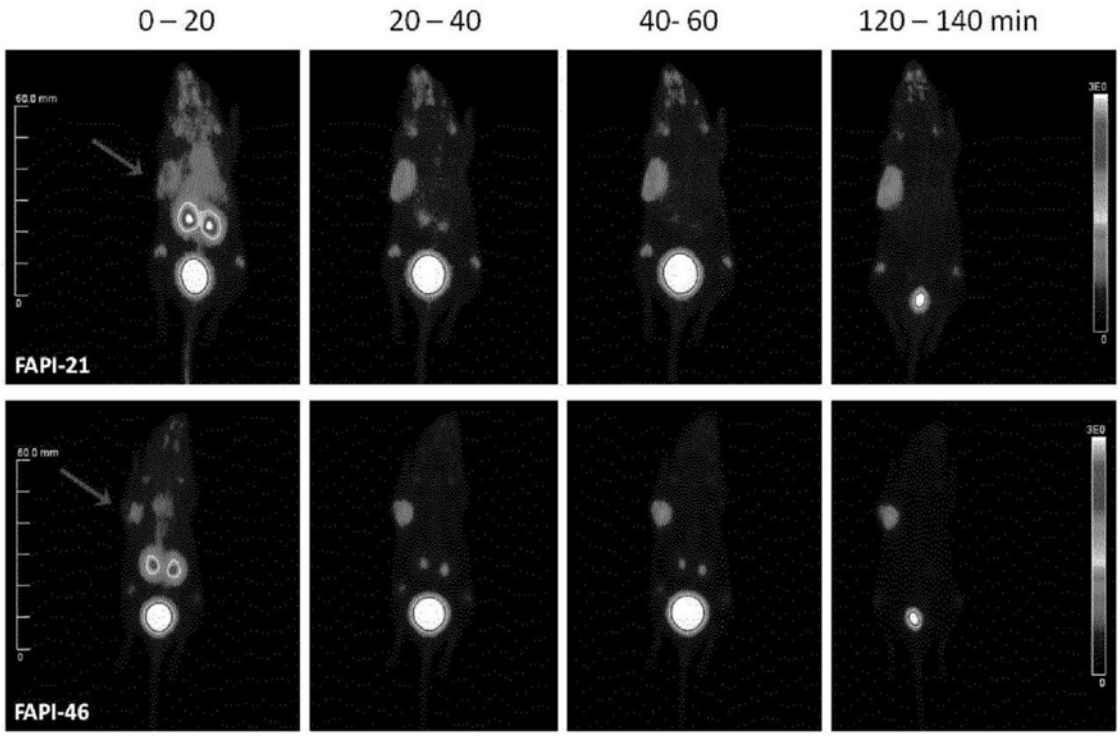

0 – 20
20 – 40
40- 60
120 – 140 min
FAPI-21
FAPI-46

图21

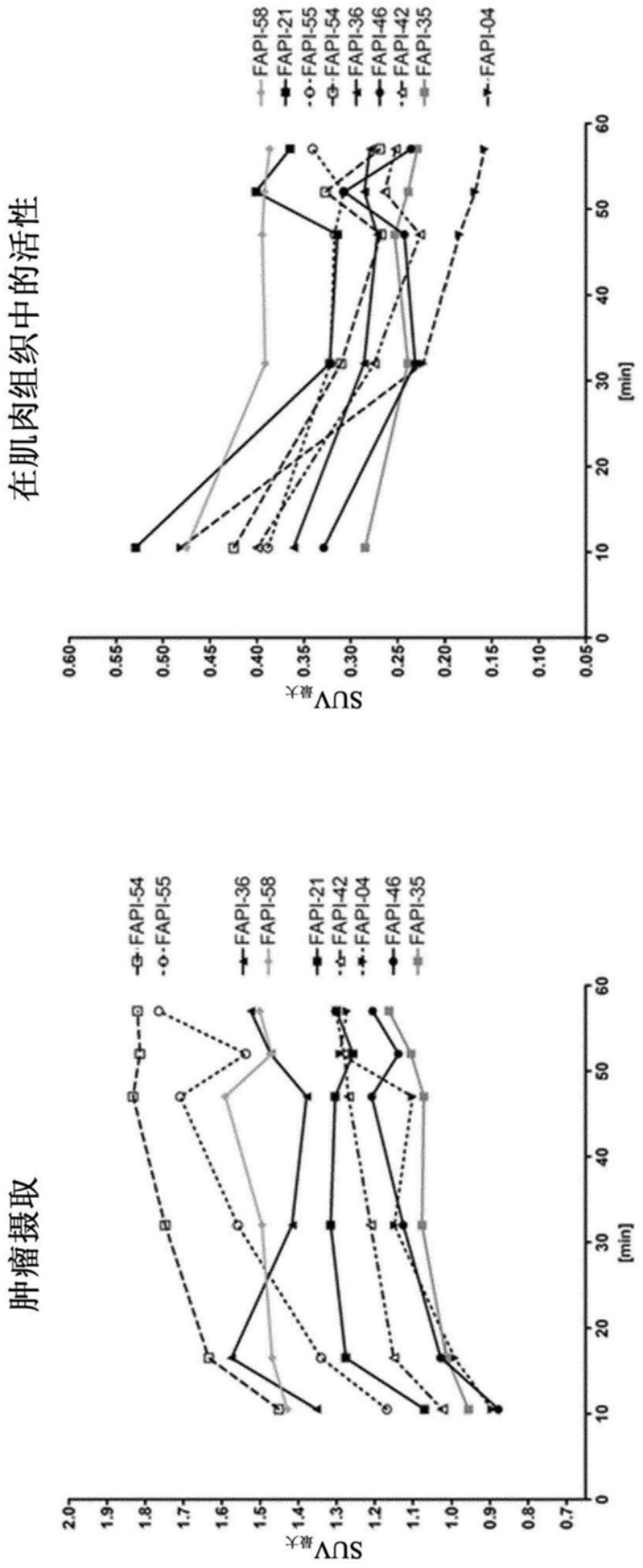
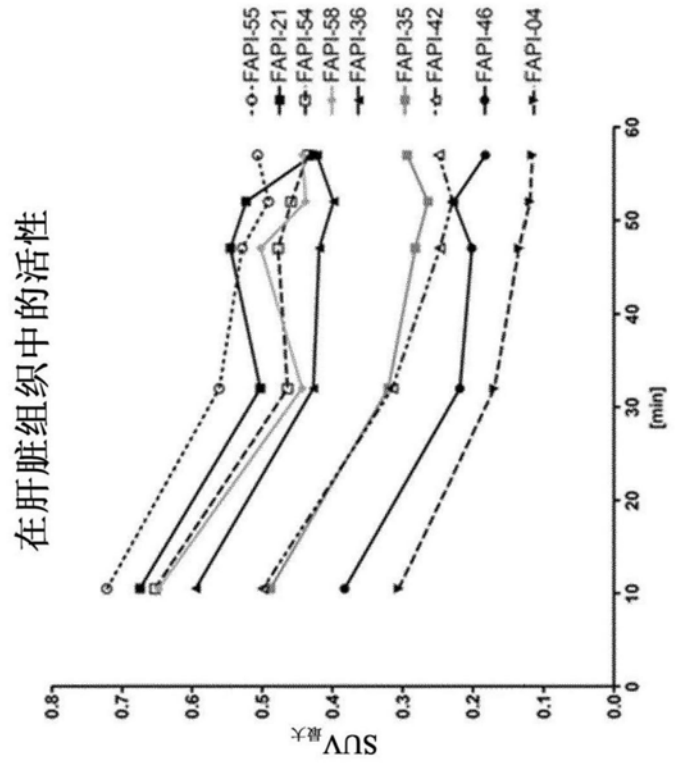

在肌肉组织中的活性
FAPI-58
FAPI-21
FAPI-55
FAPI-54
FAPI-36
FAPI-46
FAPI-42
FAPI-35
FAPI-04
SUV最大
[min]
肿瘤摄取
FAPI-54
FAPI-55
FAPI-36
FAPI-58
FAPI-21
FAPI-42
FAPI-04
FAPI-46
FAPI-35
SUV最大
[min]

图22


在肝脏组织中的活性
FAPI-55
FAPI-21
FAPI-54
FAPI-58
FAPI-36
FAPI-35
FAPI-42
FAPI-46
FAPI-04
SUV最大
[min]

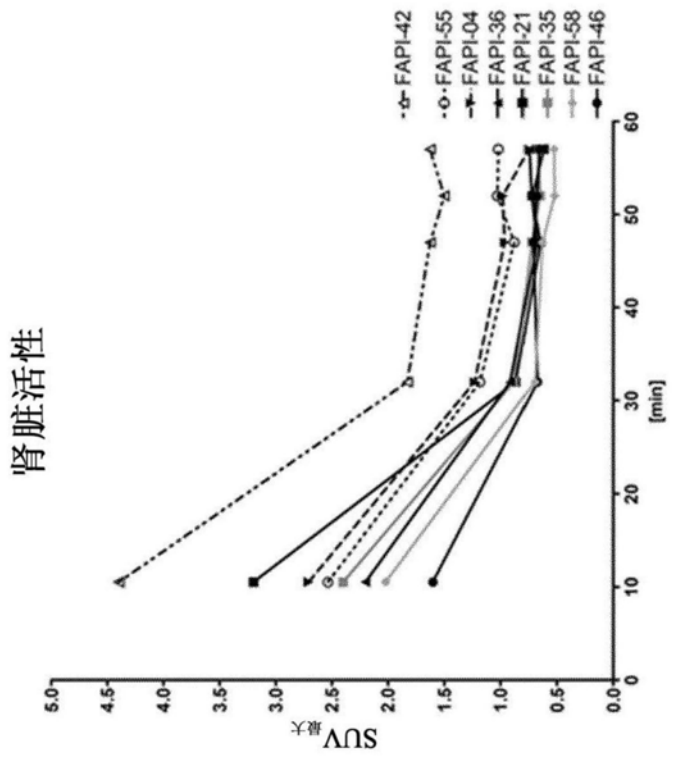

肾脏活性
FAPI-42
FAPI-55
FAPI-04
FAPI-36
FAPI-21
FAPI-35
FAPI-58
FAPI-46
SUV最大
[min]

图22续

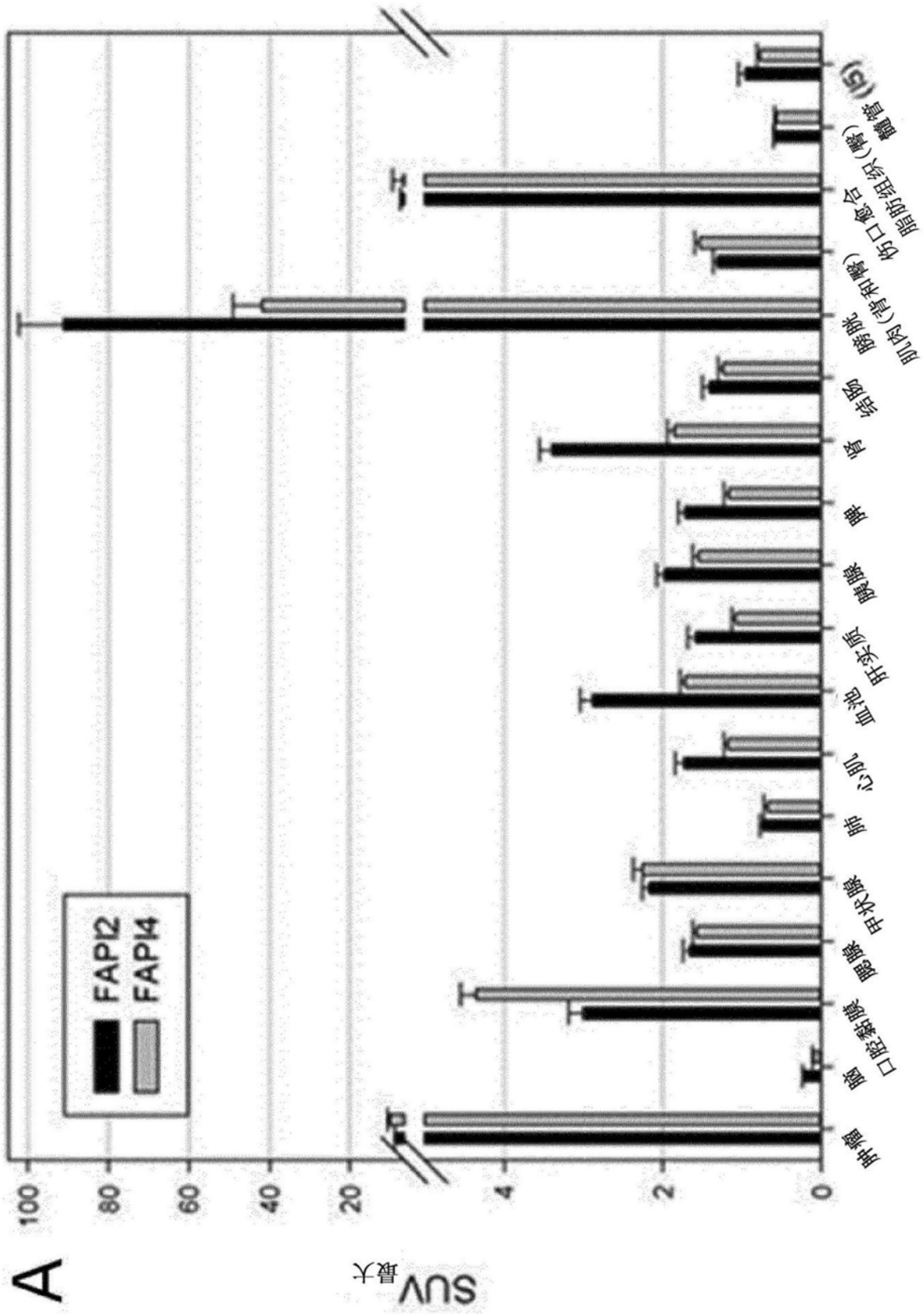

A
SUV最大
100
80
60
40
20
4
2
0
FAPI2
FAPI4
胰腺
口腔癌
颌面部
甲状腺
肺
心脏
血液
肝实质
膀胱
肾
卵巢
乳腺
肌肉(非乳腺)
结肠癌
脑膜瘤(5)

图23

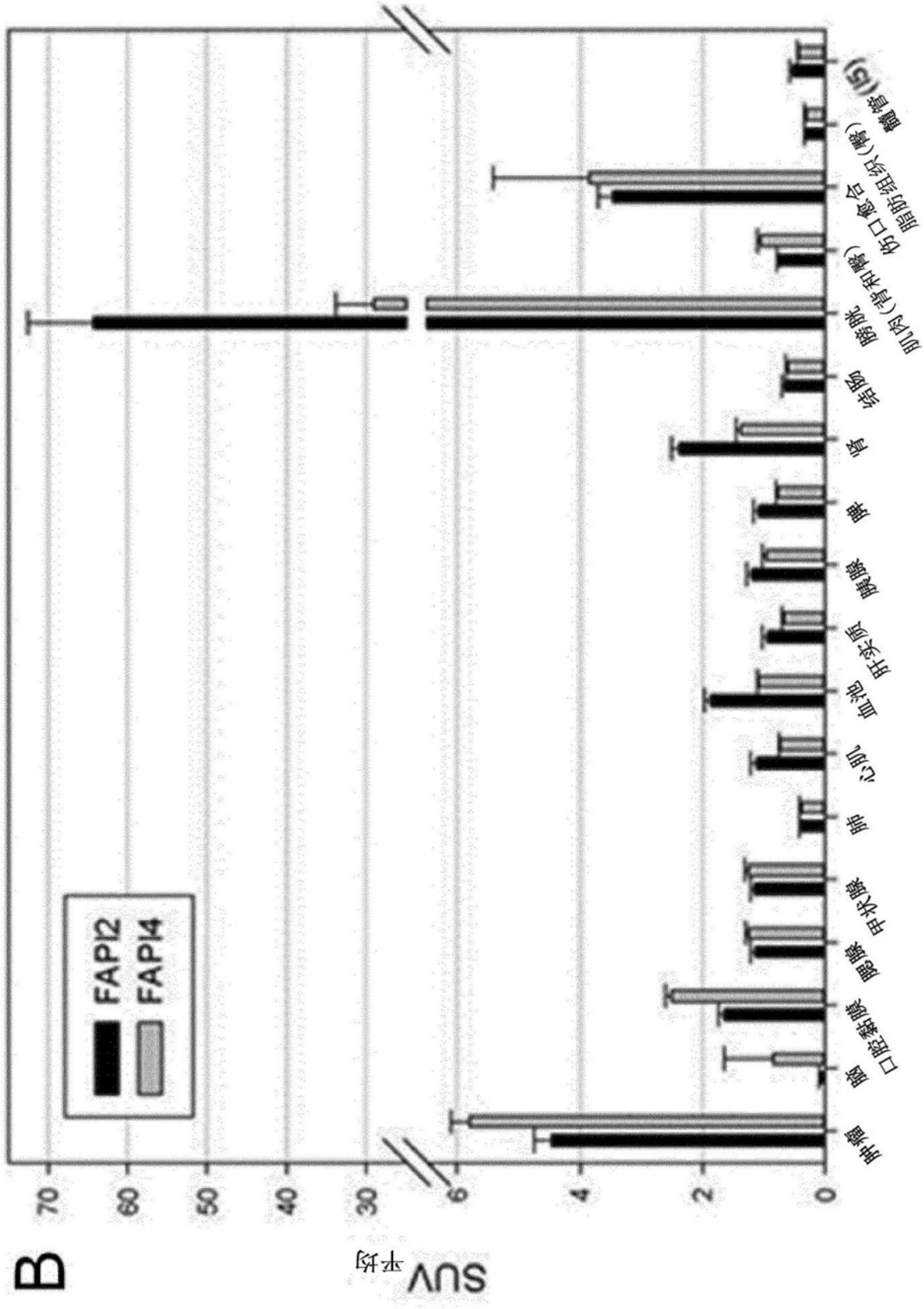

B
SUV平均
0
2
4
6
30
40
50
60
70
FAPI2
FAPI4
胃癌
肺
口腔鳞癌
膀胱
甲状腺
肾
血液
心脏
脾
甲状腺
膀胱
鳞癌
乳腺
肝脏
胰腺
肌肉(静息)
脑
骨髓(L5)

图23续

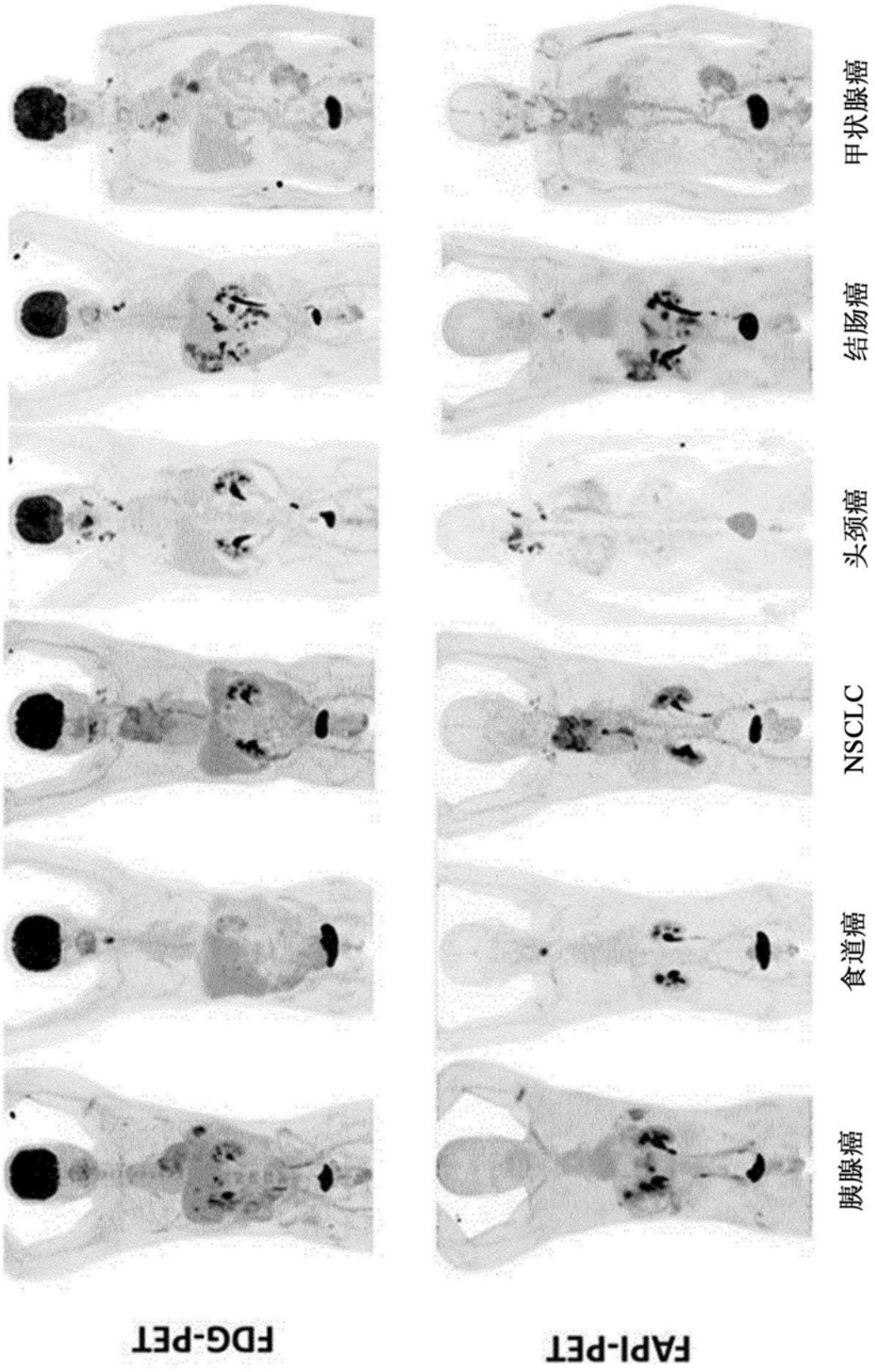


图24

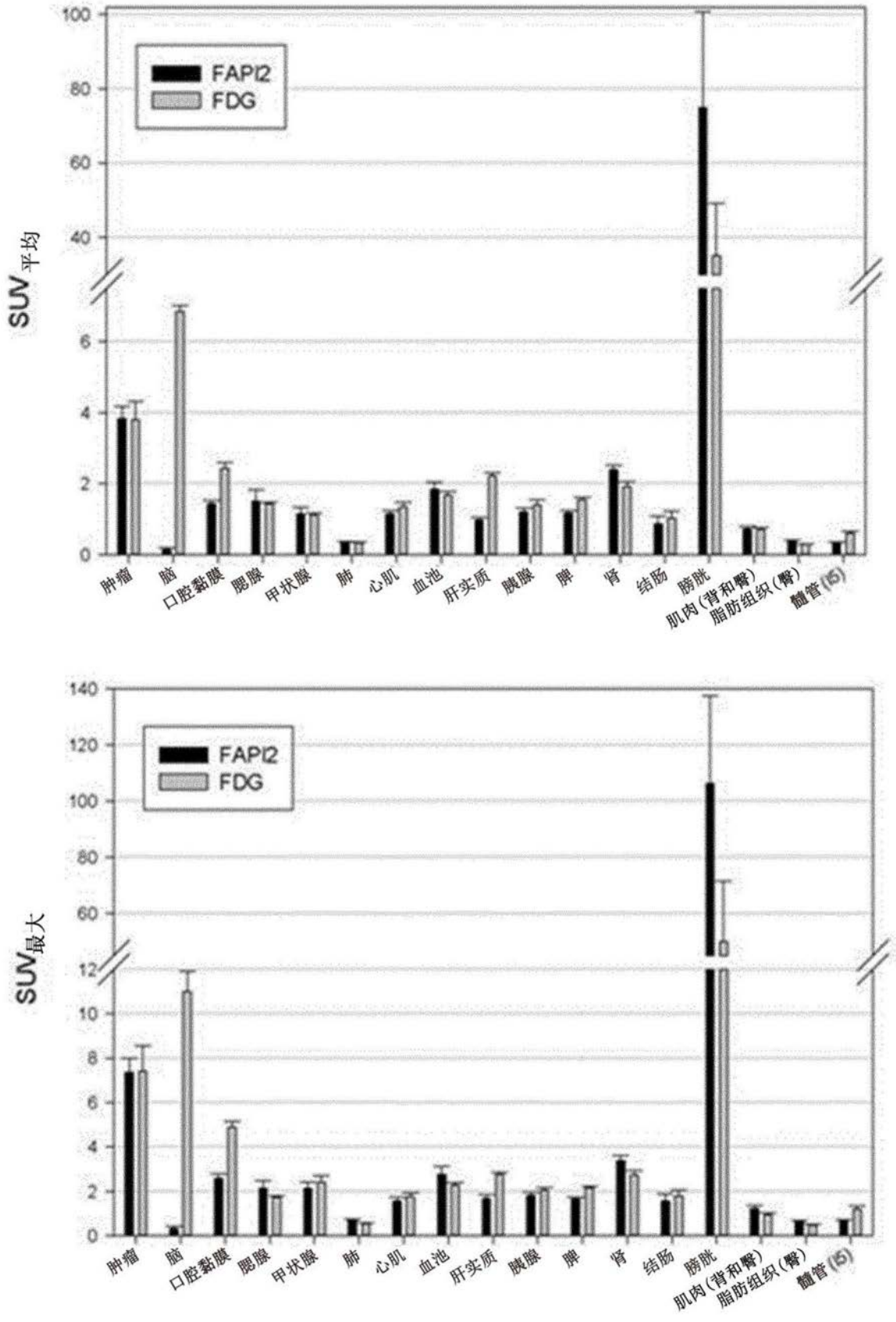

SUV平均
FAPI2
FDG
100
80
60
40
6
4
2
0
肿瘤
脑
口腔黏膜
腮腺
甲状腺
肺
心肌
血池
肝实质
胰腺
脾
肾
结肠
膀胱
肌肉(背和臀)
脂肪组织(臀)
髓管(15)
SUV最大
FAPI2
FDG
140
120
100
80
60
12
10
8
6
4
2
0
肿瘤
脑
口腔黏膜
腮腺
甲状腺
肺
心肌
血池
肝实质
胰腺
脾
肾
结肠
膀胱
肌肉(背和臀)
脂肪组织(臀)
髓管(15)

图24续

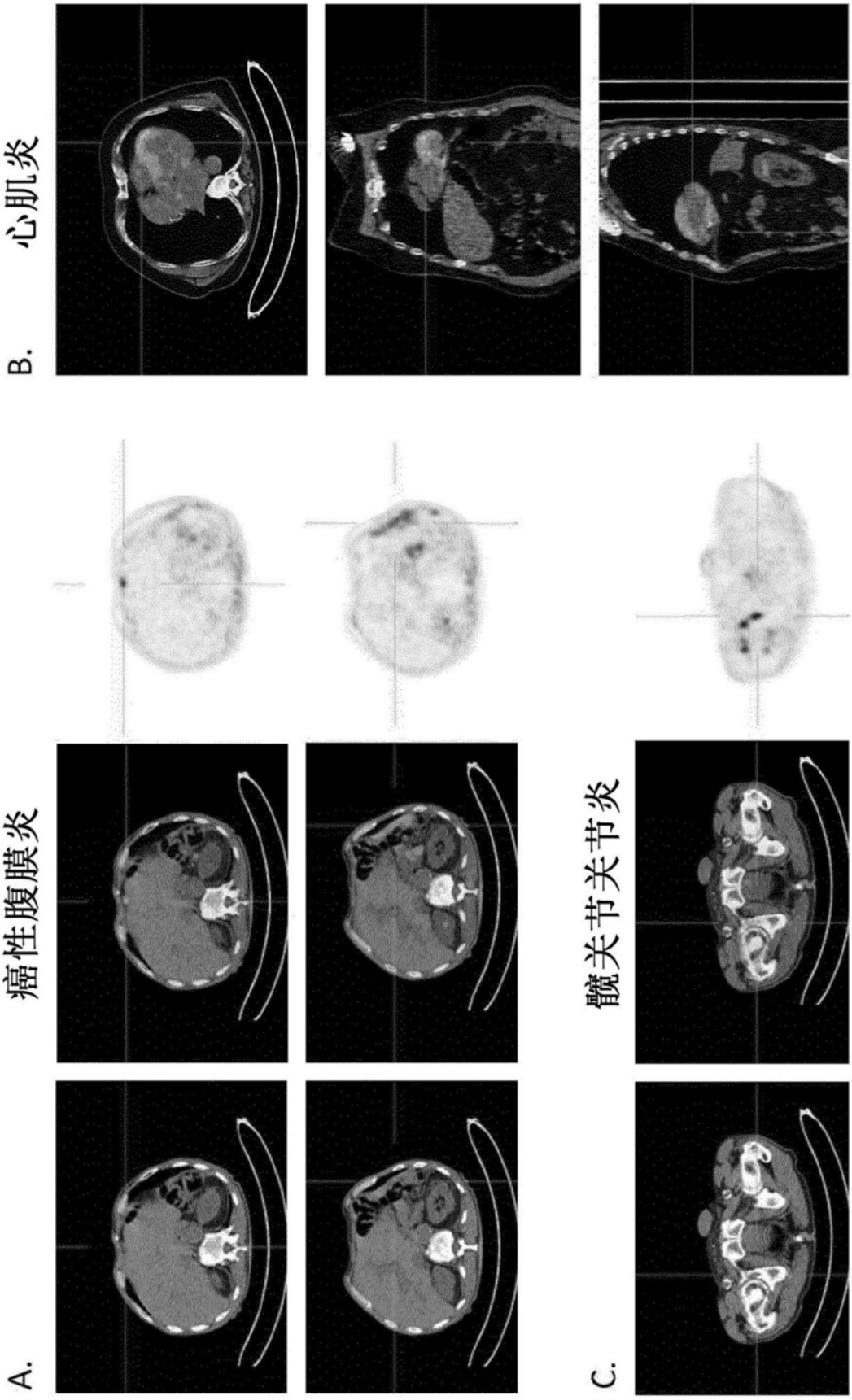


图25

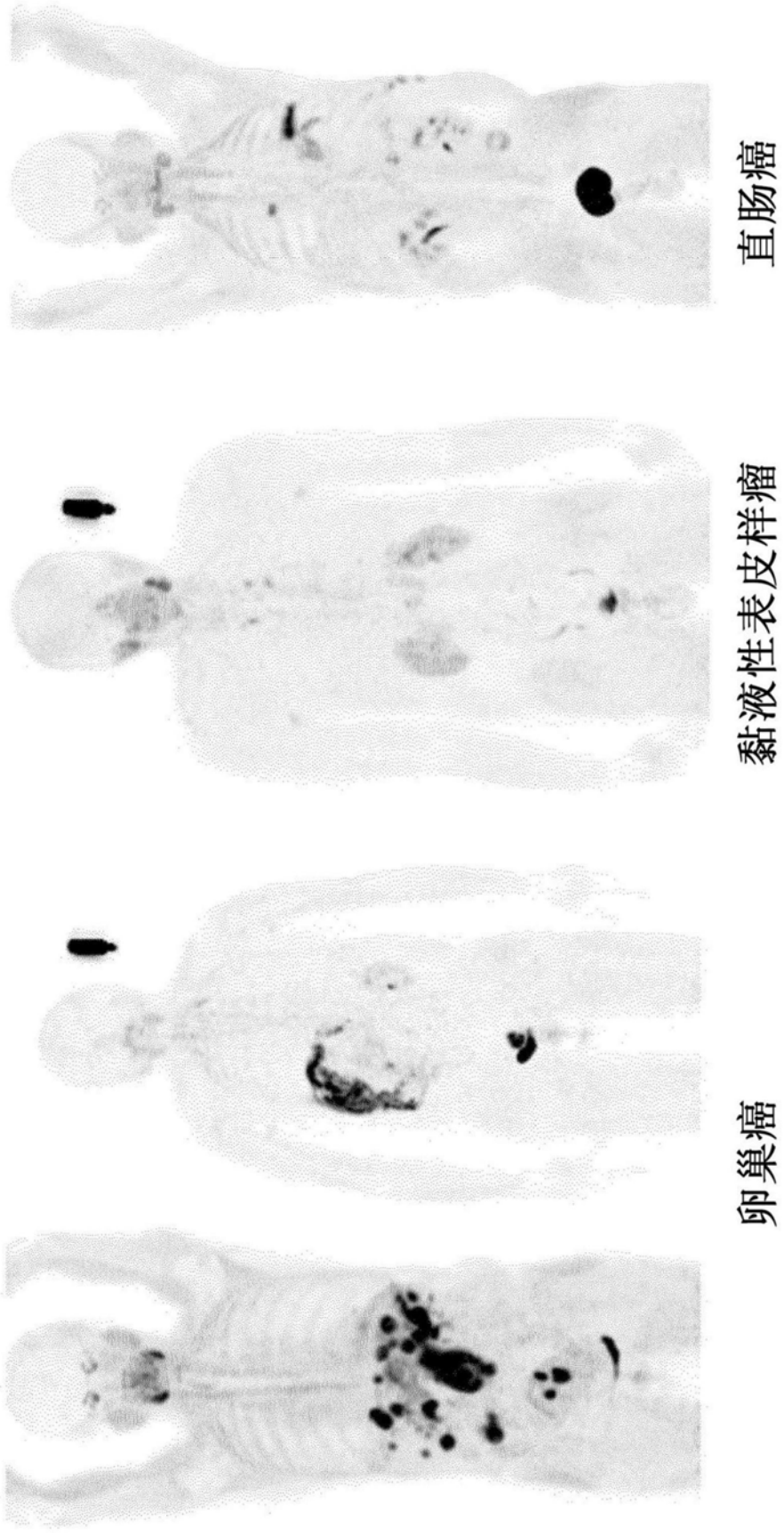


图26

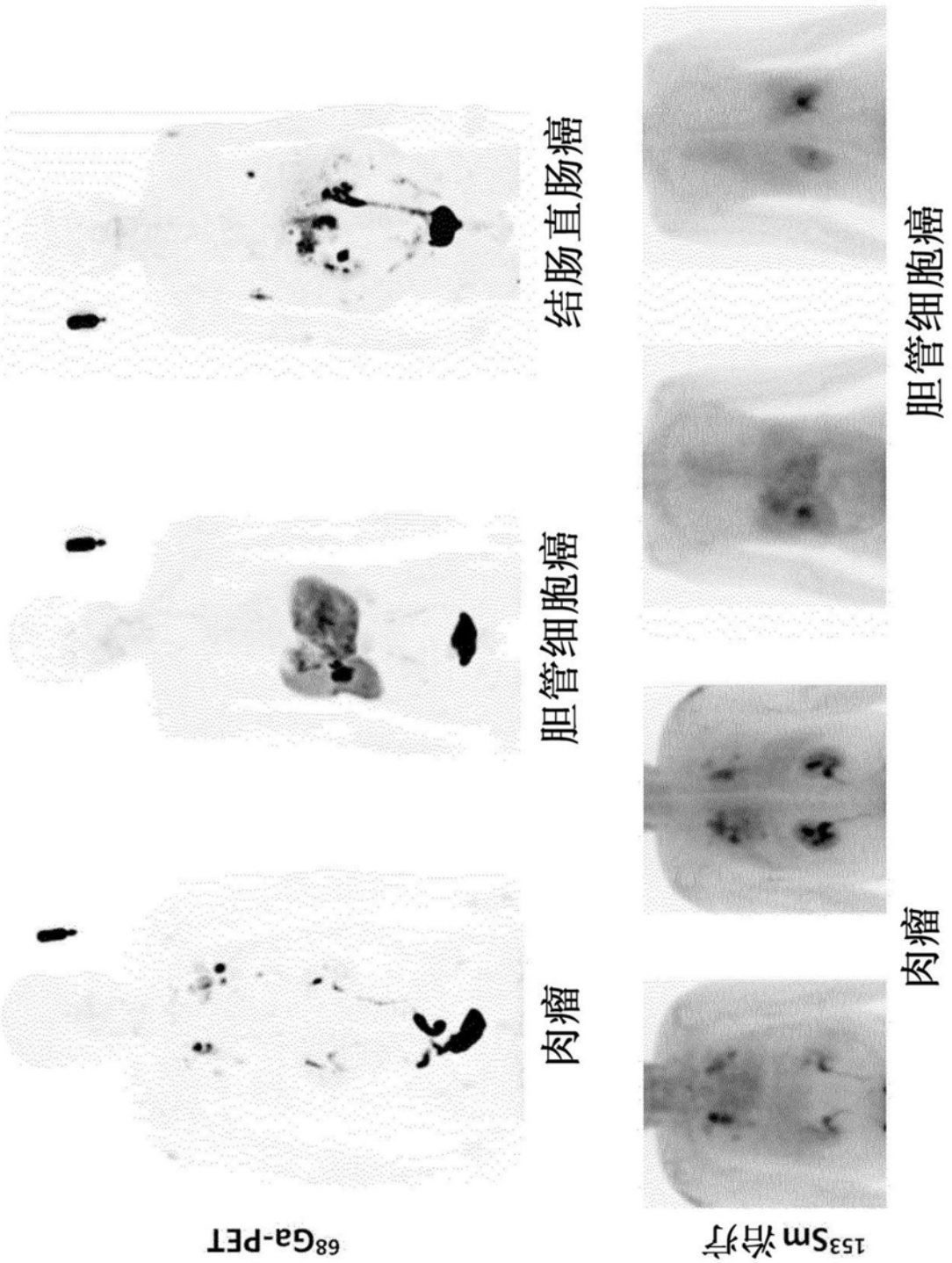


图27

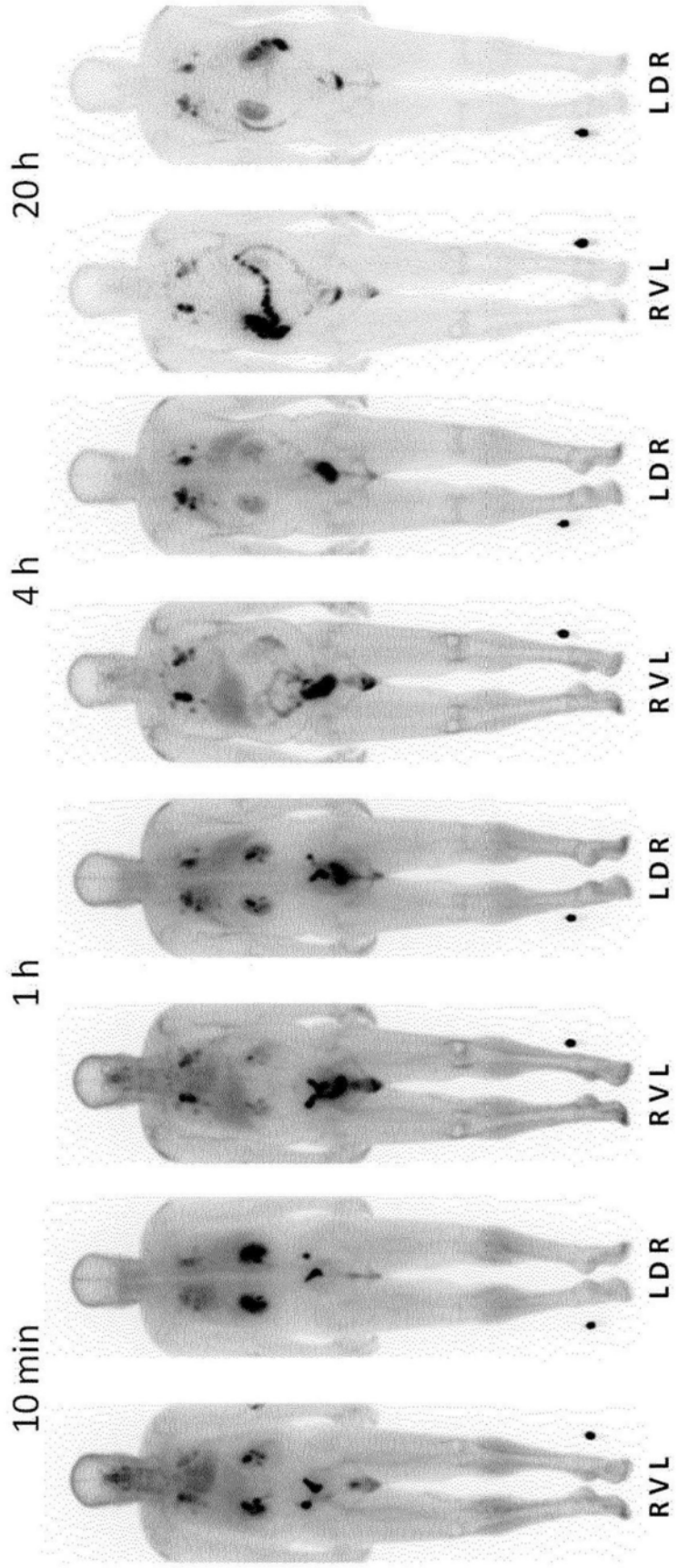


图28

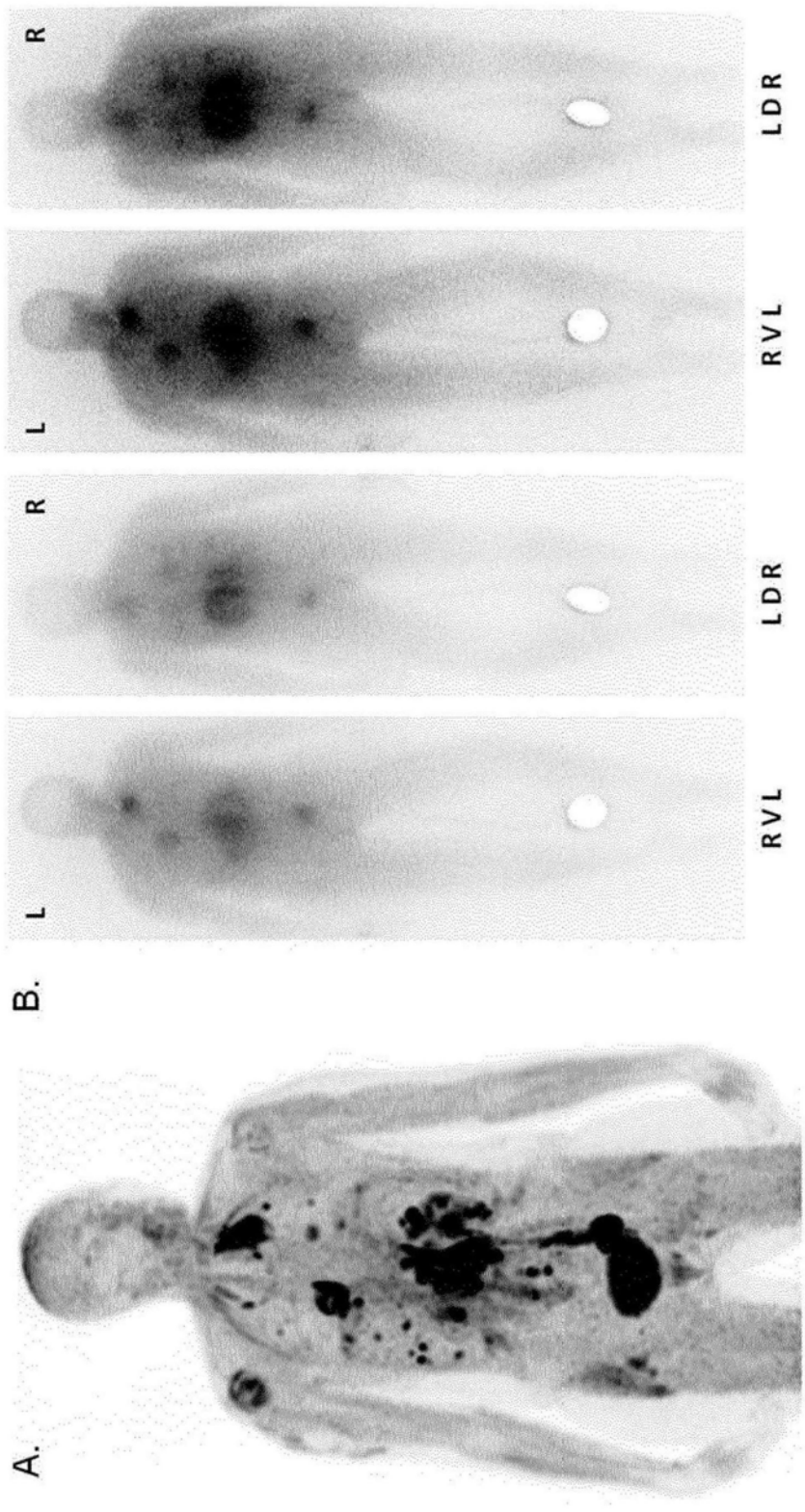


图29

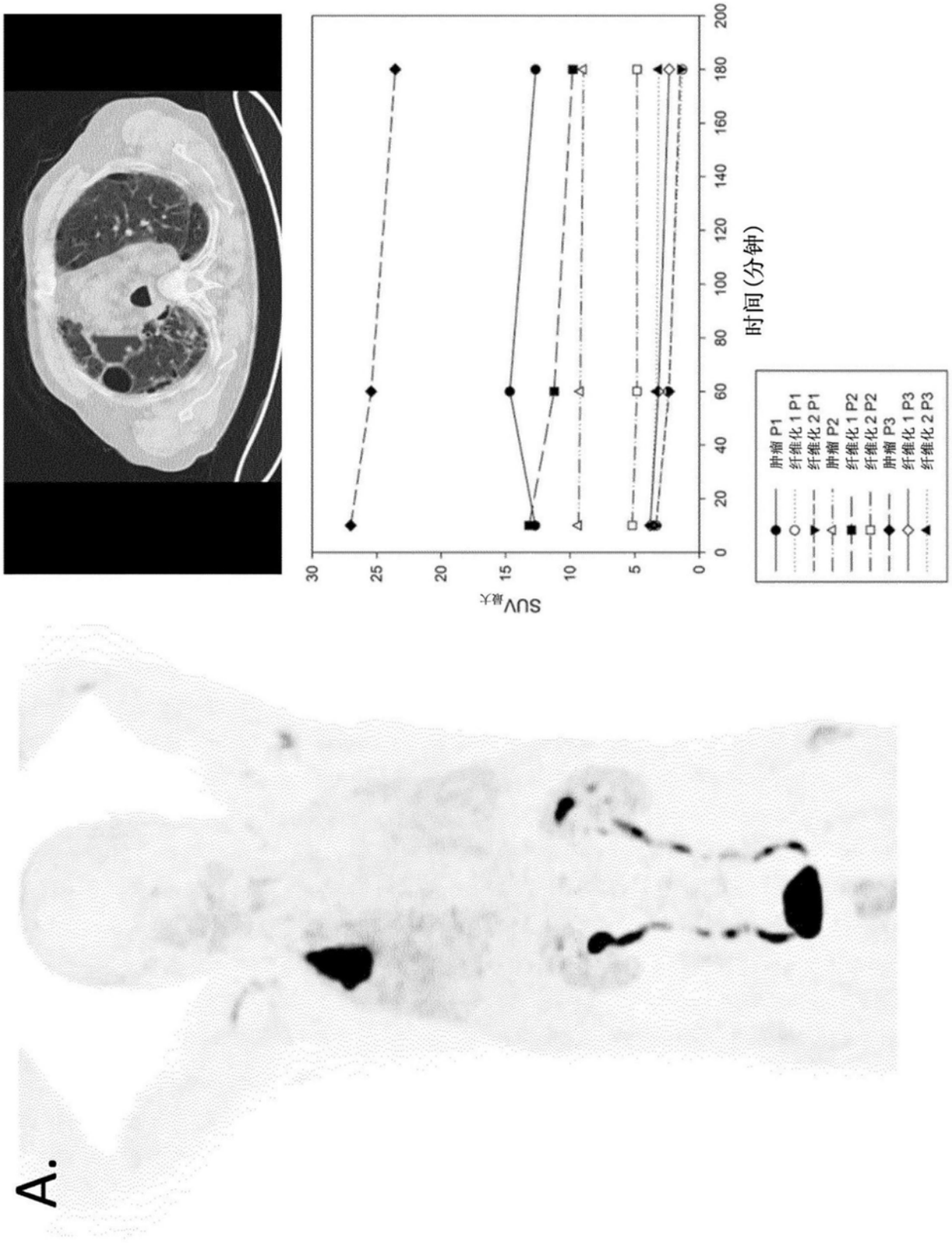

A.
SUV最大
时间(分钟)
肿瘤 P1
纤维化 1 P1
纤维化 2 P1
肿瘤 P2
纤维化 1 P2
纤维化 2 P2
肿瘤 P3
纤维化 1 P3
纤维化 2 P3

图30

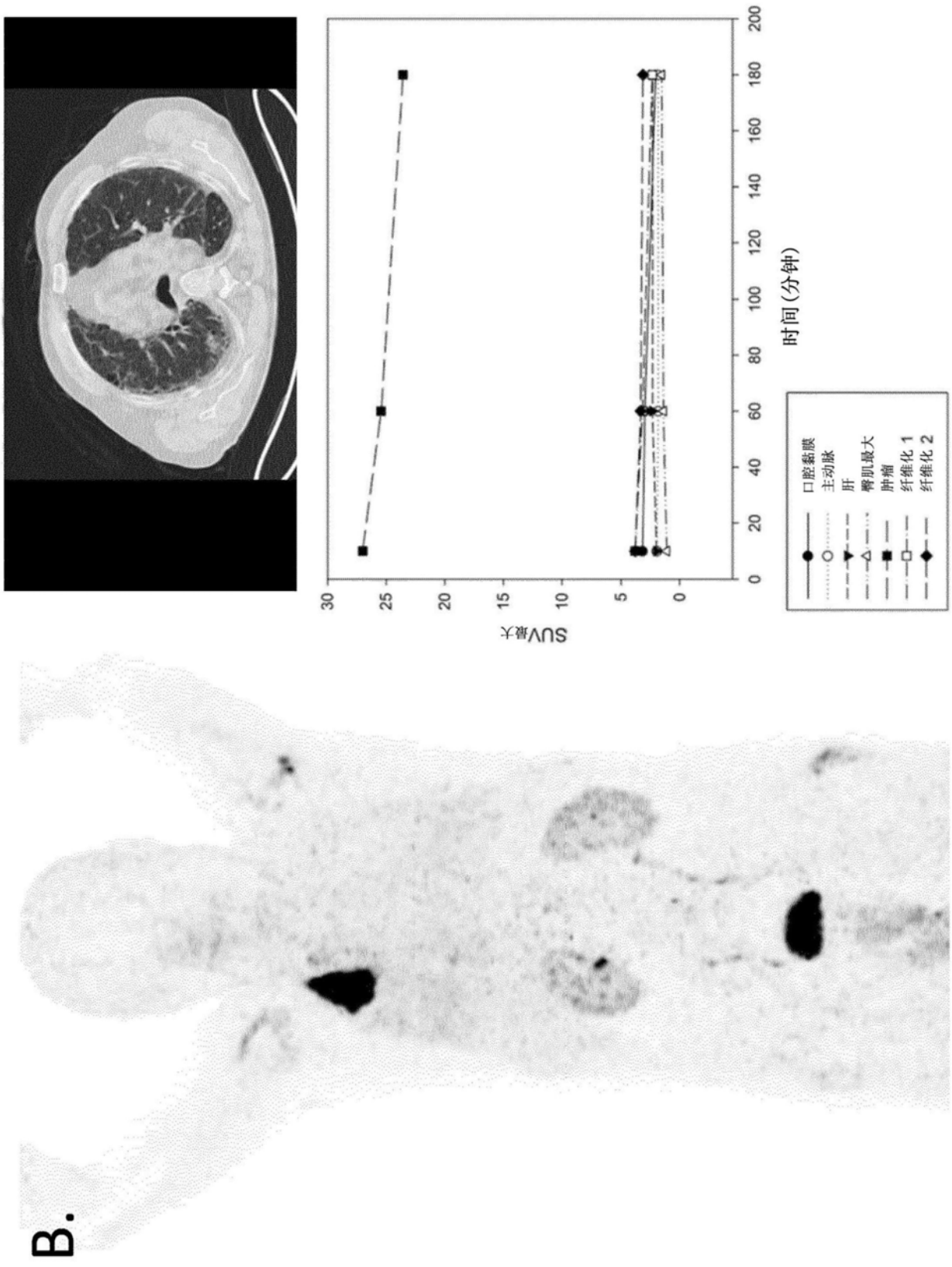


图30续

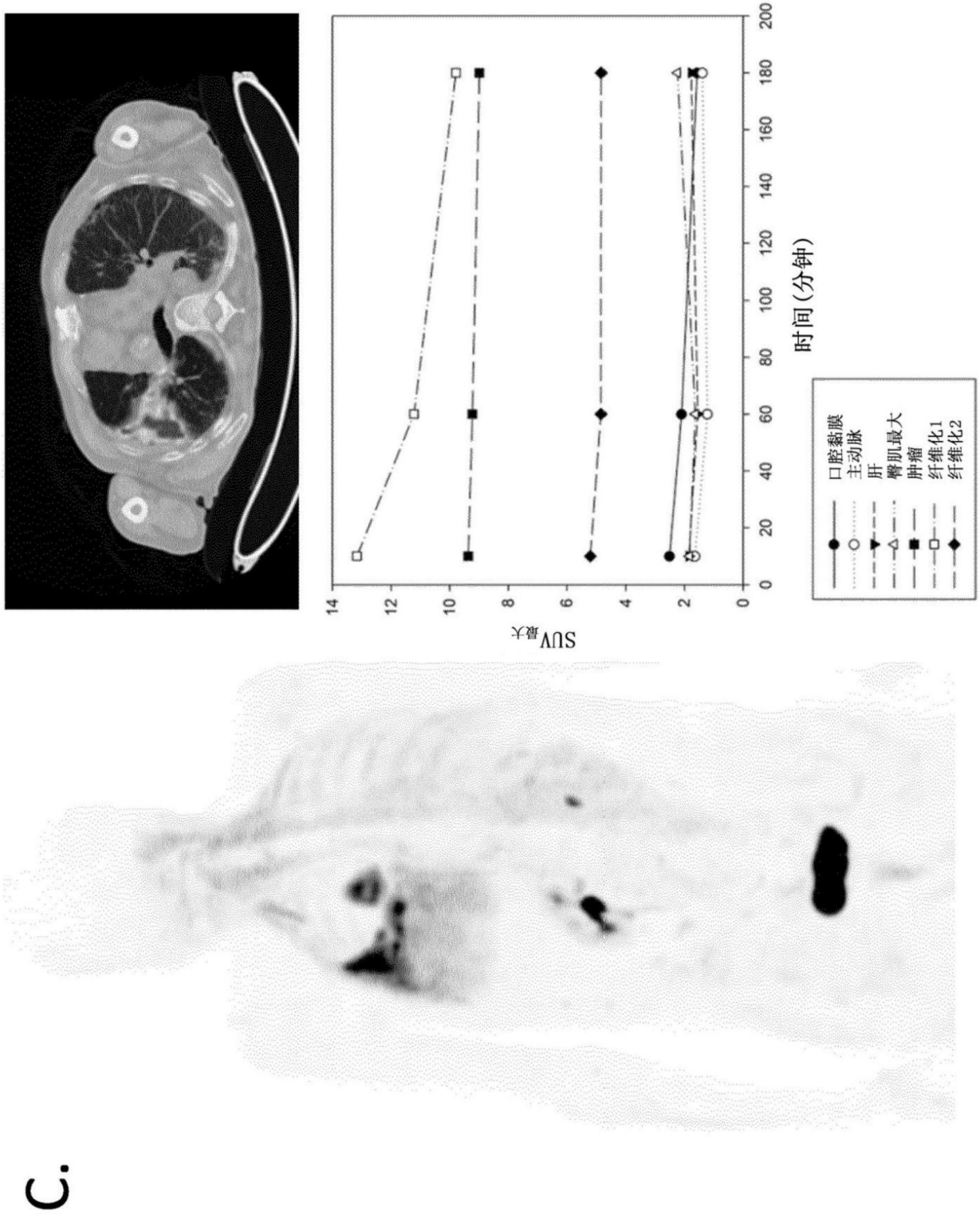


图30续

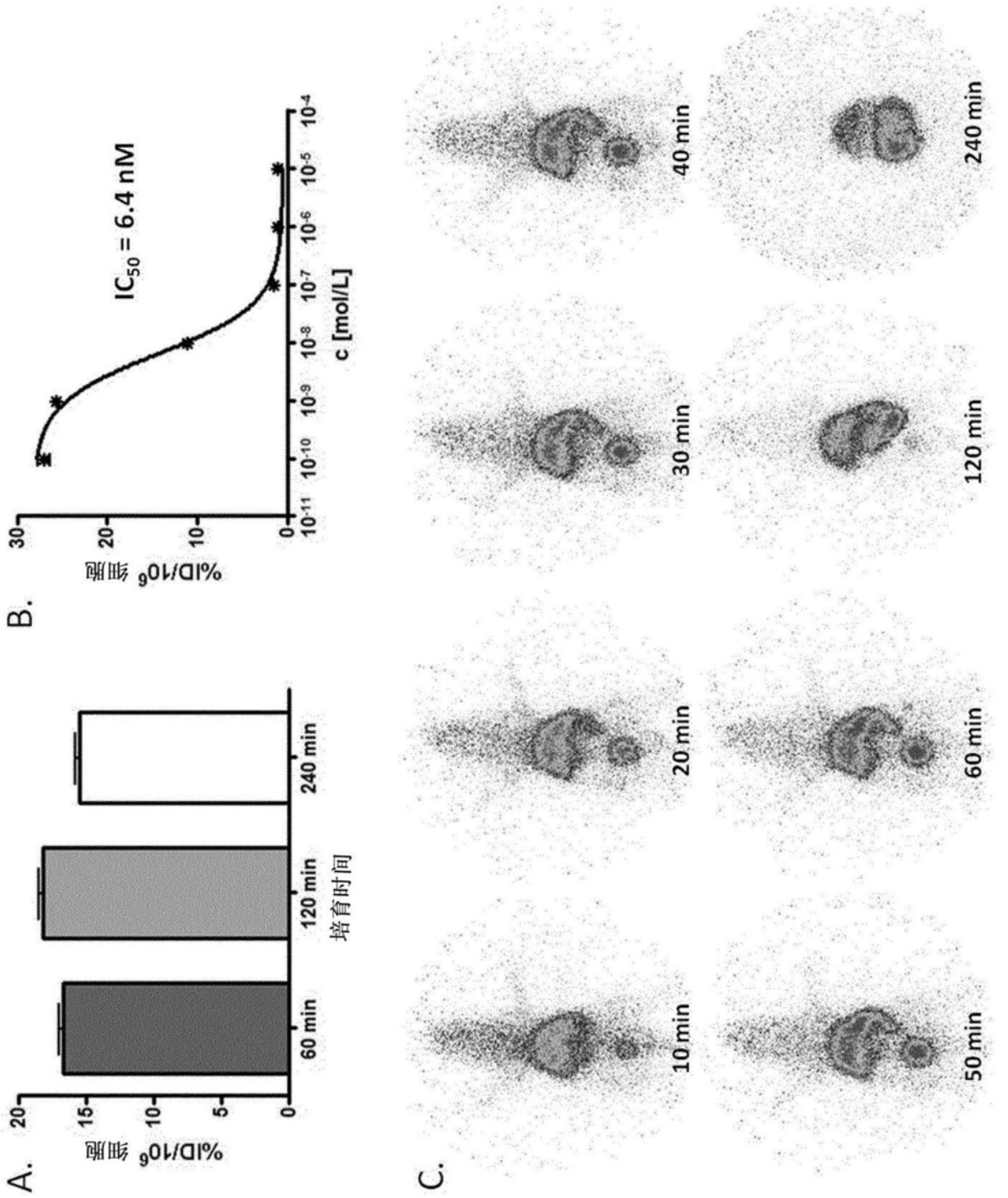

A.
%ID/10^6 细胞
20
15
10
5
0
60 min
120 min
240 min
培育时间
B.
%ID/10^6 细胞
30
20
10
0
IC50 = 6.4 nM
10^-11
10^-10
10^-9
10^-8
10^-7
10^-6
10^-5
10^-4
c [mol/L]
C.
10 min
20 min
30 min
40 min
50 min
60 min
120 min
240 min

图31

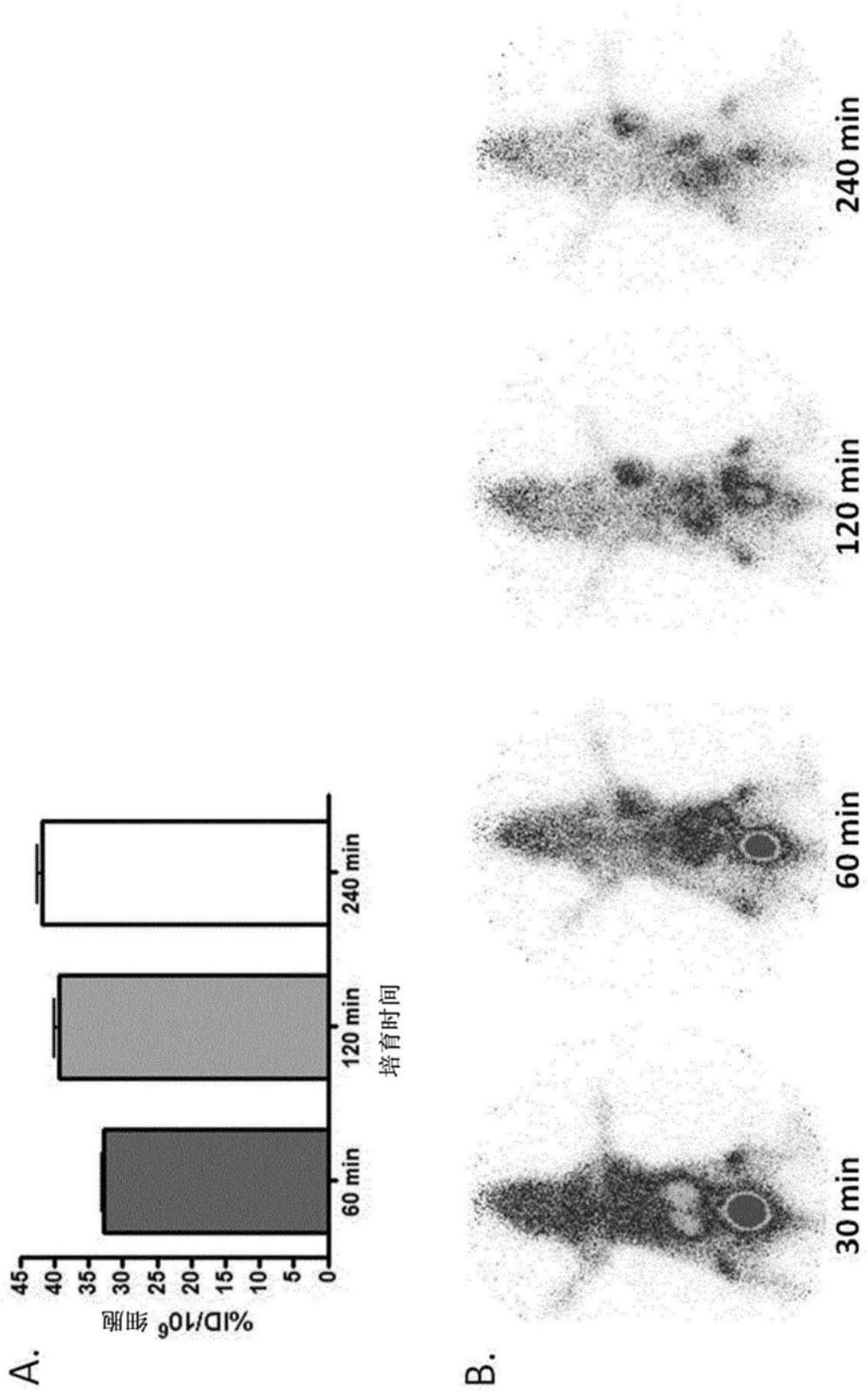

A.
%ID/10^6 细胞
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
60 min
120 min
240 min
培育时间
B.
30 min
60 min
120 min
240 min

图32

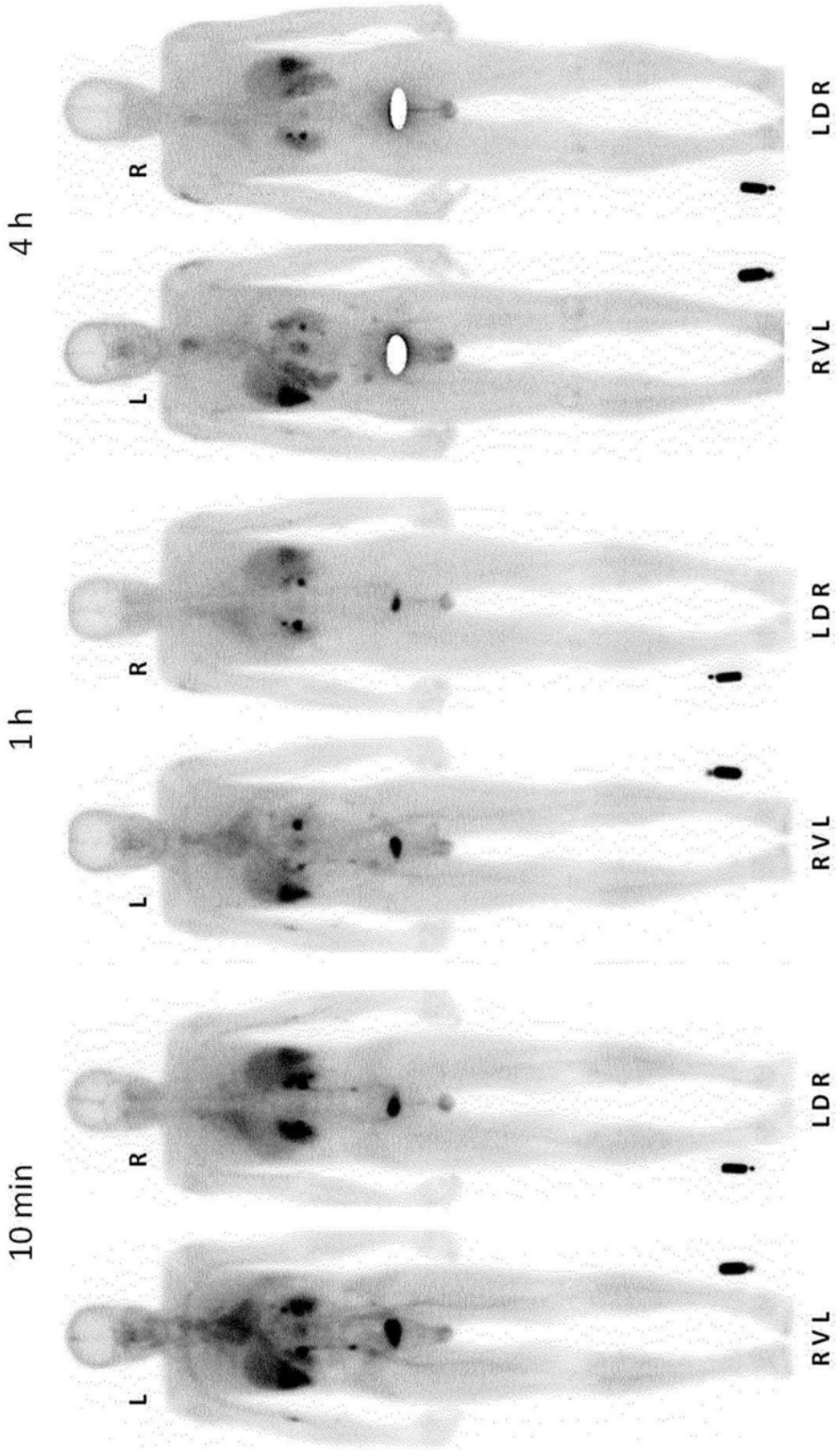


图33

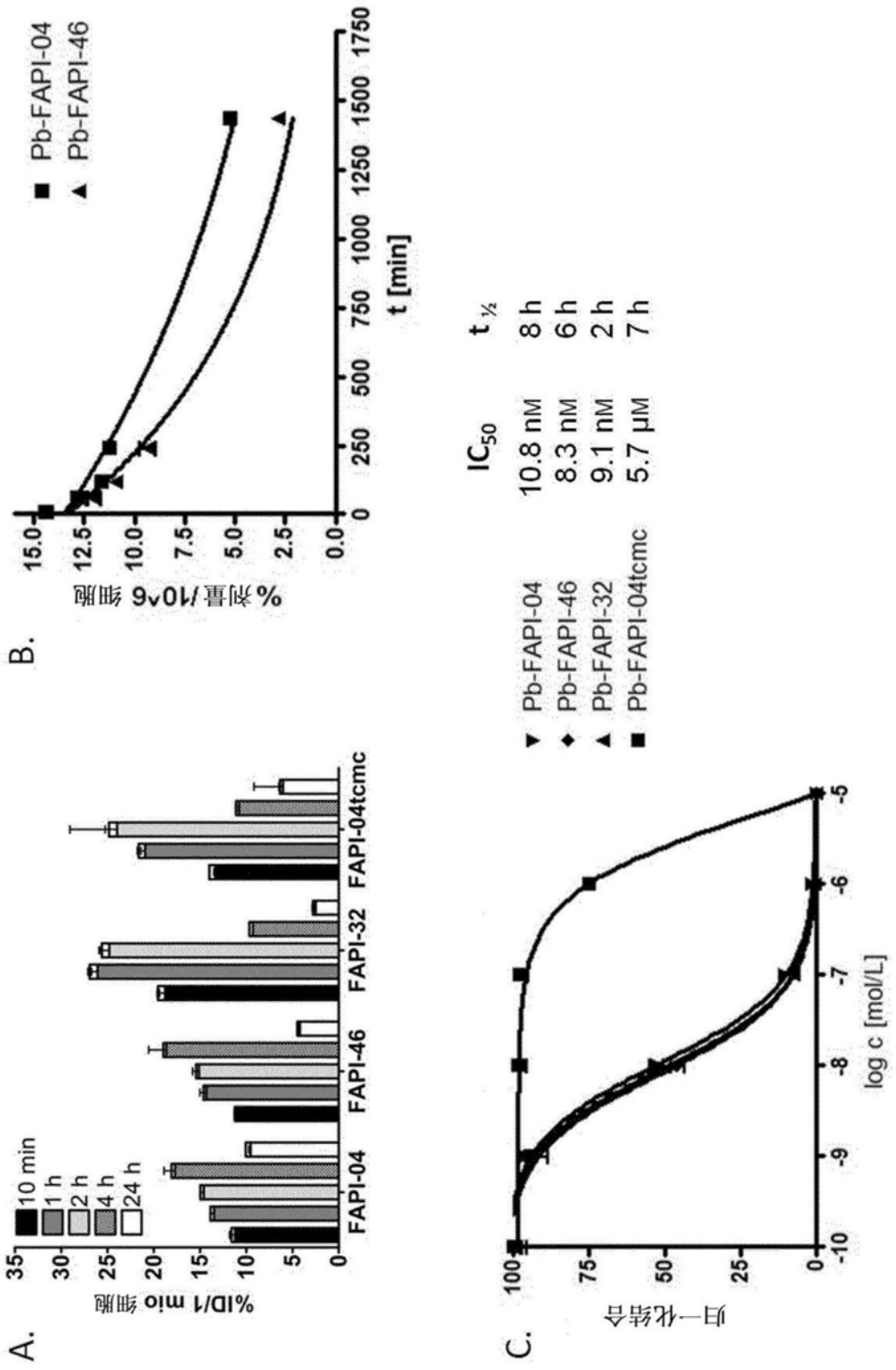

A.
%ID/1 mio 细胞
10 min
1 h
2 h
4 h
24 h
FAPI-04
FAPI-46
FAPI-32
FAPI-04tcmc
B.
% 剂量 /10^6 细胞
t [min]
Pb-FAPI-04
Pb-FAPI-46
C.
归一化结合
log c [mol/L]
IC50
t ½
Pb-FAPI-04 10.8 nM 8 h
Pb-FAPI-46 8.3 nM 6 h
Pb-FAPI-32 9.1 nM 2 h
Pb-FAPI-04tcmc 5.7 µM 7 h

图34

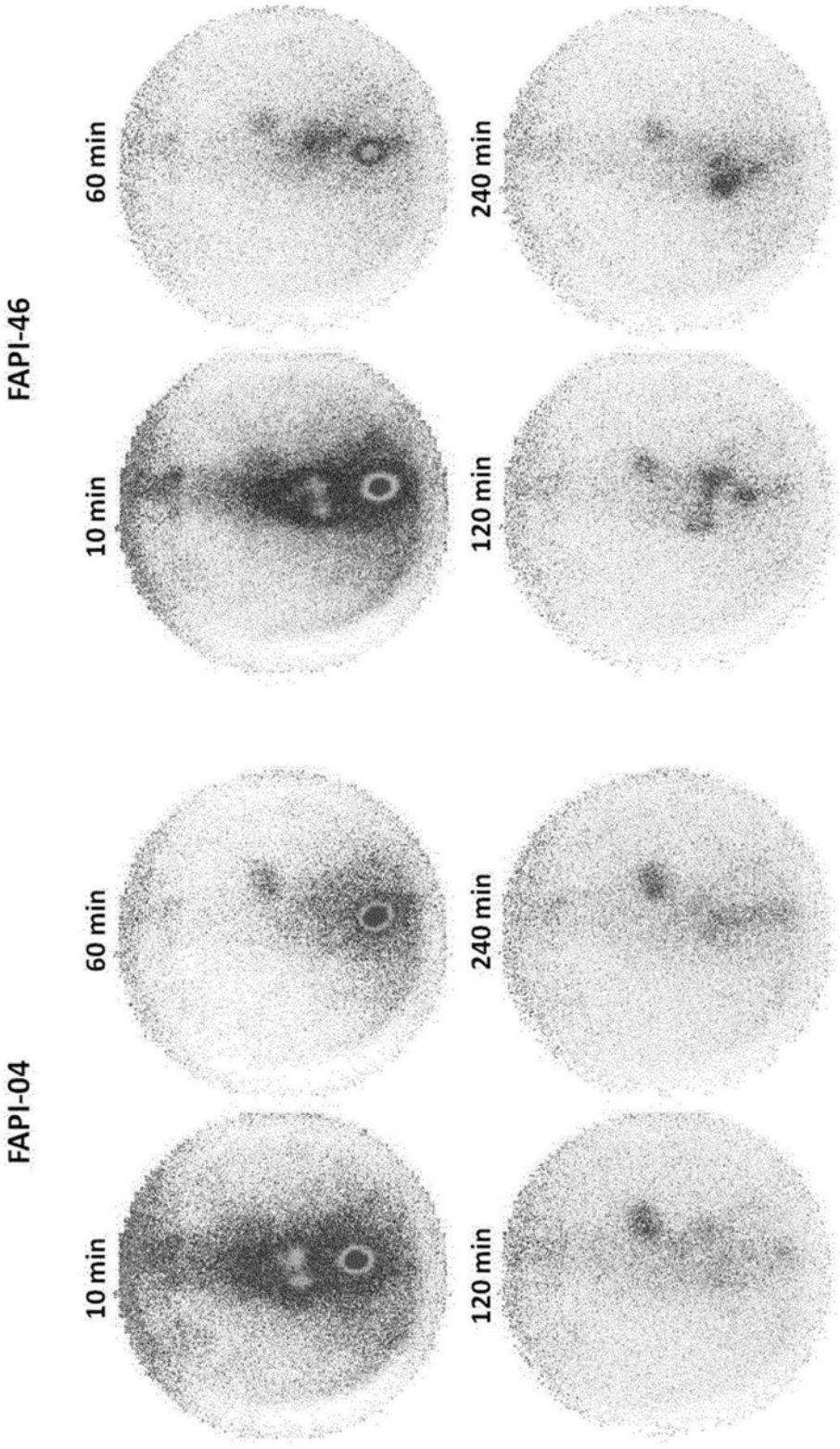

FAPI-46
60 min
240 min
10 min
120 min
FAPI-04
60 min
240 min
10 min
120 min

图35

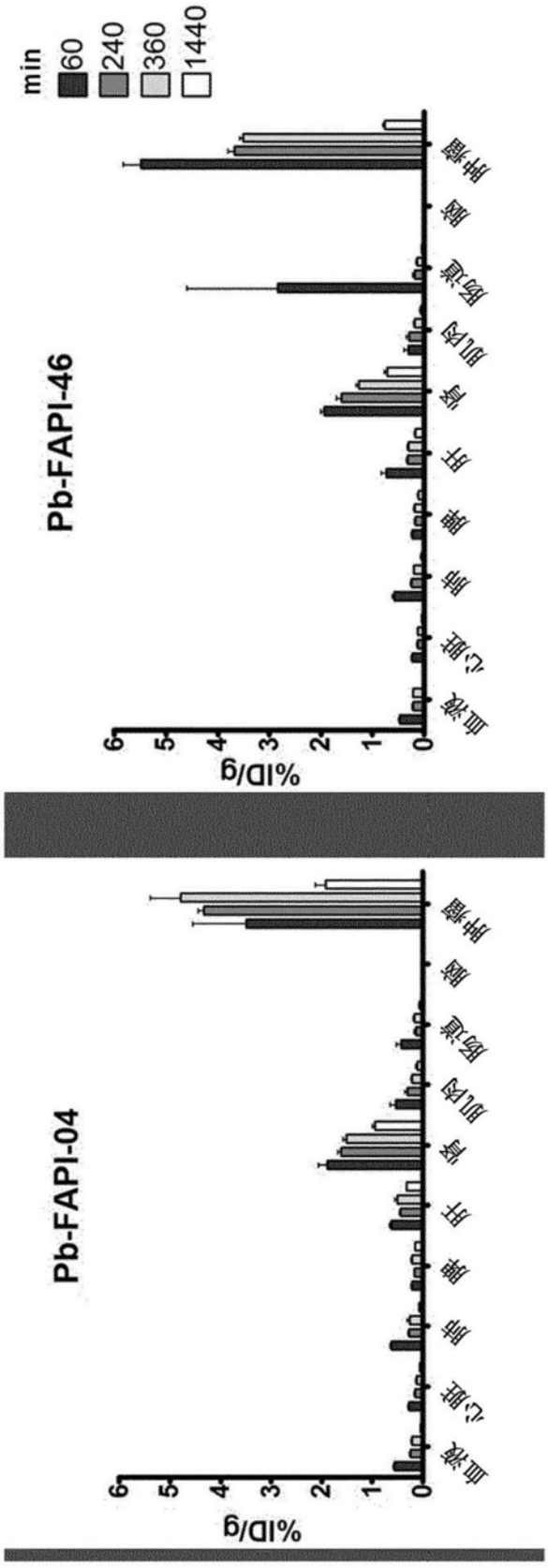

min
60
240
360
1440
Pb-FAPI-46
%ID/g
0
1
2
3
4
5
6
血液
心脏
肺
脾
肝
肾
肌肉
肠道
脑
肿瘤
Pb-FAPI-04
%ID/g
0
1
2
3
4
5
6
血液
心脏
肺
脾
肝
肾
肌肉
肠道
脑
肿瘤

图36

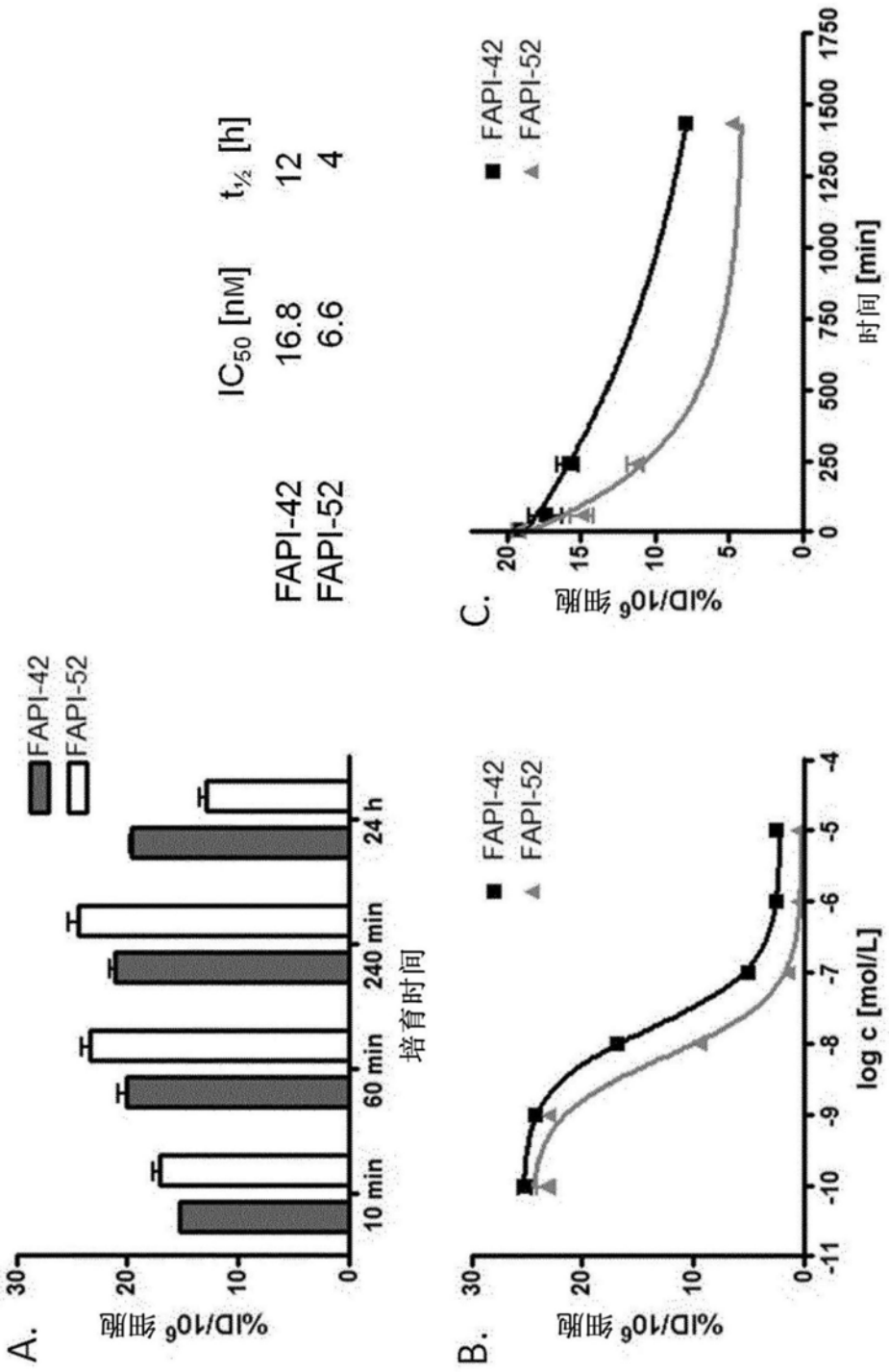

A.
%ID/10⁶ 细胞
培育时间
10 min
60 min
240 min
24 h
FAPI-42
FAPI-52
B.
%ID/10⁶ 细胞
log c [mol/L]
C.
%ID/10⁶ 细胞
时间 [min]
IC50 [nM] t½ [h]
FAPI-42 16.8 12
FAPI-52 6.6 4

图37

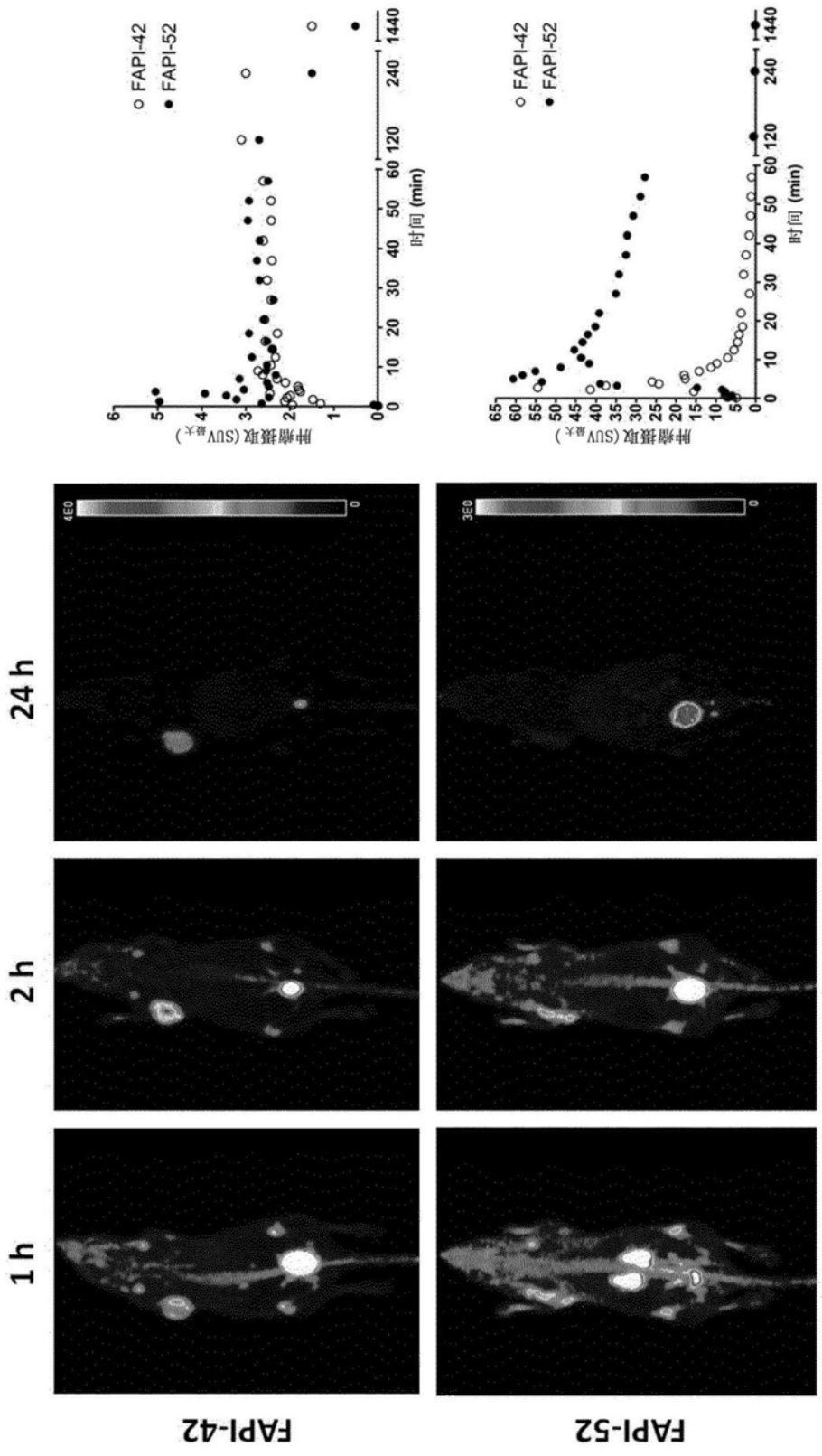

FAPI-42
FAPI-52
肿瘤摄取 (SUV最大)
时间 (min)
0 10 20 30 40 50 60 120 240 1440
24 h
2 h
1 h
FAPI-42
FAPI-52

图38

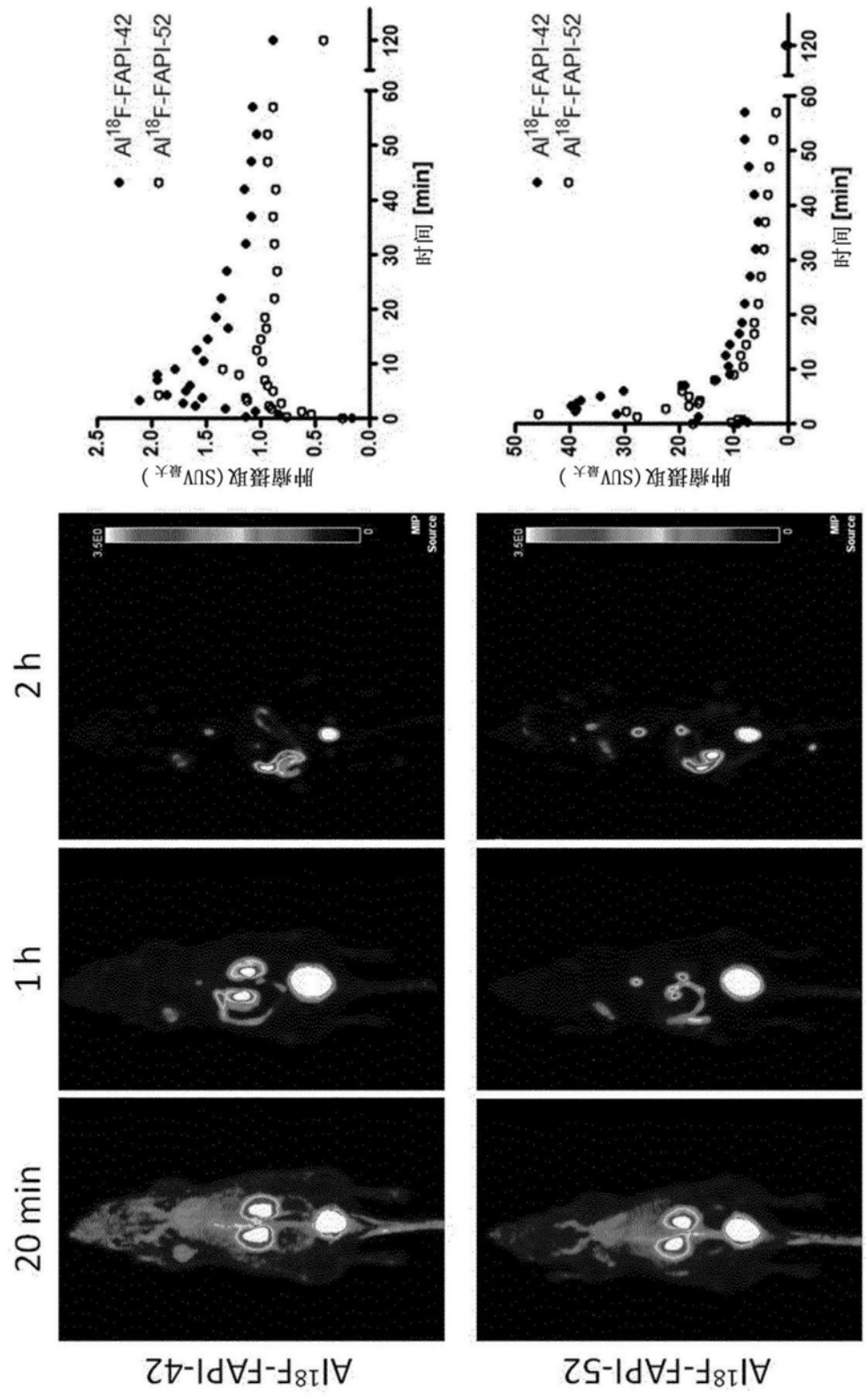

20 min
1 h
2 h
$Al^{18}F$-FAPI-42
$Al^{18}F$-FAPI-52
肿瘤摄取 ($SUV_{最大}$)
时间 [min]
$Al^{18}F$-FAPI-42
$Al^{18}F$-FAPI-52

图39

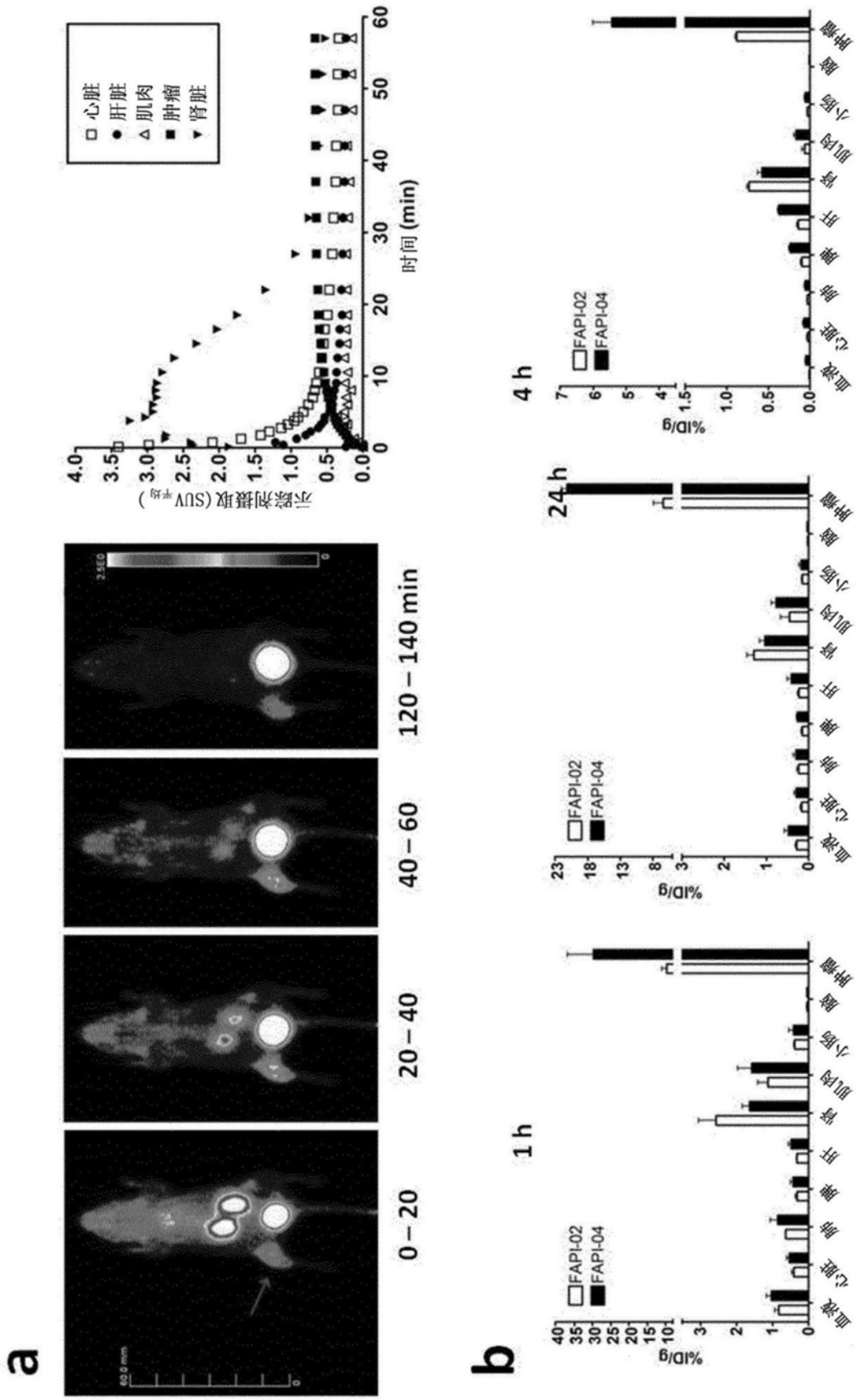

a
0 – 20
20 – 40
40 – 60
120 – 140 min
示踪剂摄取 (SUV平均)
时间 (min)
心脏
肝脏
肌肉
肿瘤
肾脏
b
1 h
4 h
24 h
%ID/g
FAPI-02
FAPI-04
血液
心脏
肺
脾
肝
肾
肌肉
小肠
胰
肿瘤

图40

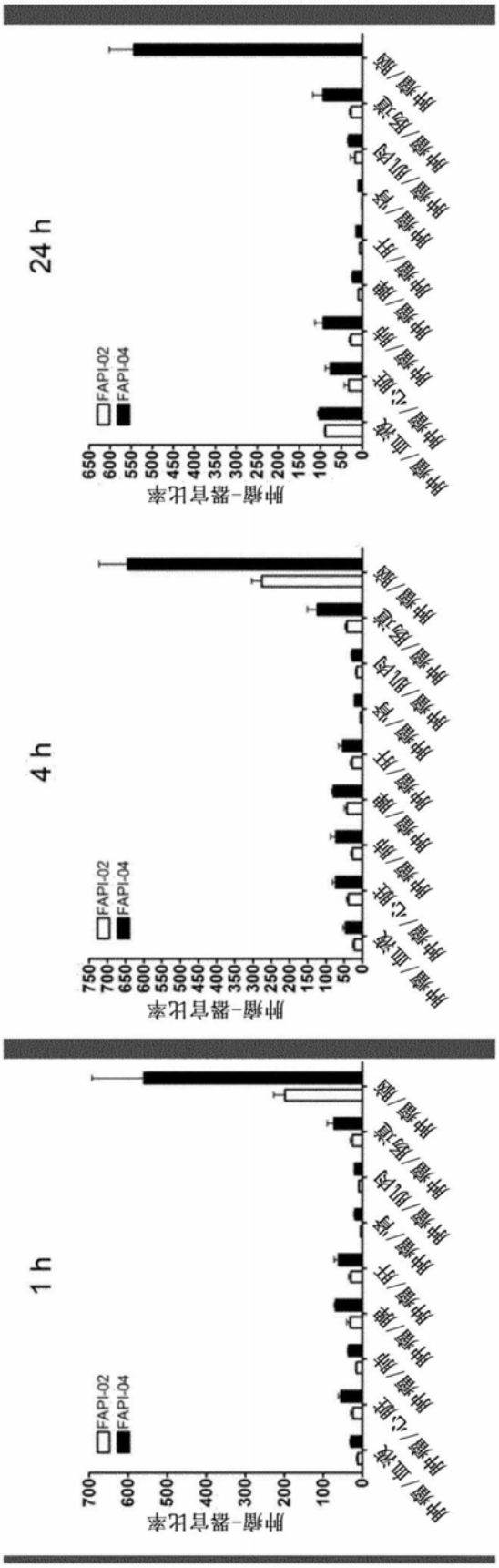

24 h
4 h
1 h
FAPI-02
FAPI-04
肿瘤-器官比率
肿瘤/血液
肿瘤/心脏
肿瘤/肺
肿瘤/脾
肿瘤/肝
肿瘤/肾
肿瘤/肌肉
肿瘤/肠道
肿瘤/脑

图41

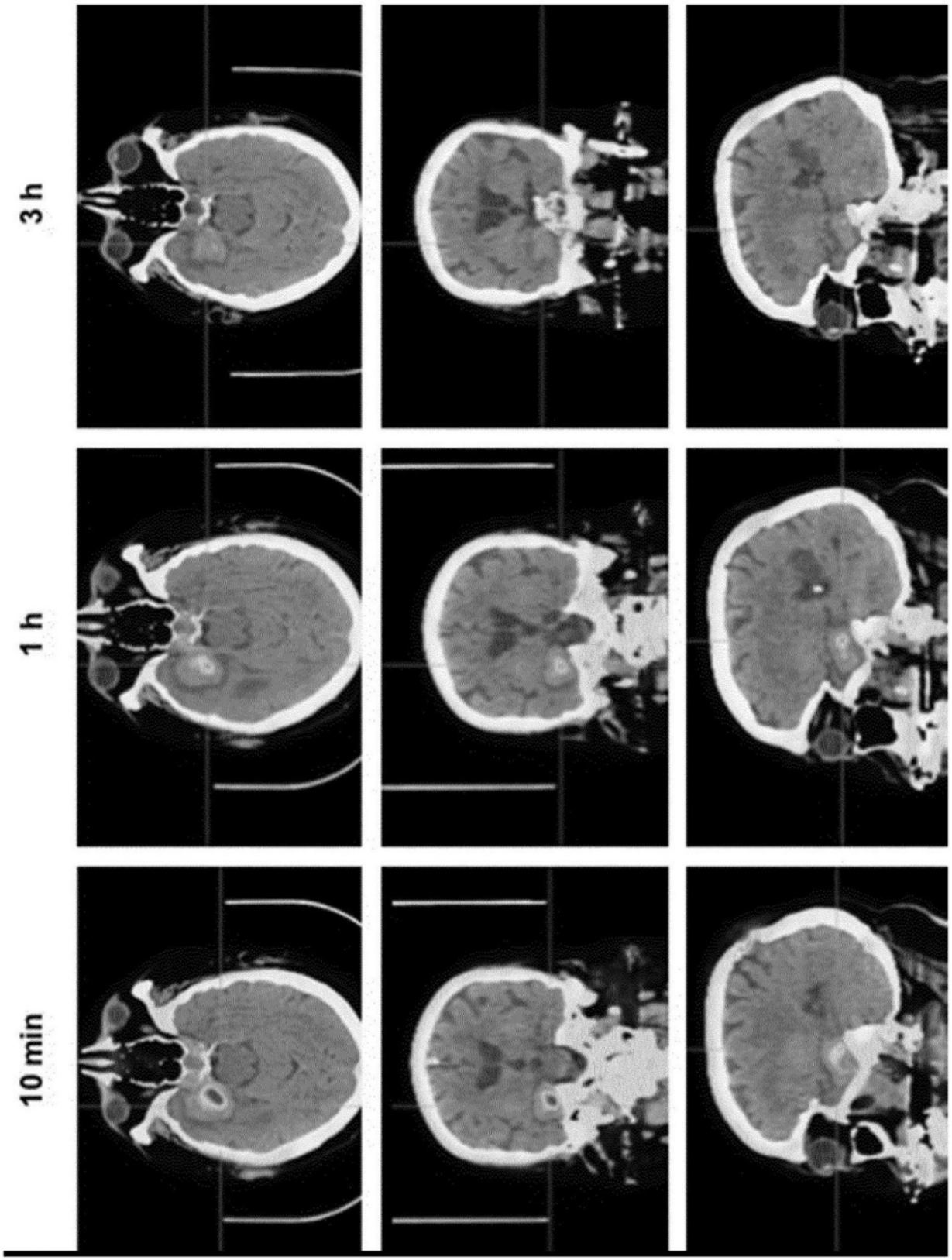


图42

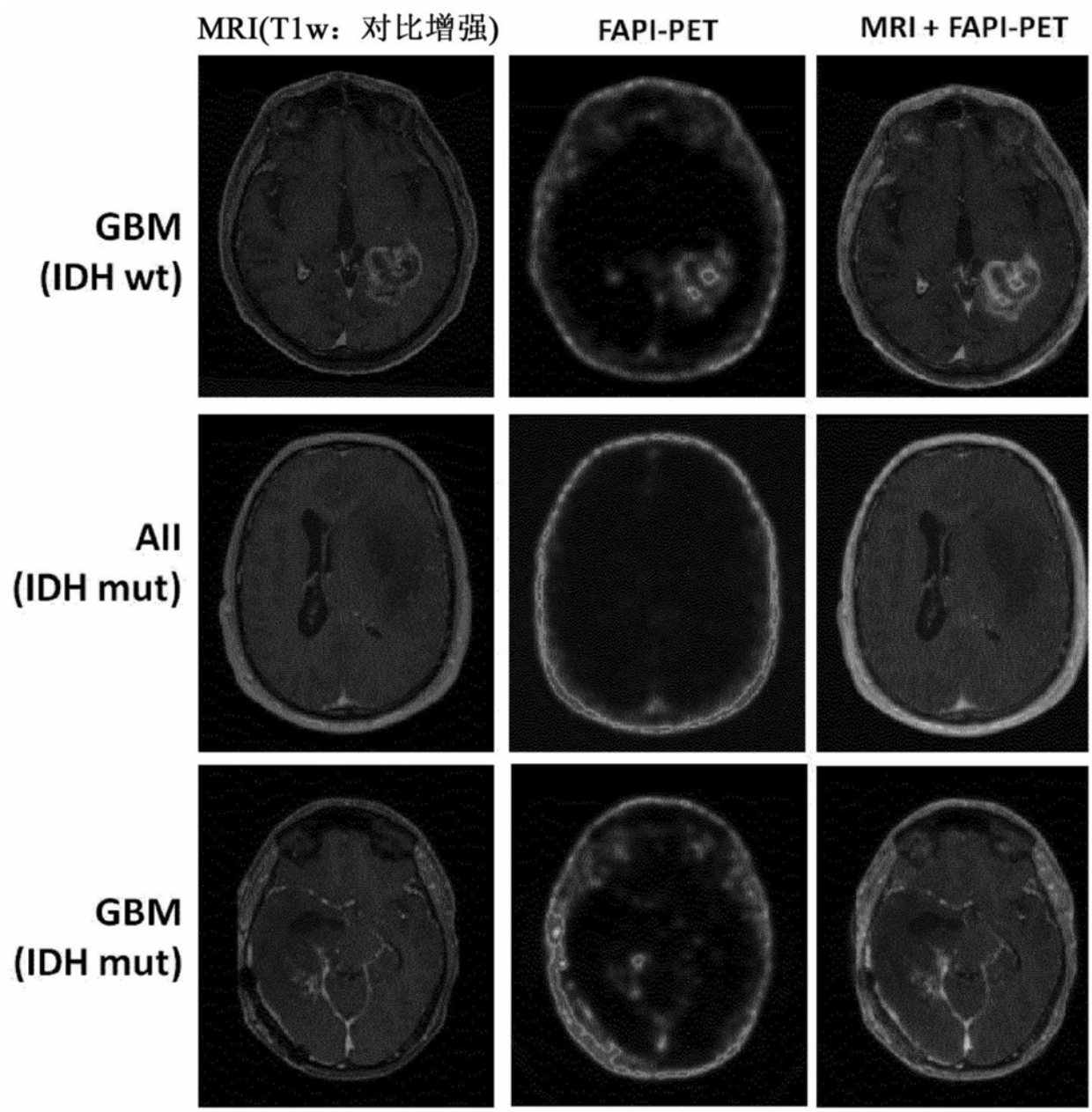

MRI(T1w：对比增强)
FAPI-PET
MRI + FAPI-PET
GBM
(IDH wt)
AII
(IDH mut)
GBM
(IDH mut)

图43

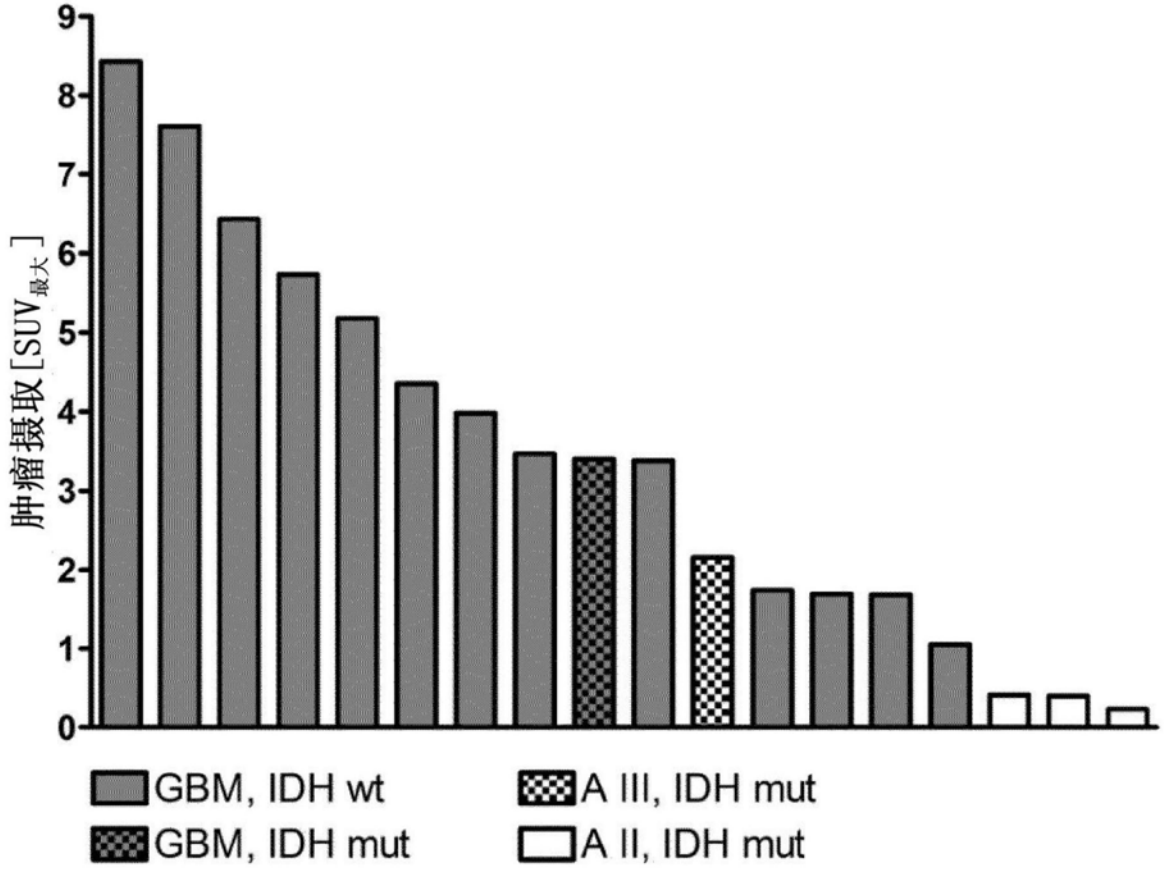

肿瘤摄取[SUV最大]
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
GBM, IDH wt
GBM, IDH mut
A III, IDH mut
A II, IDH mut

图44

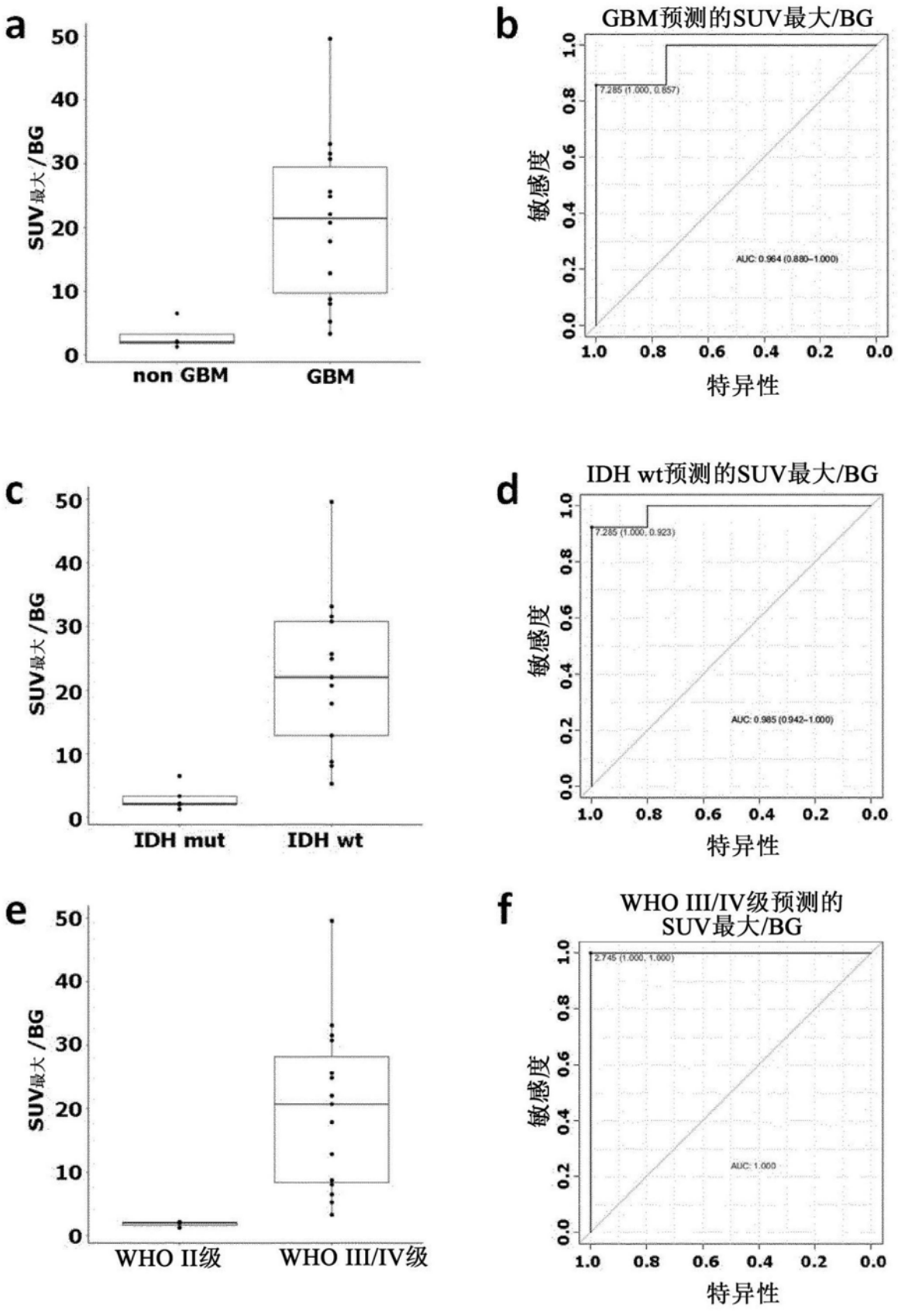

a
SUV最大/BG
non GBM
GBM
b
GBM预测的SUV最大/BG
7.285 (1.000, 0.857)
AUC: 0.964 (0.880~1.000)
敏感度
特异性
c
SUV最大/BG
IDH mut
IDH wt
d
IDH wt预测的SUV最大/BG
7.285 (1.000, 0.923)
AUC: 0.985 (0.942~1.000)
敏感度
特异性
e
SUV最大/BG
WHO II级
WHO III/IV级
f
WHO III/IV级预测的SUV最大/BG
2.745 (1.000, 1.000)
AUC: 1.000
敏感度
特异性

图45

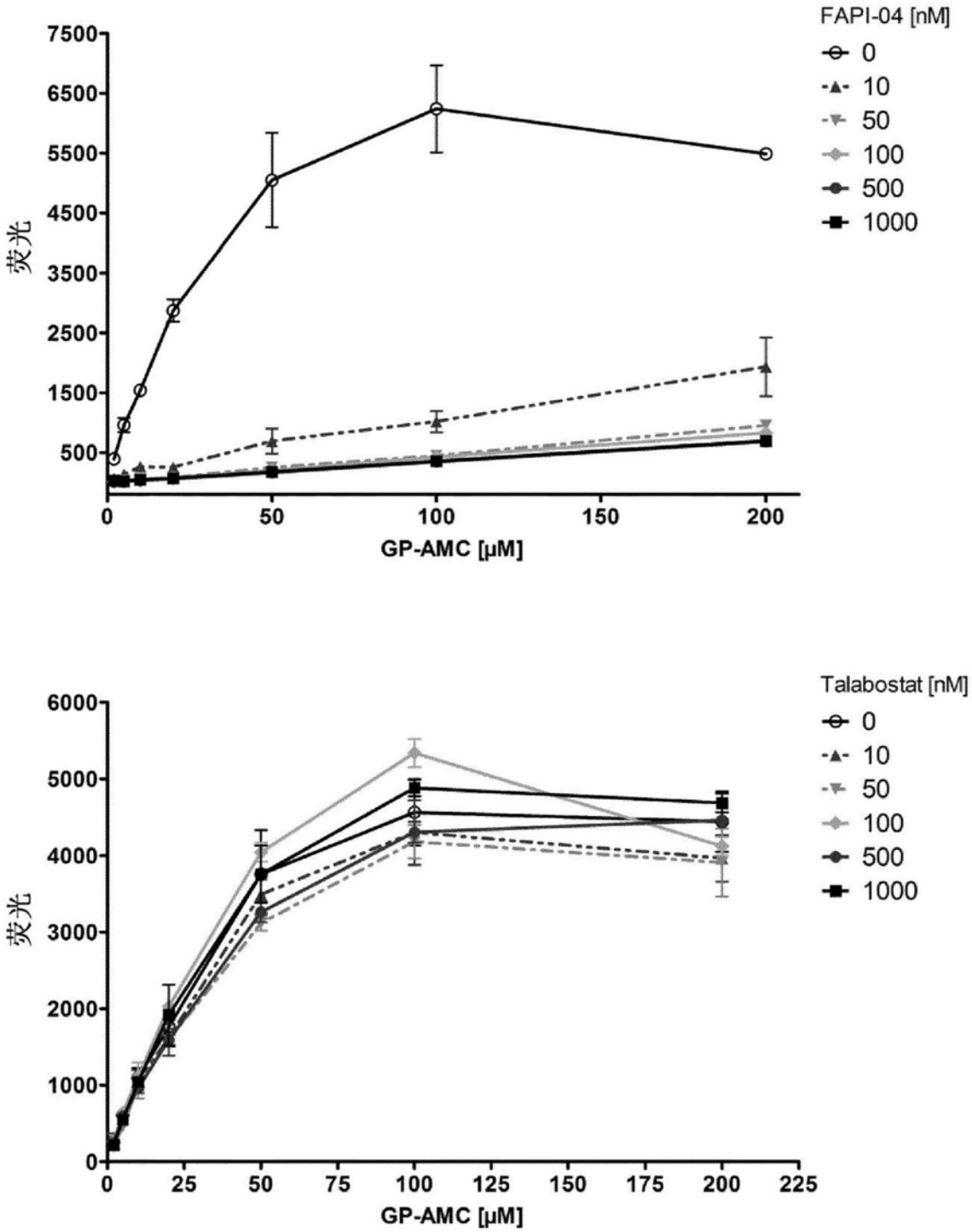

FAPI-04 [nM]
0
10
50
100
500
1000
荧光
7500
6500
5500
4500
3500
2500
1500
500
0
50
100
150
200
GP-AMC [μM]
Talabostat [nM]
0
10
50
100
500
1000
荧光
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
25
50
75
100
125
150
175
200
225
GP-AMC [μM]

图46

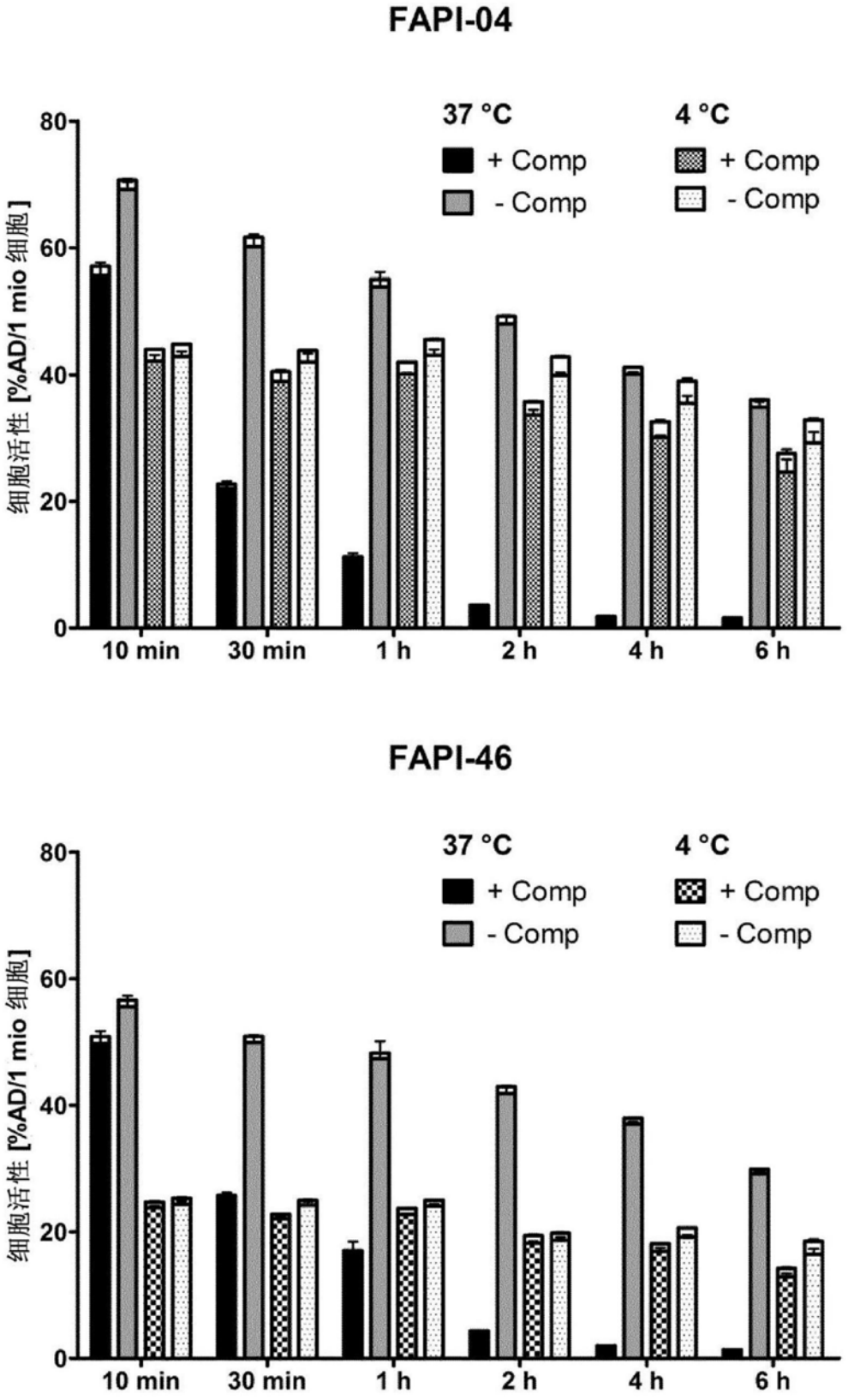

FAPI-04
37 °C
4 °C
+ Comp
- Comp
+ Comp
- Comp
细胞活性 [%AD/1 mio 细胞]
80
60
40
20
0
10 min
30 min
1 h
2 h
4 h
6 h
FAPI-46
37 °C
4 °C
+ Comp
- Comp
+ Comp
- Comp
细胞活性 [%AD/1 mio 细胞]
80
60
40
20
0
10 min
30 min
1 h
2 h
4 h
6 h

图47

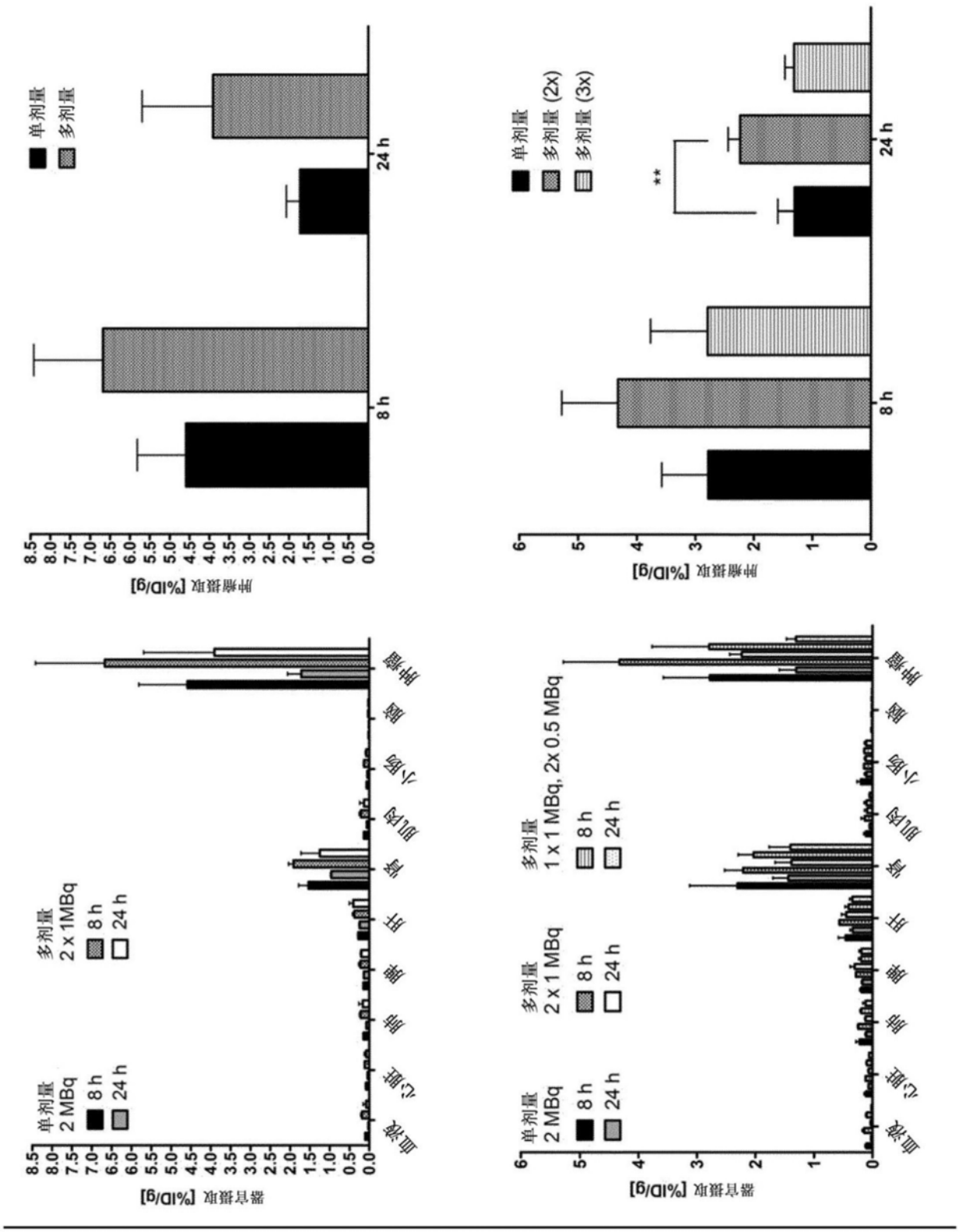

单剂量
多剂量
8 h
24 h
肿瘤摄取 [%ID/g]
单剂量 (2x)
多剂量 (3x)
**
单剂量
2 MBq
多剂量
2 x 1MBq
器官摄取 [%ID/g]
血液
肌肉
肝
脾
肾
小肠
脑
肿瘤
多剂量
1 x 1 MBq, 2x 0.5 MBq

图48

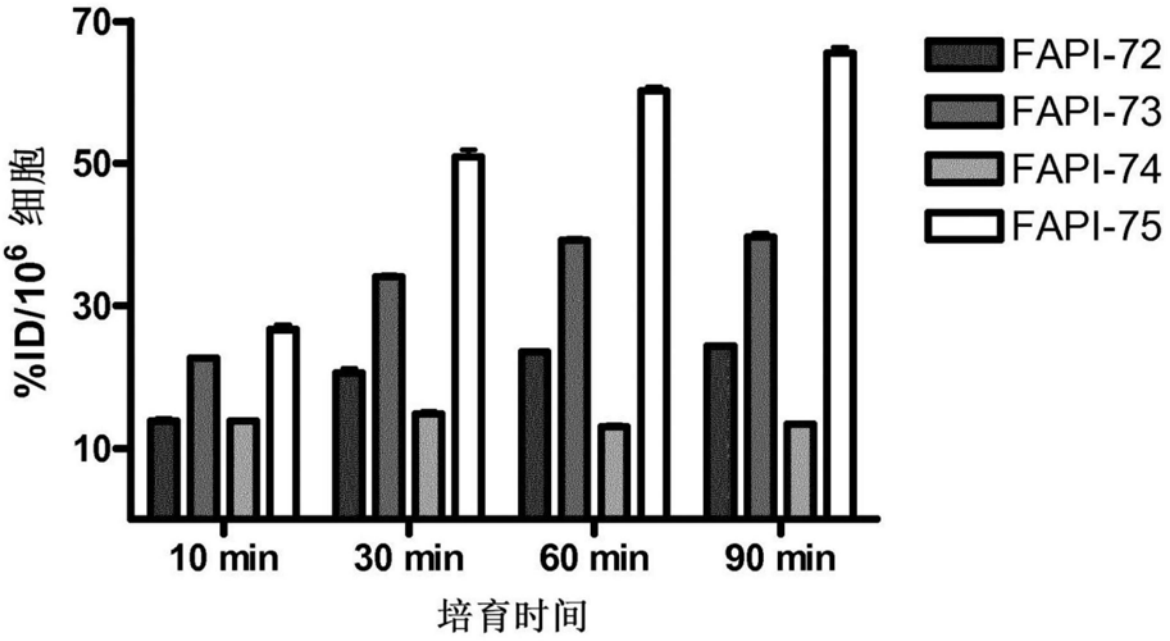

70
50
30
10
%ID/10^6 细胞
10 min
30 min
60 min
90 min
培育时间
FAPI-72
FAPI-73
FAPI-74
FAPI-75

图49

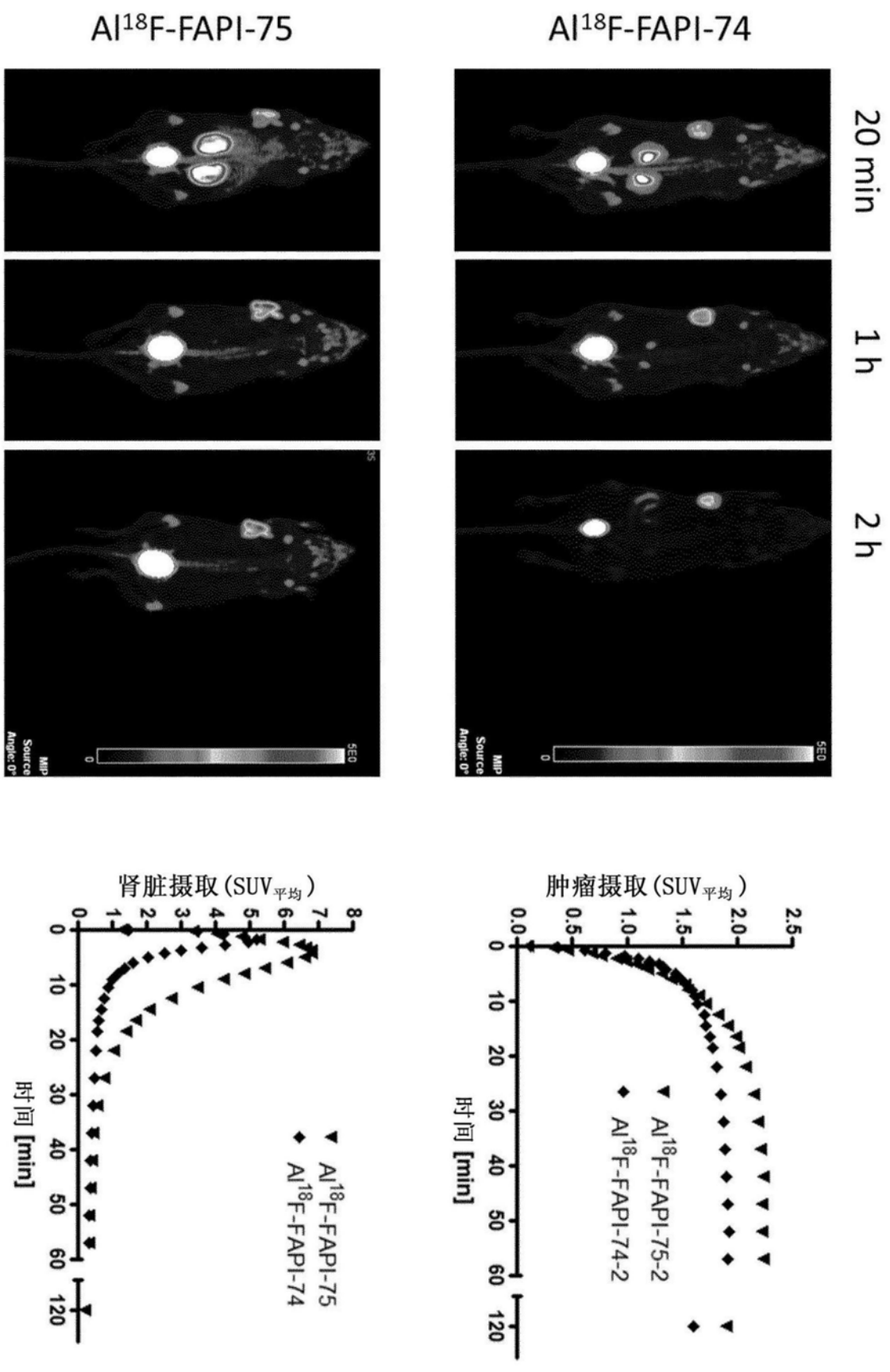

Al18F-FAPI-74
Al18F-FAPI-75
20 min
1 h
2 h
肿瘤摄取(SUV平均)
肾脏摄取(SUV平均)
时间 [min]
Al18F-FAPI-75-2
Al18F-FAPI-74-2
Al18F-FAPI-75
Al18F-FAPI-74

图50

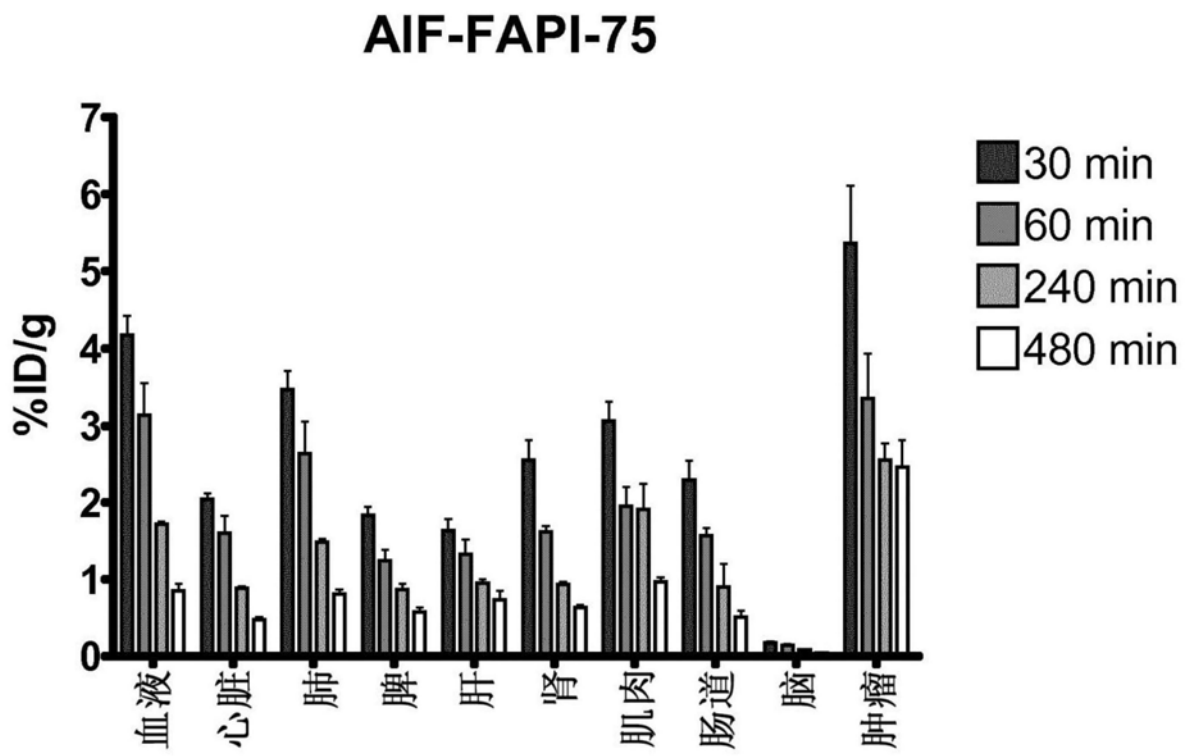

AIF-FAPI-75
%ID/g
0
1
2
3
4
5
6
7
30 min
60 min
240 min
480 min
血液
心脏
肺
脾
肝
肾
肌肉
肠道
脑
肿瘤

图51

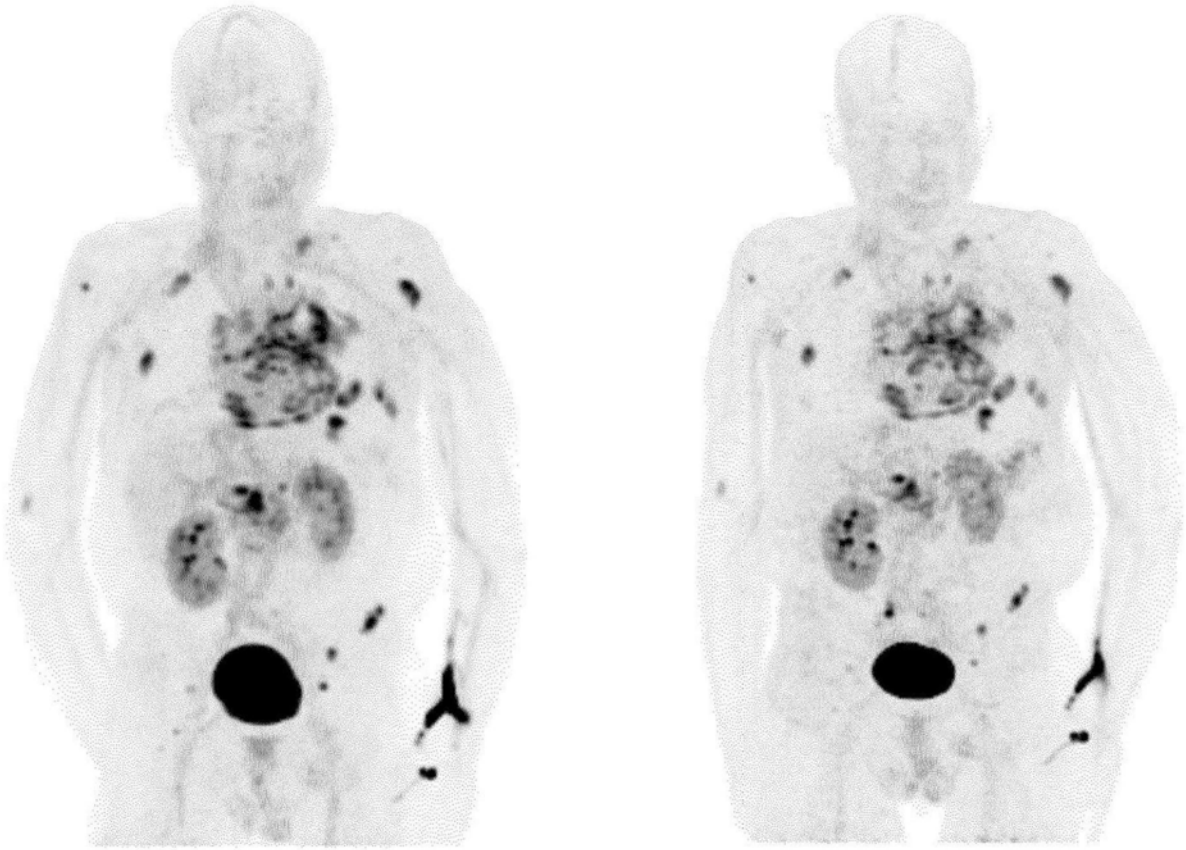

注射后1小时
注射后3小时

图52

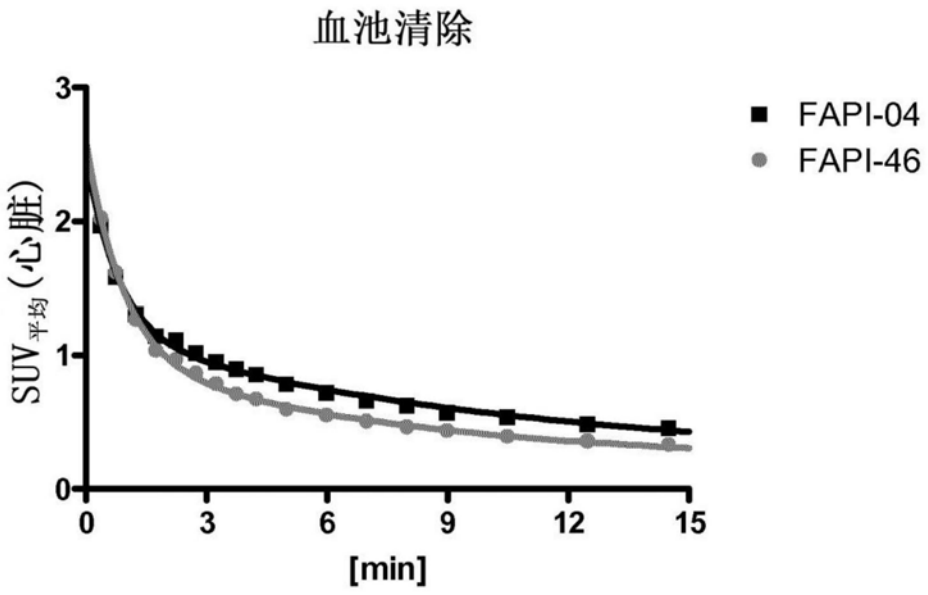

血池清除
FAPI-04
FAPI-46
SUV平均(心脏)
0
1
2
3
0
3
6
9
12
15
[min]

图53

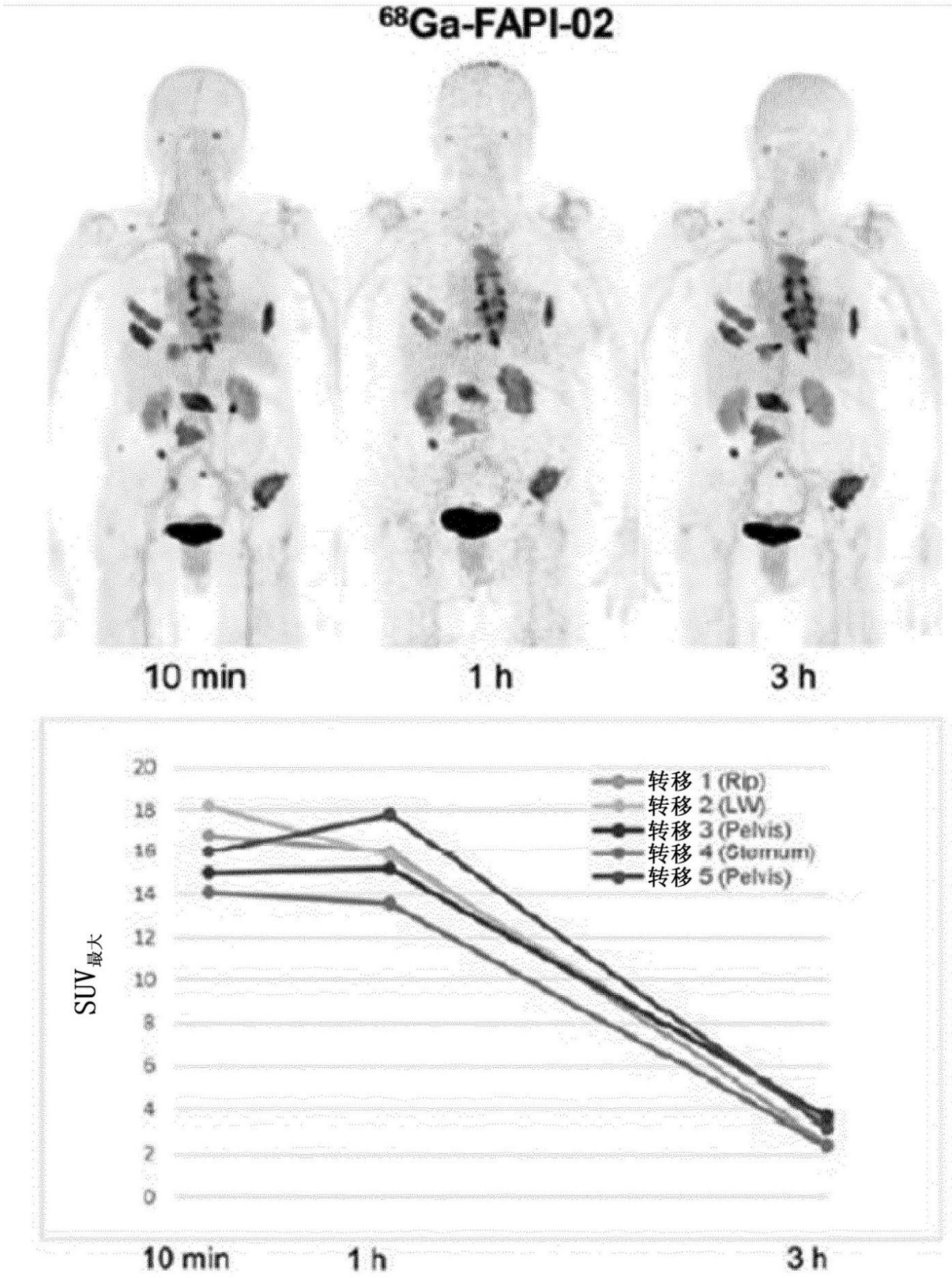

68Ga-FAPI-02
10 min
1 h
3 h
SUV最大
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
转移 1 (Rip)
转移 2 (LW)
转移 3 (Pelvis)
转移 4 (Clomum)
转移 5 (Pelvis)
10 min
1 h
3 h

图54

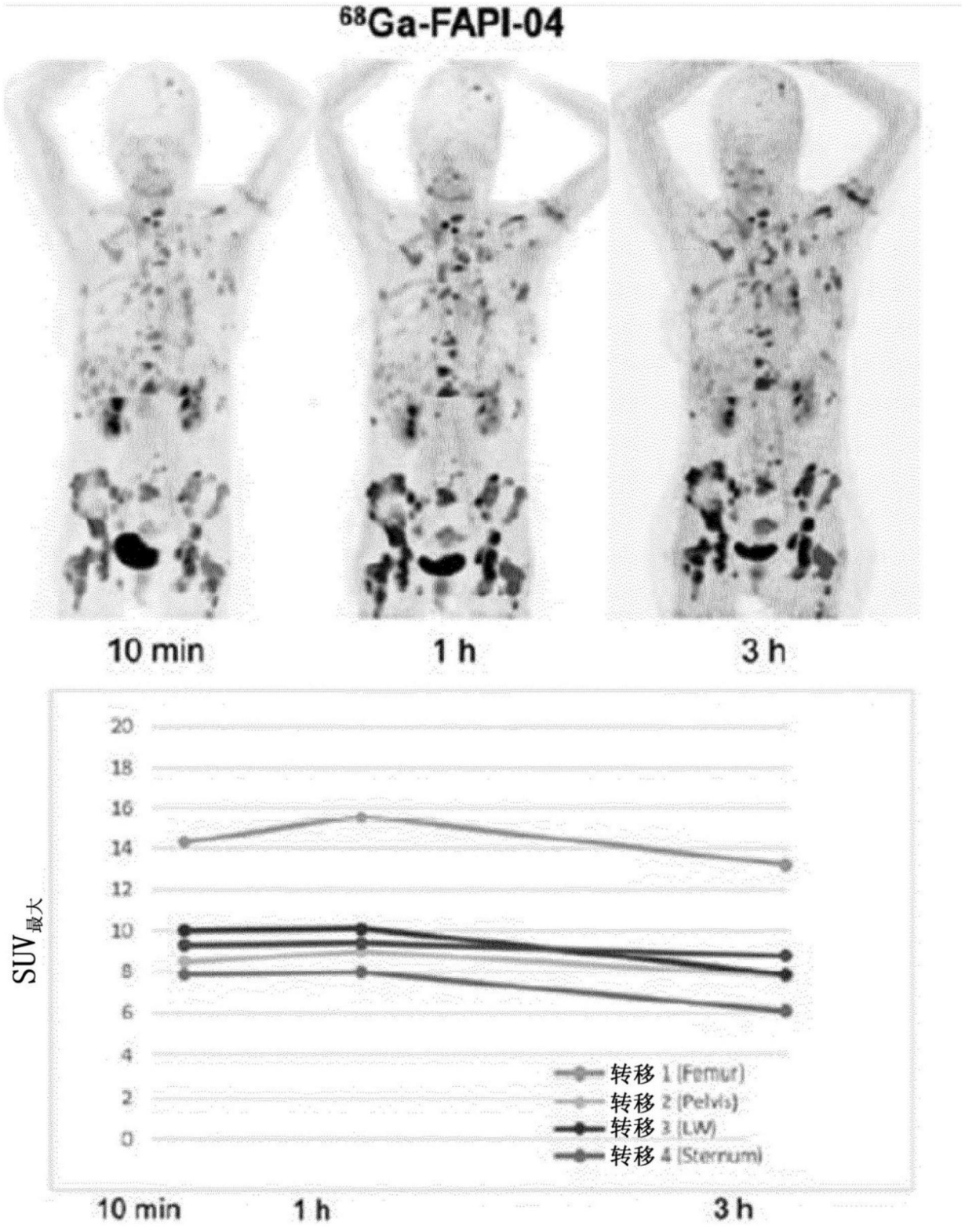

68Ga-FAPI-04
10 min
1 h
3 h
SUV最大
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
转移 1 (Femur)
转移 2 (Pelvis)
转移 3 (LW)
转移 4 (Sternum)
10 min
1 h
3 h

图54续

	FAPI-2	FAPI-4
肾上腺	1.23E-02	1.12E-02
脑	9.54E-03	9.11E-03
乳腺	9.58E-03	8.88E-03
胆囊壁	1.19E-02	1.13E-02
LLI壁	1.23E-02	1.17E-02
小肠	1.19E-02	1.13E-02
胃壁	1.13E-02	1.06E-02
ULI壁	1.17E-02	1.11E-02
心脏壁	4.73E-02	2.02E-02
肾	4.45E-02	4.43E-02
肝	1.51E-02	1.46E-02
肺	1.09E-02	9.89E-03
肌肉	1.04E-02	9.91E-03
卵巢	1.24E-02	1.19E-02
胰腺	1.23E-02	1.13E-02
红骨髓	3.28E-02	2.08E-02
骨原细胞	2.94E-02	2.16E-02
皮肤	9.01E-03	8.63E-03
脾	2.62E-02	1.05E-02
睾丸	1.04E-02	1.01E-02
胸腺	1.15E-02	1.01E-02
甲状腺	1.03E-02	9.82E-03
泌尿膀胱壁	8.89E-02	9.91E-02
子宫	1.33E-02	1.30E-02
总躯干	1.19E-02	1.09E-02
有效剂量 (mSv/MBq)	1.80E-02	1.64E-02

图55

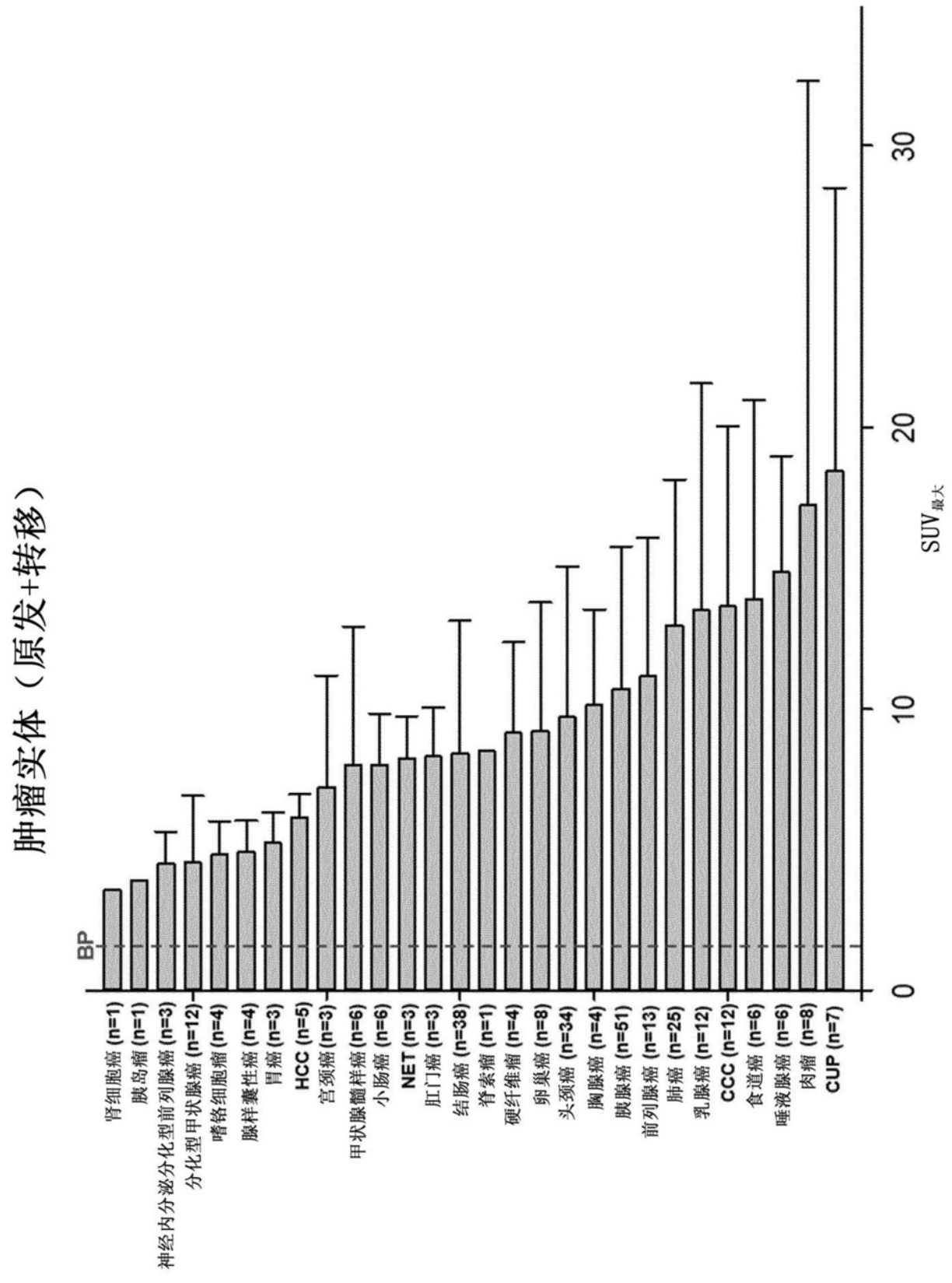

A)
肿瘤实体（原发+转移）
BP
肾细胞癌 (n=1)
胰岛瘤 (n=1)
神经内分泌分化型前列腺癌 (n=3)
分化型甲状腺癌 (n=12)
嗜铬细胞瘤 (n=4)
腺样囊性癌 (n=4)
胃癌 (n=3)
HCC (n=5)
宫颈癌 (n=3)
甲状腺髓样癌 (n=6)
小肠癌 (n=6)
NET (n=3)
肛门癌 (n=3)
结肠癌 (n=38)
脊索瘤 (n=1)
硬纤维瘤 (n=4)
卵巢癌 (n=8)
头颈癌 (n=34)
胸腺癌 (n=4)
胰腺癌 (n=51)
前列腺癌 (n=13)
肺癌 (n=25)
乳腺癌 (n=12)
CCC (n=12)
食道癌 (n=6)
唾液腺癌 (n=6)
肉瘤 (n=8)
CUP (n=7)
0
10
20
30
SUV最大

图56

B)

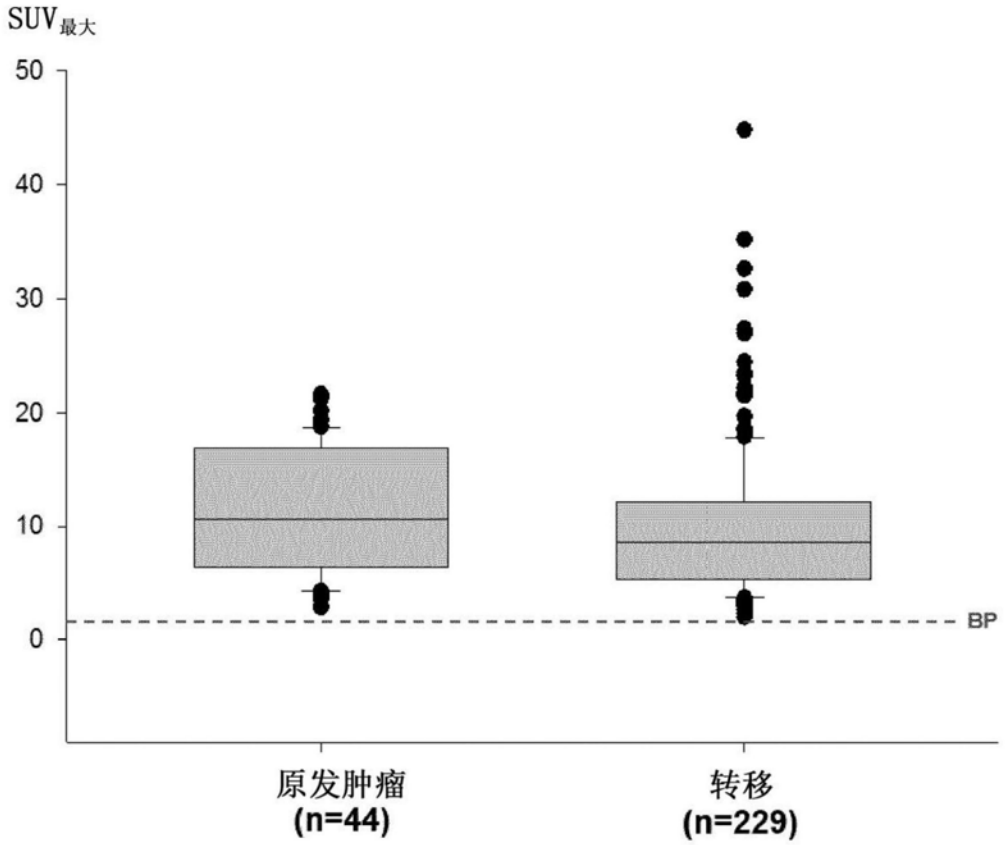


图56续

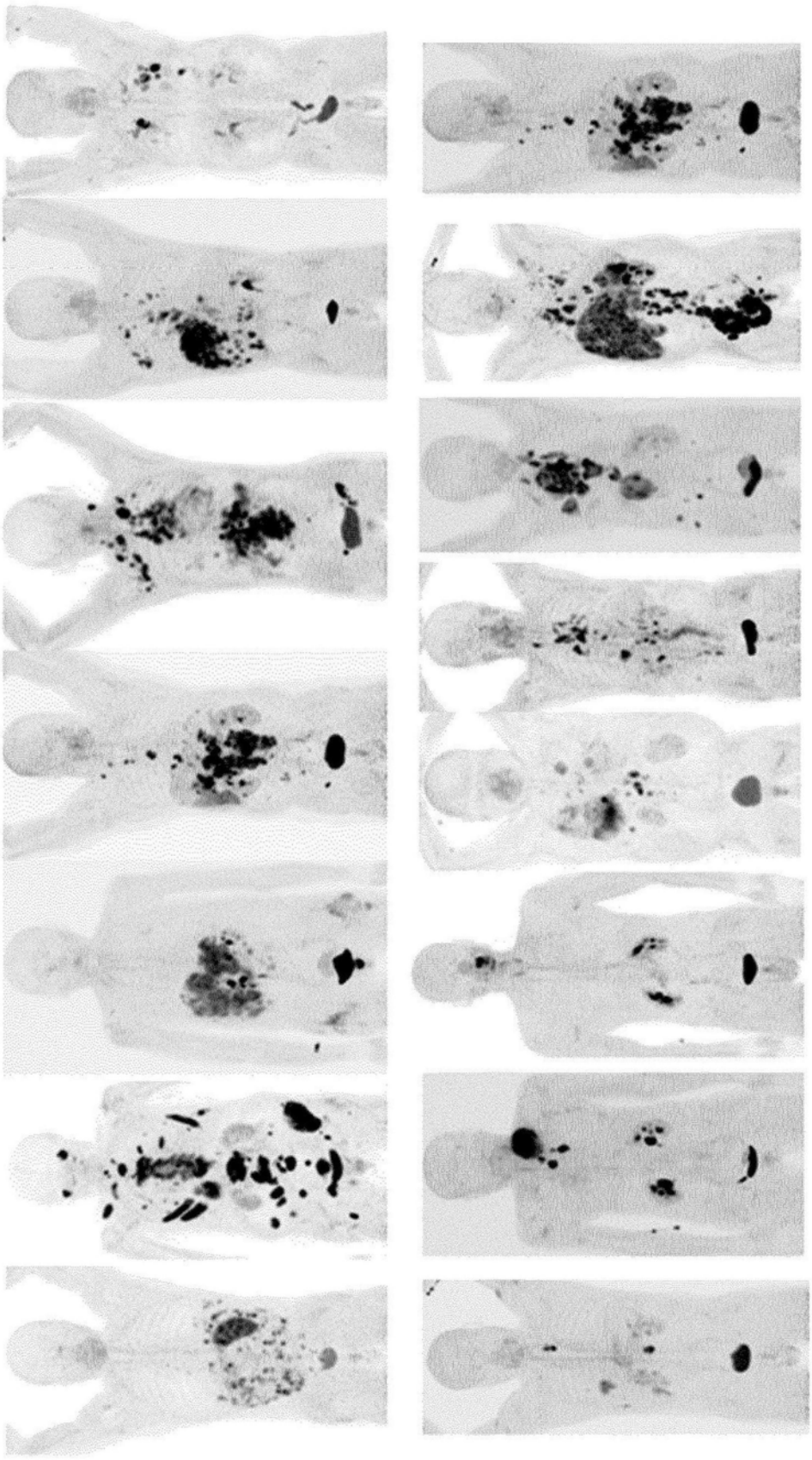


图57