(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119866334 A
(43)申请公布日 2025.04.22

(21)申请号 202380063449.X
(22)申请日 2023.07.28
(30)优先权数据
63/392,899 2022.07.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/028945 2023.07.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/026072 EN 2024.02.01
(71)申请人 拉迪欧制药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 J·巴比奇 S·迪马戈诺 S·庞纳拉
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 何茜
(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 51/04(2006.01)

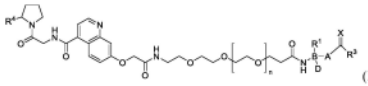
权利要求书13页 说明书74页 附图3页

(54)发明名称

靶向成纤维细胞活化蛋白的组合物及其使用方法

(57)摘要

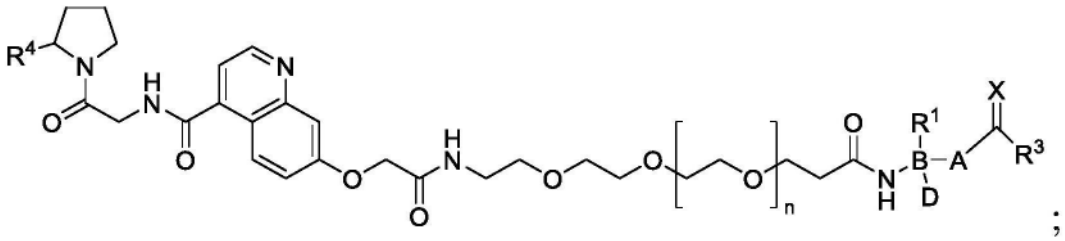
本申请公开了用于在受试者中对肿瘤细胞成像和治疗的化合物、组合物和方法。特别地,具有式I结构的化合物用于所公开的成像方法:



式(I)中的变量是如本文所定义的。

CN 119866334 A

1.一种由下述结构式表示的化合物：



或者其药学上可接受的盐,其中：

n是0或1；

A是NH、O、S或CR^6R^7；

B包含至多30个碳原子的支链、非支链或环状脂肪族基团,其任选地被至多10个杂原子或至多20个氨基酸残基的肽基链中断,其中B任选地被1-5个选自以下的基团取代:F、Cl、Br、I、=O、OR^6、$OCOR^6$、$COOR^6$、CN、$=NR^6$、NR^6R^7、=S和SR^6,条件是B在基团D和基团A之间的链中包含至少3个原子；

D选自:OPO_3H_2、PO_3H_2、OSO_3H、SO_3H和COOH或者其C_1-C_4烷基酯；

X是O或S；

R^1是螯合基团、光学染料或荧光团、细胞毒性剂、免疫刺激剂或者任选地被一个或多个由R^5表示的基团取代的苯甲酰基；

R^3是C_1-C_8烷基或C_1-C_4芳烷基,其中：

所述烷基和所述芳烷基的芳基部分各自任选地和独立地被F,Cl,Br,I,支链、非支链或环状C_1-C_6脂肪族基团,OR^6,$OCOR^6$,$COOR^6$,CHO,COR^6,CH_2OR^6,NR^6R^7,$CH_2NR^6R^7$,SR^6,=O,=S和=NH取代；

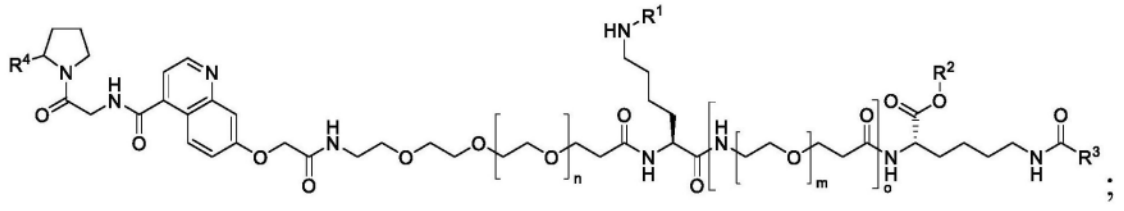
R^4是CN或$B(OH)_2$;和

每个R^5独立地选自卤素、氰基、卤甲基、$N^+(CH_3)_3W^-$,其中W^-是药学上可接受的阴离子;和

R^6和R^7独立地选自:H或C_1-C_6烷基。

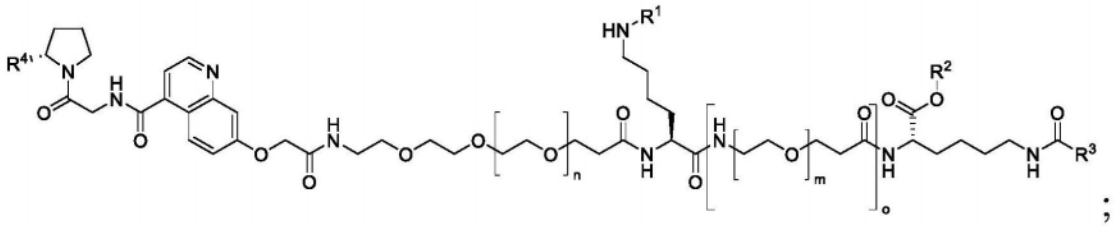
2.根据权利要求1所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中B是至多30个碳原子的支链、非支链或环状脂肪族基团,其任选地被至多10个杂原子或至多20个氨基酸残基的肽基链中断(例如,3-20个碳原子,其任选地被至多6个杂原子或至多5个氨基酸残基中断),其中B任选地被1-5个选自以下的基团取代:F、Cl、Br、I、=O、OR^6、$OCOR^6$、$COOR^6$、CN、$=NR^6$、NR^6R^7、=S和SR^6,条件是B在基团D和基团A之间的链中包含至少3个原子。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其由以下结构式表示：



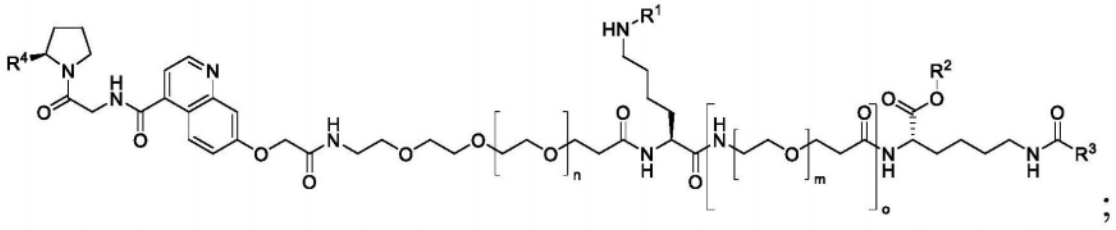
或者其药学上可接受的盐,其中m是0至12的整数;o是0或1;和R^2是H或C_1-C_4烷基。

4.根据权利要求3所述的化合物,其由以下结构式表示：



或者其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求3所述的化合物,其由以下结构式表示:



或者其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中R^3是任选地被C_1-C_4烷基取代的C_1-C_8烷基或C_1-C_4芳烷基。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中R^3是甲基、丙基、戊基、庚基、(4-异丁基苯基)甲基、(4-异丁基苯基)丙基。

8.根据权利要求3至5中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中o是1和m是3至12。

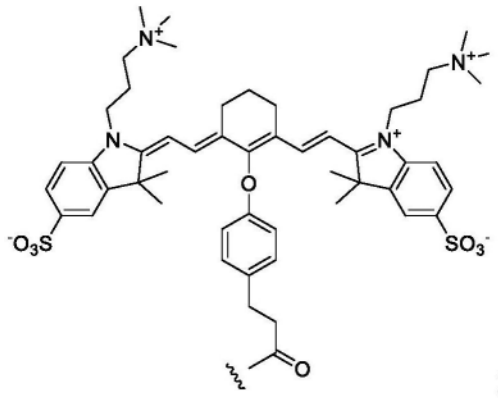
9.根据权利要求6所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中m是8。

10.根据权利要求3至5中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中o是0。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中n是1。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中R^1是荧光团或光学染料。

13.根据权利要求12所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中所述荧光团是



和所述光学染料选自:碳菁、吲哚碳菁、氧碳菁、硫碳菁、部花青、聚甲炔、香豆素、罗丹明、呫吨、荧光素、硼二吡咯亚甲基(BODIPY)、VivoTag-680、VivoTag-S750、AlexaFluor染料(例如,AlexaFluor660、AlexaFluor680、AlexaFluor700、AlexaFluor750、AlexaFluor790)和DylightFluor染料。

14.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中R^1是螯合基团,所述螯合基团是螯合剂的残基。

15.根据权利要求14所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中所述螯合基团是选自以下的螯合剂的残基:1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、p-SCN-Bn-NOTA、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、p-SCN-Bn-DOTA(也称为2B-DOTA-NCS)、PIP-DOTA、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、PIP-DTPA、AZEP-DTPA、乙二胺四乙酸(EDTA)、三亚乙基四胺-N,N,N',N",N"',N"'-六乙酸(TTHA)、7-[2-(双羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二烷-1-基-乙酸(DEPA)、2,2′,2″-(10-(2-(双(羧甲基)氨基)-5-(4-异硫氰基苯基)戊基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3p-C-DEPA-NCS)、NETA、{4-羧甲基-7-[2-(羧甲基氨基)-乙基]-全氢-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸(NPTA)、二乙酰基吡啶双(苯甲酰腙)、1,4,7,10,13,16-六氮杂环十八烷N,N′,N′',N'",N"',N""-六乙酸(HEHA)、八齿对苯二甲酰胺配体、2,2′-(4-(2-(双(羧甲基)氨基)-5-(4-异硫氰基苯基)戊基)-10-(2-(双(羧甲基)氨基)乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二基)二乙酸、N,N′-双[(6-羧基-2-吡啶)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠-6(H2macropa)、6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)-4-异氰酸吡啶甲酸(macropa-NCO)、6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)-4-异硫氰基吡啶甲酸(macropa-NCS)、3,9-羧甲基-6-(2-甲氧基-5-异硫氰基苯基)羧甲基-3,6,9,15-四氮杂双环-[9.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯和2-[4,7,10-三(2-氨基-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]乙酰胺(TCMC或DOTAM)。

16.根据权利要求14所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中所述螯合剂的残基是macropa-NCS或macropa-NCO的残基。

17.根据权利要求14所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中所述螯合剂的残基是p-SCN-Bn-NOTA、p-SCN-Bn-DOTA、NOTA或DOTA的残基。

18.根据权利要求1-11或14中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中所述螯合基团是嗜铁素的残基。

19.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

R^1是任选地被一个或多个由R^5表示的基团取代的苯甲酰基;

每个R^5独立地选自卤素、氰基、卤甲基、$N^+(CH_3)_3W^-$;和

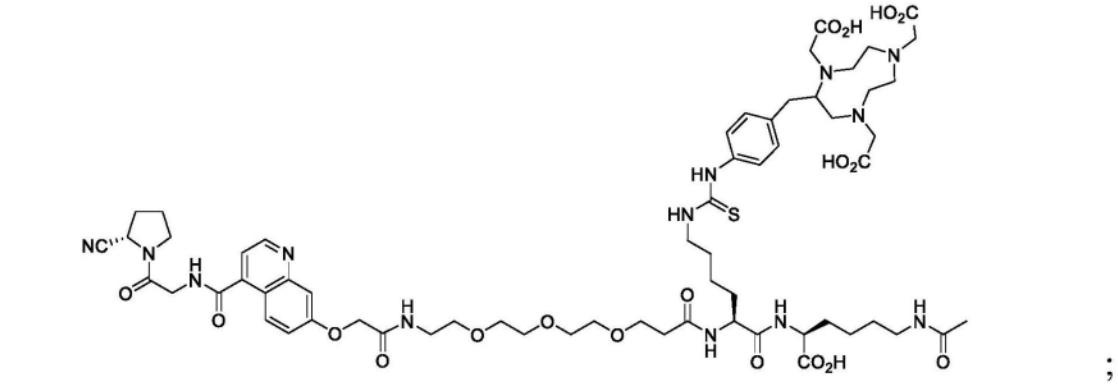
W^-是药学上可接受的阴离子。

20.根据权利要求19所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中每个R^5独立地选自氟、氰基、三氟甲基、$N^+(CH_3)_3W^-$。

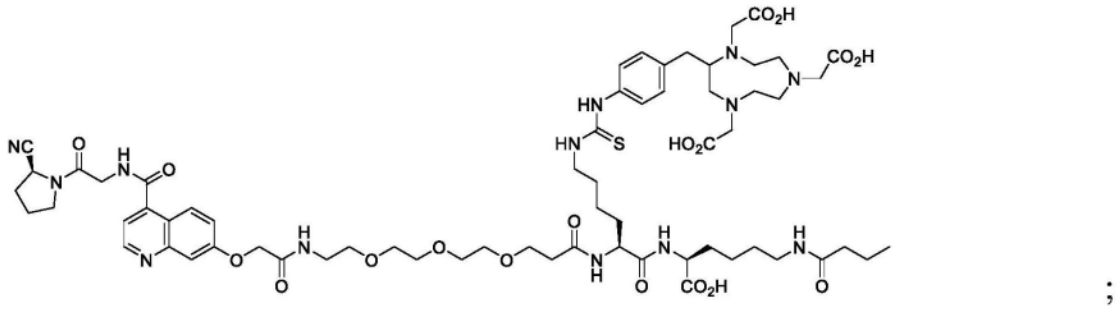
21.根据权利要求19或20所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中由R^5表示的卤素或氟基团是^{18}F。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中R^2是H和R^4是CN。

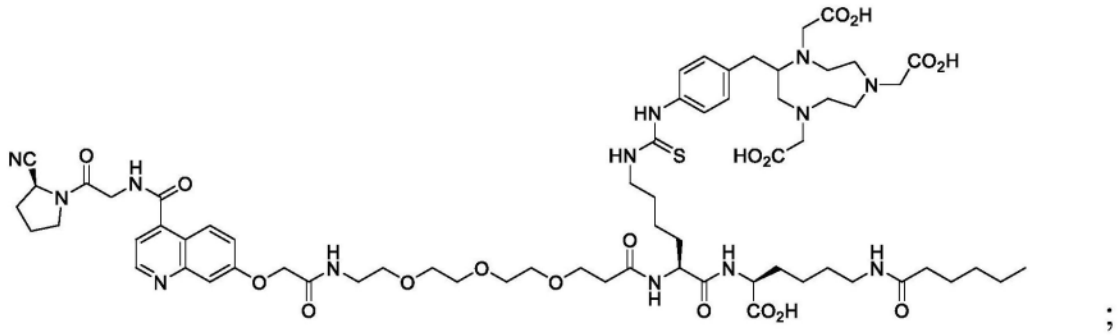
23.根据权利要求1所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其由选自以下的结构式表示:



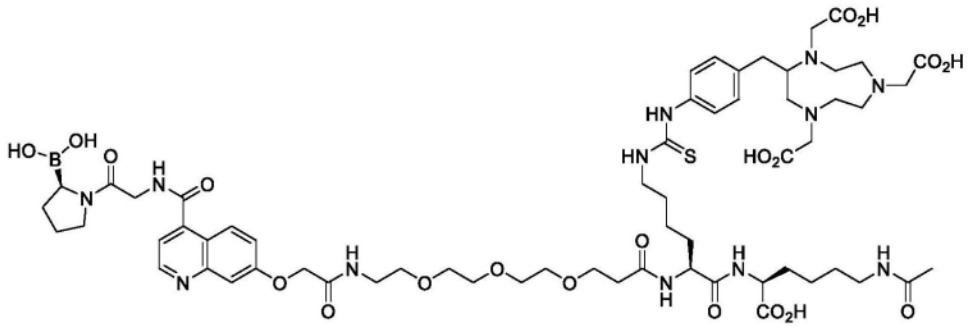
;



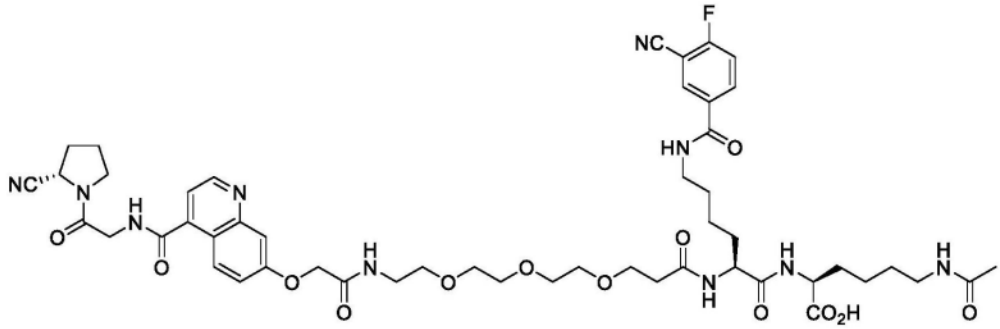
;



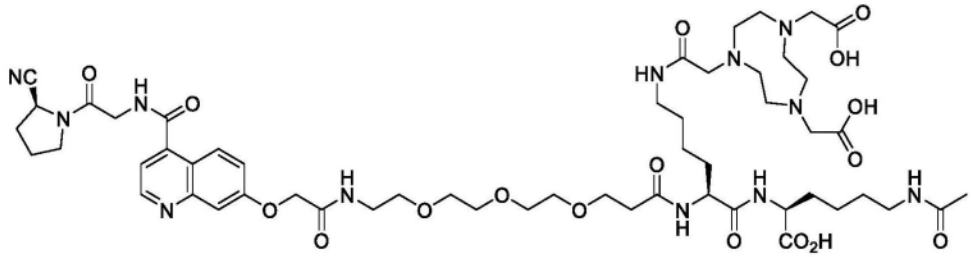
;



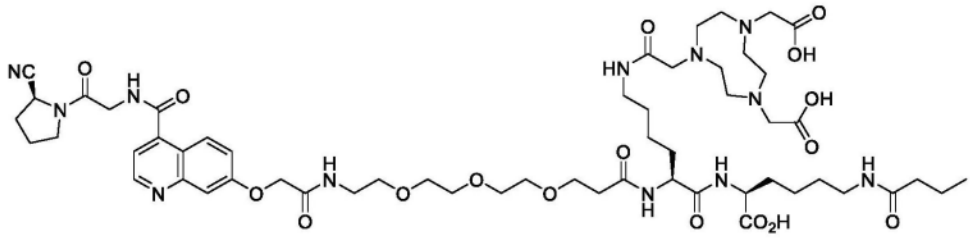
;



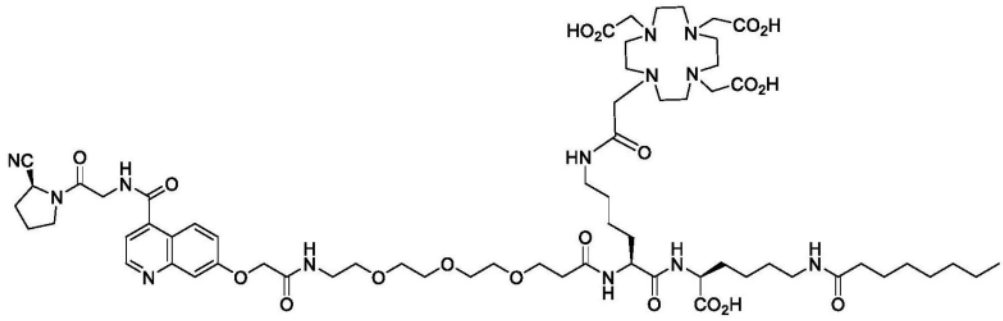
;



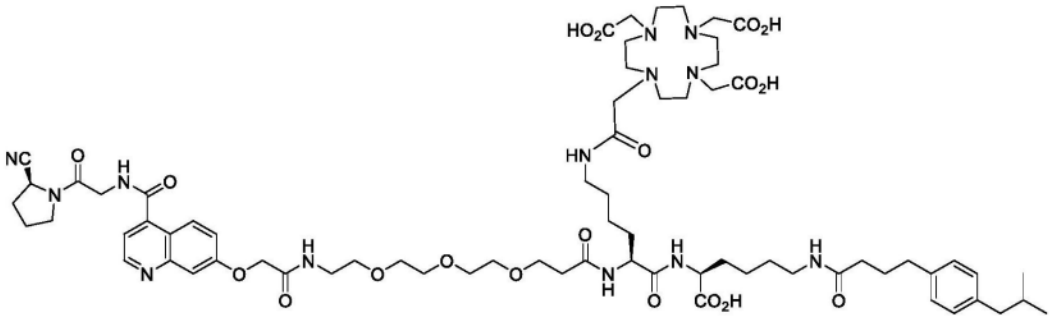
;



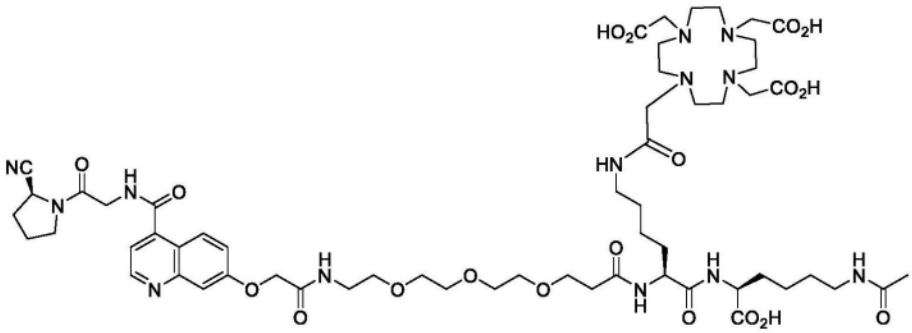
;



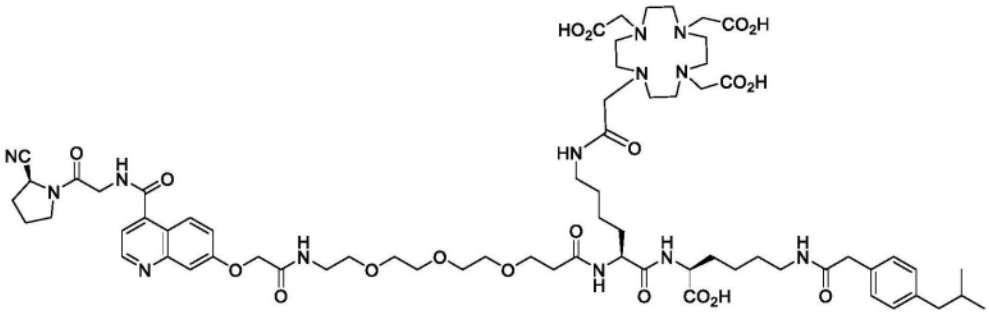
;



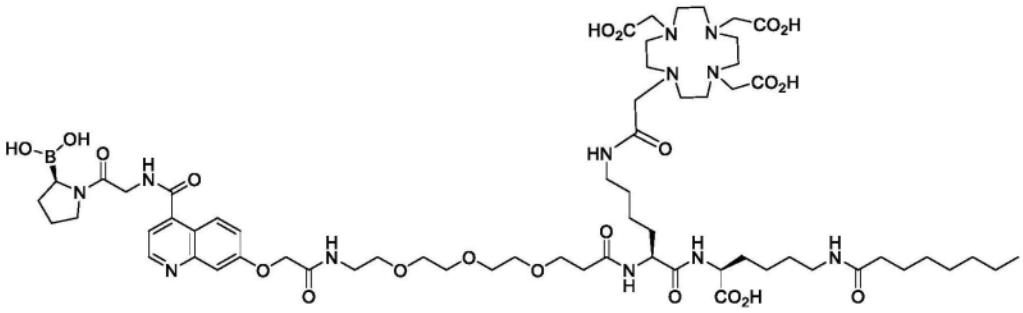
;



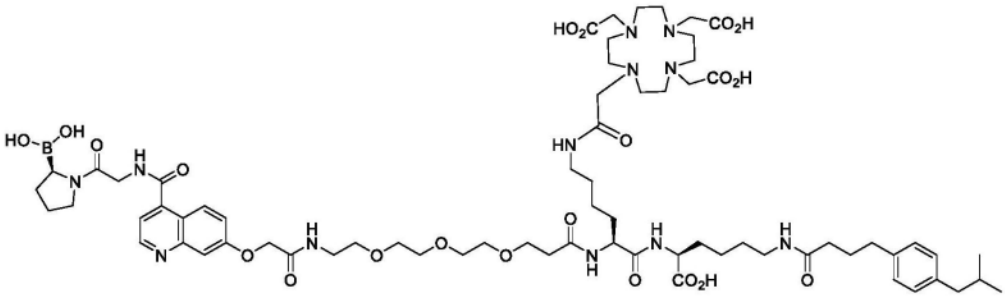
;



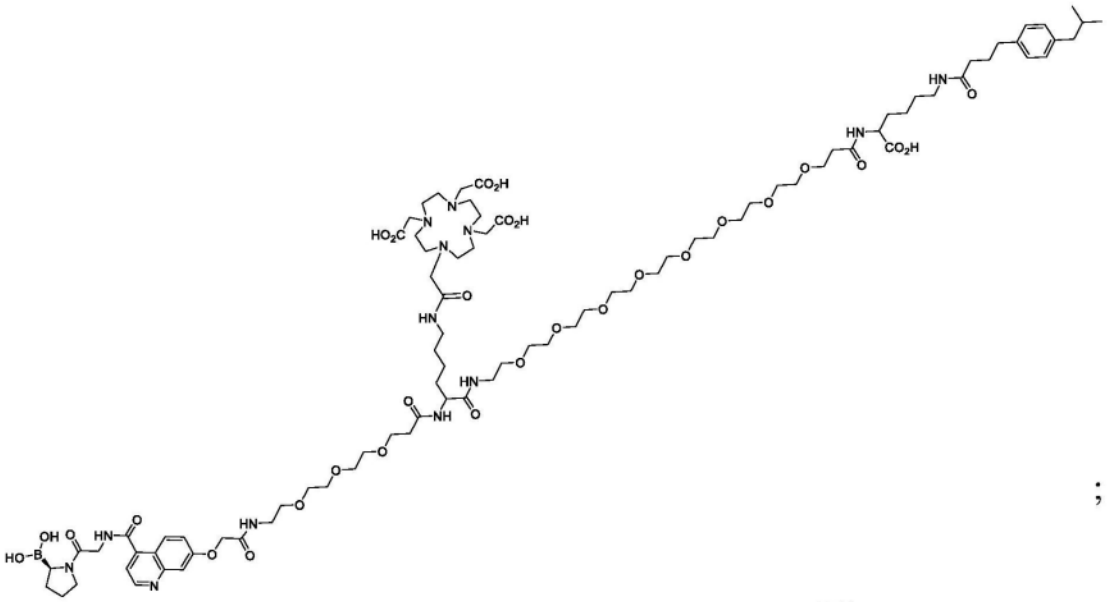
;



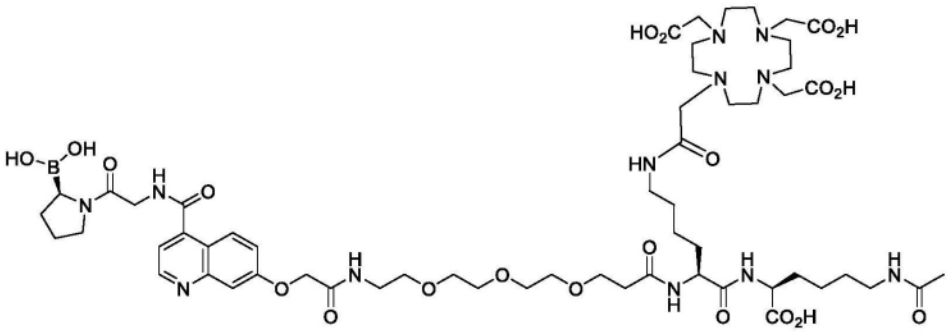
;



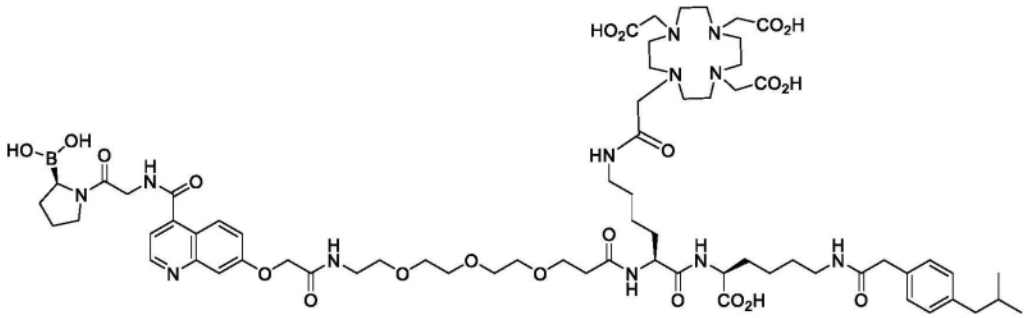
;



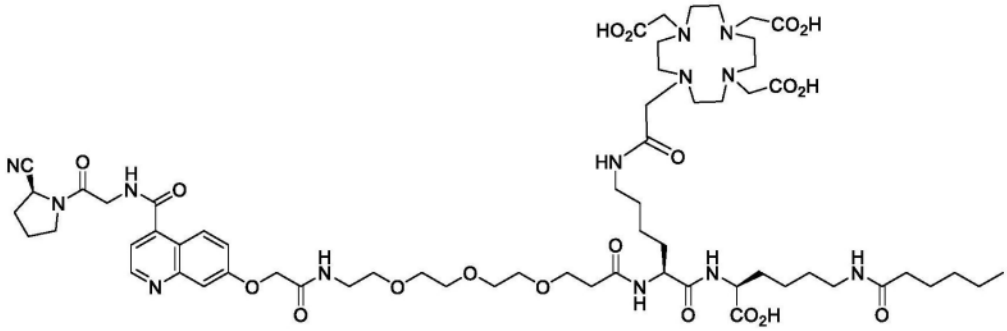
;



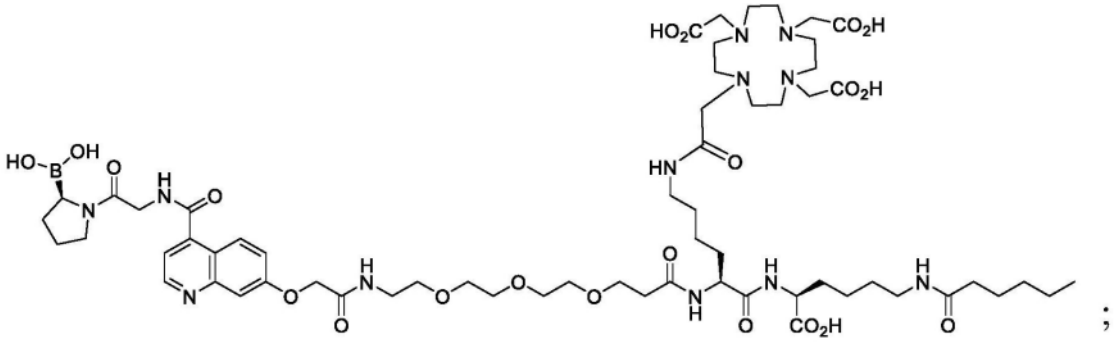
;

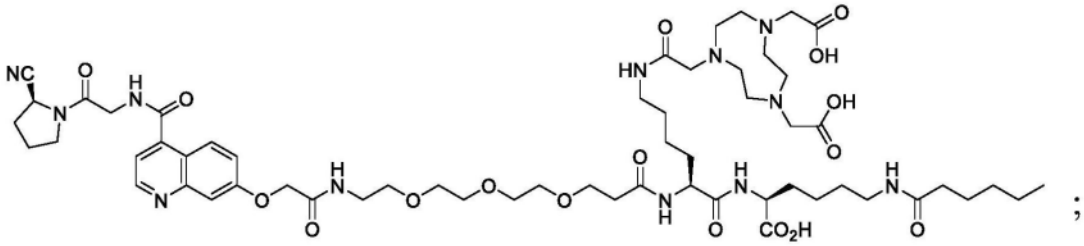


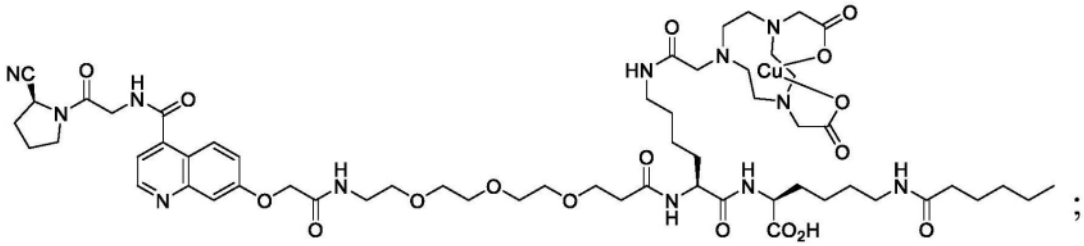
;

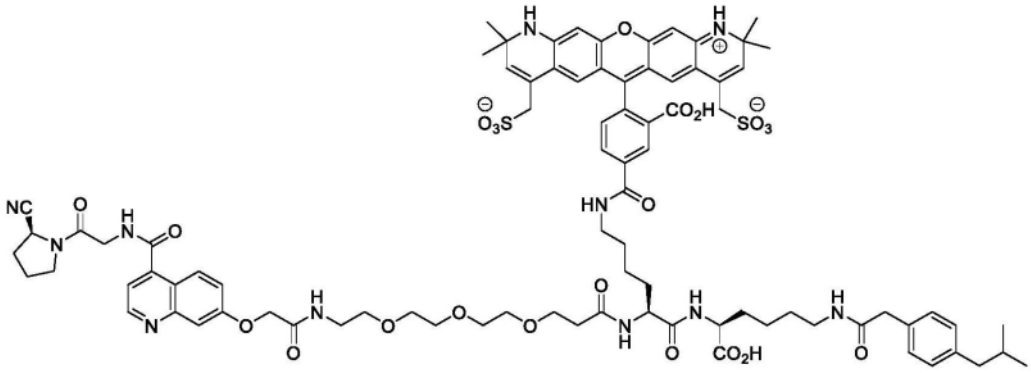


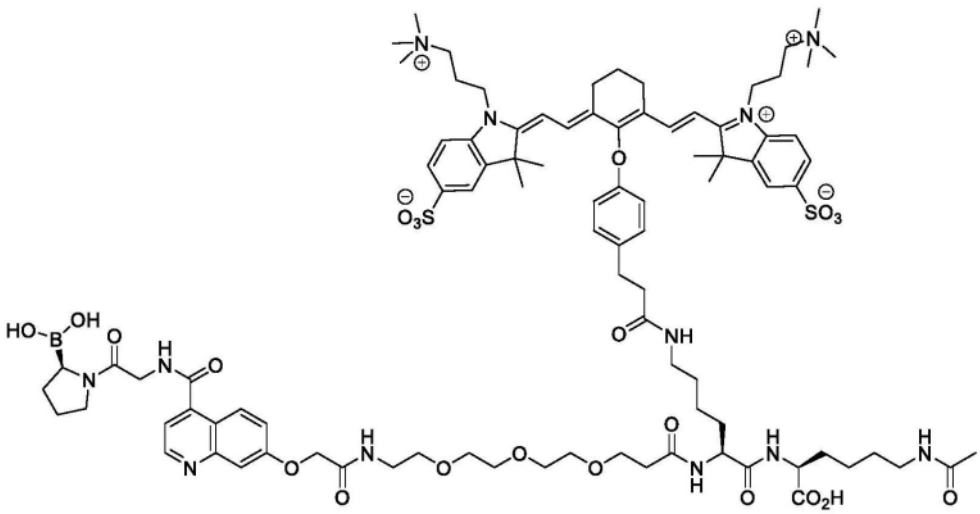
;

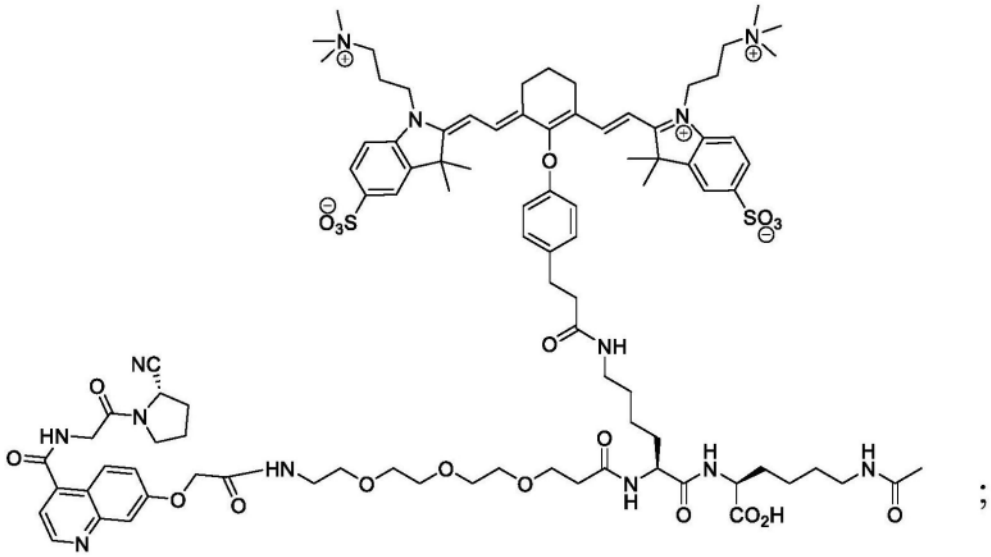

;


;

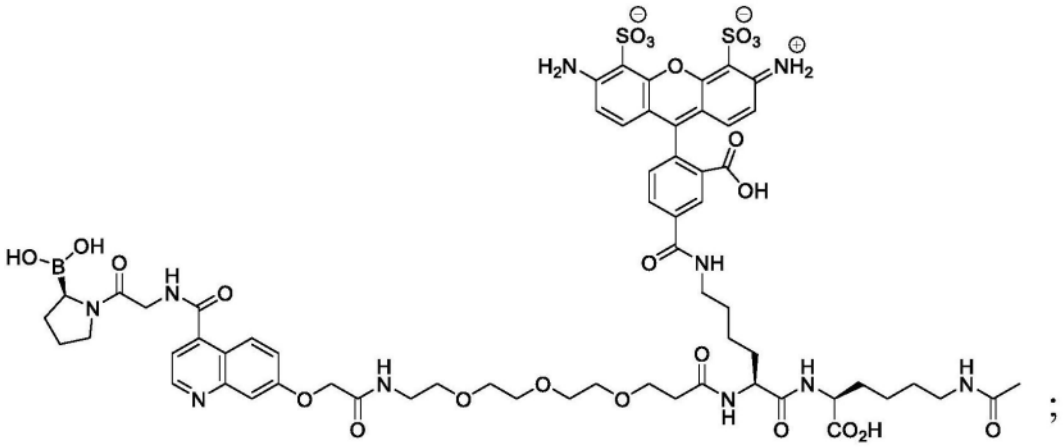

;


;

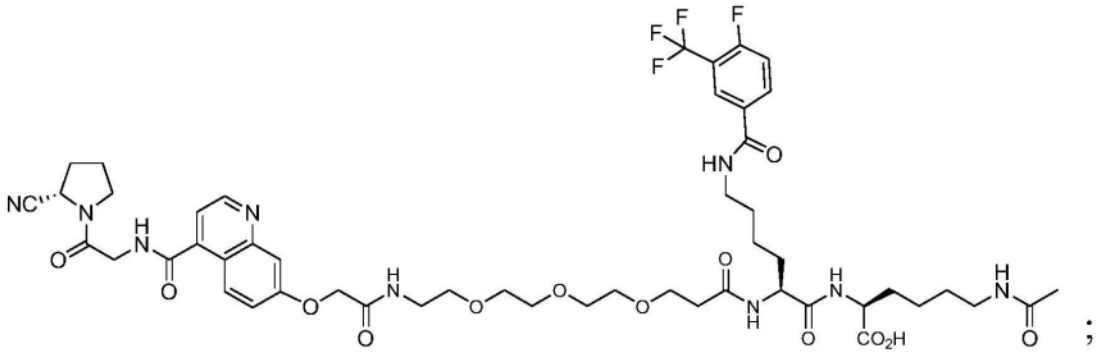

;



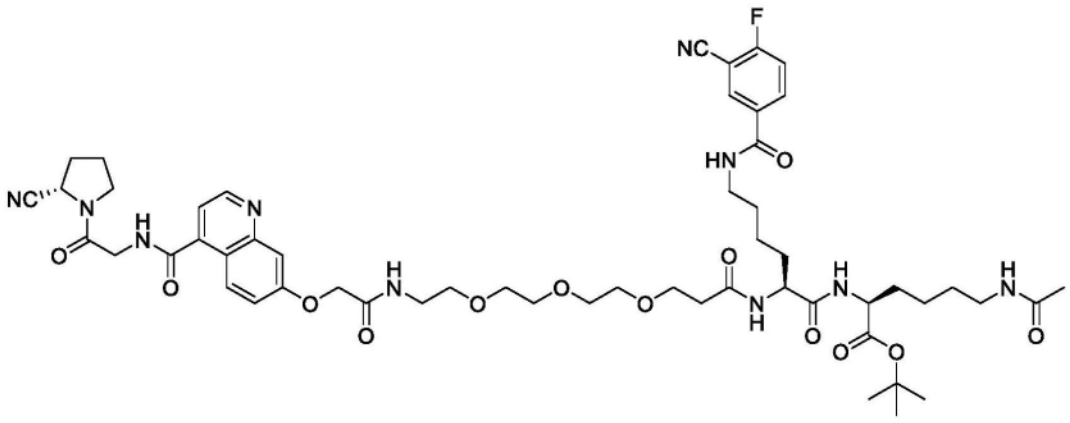
;



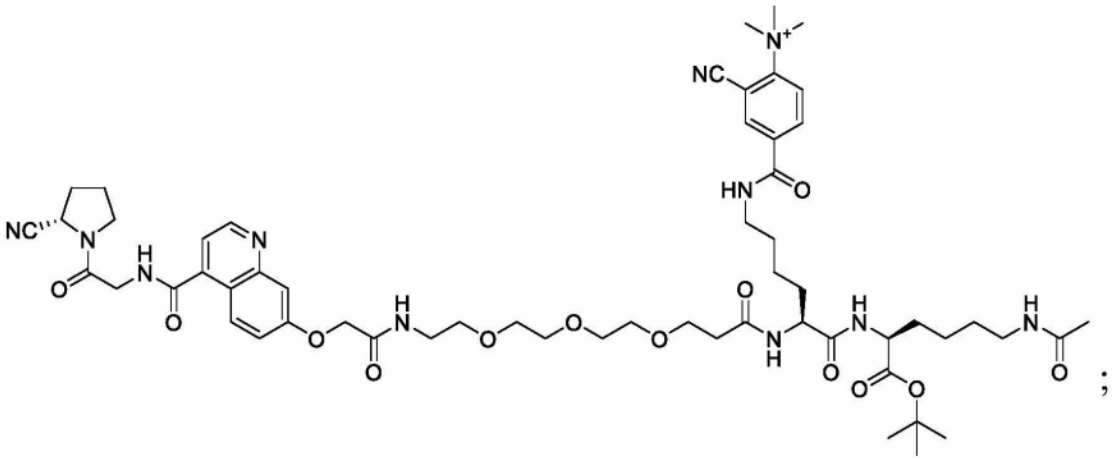
;

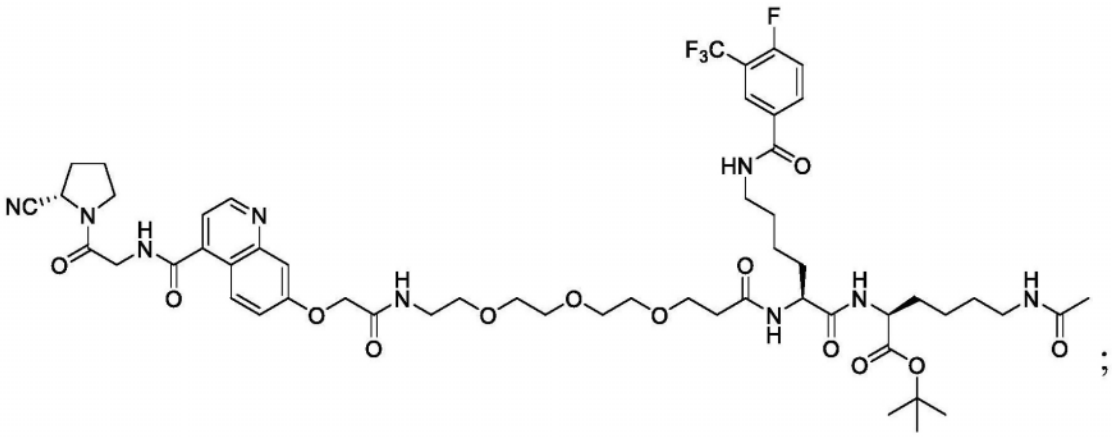


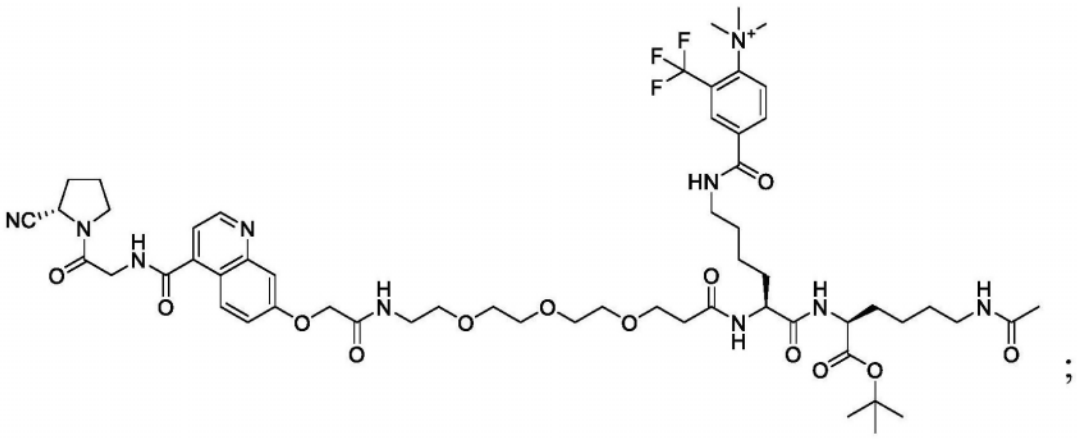
;

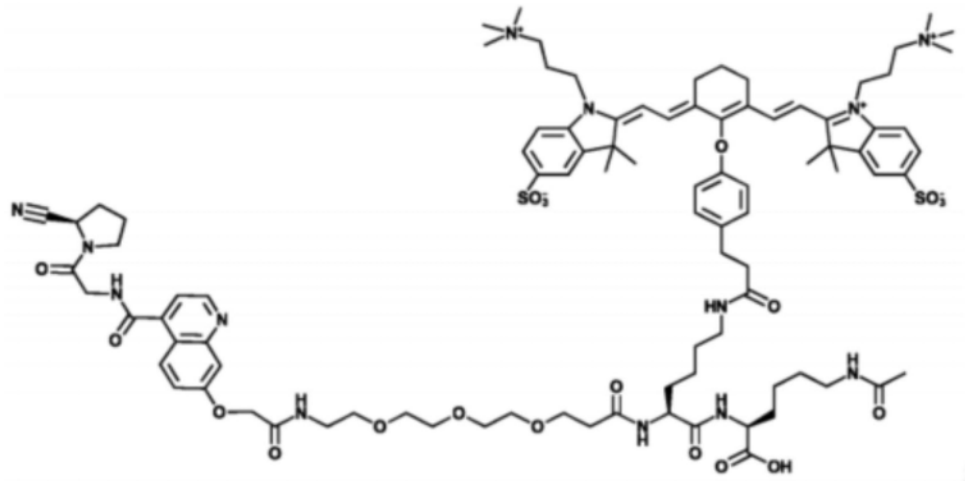


;

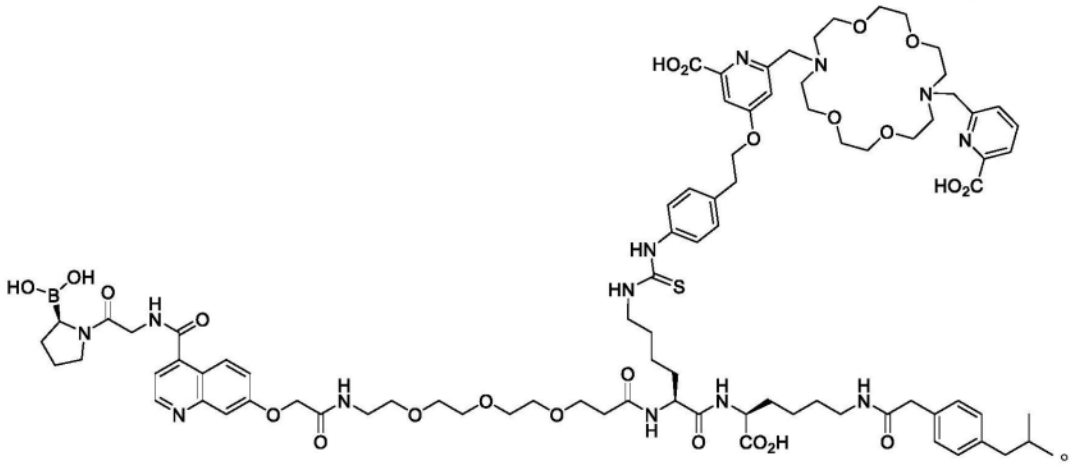








；和



24.根据权利要求1至11、14-18或23中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐，其中所述螯合剂的残基是与放射性核素螯合的。

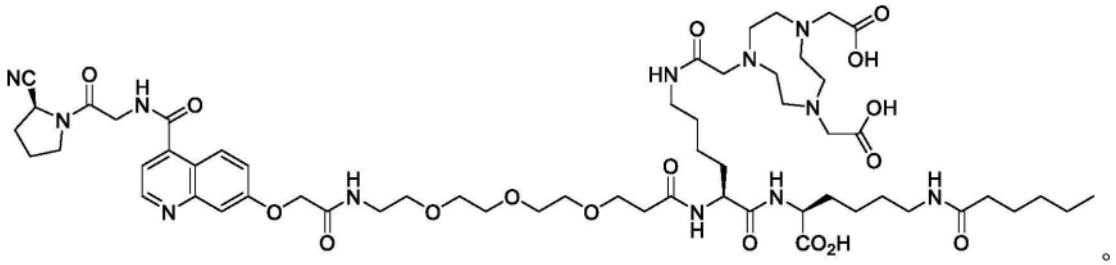
25.根据权利要求24所述的化合物或者其药学上可接受的盐，其中所述放射性核素选自^{177}Lu、^{175}Lu、^{45}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Cu、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、^{69}Ga、^{71}Ga、^{90}Y、^{89}Y、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Y、^{99m}Tc、^{111}In、^{113}In、^{115}In、^{139}La、^{134}Ce、^{136}Ce、^{138}Ce、^{140}Ce、^{142}Ce、^{151}Eu、^{153}Eu、^{152}Dy、^{149}Tb、^{159}Tb、^{154}Gd、^{155}Gd、^{156}Gd、^{157}Gd、^{158}Gd、^{160}Gd、^{188}Re、^{186}Re、^{213}Bi、^{211}At、^{217}At、^{227}Th、^{226}Th、^{225}Ac、^{233}Ra、^{152}Dy、^{213}Bi、^{212}Bi、^{211}Bi、^{203}Pb、^{212}Pb、^{255}Fm和铀-230。

26.根据权利要求24所述的化合物或者其药学上可接受的盐，其中所述放射性核素是α-发射放射性核素，如^{225}Ac、^{233}Ra和^{212}Pb。

27.根据权利要求24所述的化合物或者其药学上可接受的盐，其中所述放射性核素是Auger电子发射放射性核素或β发射放射性核素，如^{177}Lu、^{90}Y和^{67}Cu。

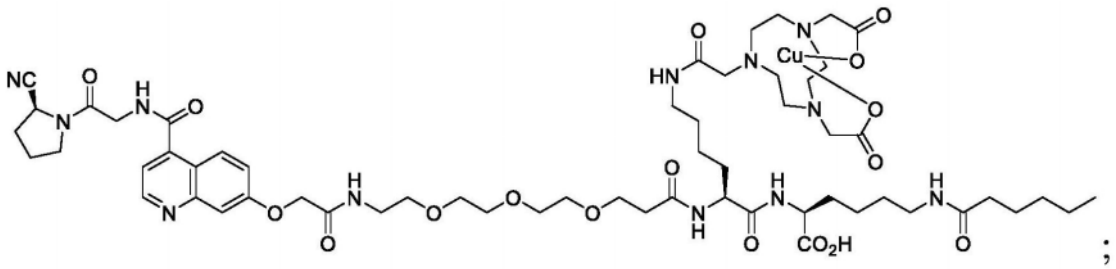
28.根据权利要求16所述的化合物或者其药学上可接受的盐，其中macropa-NCS或mcaropa-NCO的所述残基是与^{225}Ac螯合的。

29.根据权利要求1所述的化合物或者其药学上可接受的盐，其中所述化合物由以下结构式表示：



。

30.根据权利要求1所述的化合物或者其药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式表示:



;

其中Cu是^{64}Cu。

31.一种药物组合物,其包含i)权利要求1-28中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐;和ii)药学上可接受的载体或稀释剂。

32.一种在受试者中治疗患病组织的方法,其中所述患病组织表达成纤维细胞活化蛋白α,该方法包括向所述受试者施用有效量的权利要求24-28中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐或者权利要求29所述的药物组合物,并且其中所述放射性核素是治疗性放射性核素。

33.根据权利要求30所述的方法,所述患病组织是癌症。

34.根据权利要求31所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、肝癌、胆囊癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、食管癌、肾癌、前列腺癌、结直肠癌、软组织肉瘤、骨肉瘤或黑色素瘤。

35.根据权利要求31所述的方法,其中所述患病组织是纤维化的。

36.一种在具有或疑似具有表达成纤维细胞活化蛋白α的患病组织或纤维化组织的受试者中对区域进行成像的方法,其包括:

a.向所述受试者施用诊断有效量的权利要求12-13、19-22或24-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求29所述的药物组合物,并且其中所述放射性核素是诊断性放射性核素;

b.将所述受试者中的所述区域暴露于成像装置;和

c.获得在所述区域中的所述患病组织的图像。

37.根据权利要求33所述的方法,其中所述区域具有或疑似具有包括所述癌症的原发性癌症或转移的患病组织。

38.根据权利要求33所述的方法,其中所述区域具有或疑似具有包括纤维化组织的患病区域。

39.一种对肿瘤成像的方法,所述方法包括:

a.以足以与肿瘤结合的量使所述肿瘤和/或周围组织与权利要求12-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触;

b.以被所述化合物吸收的波长辐照所述肿瘤和/或周围组织;

c.以及检测来自所述化合物的信号,从而对所述肿瘤和/或周围组织成像。

40.一种治疗患病组织的方法,其包括:

a.以有效接触并与所述患病组织结合的量向受试者施用本文公开的化合物,或者其药学上可接受的盐,或者其药物组合物;

b.使用所述化合物作为基准,使用一个或多个剂量的外照射辐照结合的化合物的区域,

从而使用照射治疗所述患病组织。

41.根据权利要求38所述的方法,其中所述化合物包含具有发射γ-射线或正电子的放射性核素,或者光学染料或荧光团,或者其他可检测照射的螯合基团。

42.一种治疗患病组织的方法,其包括:以有效接触和与患病组织结合的量向受试者施用本文公开的化合物或者其药学上可接受的盐,或者其药物组合物;并且使用所述化合物作为指导手术应用的基准,以切除所述患病组织的区域,从而切除所述患病组织。

43.根据权利要求39所述的方法,其中所述化合物包含具有发射γ-射线或正电子的放射性核素,或者光学染料或荧光团,或者其他可检测照射的螯合基团。

靶向成纤维细胞活化蛋白的组合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2022年07月28日提交的美国临时申请系列号63/392,899的权益,其全部教导通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本技术涉及靶向成像和治疗剂,更具体地,涉及可用于疾病的诊断和治疗的化合物。例如,本文所述的组合物可以用作放射性药剂,或者与光学染料或荧光团缀合,或者用作药物/毒素缀合物,用于诊断和治疗组织中的癌症和纤维化疾病。

背景技术

[0004] 成纤维细胞活化蛋白α(“FAP”)是显示丝氨酸蛋白酶活性的170kDa的II型膜结合酶。缺乏全长蛋白的细胞内和跨膜序列的FAP的可溶性形式存在于血浆中。FAP的其他常见名称包括脯氨酰内肽酶和表面表达蛋白酶(seprase)。

[0005] FAP是S9B脯氨酰寡肽酶亚家族的几个成员之一,该亚家族包括DPP4、DPP8和DPP9等蛋白。FAP的底物包括神经肽Y、肽YY、底物P、B型利钠肽、成纤维细胞生长因子21(FGF-21)、α2抗纤溶酶以及变性胶原I和III。

[0006] FAP在正在经历伤口愈合和重塑的组织中活跃表达,但在健康、成熟的组织中不表达或表达水平极低。肿瘤是宿主组织损伤的局部区域,在重塑局部血管系统和内皮,还有其他几种现象方面很活跃,其有助于隐藏肿瘤免受免疫监视并促进伤口愈合,这是一种允许肿瘤细胞增殖的微环境。因此,FAP表达与致肿瘤组织的区域相关,特别是肿瘤基质,因此为各种癌症的诊断和治疗提供了极好的分子靶点。其在很多癌症中的表达已经得到证实,如胰腺癌、肝癌、胆囊癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、食管癌、肾癌、黑色素瘤以及很多其他致命的和侵袭性肿瘤以及癌症类型。FAP表达也在纤维化组织中检测到并且还可以将其作为范围广泛的临床病况的标志物,其包括系统性纤维化疾病,如系统性硬化症(SSc)、硬化性皮肤移植物抗宿主病和肾源性系统性纤维化以及包括辐射诱导的纤维化以及心脏、肺脏、肝脏(如NAFLD:非酒精性脂肪性肝病和NASH:非酒精性脂肪性肝炎)和肾脏纤维化的多种器官特异性病症。

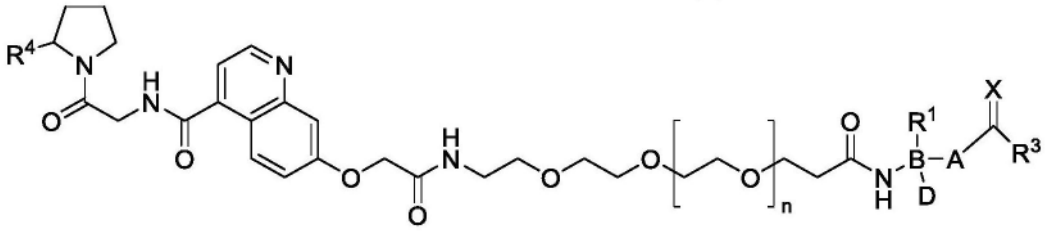
[0007] 尽管一些研究人员已经将FAP作为癌症靶点进行了探索,但是由于其药代动力学的局限性,因而能够将其作为诊断或甚至治疗的药剂的研发已被证明仅具有微不足道的作用。迄今为止,由于靶点的较低且有限的表达以及现有技术化合物在体内显示的停留时间有限,因而FAP已被证明是一个困难的靶点。需要显示出更好的结合动力学和生物分布的改进的FAP结合剂,从而为改进的靶向FAP的诊断和治疗剂提供基础,即,能够在肿瘤中以更高程度累积,且不会在正常非靶组织和器官中被不可接受的摄取的化合物。

发明内容

[0008] 本文公开了一系列与FAP的胞外域结合的化合物,其显示出对人FAP蛋白很高至非

常高的亲和力(参见实施例12)。其能够附接至用于放射性核素结合的螯合基团,因此适用于放射性成像和/或放射疗法应用,例如所公开的化合物可以用正电子发射体如^{18}F、^{68}Ga或^{64}Cu进行放射性标记,并且用于正电子发射断层扫描(PET)(参见实施例11)。可替代地,化合物可以用α粒子发射体如^{225}Ac、β粒子发射体如^{67}Cu或^{177}Lu或者Auger电子发射体(例如,^{111}In、^{67}Ga、^{99}mTc、^{195}mPt、^{125}I和^{123}I)进行放射性标记。化合物还可以附接至细胞毒性剂上,其用于将细胞毒性剂靶向递送至肿瘤,例如,缀合至吉西他滨或多西环素或者毒液。同样,化合物可以缀合至具有生理作用的化合物,如TLR激动剂,以刺激受体的免疫应答。所公开的化合物具有增加循环停留时间的优点,其具有增加靶负荷同时减少化合物在非靶组织累积的作用(参见实施例15)。因此,本文公开的化合物的有利结合动力学降低了现有技术FAP靶向化合物的"洗脱"效应(即,低停留时间)。

[0009] 本发明的一个实施方式是由以下结构式(I)表示的化合物:

[0010] 

(I);

[0011] 或者其药学上可接受的盐,其中:

[0012] n是0或1;

[0013] A是NH、O、S或CR^6R^7;

[0014] B包含至多30个碳原子的支链、非支链或环状脂肪族基团,其任选地被至多10个杂原子或至多20个氨基酸残基的肽基链中断(例如,3-20或3-15个碳原子,其任选地被至多6个杂原子或者至多5个氨基酸残基中断),其中B任选地被1-5个选自以下的基团取代:F、Cl、Br、I、=O、OR^6、$OCOR^6$、$COOR^6$、CN、$=NR^6$、NR^6R^7、=S和SR^6,条件是B在基团D和基团A之间的链中包含至少3个原子;

[0015] D选自:OPO_3H_2、PO_3H_2、OSO_3H、SO_3H和COOH或者其C_1-C_4烷基酯;

[0016] X是O或S;

[0017] R^1是螯合基团、光学染料或荧光团、细胞毒性剂、免疫刺激剂或者任选地被一个或多个由R^5表示的基团取代的苯甲酰基;

[0018] R^3是C_1-C_8烷基或C_1-C_4芳烷基,其中:

[0019] 烷基和芳烷基的芳基部分各自任选地和独立地被F,Cl,Br,I,支链、非支链或环状C_1-C_6脂肪族基团,OR^6,$OCOR^6$,$COOR^6$,CHO,COR^6,CH_2OR^6,NR^6R^7,$CH_2NR^6R^7$,SR^6,=O,=S和=NH取代;

[0020] R^4是CN或$B(OH)_2$;

[0021] 每个R^5独立地选自卤素、氰基、卤甲基、$N^+(CH_3)_3W^-$,其中W^-是药学上可接受的阴离子;和

[0022] R^6和R^7独立地选自:H或C_1-C_6烷基。

[0023] 本发明的另一个实施方式是一种药物组合物,其包含:i)本文公开的化合物或者

其药学上可接受的盐;和ii)药学上可接受的载体或稀释剂。对于包含螯合基团的化合物,螯合基团优选地是与放射性核素螯合的。

[0024] 本发明的另一个实施方式是一种治疗具有表达成纤维细胞活化蛋白α的患病组织的受试者的方法。在一个方面中,患病组织可以是癌症或纤维化组织。方法包括向受试者施用有效量的本文公开的化合物或者药学上可接受的盐。优选地,用于治疗的化合物包括细胞毒性剂,如具有发射β、α、Auger或能够杀死患病组织的其他细胞毒性射线的放射性核素的螯合基团。

[0025] 本发明的又一个实施方式是一种在具有或疑似具有表达成纤维细胞活化蛋白α的患病组织或纤维化组织的受试者中对区域进行成像的方法,其包括:

[0026] a.向受试者施用诊断有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或者本文公开的药物组合物;

[0027] b.将受试者中的区域暴露于成像装置,区域疑似具有患病组织;和

[0028] c.获得在区域中的患病组织的图像。

[0029] 优选地,用于成像的化合物包含具有发射γ-射线或正电子的放射性核素或其他可检测照射的螯合基团。在另一个方面中,化合物包含可以检测其发射的光学染料或荧光团。

[0030] 本发明的又一个实施方式是一种对肿瘤成像的方法。该方法包括:

[0031] a.以有效接触和与肿瘤和/或周围组织结合的量向受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或者其药物组合物;

[0032] b.以被结合化合物吸收的波长辐照肿瘤和/或周围组织;

[0033] c.以及检测来自照射的结合化合物的信号,从而对肿瘤和/或周围组织成像。

[0034] 优选地,用于成像的化合物包含螯合基团,该螯合基团具有发射γ-射线或正电子的放射性核素,或者光学染料或荧光团,或者其他可检测照射。

[0035] 本发明的另外又一个实施方式是一种治疗患病组织的方法。该方法包括:

[0036] a.以有效接触和与患病组织结合的量向受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或者其药物组合物;

[0037] b.使用化合物作为基准(fiducial),使用一个或多个剂量的外照射辐照结合的化合物的区域,

[0038] 从而使用照射治疗患病组织。

[0039] 优选地,用于作为基准的化合物包含螯合基团,该螯合基团具有发射γ-射线或正电子的放射性核素,或者光学染料或荧光团,或者其他可检测照射。

[0040] 在本发明的另外再一个实施方式是一种治疗患病组织的方法。该方法包括:

[0041] a.以有效接触和与患病组织结合的量向受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或者其药物组合物;

[0042] b.使用化合物作为指导手术应用的基准,以切除患病组织的区域,

[0043] 从而切除患病组织。

[0044] 优选地,用于作为基准的化合物包含螯合基团,该螯合基团具有发射γ-射线或正电子的放射性核素,或者光学染料或荧光团,或者其他可检测照射。

附图说明

[0045] 图1A-B显示了在此前移植了表达FAP的U-87(人胶质母细胞瘤)细胞的BALB/c裸小鼠中[^{18}F]RTX-1312S的化合物生物分布。

[0046] 图2显示了在此前移植了U-87MG细胞的BALB/C裸小鼠中[Cu-67]RTX-1363S的器官生物分布。

[0047] 图3显示了在此前移植了U-87MG细胞的BALB/C裸小鼠中[Lu-177]RTX-1354S的器官生物分布。

[0048] 图4显示了在此前移植了U-87MG细胞的BALB/C裸小鼠中[Lu-177]RTX-1359R的器官生物分布。

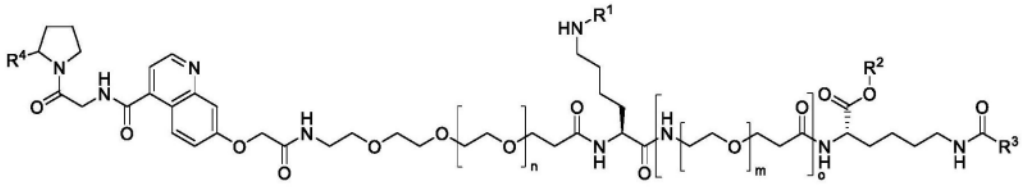
[0049] 图5显示了与荷瘤JAX裸小鼠的血液相比,在肿瘤中[Ac-225]RTX-1399R生物分布的比较。

具体实施方式

[0050] 本文公开了以高亲和力与FAP的胞外域结合并且能够将有效载荷递送至表达FAP的组织的一系列化合物。本发明的化合物如以下本文所述。

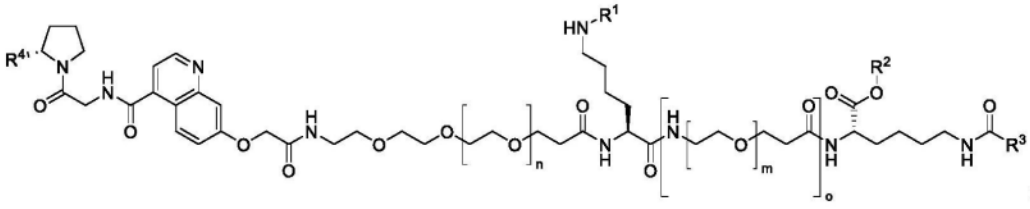
[0051] 本发明的第一个实施方式是由结构式(I)表示的化合物或者其药学上可接受的盐。结构式(I)中的变量如以上发明内容部分所定义的。

[0052] 本发明的第二个实施方式是由结构式(II)表示的化合物:

[0053] 
(II);

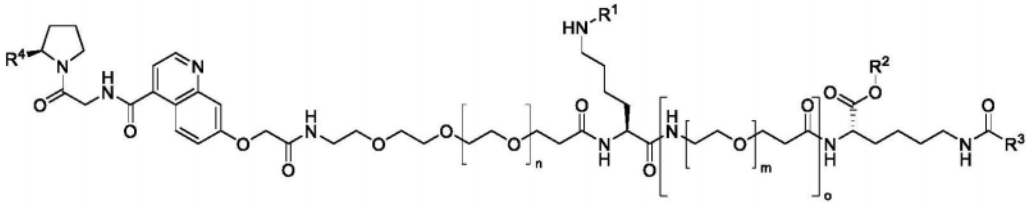
[0054] 或者其药学上可接受的盐,其中m是0至12的整数;o是0或1;和R^2是H或C_1-C_4烷基;以及其余变量如在第一个实施方式中所述。

[0055] 本发明的第三个实施方式是由结构式(III)表示的化合物:

[0056] 
(III);

[0057] 或者其药学上可接受的盐;其中变量如在第二个实施方式中所述。

[0058] 本发明的第四个实施方式是由结构式(IV)表示的化合物:

[0059] 
(IV);

[0060] 或者其药学上可接受的盐;其中变量如在第二个实施方式中所述。

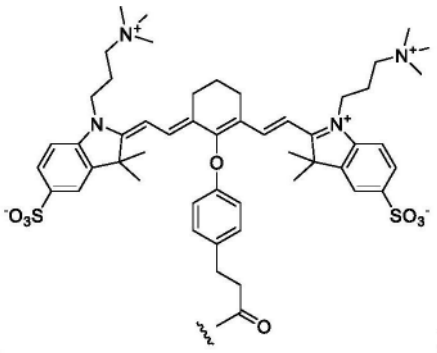
[0061] 本发明的第五个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者

其药学上可接受的盐,其中R^3是任选地被C_1-C_4烷基取代的C_1-C_8烷基或C_1-C_4芳烷基,以及其余变量如在第一或第二个实施方式中所述。可替代地,R^3是甲基、丙基、戊基、庚基、(4-异丁基苯基)甲基、(4-异丁基苯基)丙基。

[0062] 本发明的第六个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,其中m是3至12和o是1。可替代地,m是8和o是1。在另一个替代方式中,o是0。其余变量是如在第一、第二或第五个实施方式中所述。

[0063] 本发明的第七个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,其中n是1和o是0;以及其余变量是如在第一、第二、第五或第六个实施方式中所述。

[0064] 本发明的第八个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,其中R^1是荧光团或光学染料;以及其余变量是如在第一、第二、第五、第六或第七个实施方式中所述。在第一个方面中,荧光团是



;以及光学染料是碳菁、吲哚碳菁、氧碳菁、硫碳菁、部花青、聚甲炔、香豆素、罗丹明、呫吨、荧光素、硼二吡咯亚甲基(BODIPY)、VivoTag-680、VivoTag-S750、AlexaFluor染料(例如,AlexaFluor660、AlexaFluor680、AlexaFluor700、AlexaFluor750、AlexaFluor790)和DylightFluor染料。

[0065] 本发明的第九个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,其中R^1是螯合基团,其是螯合剂的残基;以及其余变量如第一、第二、第五、第六或第七个实施方式中所述。适宜螯合剂和螯合剂残基如以下所述。

[0066] 本发明的第十个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,其中R^1是苯甲酰基,其任选地被一个或多个由R^5表示的基团取代;每个R^5独立地选自卤素、氰基、卤甲基、$N^+(CH_3)_3W^-$;和W^-是药学上可接受的阴离子;以及其余变量如在第一、第二、第五、第六或第七个实施方式中所述。在第一个方面中,由R^5表示的卤素基团是^{18}F。

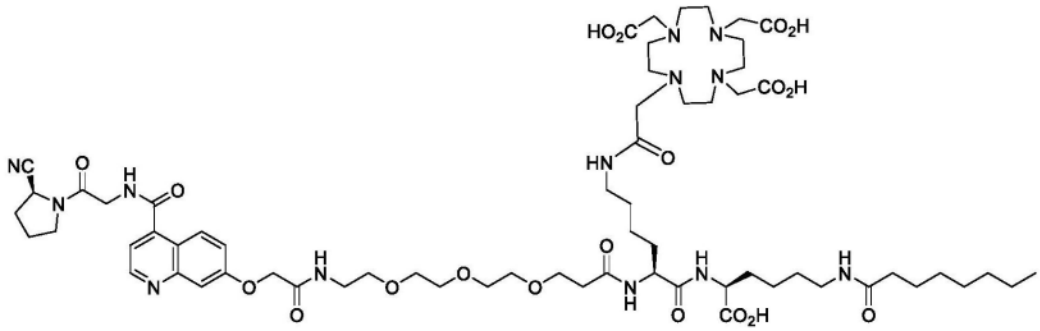
[0067] 本发明的第十一个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,其中每个R^5独立地选自氟、氰基、三氟甲基、$N^+(CH_3)_3W^-$;以及其余变量如在第一、第二、第五、第六、第七或第十个实施方式中所述。在第一个方面中,由R^5表示的氟基团是F^{18}。

[0068] 本发明的第十二个实施方式是由结构式(I)、(II)、(III)或(IV)表示的化合物,或者其药学上可接受的盐,R^2是H和R^4是CN;以及其余变量如在第一、第二、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一个实施方式中所述。

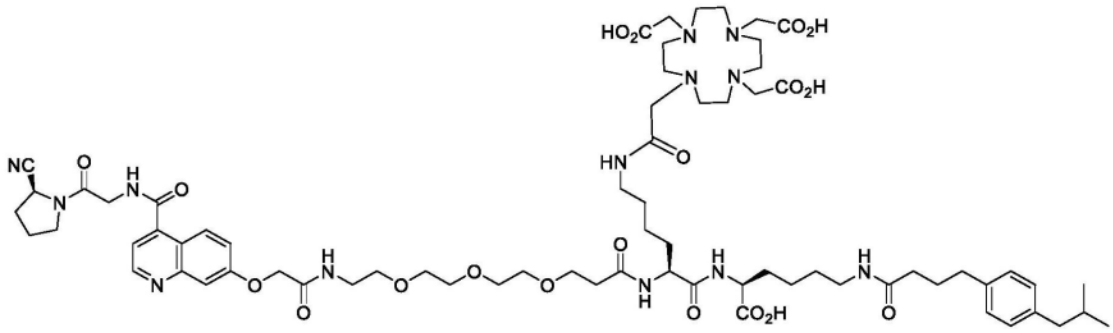
[0069] 本发明还包括其制备方法在实施例中描述并在附图中显示的化合物,包括其药学

上可接受的盐和中性形式两者。对于包含螯合基团的那些化合物,与放射性核素螯合也包括在本发明中。

[0070] 本发明还包括以下所示化合物,包括其药学上可接受的盐和中性形式两者。与放射性核素螯合也包括在本发明中。

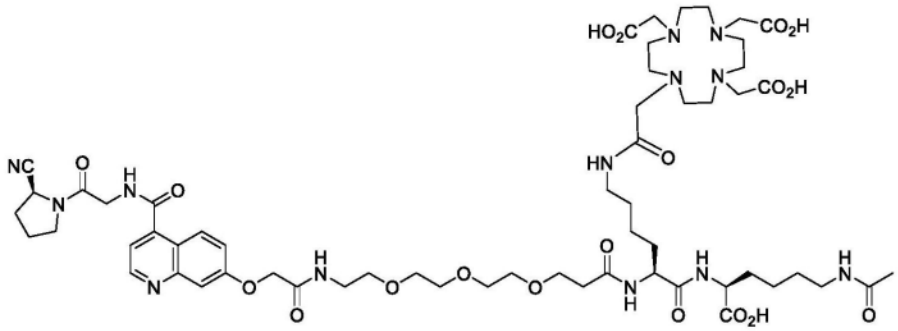


RTX-1350S

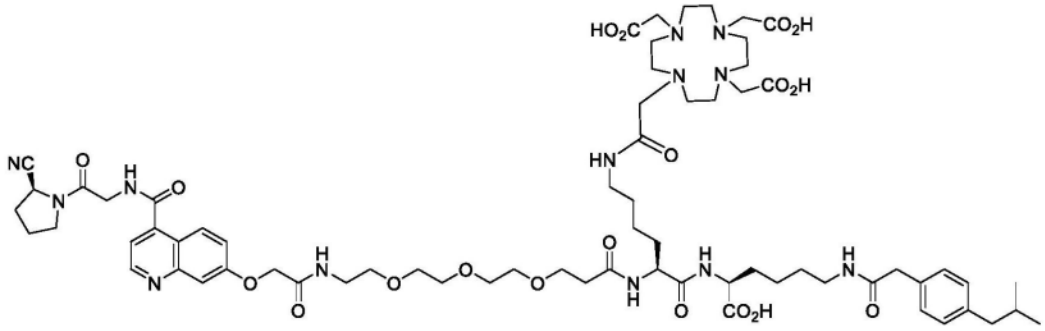


RTX-1352S

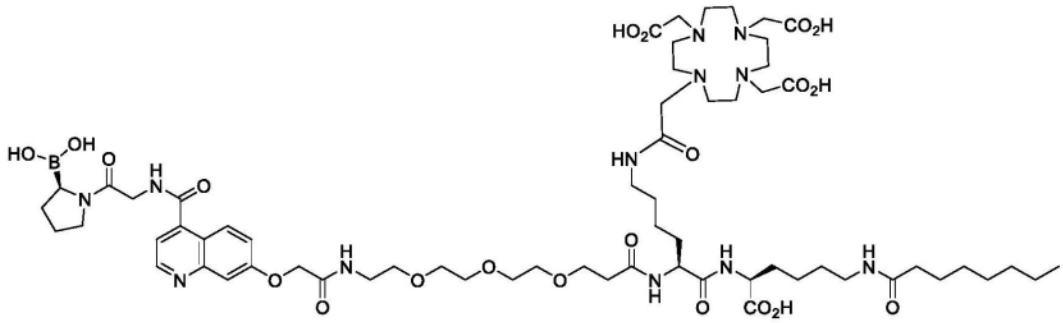
[0071]



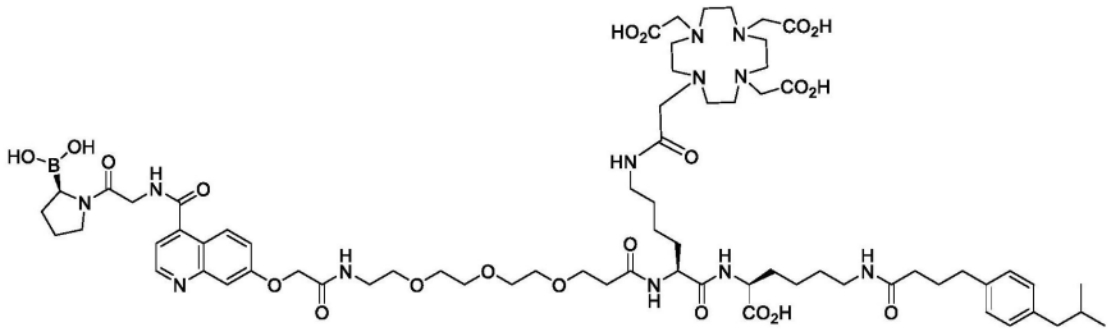
RTX-1353S



RTX-1354S

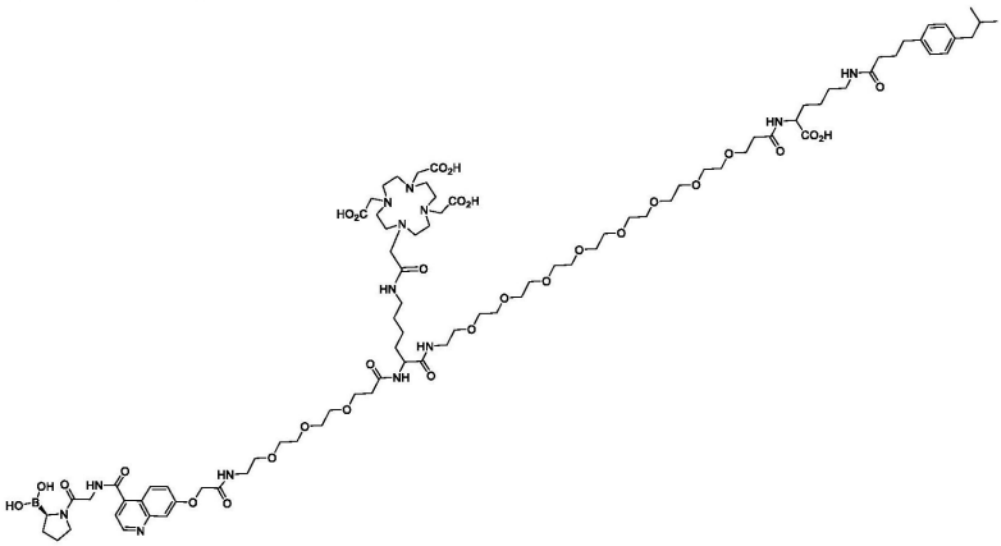


RTX-1355R

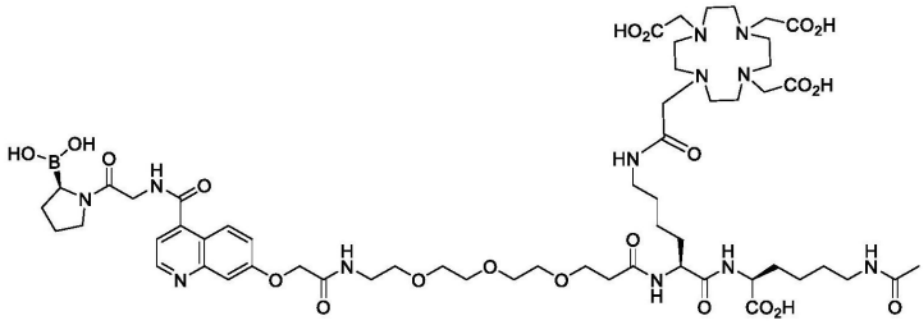


RTX-1356R

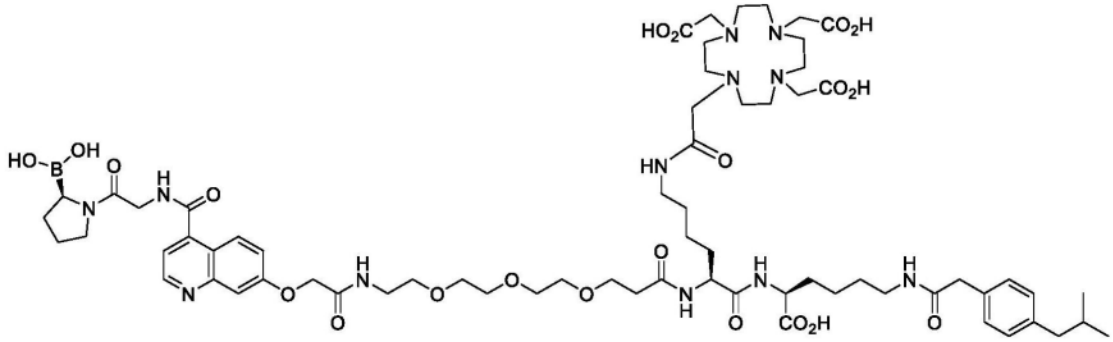
[0072]



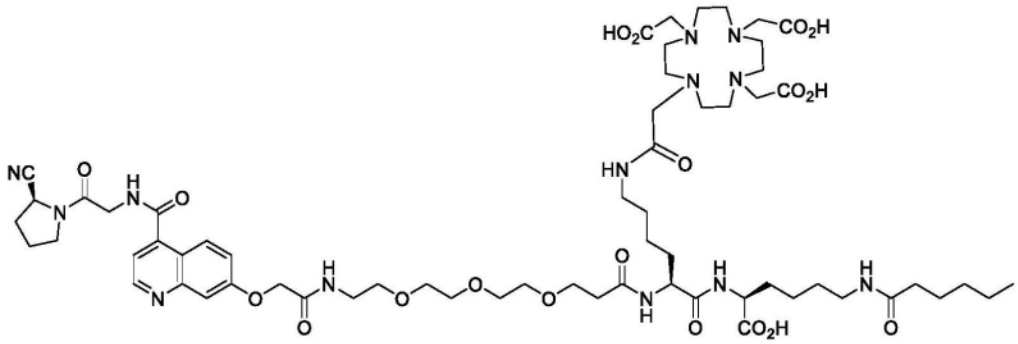
RTX-1357R



RTX-1358R

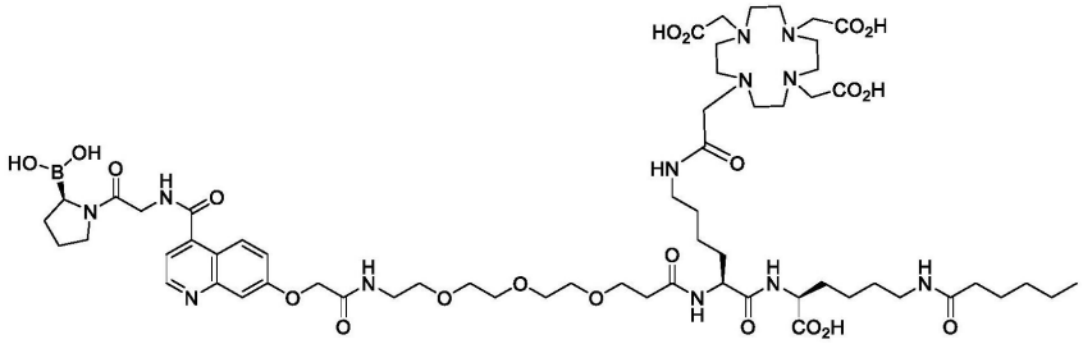


RTX-1359R



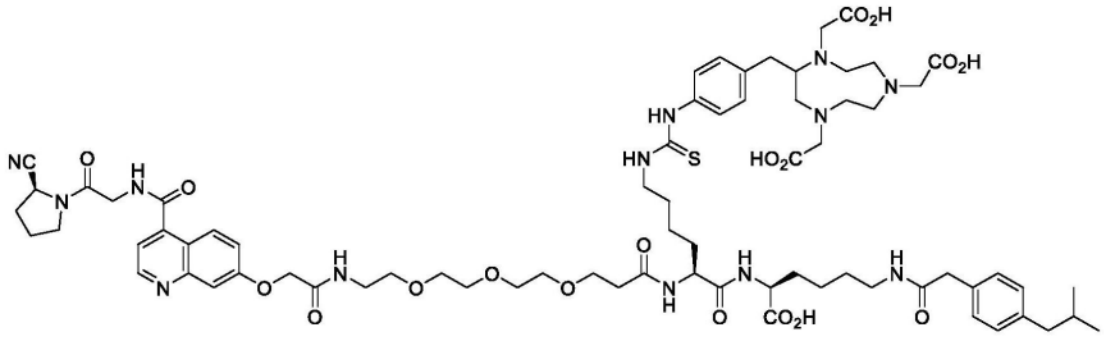
RTX-1360S

[0073]

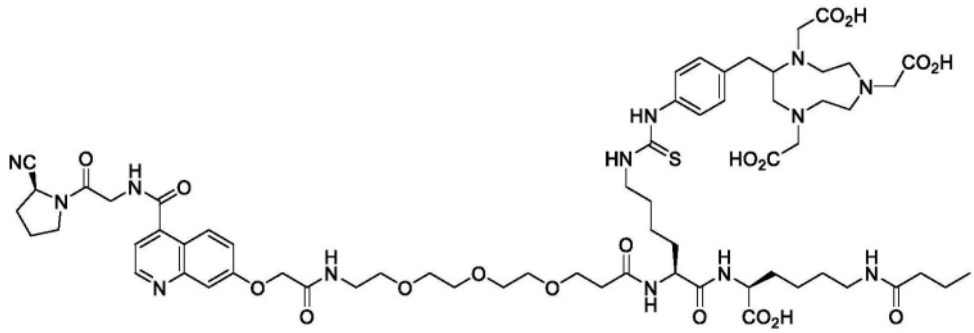


RTX-1361R

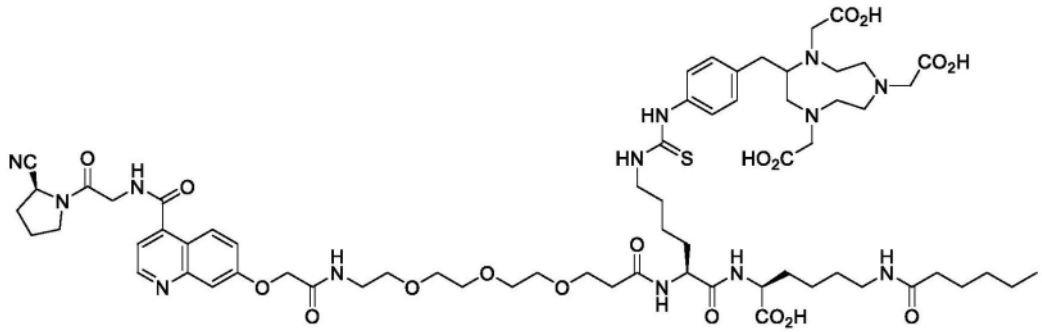
DO3A（DOTA 螯合剂）



RTX-1316S

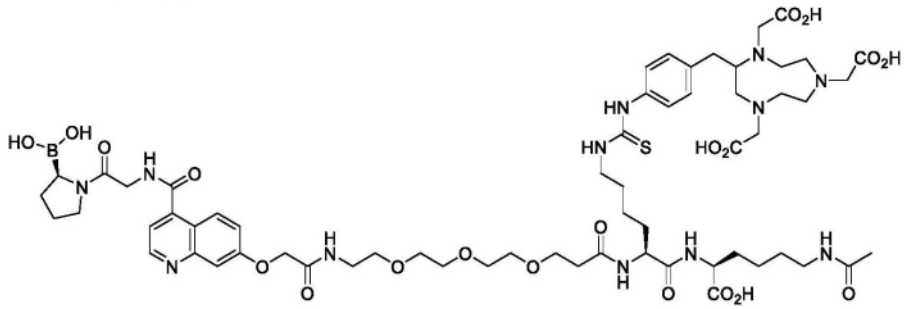


RTX-1317S

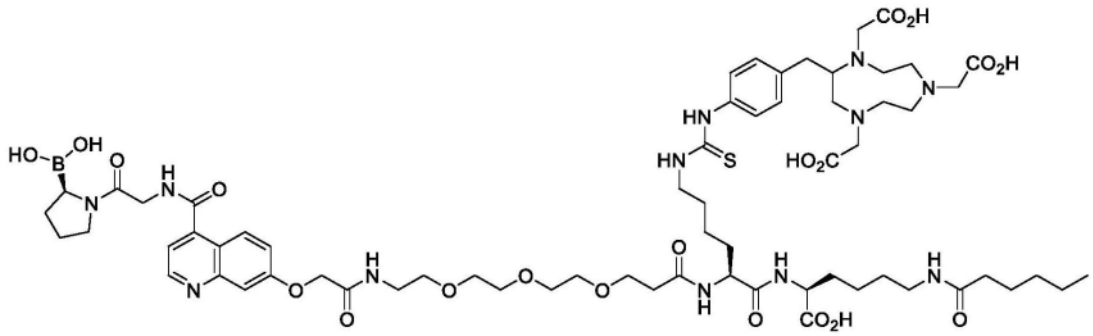


RTX-1318S

[0074]

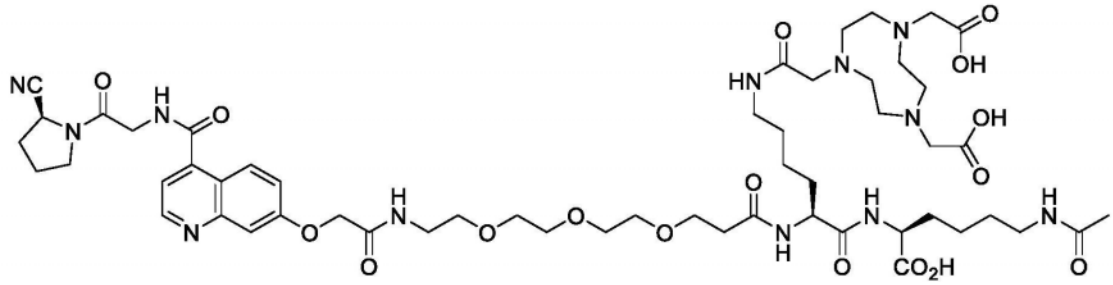


RTX- 1319R

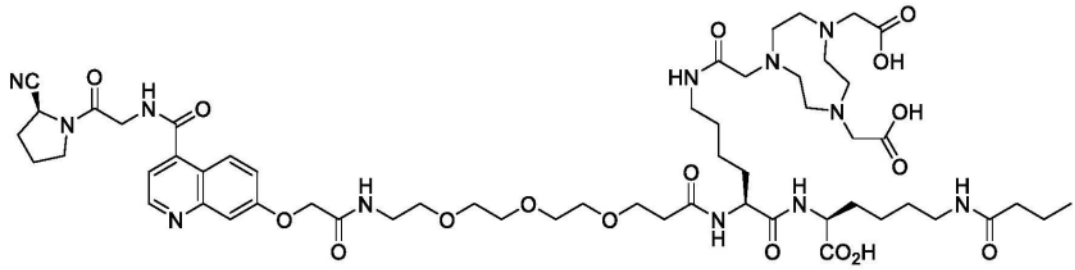


RTX-1320R

NOTA 螯合剂的实例

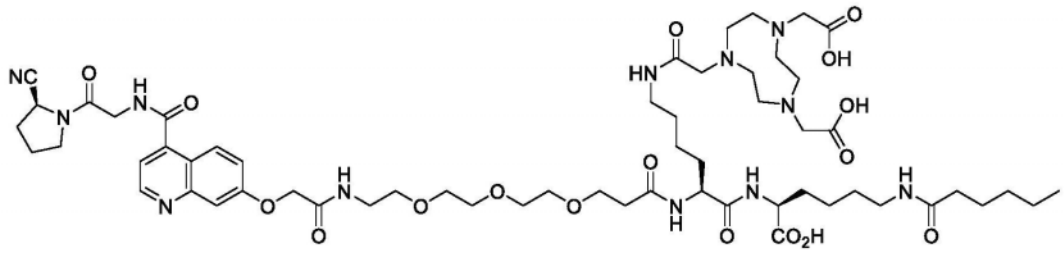


RTX-1339

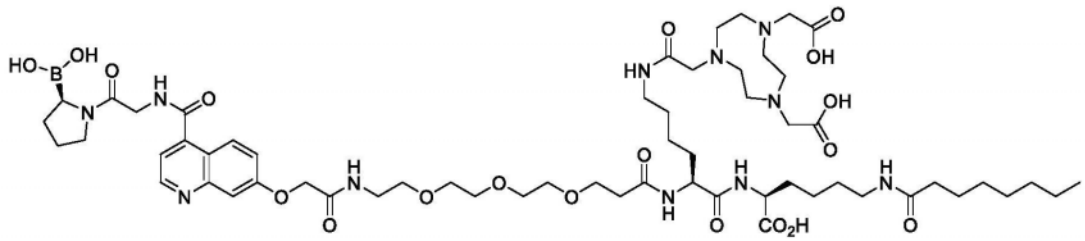


RTX-1340S

[0075]

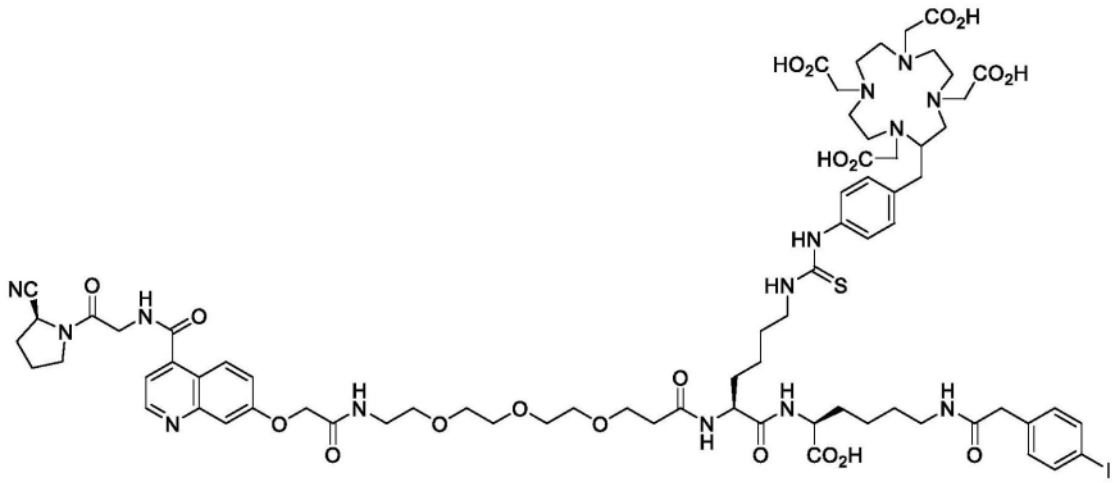


RTX-1363S



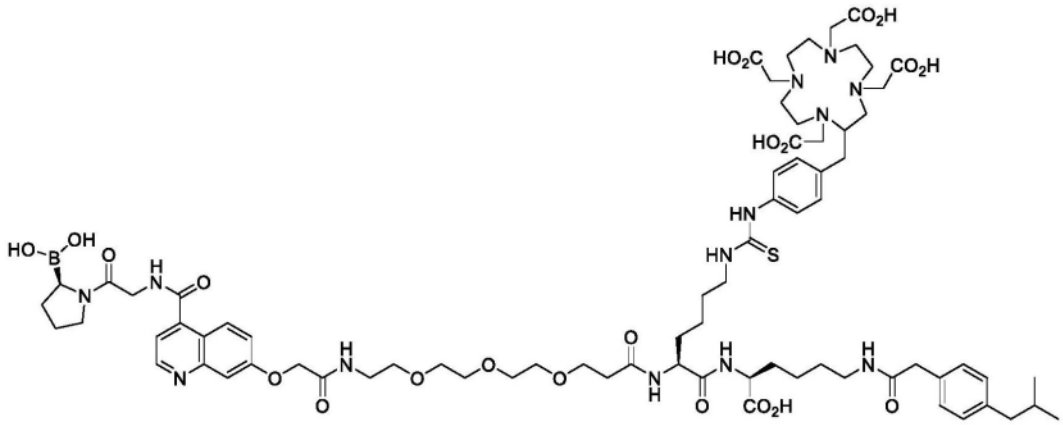
RTX-1367R

N3O2（NOTA）螯合剂的实例

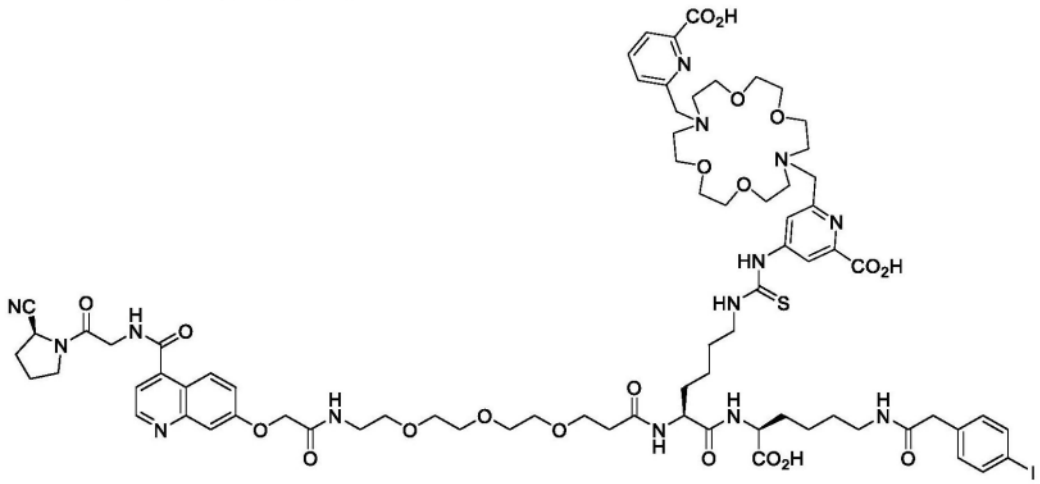


RTX-1309S

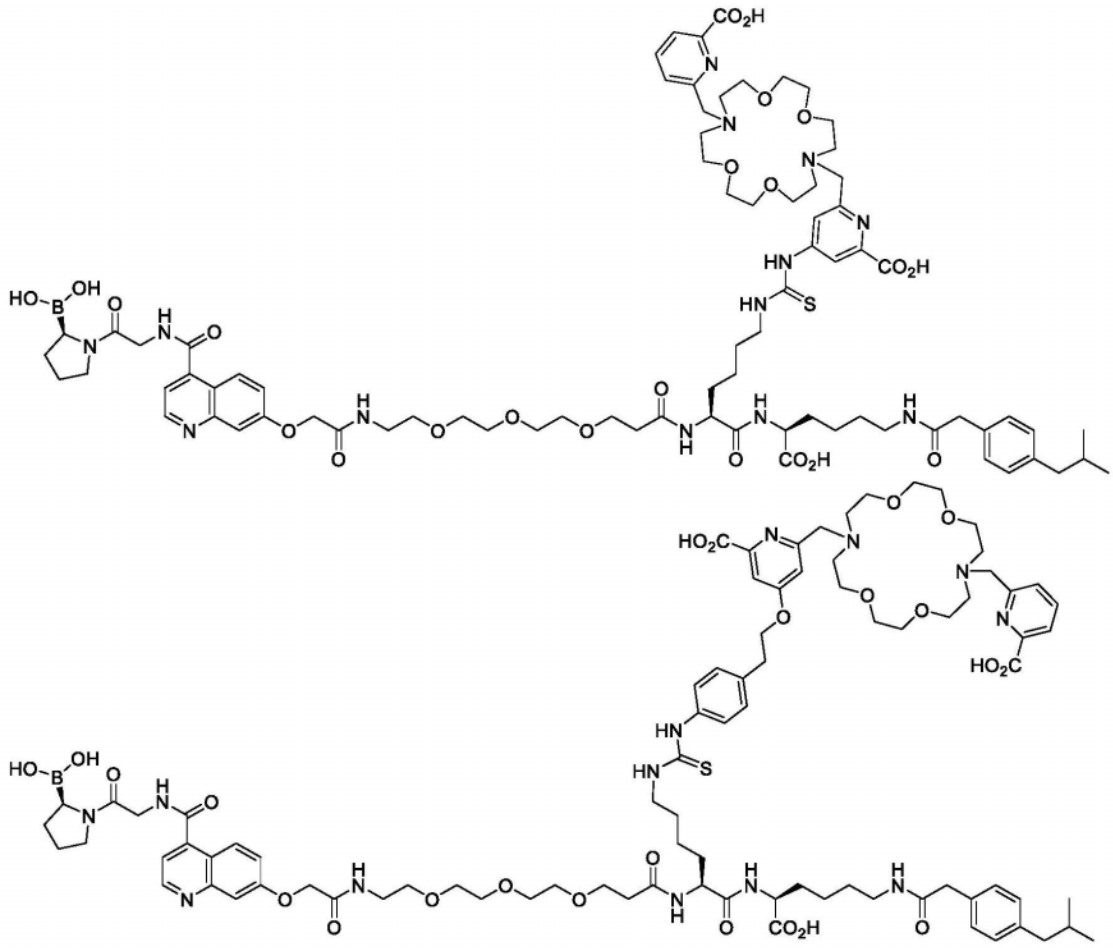
[0076]



DOTA 螯合剂的实例

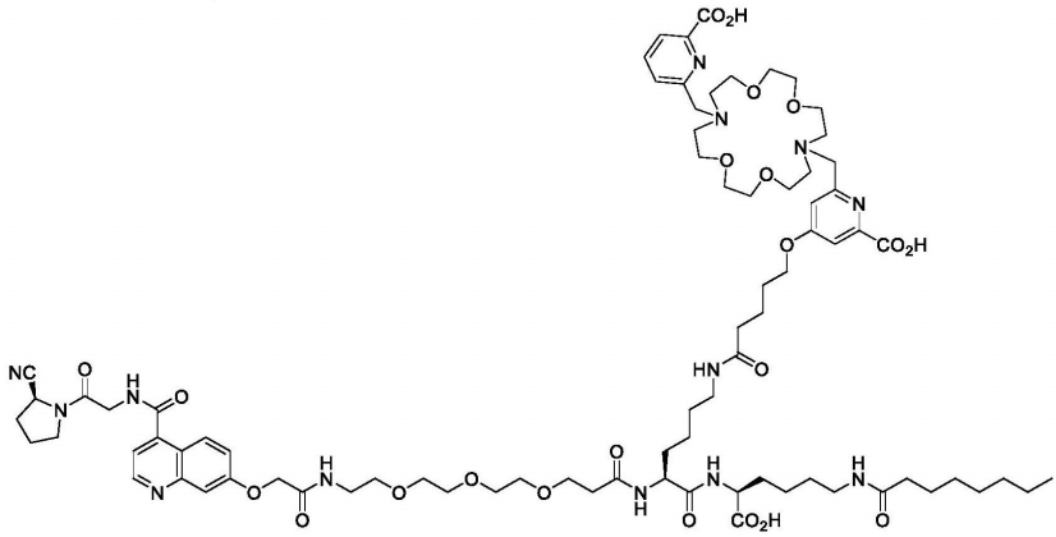


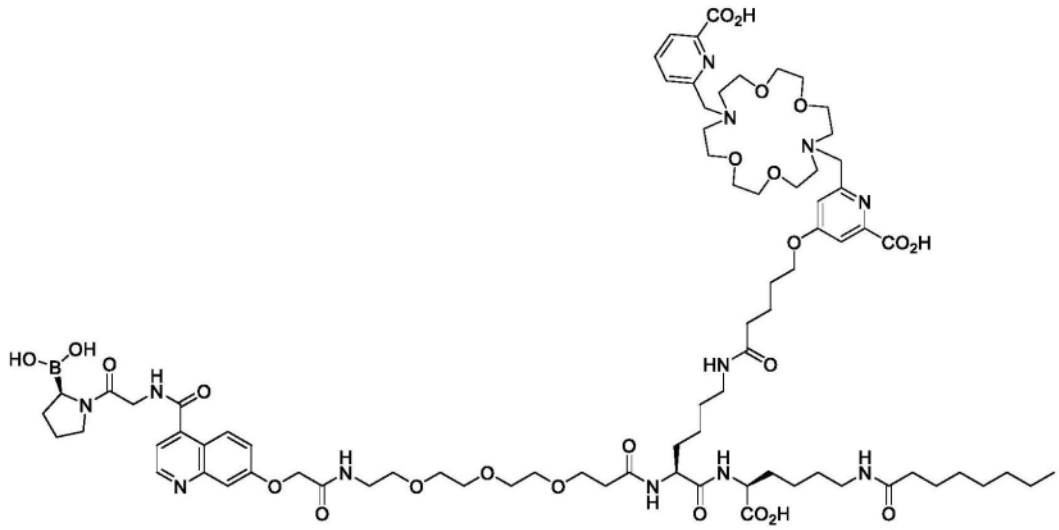
[0077]



RTX-1399R

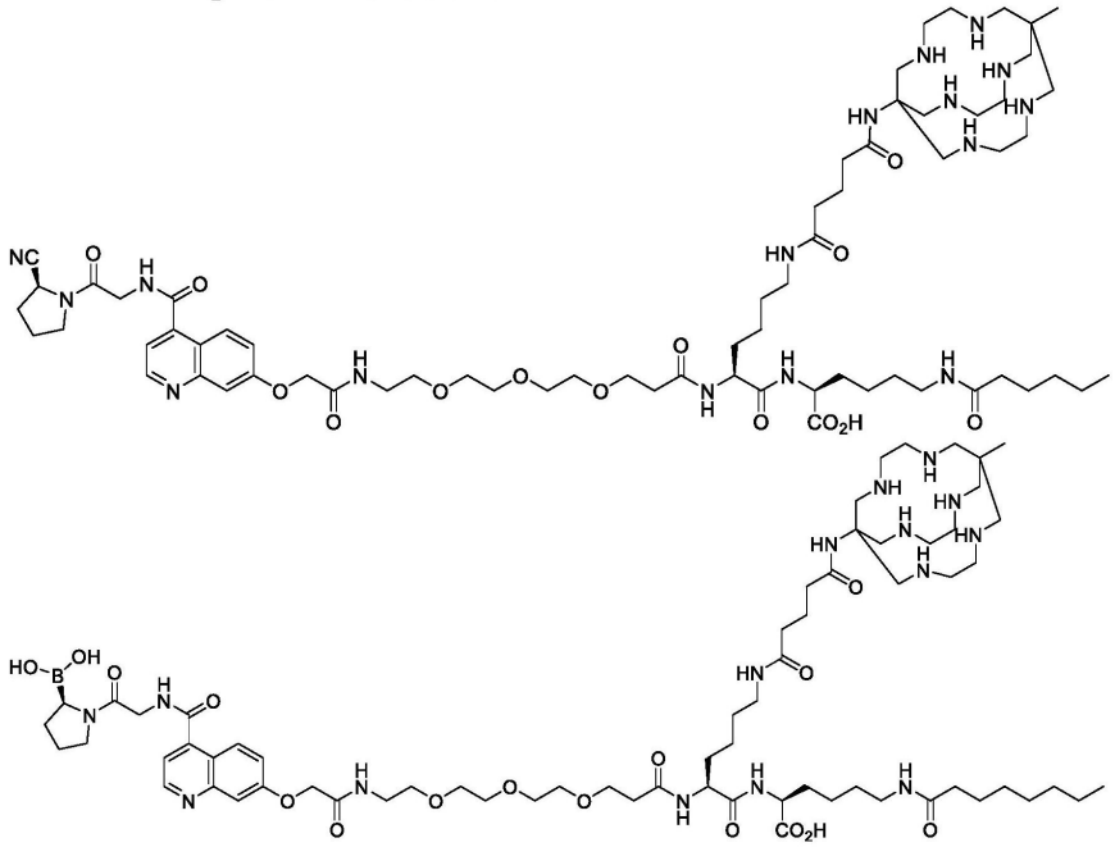
NCS-Macropa 螯合剂的实例



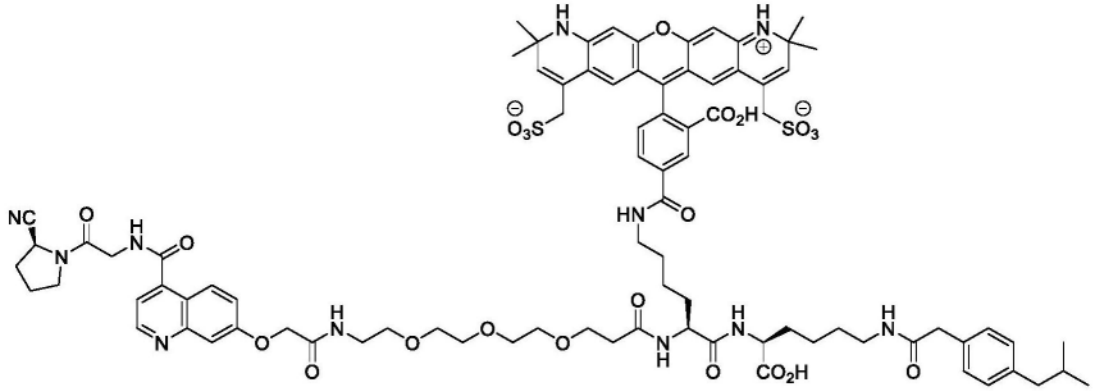


NCO-Macropa 螯合剂的实例

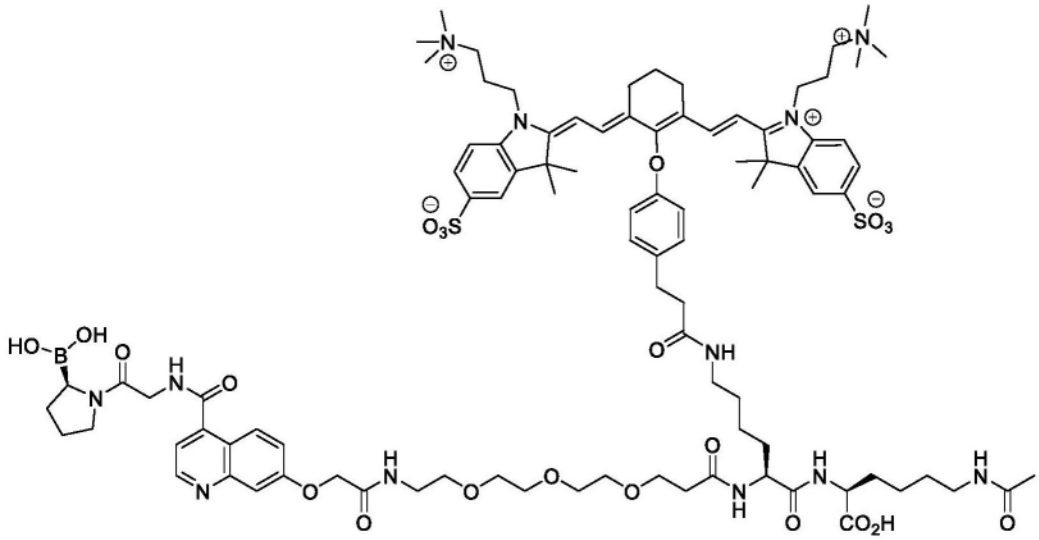
[0078]



Sarcophagene 螯合剂的实例

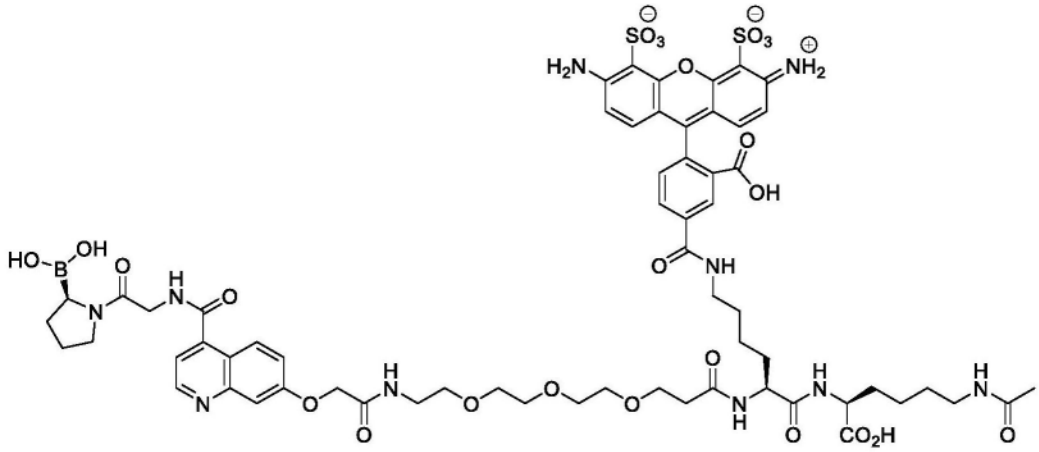


RTX-1370S



[0079]

RTX-1389R



RTX-1403R

[0080] 光学和近-IR成像化合物的实例

[0081] 其中化合物名称前面有同位素的命名法表明同位素与化合物的螯合基团螯合。例如,“[Cu-67]RTX-1363S”是指RTX-1363S,其中其螯合基团与67Cu螯合。

[0082] 本发明的示例性化合物(具有其螯合基团)包括[68Ga]RTX-1339S;[68Ga]RTX-1340S;[68Ga]RTX-1363S;[68Ga]RTX-1367S;[64Cu]RTX-1339S;[64Cu]RTX-1340S;[64Cu]RTX-1363S;[64Cu]RTX-1367S;[67Cu]RTX-1339S;[67Cu]RTX-1340S;[67Cu]RTX-1363S;

[67Cu]RTX-1367S;[Al18F]RTX-1339S;[Al18F]RTX-1340S;[Al18F]RTX-1363S;和[Al18F]RTX-1367S。

[0083] 本发明的其他示例性化合物(具有其螯合基团)包括[68Ga]RTX-1350S;[68Ga]RTX-1352S;[68Ga]RTX-1353S;[68Ga]RTX-1354S;[68Ga]RTX-1355S;[68Ga]RTX-1356R;[68Ga]RTX-1357R;[68Ga]RTX-1358R;[68Ga]RTX-1359R;[68Ga]RTX-1360S;[68Ga]RTX-1360R;[177Lu]RTX-1350S;[177Lu]RTX-1352S;[177Lu]RTX-1353S;[177Lu]RTX-1354S;[177Lu]RTX-1355S;[177Lu]RTX-1356R;[177Lu]RTX-1357R;[177Lu]RTX-1358R;[177Lu]RTX-1359R;[177Lu]RTX-1360S;[177Lu]RTX-1360R;[225Ac]RTX-1350S;[225Ac]RTX-1352S;[225Ac]RTX-1353S;[225Ac]RTX-1354S;[225Ac]RTX-1355S;[225Ac]RTX-1356R;[225Ac]RTX-1357R;[225Ac]RTX-1358R;[225Ac]RTX-1359R;[225Ac]RTX-1360S;和[225Ac]RTX-1360R。

[0084] 本发明的另一个示例性化合物(具有其螯合基团)包括[AL18F]RTX-1312S。

[0085] 具有Macropa螯合剂的化合物通常与225Ac螯合。因此,本发明的另一个化合物(具有其螯合基团)包括[Ac225]RTX-1399R。

[0086] “脂肪族”意指饱和或不饱和的直链或支链单价或二价烃基。除非另有说明,否则脂肪族基团通常具有1至10个碳原子。“烷基”意指饱和脂肪族直链或支链单价脂肪族基团。除非另有说明,否则烷基基团通常具有1至10个碳原子(C_{1-10}烷基),可替代地,1至6个碳原子(C_{1-3}烷基)(即,1、2或3)。

[0087] “环状脂肪族”意指饱和或不饱和的单价或二价环状烃环基。除非另有说明,环状脂肪族具有3至8个环碳原子(C_{3-8}环烷基)。“环烷基”意指饱和脂肪族环状脂肪族。除非另有说明,环烷基具有3至8个环碳原子。

[0088] “芳基”,单独或部分或更大部分,如“芳烷基”是碳环芳香基团,如苯基或萘基。

[0089] 具有一个或多个手性中心的化合物可以以各种立体异构形式存在,即每个手性中心可以具有R或S构型,也可以是两者的混合物。立体异构体是仅在其空间排列上不同的化合物。立体异构体包括化合物的所有非对映异构和对映异构形式。对映异构体是彼此不可叠加镜像的立体异构体。非对映异构体是具有两个或更多个手性中心的立体异构体,这些手性中心不相同,也不是彼此的镜像。

[0090] 当具有一个或多个手性中心的化合物中手性中心的立体化学构型由其化学名称(例如,其中构型在化学名称中由“R”或“S”表示)或结构(例如,构型由“楔形”键表示)描述时,指示构型相对于相反构型的富集度大于50%、60%、70%、80%、90%、99%或99.9%。“指示构型相对于相反构型的富集”是摩尔百分比,通过将手性中心具有指示立体化学构型的化合物数量除以混合物中具有相同或相反立体化学构型所有化合物的总数来确定。

[0091] 当所公开的具有手性中心的化合物由在该手性中心没有显示构型的结构描述时,该结构意指涵盖在该手性中心具有S构型的化合物、在该手性中心具有R构型的化合物或在该手性中心具有R和S构型的混合物的化合物。当具有手性中心的公开的化合物由其化学名称描述,而没有用“S”或“R”表示该手性中心的构型时,该名称意指涵盖该手性中心具有S构型的化合物、该手性中心具有R构型的化合物或该手性中心具有R和S构型的混合物的化合物。

[0092] 本发明的靶向FAP化合物是用于诊断应用的有用的成像剂。例如,这些可以与各种

金属缀合用于磁共振成像应用,或者与光学染料或荧光团,或者其他可检测部分(即,染料、量子点等)缀合用于组织化学应用和发光成像应用。同样,这些化合物可以被放射性标记并用于核医学应用。可用于成像应用的放射性核素在本文中称为“成像放射性核素”。成像放射性核素的非限制性实例包括^{18}F、^{64}Cu或^{68}Ga,其适用于PET成像应用,以及^{67}Cu或^{177}Lu,其通常是治疗核苷酸,但也适用于SPECT成像应用。

[0093] 本发明的靶向FAP化合物是有用的治疗化合物。此类治疗化合物包括具有适宜治疗性部分的本发明的靶向FAP化合物。靶向FAP化合物可以通过共价接头与治疗性部分分离。这些之间的间隔(基于连续的原子计数)可以约4个原子至约100个原子。此外,通过在化合物上包括额外的靶向结构,可以改变化合物的药代动力学。例如,使用靶向血液部分可以增加循环停留时间,其具有增加肿瘤灌注和负荷的作用,同时减少放射治疗化合物在非靶组织中的累积。参见,例如,美国专利11,285,277,其描述了一种具有靶向肿瘤结构域、血液蛋白结合结构域和构成细胞杀伤或细胞生长抑制治疗剂的第三结构域的三功能(“Trillium”)化合物。在当前优选的实施方式中,本发明的结合FAP化合物能够通过共价键与Trillium支架结合,以构成此类靶向FAP的Trillium药剂的肿瘤靶向结构域。示例性构建体包括具有毒素、毒液、代谢毒物或化疗药物的药物缀合物,以及具有α-发射放射性核素、β-发射放射性核素或Auger电子发射放射性核素或者在衰变时发射辐射光谱(包括也适用于诊断用途的正电子发射)的放射治疗化合物。

[0094] 对于放射疗法,靶向FAP化合物与螯合剂缀合,螯合剂的选择基于其是否适合容纳适当的治疗性放射性核素。“治疗性放射性核素”是能够用于治疗性目的的放射性核素,例如,由于其放射性发射而用于治疗癌症或纤维化组织,其对靶向组织(即,表达FAP的癌症和肿瘤微环境、恶性肿瘤和纤维化细胞)具有细胞毒性作用。尽管使用放射性核素的大环络合物进行靶向放射疗法已经有一段时间了,但是目前使用的大环(例如,DOTA)通常会与很多治疗性放射性核素金属形成络合物,如锕、镭、铋、砹、镥和铅同位素等。很多已知的含大环化合物的不稳定性可能导致放射性核素从大环中解离出来,这导致缺乏对预期靶组织的选择性递送,这也可能导致对非靶组织的毒性。α-发射放射性核素,如^{225}Ac,可以提供更大的细胞毒性作用,因此,治疗被认为比β发射放射性核素更有效。但是这种毒素需要螯合剂,以增加螯合金属的保留。美国专利11,279,698(亦参见PCT/US2018/025488和PCT/US2019/062479)描述了一种新型螯合剂(“Macropa”)及其作为^{225}Ac的螯合剂的用途,包括作为Trillium PK-调节的靶向放射治疗剂的组分。肿瘤活性与肾脏活性的比率为1或更高,在施用放射性治疗剂后可以持续至多约36小时,并且在基于225Ac Trillium治疗剂的情况下,可以持续72小时或甚至128小时或者更长时间,以最大限度地提高照射对靶组织的治疗作用。

[0095] 因此,示例性优选的靶向FAP的Trillium化合物将在其第三(非靶向)结构域中具有螯合剂。Macropa是目前针对靶向^{225}Ac-FAP的Trillium化合物优选的螯合剂。(亦参见,PCT/CA2021/050226)。

[0096] 可用于本文公开的化合物的放射性核素取决于应用、所需的辐射类型和半衰期,这对本领域技术人员来说将是显而易见的。示例性放射性核素包括:^{177}Lu、^{175}Lu、^{45}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Cu、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、^{69}Ga、^{71}Ga、^{90}Y、^{89}Y、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Y、^{99m}Tc、^{111}In、^{113}In、^{115}In、^{139}La、^{134}Ce、^{136}Ce、^{138}Ce、^{140}Ce、^{142}Ce、^{151}Eu、^{153}Eu、^{152}Dy、^{149}Tb、^{159}Tb、^{154}Gd、^{155}Gd、^{156}Gd、^{157}Gd、^{158}Gd、

^{160}Gd、^{188}Re、^{186}Re、^{213}Bi、^{211}At、^{217}At、^{227}Th、^{226}Th、^{225}Ac、^{233}Ra、^{152}Dy、^{213}Bi、^{212}Bi、^{211}Bi、^{203}Pb、^{212}Pb、^{255}Fm和铀-230。根据其衰变性质,本文任何实施方式的放射性核素既可以是治疗性放射性核素,也可以是诊断性放射性核素。目前,针对治疗应用的优选α-发射放射性核素包括^{225}Ac、^{233}Ra和^{212}Pb。针对治疗应用的优选β-发射放射性核素包括^{177}Lu、^{90}Y和^{67}Cu。

[0097] 可用于本技术的螯合基团和氮杂大环多羧酸包括并是指能够螯合、结合或以其他方式将放射性核素递送至治疗或诊断靶点的基团。螯合基团是螯合剂与化合物中的亲核基团反应形成可结合和递送放射性核素的靶向二价放射性药物或放射性诊断剂后的残基。在所公开化合物的情况下,反应性基团是倒数第二个前体中赖氨酰基团的侧链胺,其与螯合剂反应形成所公开的化合物。螯合剂的实例包括但不限于以下基团的共价缀合的取代或未取代的成员:1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、p-SCN-Bn-NOTA、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、p-SCN-Bn-DOTA(也称为2B-DOTA-NCS)、PIP-DOTA、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、PIP-DTPA、AZEP-DTPA、乙二胺四乙酸(EDTA)、三亚乙基四胺-N,N,N',N",N"',N"'-六乙酸(TTHA)、7-[2-(双羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二烷-1-基-乙酸(DEPA)、2,2′,2″-(10-(2-(双(羧甲基)氨基)-5-(4-异硫氰基苯基)戊基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(3p-C-DEPA-NCS)、NETA、{4-羧甲基-7-[2-(羧甲基氨基)-乙基]-全氢-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸(NPTA)、二乙酰基吡啶双(苯甲酰腙)、1,4,7,10,13,16-六氮杂环十八烷N,N′,N′',N′",N′"',N′""-六乙酸(HEHA)、八齿对苯二甲酰胺配体、2,2′-(4-(2-(双(羧甲基)氨基)-5-(4-异硫氰基苯基)戊基)-10-(2-(双(羧甲基)氨基)乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二基)二乙酸、N,N′-双[(6-羧基-2-吡啶)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠-6(H2macropa)、6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)-4-异硫氰基吡啶甲酸(macropa-NCS)、6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)-4-异氰酸吡啶甲酸(macropa-NCO)、3,9-羧甲基-6-(2-甲氧基-5-异硫氰基苯基)羧甲基-3,6,9,15-四氮杂双环-[9.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯和2-[4,7,10-三(2-氨基-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]乙酰胺(TCMC或DOTAM)。在当前优选的实施方式中,螯合剂是多氮杂多羧酸大环的残基,如Macropa NCS或NCO-Macropa。在另一个方面中,螯合剂是嗜铁素的残基,在一个方面中,^{225}Ac是针对Macropa NCS或NCO-Macropa的放射性核素。在另一个方面中,螯合剂是p-SCN-Bn-DOTA、p-SCN-Bn-NOTA、NOTA或DOTA的残基。在另一个实施方式中,螯合剂是sarcophagene螯合剂(具有sarcophagene螯合剂的本发明的化合物可以根据WO2021225760中公开的程序制备,其全部教导通过引用并入本文)。在另一个方面中,螯合剂是与^{68}Ga螯合的p-SCN-Bn-DOTA、p-SCN-Bn-NOTA、NOTA或DOTA的残基。

[0098] 如上文所述,所公开的化合物或其药学上可接受的盐的络合物可以含有一种或多种适于用作放射性成像剂的放射性核素。成像方法包括正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)。因此,在另一个方面中,本发明提供了治疗应用,即,向患有癌症、肿瘤或纤维化疾病的受试者施用有效量的具有螯合剂的公开的化合物(或者其药学上可接受的盐),其与用于成像应用的成像放射性核素络合,以及施用有效量的与用于治疗的治疗性放射性核素络合的化合物的方法。可以使用公开的化合物或者其药学上可接受的盐成像和/或治疗的示例性癌症包括胰腺癌、肝癌、胆囊癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢

癌、食管癌、肾癌、前列腺癌、结直肠癌、软组织肉瘤、骨肉瘤或黑色素瘤。

[0099] “受试者”是需要医疗或诊断的哺乳动物，优选人，但也可以是需要兽医治疗的动物，例如，伴侣动物(例如，犬、猫等)、农场动物(例如，奶牛、绵羊、猪、马等)和实验室动物(例如，大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0100] 所公开的化合物或其药学上可接受的盐(包括与放射性核素的螯合)或其药物组合物可以口服或通过胃肠外途径(通常是注射或输注)施用。“胃肠外施用途径”意指除肠内和局部施用以外的施用模式，通常通过注射，并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹腔内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下腔、椎管内和胸骨内注射和输注。

[0101] 所公开化合物或其药学上可接受盐(包括与放射性核素的螯合)的“有效量”意指单独或与其他疗法联合使用的治疗剂的量，其在治疗疾病预防方面提供治疗益处、改善整体疗法、减少或避免疾病症状或病因，或增强另一种治疗剂的治疗效果或与另一种治疗剂的协同作用。关于成像，“诊断有效量”是指能够产生用于诊断的有用图像的量，例如，肿瘤的存在。所公开化合物或其药学上可接受的盐的“有效量”由医师根据患者特定的参数确定，如年龄、体重、性别、疾病严重程度等。剂量优选0.00001mg/kg至100mg/kg体重。

[0102] 对应于施用类型，药物被适当地配制，例如，以溶液或混悬液、简单片剂或糖衣丸、硬或软明胶胶囊、栓剂、胚珠剂型(ovules)、注射制剂的形式，其根据常规盖伦方法制备。

[0103] 当使用输注或注射溶液时，其优选水溶液或混悬液，其可以在使用前生产，例如，由含有活性物质本身或与载体(如甘露醇、乳糖、葡萄糖、白蛋白等)一起的冻干制剂生产。预制溶液经过灭菌，并且在适当情况下与赋形剂混合，例如，与防腐剂、稳定剂、乳化剂、增溶剂、缓冲剂和/或盐混合，以调节渗透压。灭菌可以通过使用具有小孔尺寸的过滤器进行无菌过滤来实现，根据其组合物可以在适当的情况下进行冻干。还可以添加少量抗生素以确保维持无菌状态。

[0104] 根据另一个方面，提供了一种适用于靶组织的体内成像和/或放射治疗的药物组合物。适宜的药物组合物可以包含放射性成像剂与药学上可接受的放射性载体一起，该放射性成像剂具有放射性核素作为元素(即，^{18}F)、或诊断性放射性金属螯合络合物(例如，与^{64}Cu或^{68}Ga)、或放射性治疗剂，其是放射活性金属螯合络合物，其量足以与靶组织结合。放射性载体应适合于注射或抽吸，如人血清白蛋白；水性缓冲溶液，例如，三(羟甲基)氨基甲烷(及其盐)、磷酸盐、柠檬酸盐、碳酸氢盐等；无菌水生理盐水；以及含有氯化物和或碳酸氢盐的平衡离子溶液或钙、钾、钠和镁等正常血浆警告。

[0105] 在放射性载体中放射性药剂的浓度应足以提供与靶组织的合理结合，如约4％至40％ ID/克。例如，当使用水溶液时，人剂量可以在约1.0至500毫居里的活性范围内。然而，出于成像或治疗目的而向患者施用的实际剂量由施用治疗的医师决定。成像剂或治疗剂的施用应使其在患者体内停留约1小时至10天，但是更长和更短的时间都是可以接受的。因此，可以制备含有1至10mL水溶液的方便安瓿。

[0106] 成像可以以正常方式进行，例如，通过注射足量的成像组合物以提供足够的成像，然后用适宜的成像或扫描仪器(如断层扫描仪或γ相机)进行扫描。在某些实施方式中，一种在患者中对区域进行成像的方法包括以下步骤：(i)向患者施用诊断有效量的与放射性核素络合的化合物；将患者的一个区域暴露于扫描装置；和(ii)获得患者区域的图像。因

此,本发明提供了一种在施用该化合物后获得哺乳动物受试者图像的方法。同样,可以在施用治疗药物或放射疗法周期后进行成像,以评估疗效。因此,在施用放射性治疗剂后获得图像可以发生在约1小时、约4小时、约9小时、约12小时、约16小时、约20小时、约24小时、约36小时、约48小时、约72小时、约96小时、约一周、约两周、约四周后,或者在完成一个治疗周期后。因此,在一些实施方式中,提供了一种对组织(如表达FAP的肿瘤组织)进行成像的方法,其包括使组织与通过使成像放射性核素与所公开的化合物接触而合成的络合物接触。

[0107] 根据另一个方面,所公开的化合物或其药学上可接受的盐的络合物可以包含一种或多种放射性核素,其适于用作图像指导放射疗法(IGRT)领域的放射性成像剂。如在美国专利号US10688320B2中所述,IGRT使用在疗程之前采集的图像来指导疗程期间治疗照射的应用。放射载体中成像剂或治疗剂的浓度应足以提供令人满意的成像。例如,当使用水溶液时,剂量是约1.0至100毫居里。可以进行成像以提供基准,用于指导靶标区域从治疗照射源接收计算出的照射通量。化合物作为基准的类似用途可用于指导手术应用。

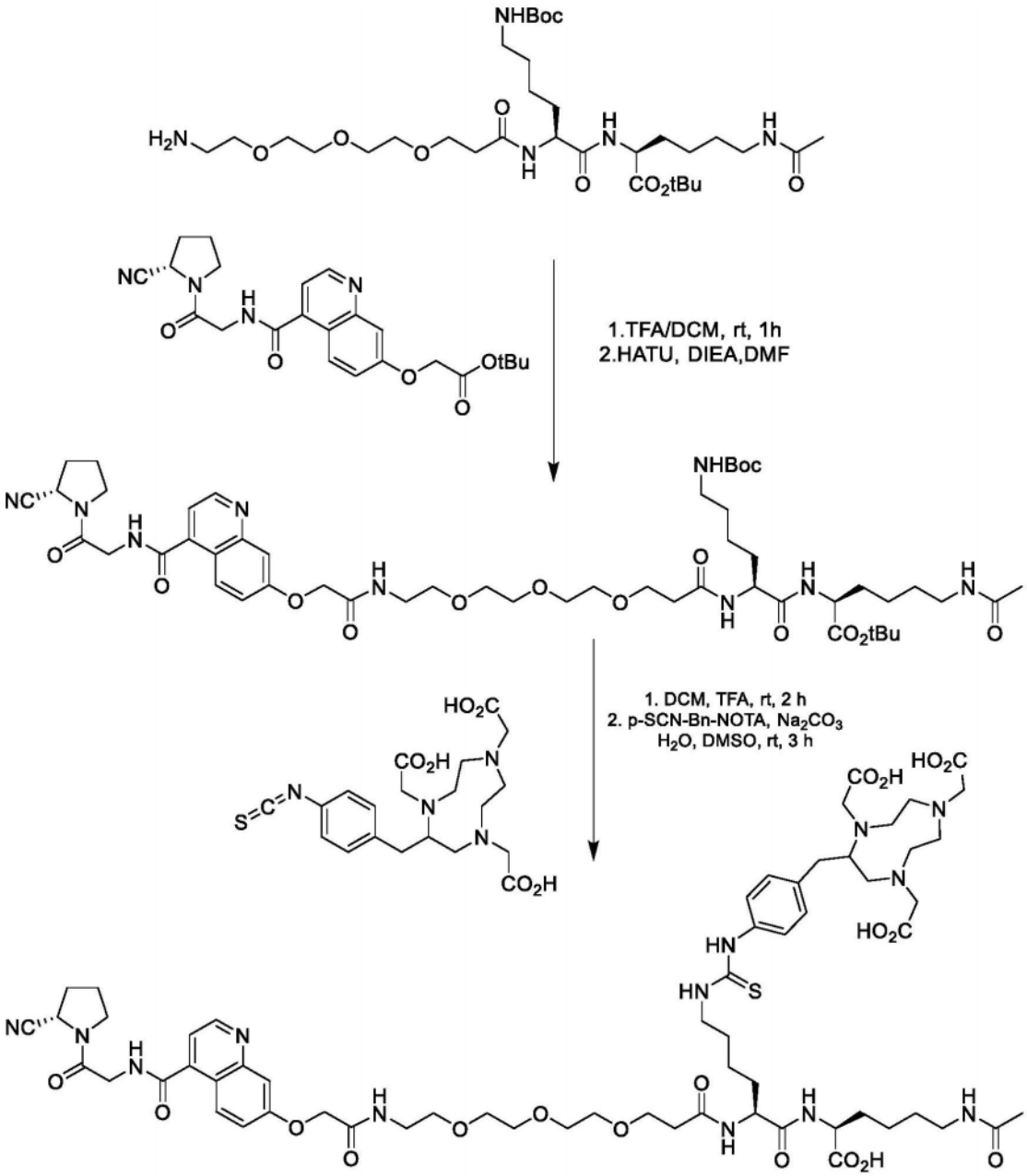
[0108] 施用患者的本发明化合物或包含金属与化合物或其药学上可接受的盐的复合物的制剂的量取决于医师常规使用的几个生理因素,包括要进行的程序的性质、要用于成像或治疗的靶组织的体积以及要使用这些化合物成像或治疗患者的体重和病史。

[0109] 本文提供的实施例是为了说明本技术的优点,并进一步帮助本领域普通技术人员制备或使用本技术的化合物或者其盐、药物组合物、衍生物、前药或互变异构形式。本文中的实施例也是为了更充分地说明本技术的优选方面。这些实施例绝不应被解释为限制由所附权利要求定义的本技术的范围。这些实施例可以包括或结合上述本技术的任何变体、方面或实施方式。上述变体、方面或实施方式还可以进一步各自包括或结合本技术的任何或所有其他变体、方面或者实施方式的变体。

[0110] 实施例

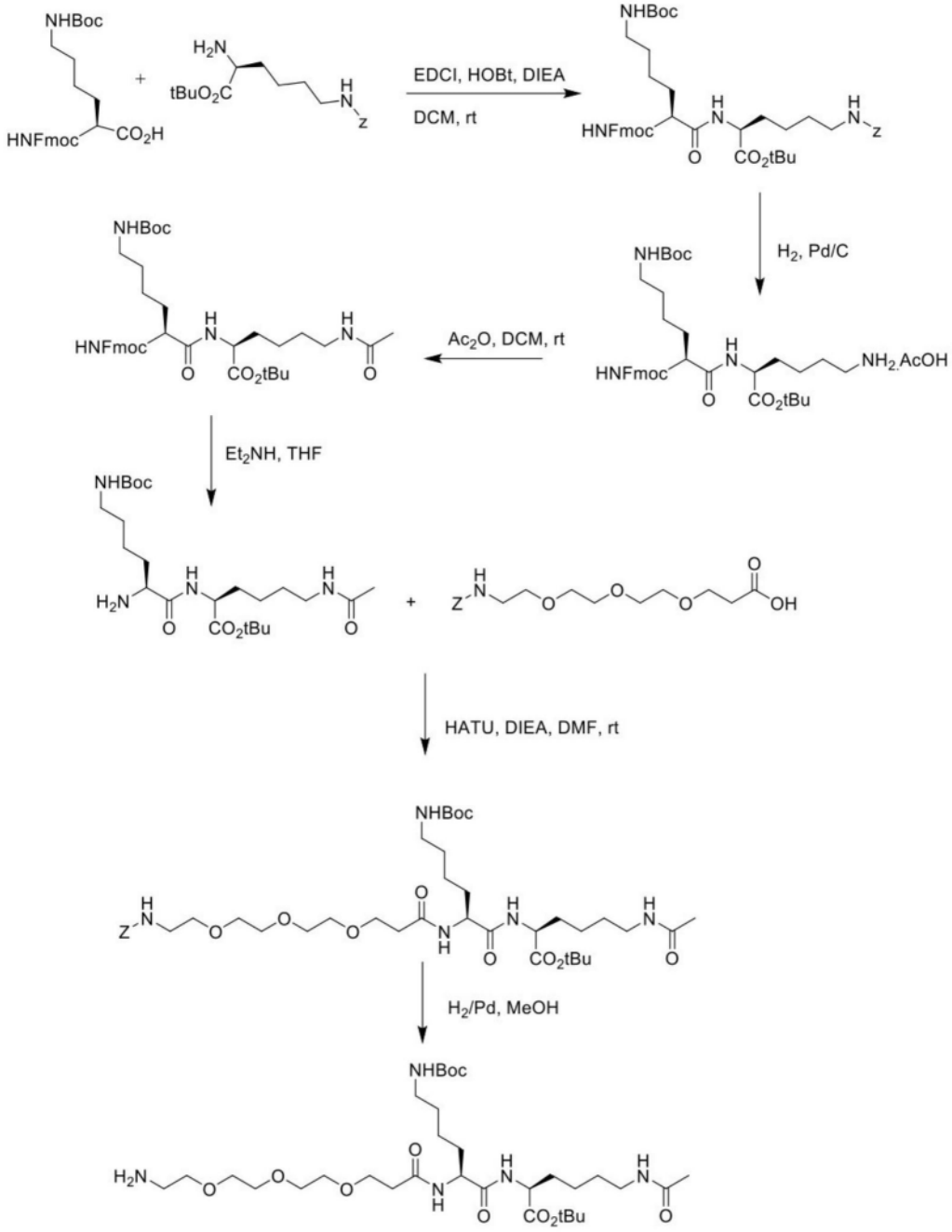
[0111] 实施例1-合成RTX-1312S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-[3-(p-{[1,4,7-三(羧甲基)-1,4,7-三唑啉-2-基]甲基}苯基)硫脲基]己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸。

[0112] 从片段合成RTX-1312S:

[0113] 

[0114] 中间体-1的合成方案：

[0115]



中间体 1

[0116] 中间体1的制备:(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酰氨基)-6-叔丁氧基羰基氨基己酰氨基]-己酸叔丁酯。

[0117] 程序1:制备(S)-2-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酰胺)-6-(((苄氧基)羰基)氨基)己酸叔丁酯:

[0118] 将Fmoc-Lys(Boc)-OH(4.69g)、H-Lys(Z)-OtBu、HCl(4.48g,1.2equiv.)、EDC.HCl(3.82g,2.0equiv.)和HOBt.H_2O(1.84g,1.2equiv.)在DCM(100mL)中的溶液搅拌10min并缓慢添加DIEA(4equiv.)。在室温下通过LC-MS RM监测搅拌的反应混合物4h。将混合物用DCM稀释并将有机层用水和盐水顺序洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下去除挥发物,以得到粗产物,通过组合快速硅胶色谱法(DCM和EtOAc洗脱剂)纯化,得到纯产物(6.0g,收率

77%)。

[0119] 程序2:制备(S)-2-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酰胺)-6-氨基乙酸己酸叔丁酯:

[0120] 将活化的钯/碳(5%,1.0g)混悬在(S)-2-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酰胺)-6-(((苄氧基)羰基)氨基)己酸叔丁酯(7.8g,10mmol)在MeOH(100mL)和乙酸(1mL)的溶液中。将混悬液在室温下接受氢化(50psi)2h。然后将混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在减压下浓缩以得到产物(6.05g,收率85%,以乙酸盐计),在氢化过程中还观察到Fmoc脱保护(~5%)。粗产物足够纯,无需进一步纯化即可用于下一步。

[0121] 程序3:制备(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-6-叔丁氧基羰基氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-己酰氨基]-己酸叔丁酯:

[0122] 向搅拌的(S)-6-氨基-2-[(S)-6-叔丁氧基羰基氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-己酰氨基]-己酸叔丁酯(3g,4.6mmol)和DIEA(1.76ml,10.12mmol)在DCM(24ml)中的溶液中添加乙酸酐(524μl,5.51mmol)。将混合物在室温下搅拌90min,此时LCMS指示完全转化。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。在减压下蒸发挥发物,得到目标化合物(2.9g,91%),为灰白色固体。

[0123] 程序4:制备(S)-6-乙酰氨基-2-((S)-2-氨基-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基)-己酸叔丁酯:

[0124] 在环境温度下,向搅拌的(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-6-叔丁氧基羰基氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-己酰氨基]-己酸叔丁酯(2.9g,4.2mmol)在DCM(12ml)中的溶液中添加二乙胺(6.51ml,62.59mmol)。45min后,通过LCMS检测到完全转化。在减压下蒸发溶剂,并且将残留物溶解在DCM中,在CombiFlash装置上纯化(220g硅胶柱,梯度0-50% MeOH/DCM,持续100分钟)。将所需级分合并并蒸发以产生目标材料(1.66g,84%),为无定形无色固体。

[0125] 程序5:制备(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-苄氧基羰基氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酰氨基)-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基]-己酸叔丁酯:

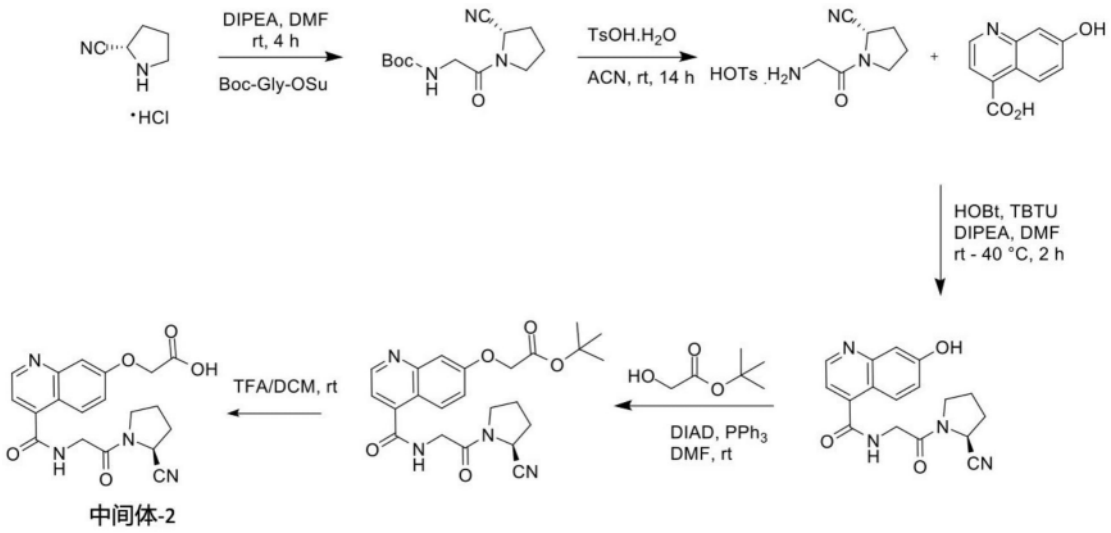
[0126] 在环境温度下,将DIEA(1.34ml,1.72mmol)添加至(S)-6-乙酰氨基-2-((S)-2-氨基-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基)-己酸叔丁酯(1.66g,3.51mmol)、3-{2-[2-(2-苄氧基-羰基氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酸(1.25g,3.51mmol)和HATU(1.47g,3.86mmol)在DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌14h,此时通过LCMS检测到完全转化。将混合物用EtOAc纯化,用水(x2)和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液以得到目标材料(2.84g,100%),为无定形无色固体。

[0127] 程序6:制备(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酰基氨基)-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基]-己酸叔丁酯:

[0128] 向(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-苄氧基羰基氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酰氨基)-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰基-氨基]-己酸叔丁酯(2.84mg,mmol)在甲醇(50ml)中的溶液添加Pd/C(5%,500mg,0.235mmol)。将混合物在帕尔装置(60PSI H_2)上在环境温度下接受氢化1h。通过硅藻土垫过滤去除负载催化剂,并且蒸发滤液以得到目标材料,中间体1(2.075g,88%),为无定形无色固体。

[0129] 制备中间体-2:{4-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨甲酰基]-喹啉-7-基氧}-乙酸。

[0130]



[0131] 程序7:制备[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯:

[0132] 向(S)-吡咯烷-2-腈盐酸盐(1g,7.5mmol)在DCM(35ml)中的溶液中添加DIEA(3.9ml,22.5mmol)和Boc-Gly-OSu(2.26g,8.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌14h。将溶剂蒸发并将残留物溶解在DCM中,用水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。将滤液浓缩至初始体积的20%,上样至CombiFlash™装置上并洗脱(梯度0-10% MeOH/DCM)。将所需级分合并并蒸发,得到目标产物(1.1g,58%),为无定形固体。

[0133] 程序8:制备(S)-1-(2-氨基-乙酰基)-吡咯烷-2-腈:

[0134] 将对甲苯磺酸一水合物(1.25g,6.6mmol)添加至(2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.1g,4.4mmol)在乙腈(20ml)中的搅拌溶液中并将混合物在环境温度下搅拌14h。在减压下去除溶剂,得到目标产物的甲苯磺酸盐(1.8g,收率超过理论值)。该化合物足够纯,可以进行下面的化学转化。

[0135] 程序9:制备(S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-7-羟基喹啉-4-甲酰胺:

[0136] 将7-羟基喹啉-4-羧酸(307mg,1.62mmol)、HOBt(221mg,1.62mmol)和TBTU(521mg,1.62mmol)在DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌5min。将(S)-1-(2-氨基-乙酰基)-吡咯烷-2-腈(1.5甲苯磺酸盐)(1.78mmol)和DIEA(0.74mL,4.86mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加至活化的酯溶液中,将所得混合物在室温下搅拌2h,同时通过LCMS监测反应进程。完全转化后,将反应混合物在减压下浓缩,溶解在少量二氯甲烷中并过滤。将滤液蒸发,溶解在DCM中,上样至CombiFlash™硅胶柱并纯化(梯度0-20%MeOH/DCM),得到目标产物(422mg,收率80%),为灰白色固体。

[0137] 程序10:制备(S)-2-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)乙酸叔丁酯:

[0138] 将含有7-羟基喹啉-4-羧酸[2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-酰胺(407mg,1.25mmol)、乙醇酸2-叔丁酯(249mg,1.88mmol)和三苯基膦(395mg,1.51mmol)的DMF(15mL)溶液的烧瓶在冰水浴中冷却。向冷却的反应混合物中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(300μL,1.51mmol)。去除冰水浴,将所得溶液在室温下搅拌并通过LCMS监测。完成后,在减

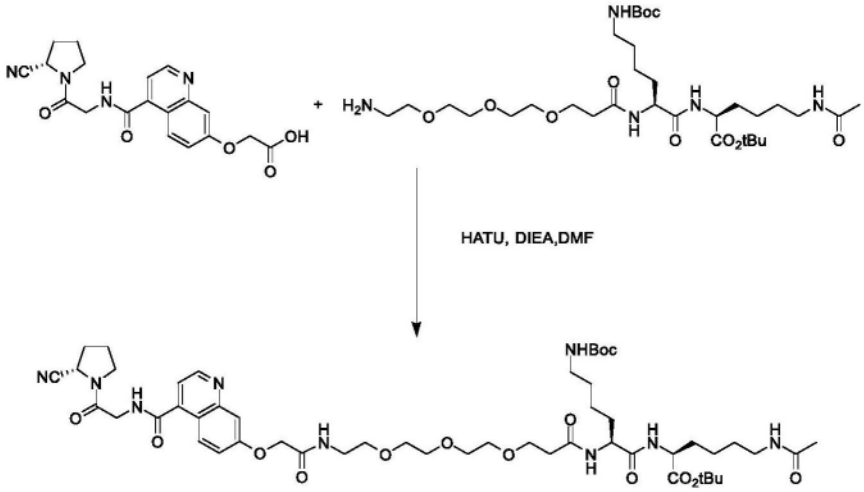
压下去除溶剂并将残留物溶解在DCM中,上样至CombiFlash™硅胶柱(梯度0->10% MeOH/DCM)并纯化,得到目标产物(404mg,收率61%),为玻璃状固体。

[0139] 程序11:制备{4-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨甲酰基]-喹啉-7-基氧}-乙酸:

[0140] 在0℃下,向{4-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨甲酰基]-喹啉-7-基氧}-乙酸叔丁酯(141mg,0.322mmol)在DCM(1.5ml)中的溶液中滴加TFA(1.51ml,19.64mmol)。使搅拌的反应混合物的温度在1h内升温至室温,此时通过LCMS检测到完全转化。将溶剂在室温下蒸发,并将残留物与甲苯(x3)在40℃下共蒸发。粗化合物中间体2足够纯,可用于后续转化,但其长期放置后不稳定而水解。出于该原因,该化合物现用现配。

[0141] 从片段制备RTX-1312S:

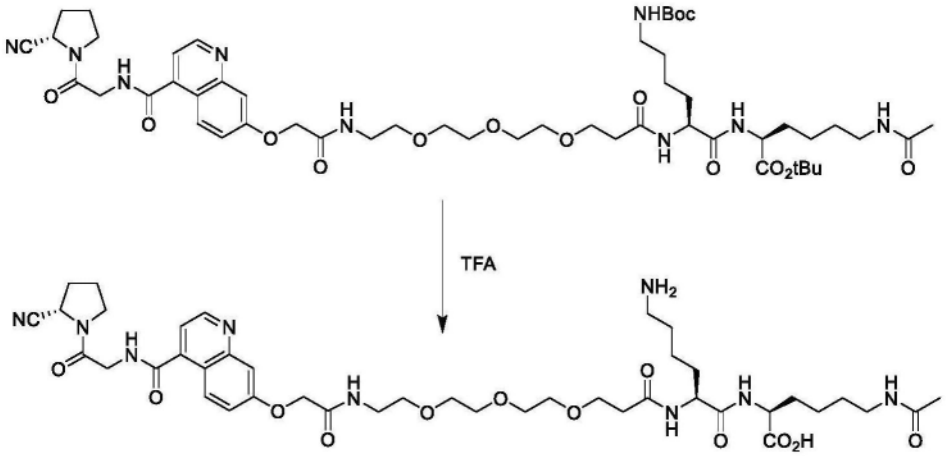
[0142] 程序12:制备(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯:

[0143] 

[0144] 将DIEA(1.64ml,9.43mmol)添加到{4-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨甲酰基]-喹啉-7-基氧}-乙酸(1.57mmol)、(S)-6-乙酰氨基-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酰氨基)-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基]-己酸叔丁酯(1.17g,1.73mmol)和HATU(717mg,1.89mmol)在DMF(10ml)中的搅拌混合物中。当通过LCMS检测到完全转化时,将搅拌混合物在室温下保持30分钟。将混合物用EtOA稀释,用水和盐水洗涤,并将收集的水相用EtOAc反萃取。将合并的有机提取物用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下蒸发。将残留物溶解在DCM中,上样至CombiFlash硅胶柱(220g,梯度0->30% MeOH/DCM,在60分钟内)并纯化。将所需级分合并并蒸发以产生目标材料(950mg,58%),为玻璃状固体。

[0145] 程序13:制备(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸:

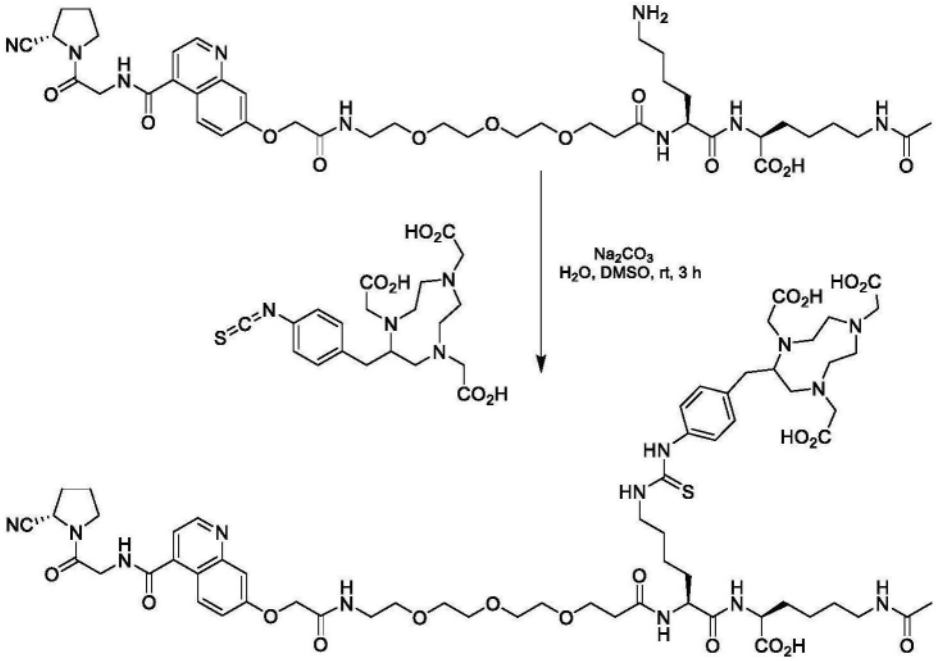
[0146]



[0147] 在0℃下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(74mg,0.071mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中滴加无水三氟乙酸(1ml,13mmol)。使反应混合物的温度升温至环境温度并持续搅拌90分钟,此时通过LCMS检测到完全转化。在室温下蒸发溶剂,并将残留物与甲苯共蒸发。将这样获得的化合物立即用于下一步化学转化。

[0148] 程序14:制备RTX-1312S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-[3-(p-{[1,4,7-三(羧甲基)-1,4,7-三唑啉-2-基]甲基}苯基)硫脲基]己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸。

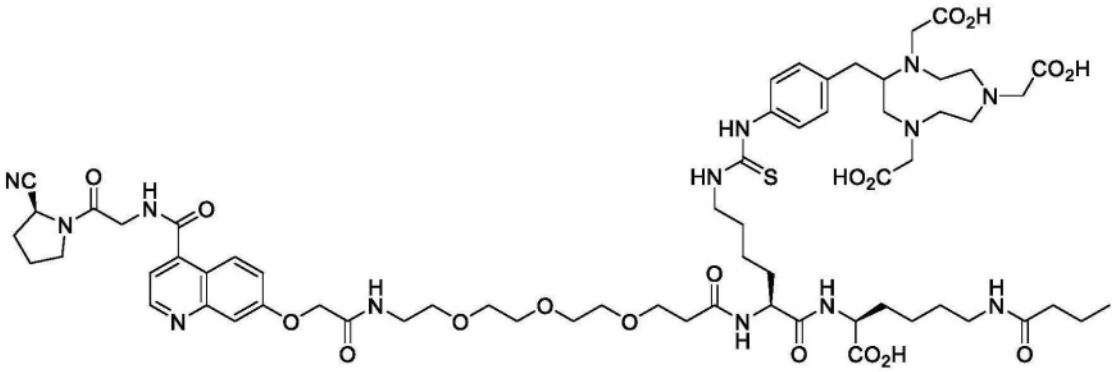
[0149]



[0150] 在环境温度下,将p-SCN-Bn-Nota 3HCl(中间体3;40mg,0.071mmol)在水(500μl)中的溶液添加至(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸x TFA(0.071mmol)在DMSO(1300μl)中的溶液,随后添加碳酸钠(188mg,1.78mmol)在水(1ml)中的溶液。所得溶液混合物的pH约为9。将反应混合物在环境

温度下搅拌14h并进行HPLC纯化,使用Clipeus C18,10μn,250x20mm柱(CS-2520-C181Higgins Analytical,Inc.);MP A:0.1% TFA/H_2O;MP B:0.1%TFA/含5%乙腈的缓冲液B,持续5分钟,然后在40分钟内5%至55%缓冲液B。流速:25mL/min。检测UV:UV254。合并所需级分并冻干,得到目标化合物RTX-1312S(84mg,88%),为灰白色固体。

[0151] 合成RTX-1317S:

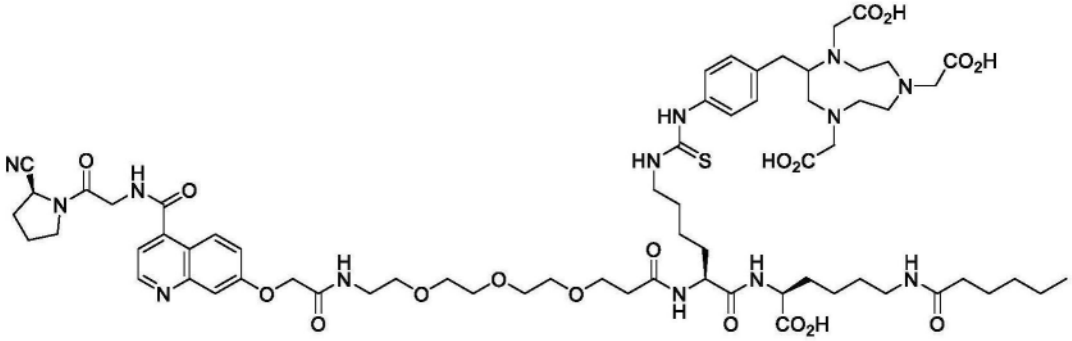
[0152] 

[0153] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化:

[0154] 使用程序40代替程序3。

[0155] 在程序40中,使用丁酸代替己酸。

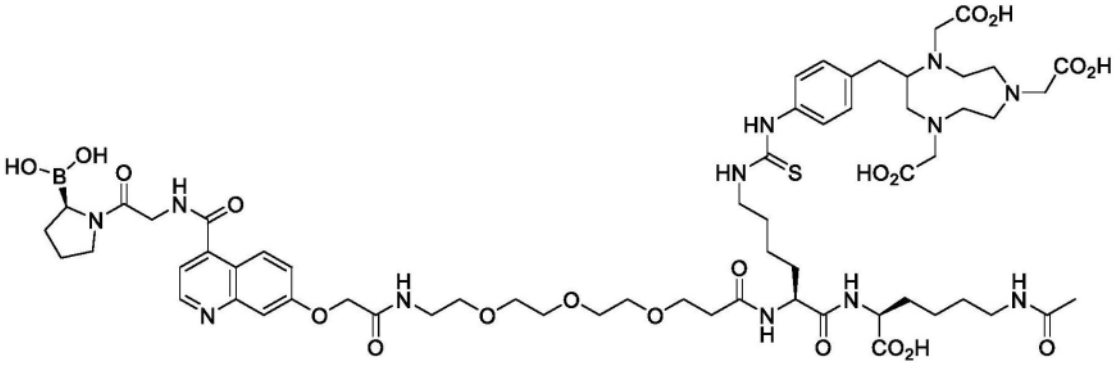
[0156] 合成RTX-1318S:

[0157] 

[0158] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化:

[0159] 使用程序40代替程序3。

[0160] 合成RTX-1319R

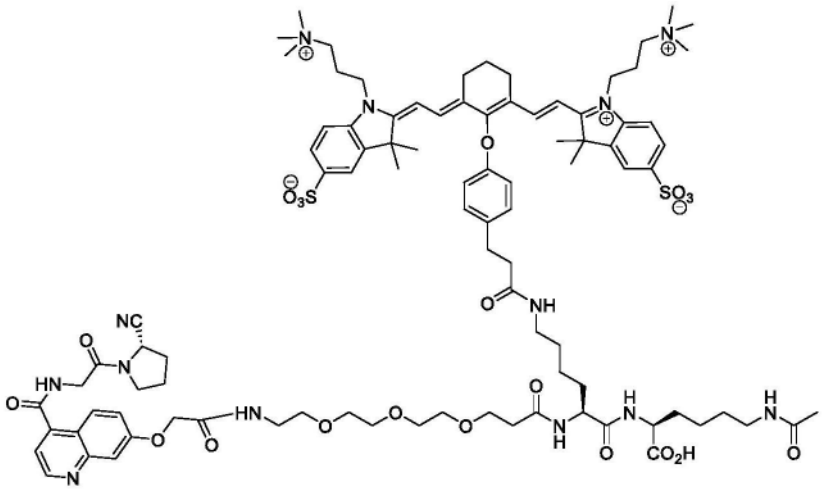
[0161] 

[0162] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化:

[0163] 使用程序52-54代替程序12。

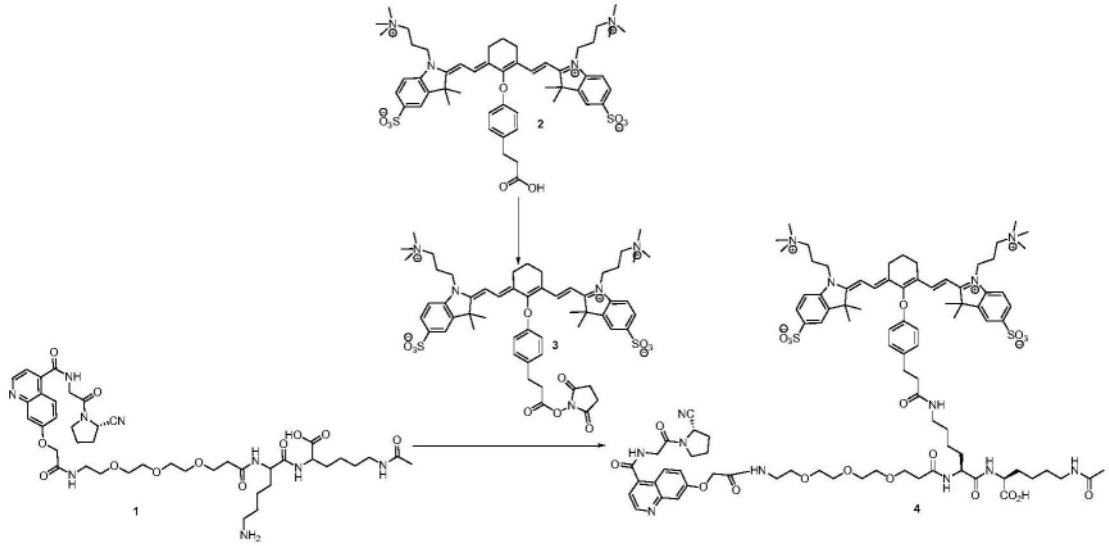
[0164] 在对中间体进行程序52-54之前,使用程序13和14安装螯合剂。

[0165] 合成RTX-1341S：

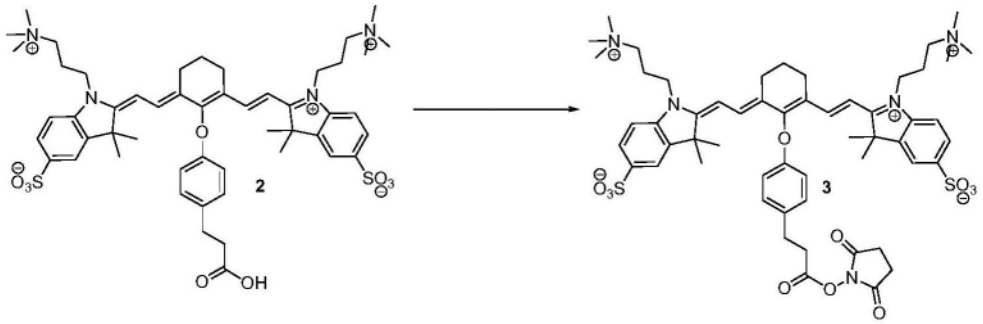
[0166] 

[0167] 根据实施例1的程序制备，但有以下变化：

[0168] 使用程序15和16代替程序14用于光学染料或荧光团的缀合。

[0169] 

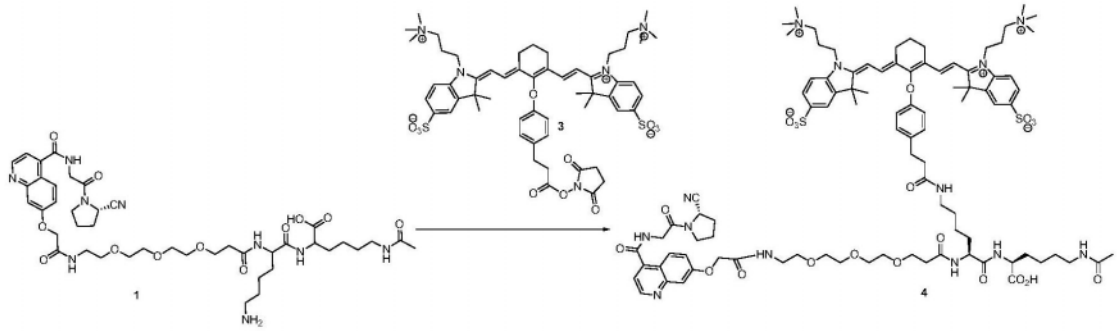
[0170] 程序15：合成2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(3-(三甲铵基)-丙基)-吲哚啉-2-亚基)-亚乙基)-2-(4-(3-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧)-3-氧代丙基)苯氧基)环已-1-烯-1-基)乙烯基)-3,3-二甲基-1-(3-(三甲铵基)丙基)-3H-吲哚-1-鎓-5-磺酸盐：

[0171] 

[0172] 在室温下，向ZW800-1(100mg,0.105mmol)在无水DMSO(10ml)中的溶液中添加二吡咯烷基(N-琥珀酰亚胺氧基)碳鎓六氟磷酸盐(130mg,0.3mmol)，随后滴加N,N-二异丙基乙

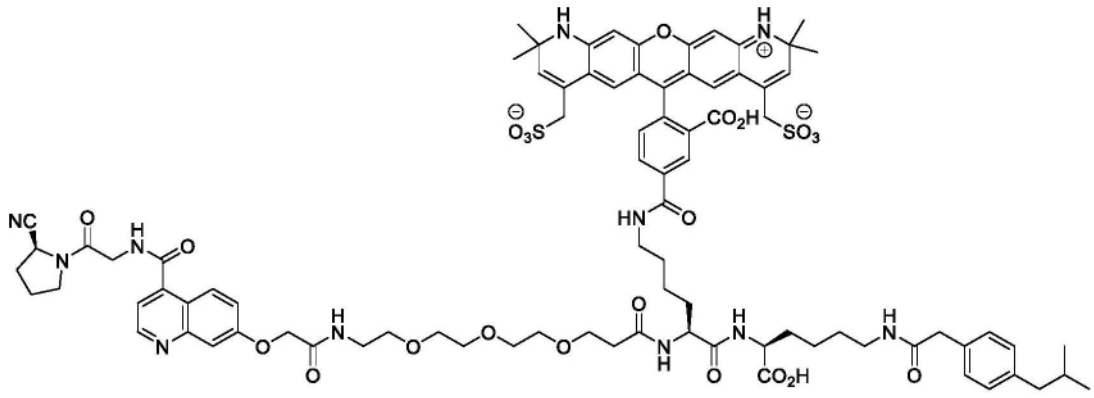
胺(0.2mL,1.1mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,此时通过LCMS检测到完全转化。将混合物用1:1:1的乙醇:乙酸乙酯:丙酮(150mL)和0.1%三氟乙酸(0.9mL)溶液处理,并使其混合并放置30min。将固体过滤并在真空下干燥,得到2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(3-(三甲铵基)-丙基)吲哚啉-2-亚基)亚乙基)-2-(4-(3-((2,5-二氧代-吡咯烷-1-基)氧)-3-氧代丙基)苯氧基)环己-1-烯-1-基)乙烯基)-3,3-二甲基-1-(3-(三甲铵基)丙基)-3H-吲哚-1-鎓-5-磺酸盐,为绿色粉末(51mg,46%),将其直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS:$C_{46}H_{61}N_9O_{12}$:m/z:1040.32,实测值m/z=1040.5$[M]^+$。

[0173] 程序16:合成RTX-1341S的最终步骤:

[0174] 

[0175] 向3(0.070g,0.067mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中添加(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(R)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸(0.040g,0.045mmol)在DMSO(1mL)中的溶液。在室温下,添加N,N-二异丙基乙胺(0.070g,0.067mmol),并使混合物搅拌16h。通过LCMS检测到完全转化。反应完成后,去除挥发物并将残留物通过HPLC纯化,得到RTX-1341S(14.4mg,14%),为绿色固体。LCMS:$C_{46}H_{61}N_9O_{12}$:m/z:1809.9,实测值m/z=1811.4$[M+H]^+$。

[0176] 合成RTX-1370S:

[0177] 

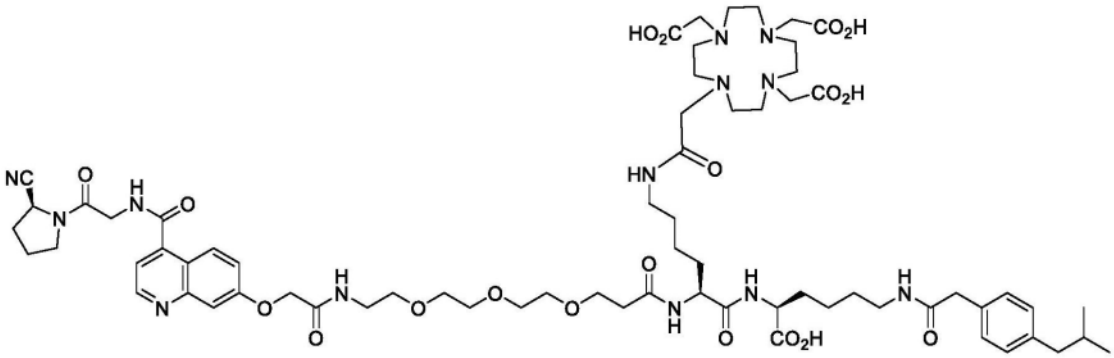
[0178] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化:

[0179] 使用程序40代替程序3。

[0180] 在程序40中,使用2-(4-异丁基苯基)乙酸代替己酸。

[0181] 使用与程序16类似的程序安装Alexa Fluor 568。

[0182] 合成RTX-1354S:

[0183] 

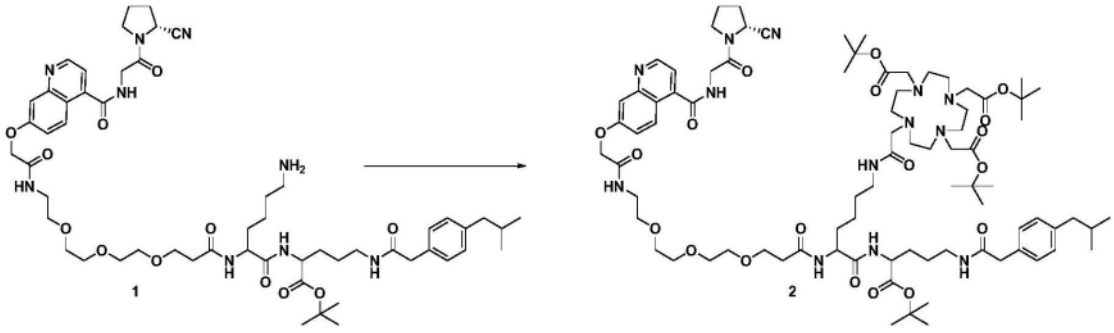
[0184] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化:

[0185] 使用程序40代替程序3。

[0186] 在程序40中,使用2-(4-异丁基苯基)乙酸代替己酸。

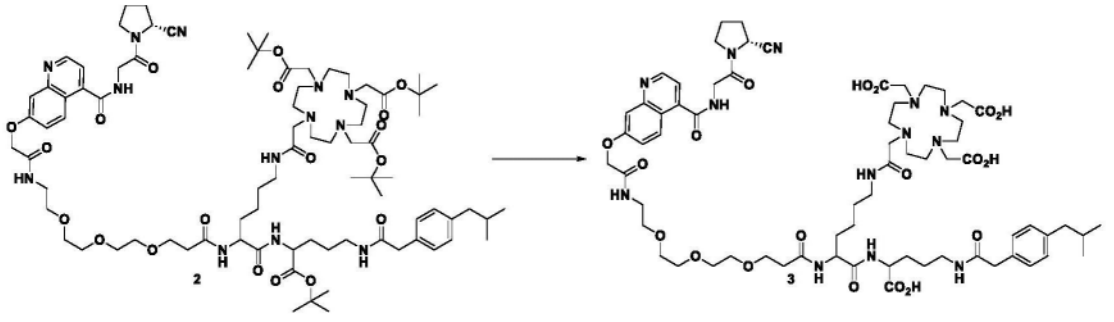
[0187] 使用程序17和18代替程序14,用于安装DOTA螯合剂。

[0188] 合成RTX-1354SDOTA螯合剂

[0189] 

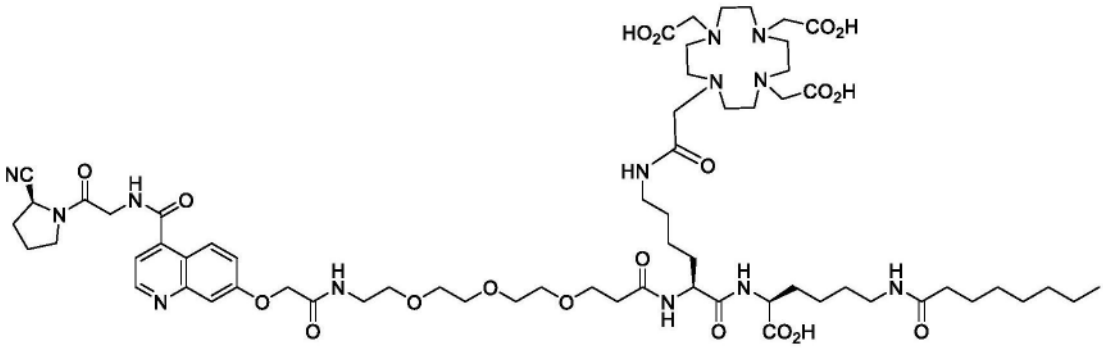
[0190] 程序17:向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}碳-基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-[4-(p-异丁基苯基)丁酰氨基]己酸三氟乙酸酯(0.035mmol)和DIEA(0.031μl,0.18mmol)在DMSO(1ml)中的溶液中添加DOTA-单-NHS-三(叔丁酯)(31mg,0.046mmol)和H_2O(1ml)。用DIEA(250μl)将反应混合物的pH调节至9。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,此时通过LCMS检测到完全转化。对反应混合物进行HPLC纯化,收集所需级分并蒸发,得到2,为玻璃状固体。LCMS:$C_{80}H_{123}N_{13}O_{19}$:m/z:1569.91,实测值m/z=1571.5$[M+H]^+$。

[0191] 合成1354S:

[0192] 

[0193] 程序18:在0℃下向2(55mg,0.041mmol)在DCM(1ml)中的溶液中添加TFA(1ml,13mmol)。将反应混合物复温至环境温度并持续搅拌1小时。通过LCMS检测到完全转化。蒸发混合物并将残留物溶解在DMSO(2ml)中,并进行HPLC纯化。将所需级分冻干,得到3(16mg,33%),为灰白色固体。LCMS:$C_{68}H_{99}N_{13}O_{19}$:m/z:1402.59,实测值m/z=1403.0$[M+H]^+$。

[0194] 合成1350S：

[0195] 

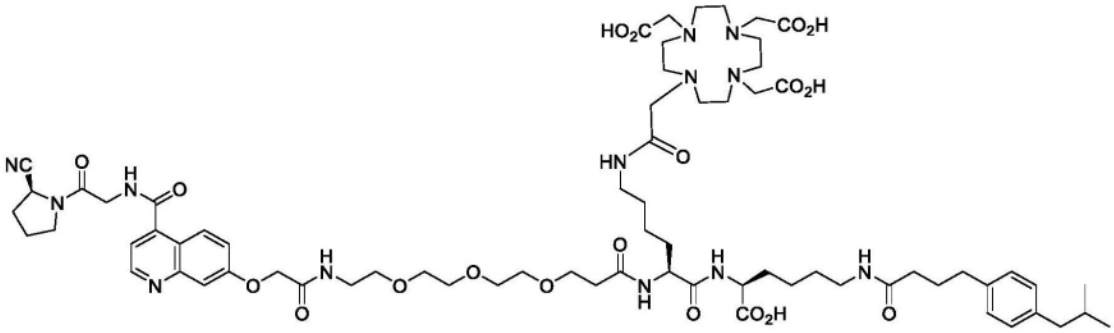
[0196] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化：

[0197] 使用程序40代替程序3。

[0198] 在程序40中,使用辛酸代替己酸。

[0199] 使用程序17和18代替程序14,用于安装DOTA螯合剂。

[0200] 合成RTX-1352S

[0201] 

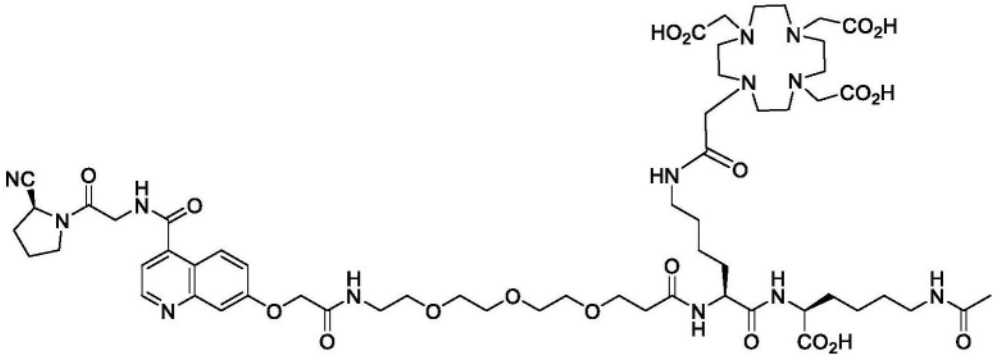
[0202] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化：

[0203] 使用程序40代替程序3。

[0204] 在程序40中,使用2-(4-异丁基苯基)丁酸代替己酸。

[0205] 使用程序17和18代替程序14,用于安装DOTA螯合剂。

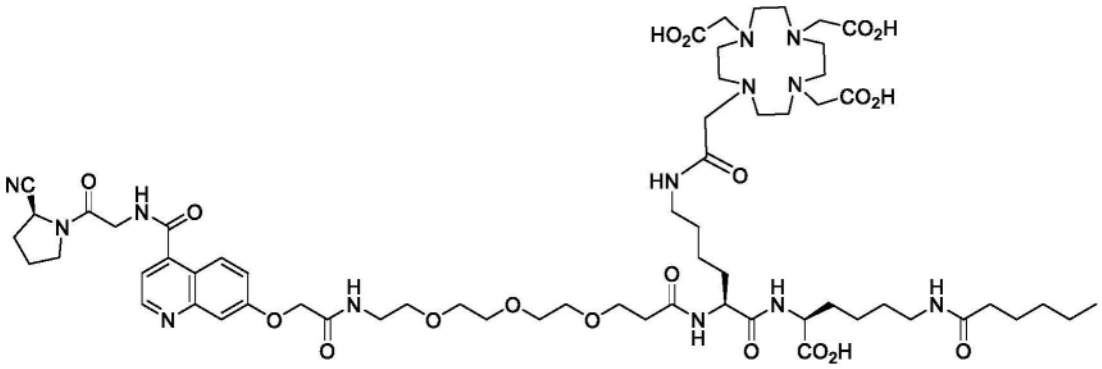
[0206] 合成RTX-1353S：

[0207] 

[0208] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化：

[0209] 使用程序17和18代替程序14,用于安装DOTA螯合剂。

[0210] 合成1360S：

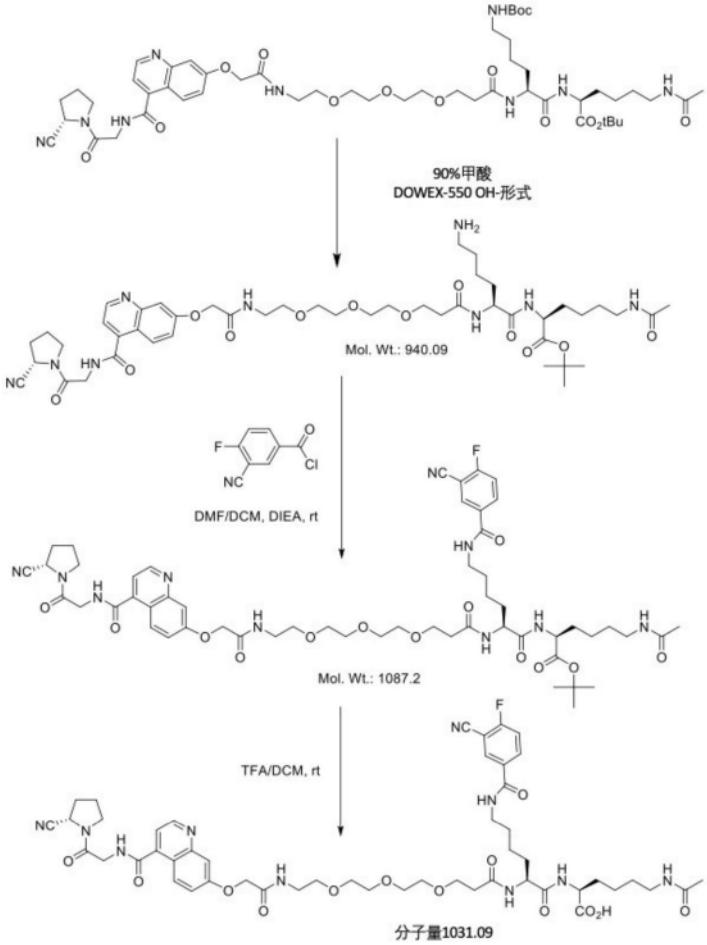
[0211] 

[0212] 根据实施例1的程序制备,但有以下变化:

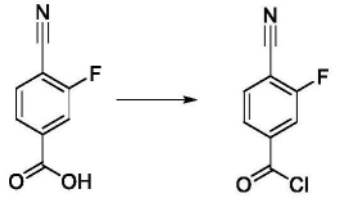
[0213] 使用程序40代替程序3。

[0214] 使用程序17和18代替程序14,用于安装DOTA螯合剂。

[0215] 实施例2-合成RTX-1324S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-氟苯甲酰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸。

[0216] 

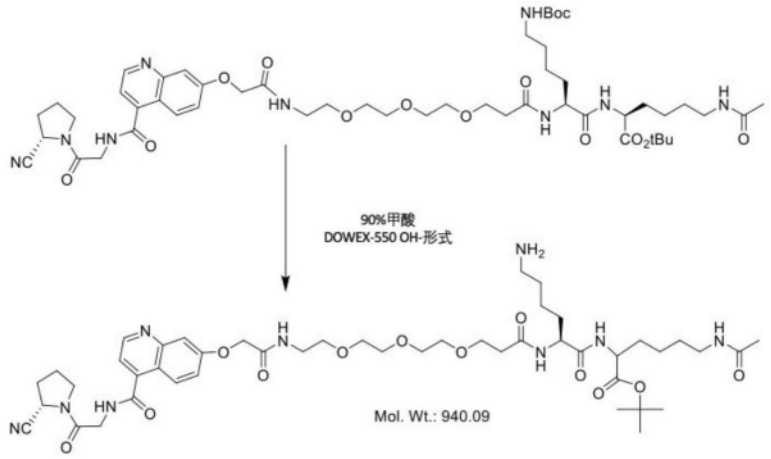
[0217] 程序19:制备3-氰基-4-氟-苯甲酰氯

[0218] 

Mol. Wt.: 183.57

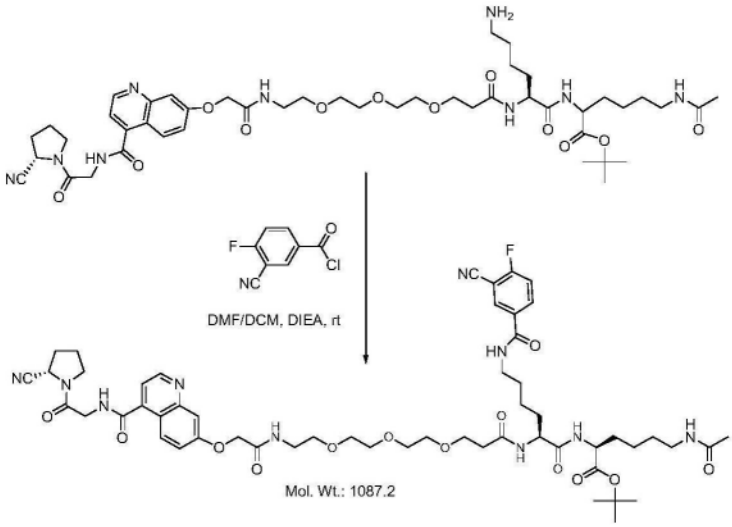
[0219] 在环境温度下,向3-氰基-4-氟苯甲酸(500mg,3.03mmol)在DCM(10ml)中的混悬液中添加草酰氯(339μl,3.94mmol),随后添加DMF(12μl,0.151mmol)。1h后,蒸发溶剂并将残留物与甲苯共蒸发,得到目标化合物(607mg,收率超过理论值),为橙色固体。将该材料用于下一步而无需进一步纯化。

[0220] 程序20:制备(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯:

[0221] 

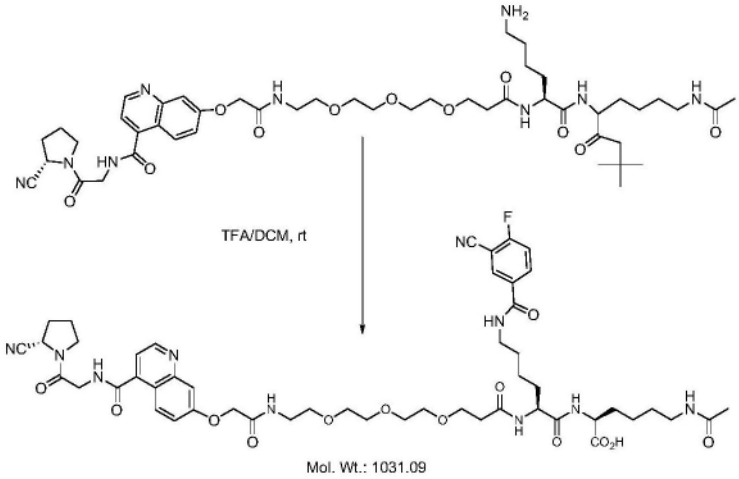
[0222] 将(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(198mg,0.19mmol)的90%甲酸水溶液(2.17ml,57.17mmol)中的溶液在环境温度下搅拌2.5h,此时通过LCMS未检测到起始原料。在减压下去除溶剂,并将残留物与ACN(x3)和甲苯(x2)共蒸发。将剩余物溶解在MeOH/水(1:1,50ml)的混合物中,并且在环境温度下用离子交换树脂(Dowex 550A,OH-形式,15ml)处理15mins。通过过滤去除树脂并用MeOH和水洗涤。蒸发滤液以得到目标材料(166mg,93%),为灰白色固体(以游离碱形式)。

[0223] 程序21:制备(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-氟苯基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯:

[0224] 

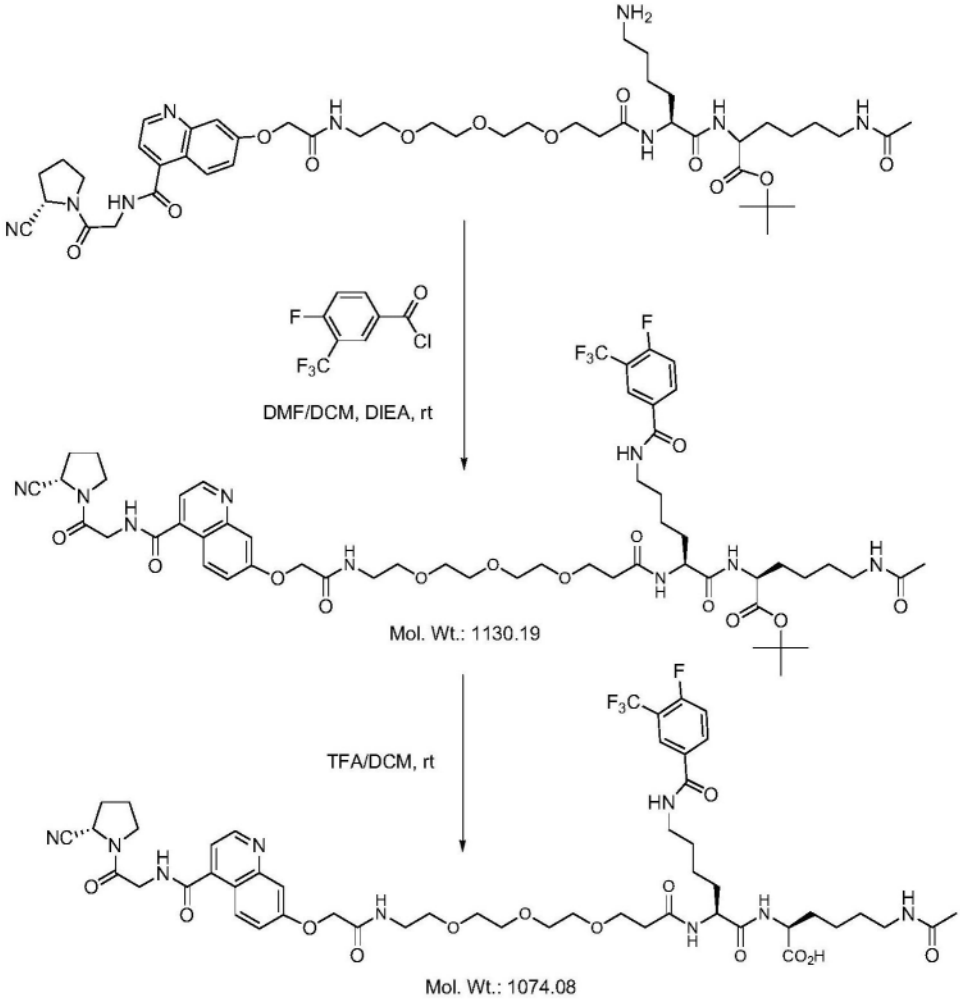
[0225] 在0℃、氮气下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(83mg,0.088mmol)和DIEA(31μl,0.176mmol)在DCM/DMF(1:1,1ml)中的混合物中添加含4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氯(16mg,0.088mmol)的DCM(500μl)。使温度升温至环境温度并将反应混合物搅拌10min。通过LCMS检测到完全转化。将混合物用EtOAc纯化,用水(x2)和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液以提供目标材料(37mg,39%),为无色玻璃状固体。

[0226] 程序22:制备RTX-1324S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-氟苯甲酰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸:

[0227] 

[0228] 在0℃下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-氟苯基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(37mg,0.034mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中滴加TFA(1ml,13mmol)。使反应混合物的温度升温至环境温度并持续搅拌90分钟。通过LCMS检测到完全转化。在室温下蒸发溶剂,并将残留物与甲苯共蒸发。对这样获得的残留物进行HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到目标材料RTX-1324S(15.8mg,45%),为灰白色固体。

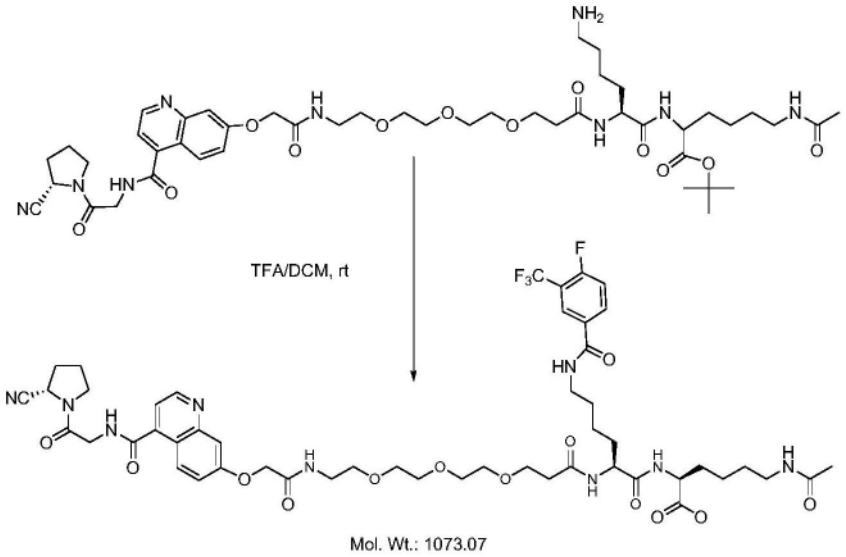
[0229] 实施例3-合成RTX-1325S:((S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰氨基]己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸。

[0230] 

[0231] 程序23:制备(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰基氨基)-6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基氨基]己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯。

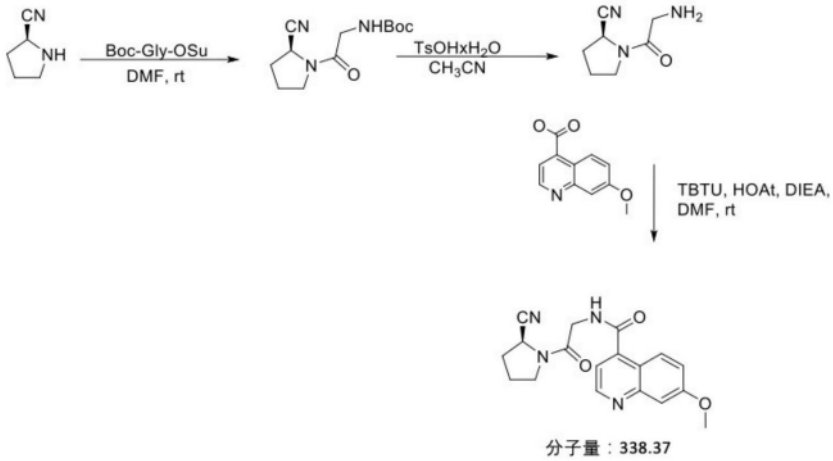
[0232] 在0℃、氮气下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(83mg,0.088mmol)和DIEA(31μl,0.176mmol)在DCM/DMF(1:1,1ml)的混合物中的溶液添加含4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氯(20mg,0.088mmol)的DCM(500μl)。使反应混合物的温度升温至环境温度并持续搅拌10min。通过LCMS检测到完全转化。将反应混合物用EtOAc稀释,用水(x2)和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液以提供目标材料(57mg,58%),为无色玻璃状固体。

[0233] 程序24:制备RTX-1325S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基氨基]己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸(RTX-1325S):

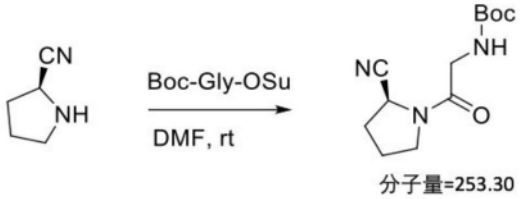
[0234] 

[0235] 在0℃下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-三氟甲基-4-氟苯基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(57mg,0.051mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中滴加无水TFA(1ml,13mmol)。使反应混合物的温度升温至环境温度并持续搅拌90min。通过LCMS检测到完全转化。将溶剂在室温下蒸发,并将残留物与甲苯共蒸发。对这样获得的残留物进行HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到目标材料RTX-1325S(21.8mg,40%),为灰白色固体。

[0236] 实施例4-合成RTX-1326S:7-甲氧基-喹啉-4-羧酸[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-酰胺。

[0237] 

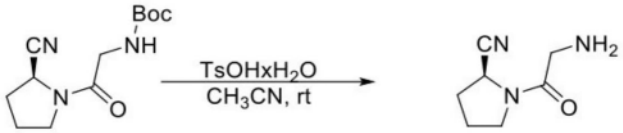
[0238] 程序25:制备[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯:

[0239] 

[0240] 向(S)-吡咯烷-2-腈盐酸盐(1g,7.5mmol)在DCM(35ml)中的溶液中添加DIEA(3.9ml,22.5mmol)和Boc-Gly-OSu(2.26g,8.3mmol)。将所得溶液在环境温度下搅拌14h。将

反应混合物在真空下浓缩并将残留物溶解在DCM中,用水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液并在CombiFlash(硅胶,梯度0-10%MeOH/DCM,30min)上进行快速纯化。收集所需级分并蒸发,得到目标材料(1.1g,收率58%),为无定形固体。

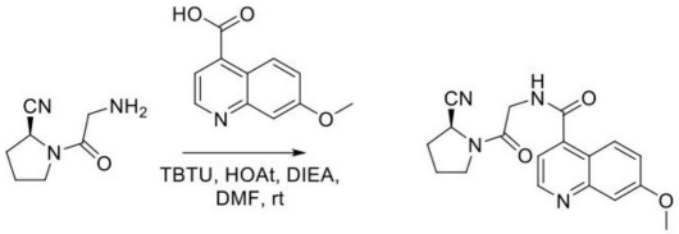
[0241] 程序26:制备(S)-1-(2-氨基-乙酰基)-吡咯烷-2-腈盐酸盐:

[0242] 

分子量=153.19

[0243] 向(2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.1g,4.4mmol)在乙腈(20ml)中的溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(1.25g,6.6mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌14h。将溶剂蒸发至干,得到目标产物(1.8g,收率超过理论值)。使用该材料而无需进一步纯化。

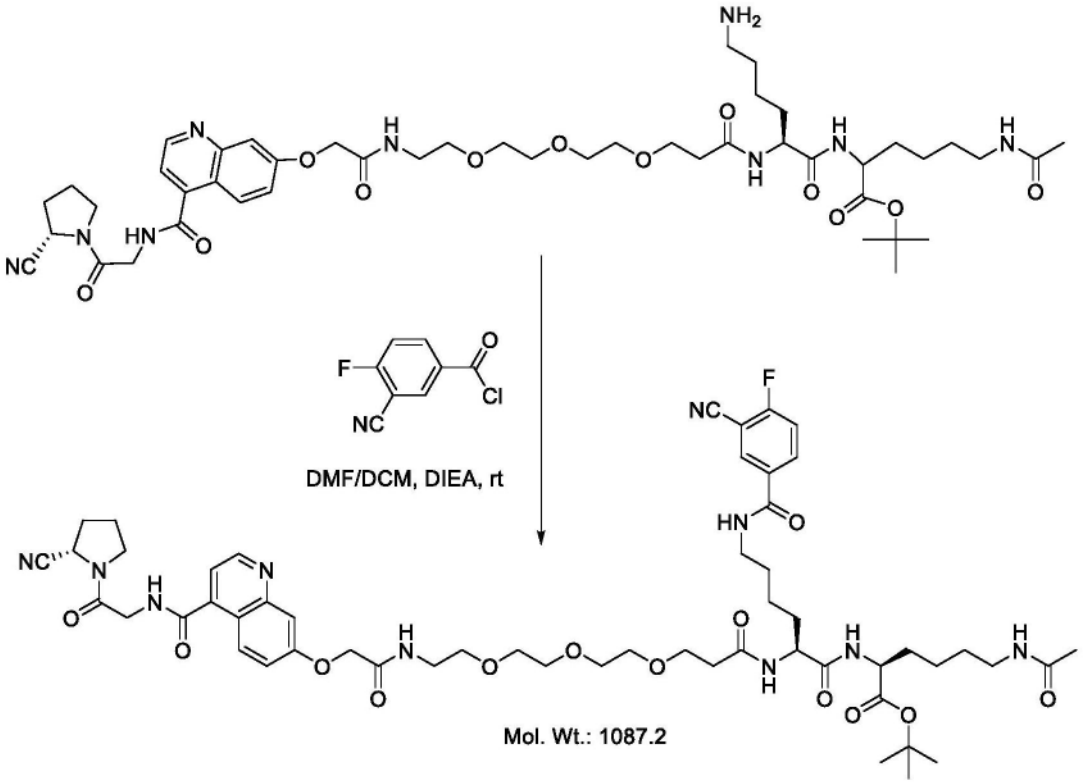
[0244] 程序27:制备7-甲氧基-喹啉-4-羧酸[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-酰胺:

[0245] 

分子量=338.37

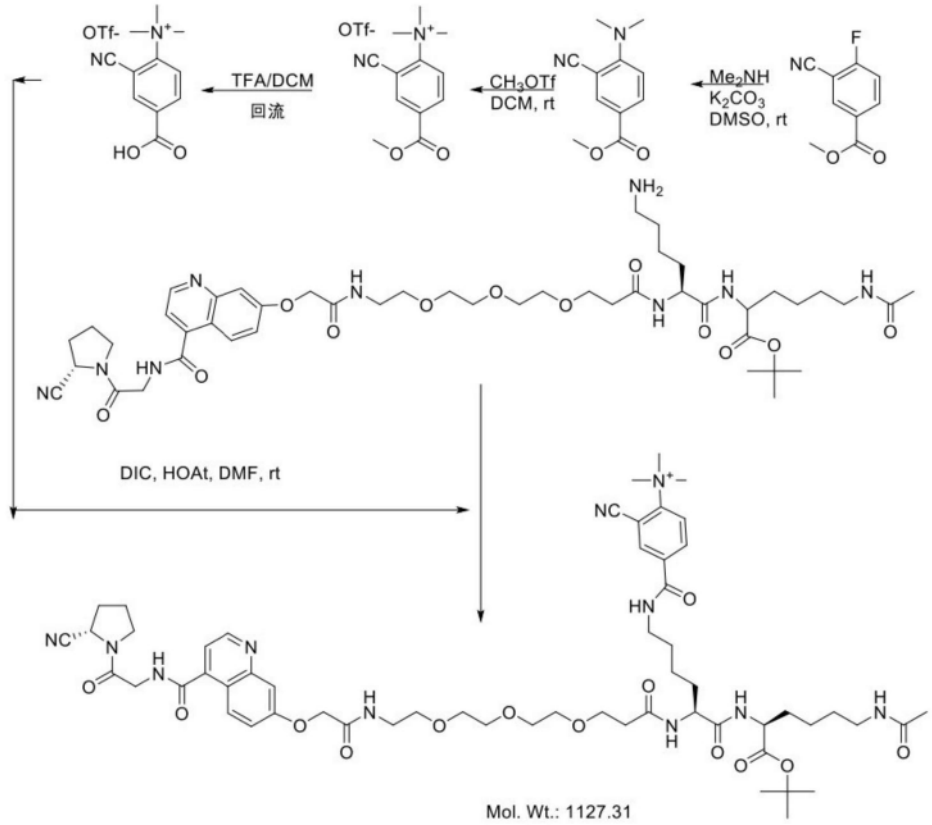
[0246] 向7-甲氧基-4-喹啉羧酸(303mg,1.5mmol)在DMF(5ml)中的溶液中添加HOAt(205mg,1.5mmol)和TBTU(482mg,1.5mmol),随后添加(S)-1-(2-氨基-乙酰基)-吡咯烷-2-腈甲苯磺酸酯(789mg,1.8mmol)和DIEA(0.7ml,4.5mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时,随后蒸发溶剂。将残留物混悬在DCM中,并且通过离心去除不溶性材料。将DCM溶液上样至CombiFlash硅胶柱并通过快速色谱法纯化(梯度0-10% MeOH/DCM,30min)。收集所需级分并蒸发,得到目标材料(400mg,收率75%),为灰白色固体。

[0247] 实施例5-合成RTX-1335S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-氟苯甲酰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯。

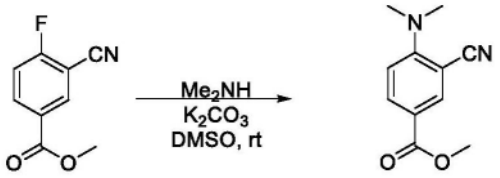
[0248] 

[0249] 程序28:在0℃、氮气下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(0.072mmol)和DIEA(25μl,0.144mmol)在DCM/DMF(1:1,1ml)中的混合物中添加含4-氟-3-氰基-苯甲酰氯(13mg,0.072mmol)的DCM(500μl)。使反应混合物的温度升温至环境温度并将反应物搅拌10min。通过LCMS检测到完全转化。将反应混合物用EtOAc稀释,用水(x2)和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液并将残留物进行HPLC纯化。收集所需级分并冻干,得到目标材料RTX-1335S(25.4mg,33%),为灰白色固体。

[0250] 实施例6-合成RTX-1336S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-三甲基铵苯甲酰氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯。

[0251] 

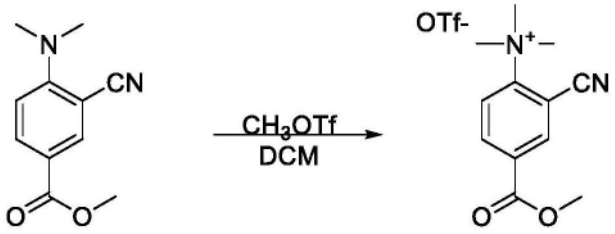
[0252] 程序29:制备3-氰基-4-二甲基氨基-苯甲酸甲酯:

[0253] 

Mol. Wt.: 204.23

[0254] 在环境温度下,向3-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(1g,5.58mmol)和二甲胺盐酸盐(546mg,6.7mmol)在DMSO(12ml)中的溶液中添加碳酸钾(1.62g,11.72mmol),并将所得混合物搅拌14h。使用高真空旋转蒸发仪在65℃下浓缩混合物。将残留溶液用DCM稀释并用水萃取(x2)。将合并的水层用DCM反向萃取。将合并的有机层用稀碳酸氢钠溶液洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发,得到目标化合物(1.13g,99%),为灰白色固体。

[0255] 程序30:制备(2-氰基-4-甲氧基羰基苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐:

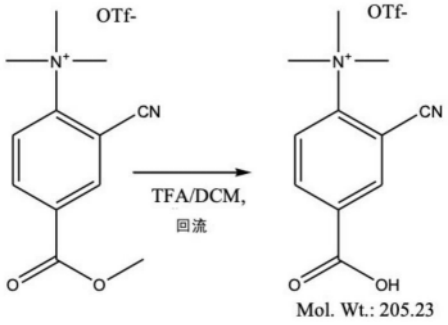
[0256] 

Mol. Wt.: 219.26

[0257] 将三氟甲磺酸甲酯(6.26ml,55.3mmol)缓慢添加(滴加)至3-氰基-4-二甲基氨基-苯甲酸甲酯(1.13g,5.53mmol)在DCM(20ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌14h,随后

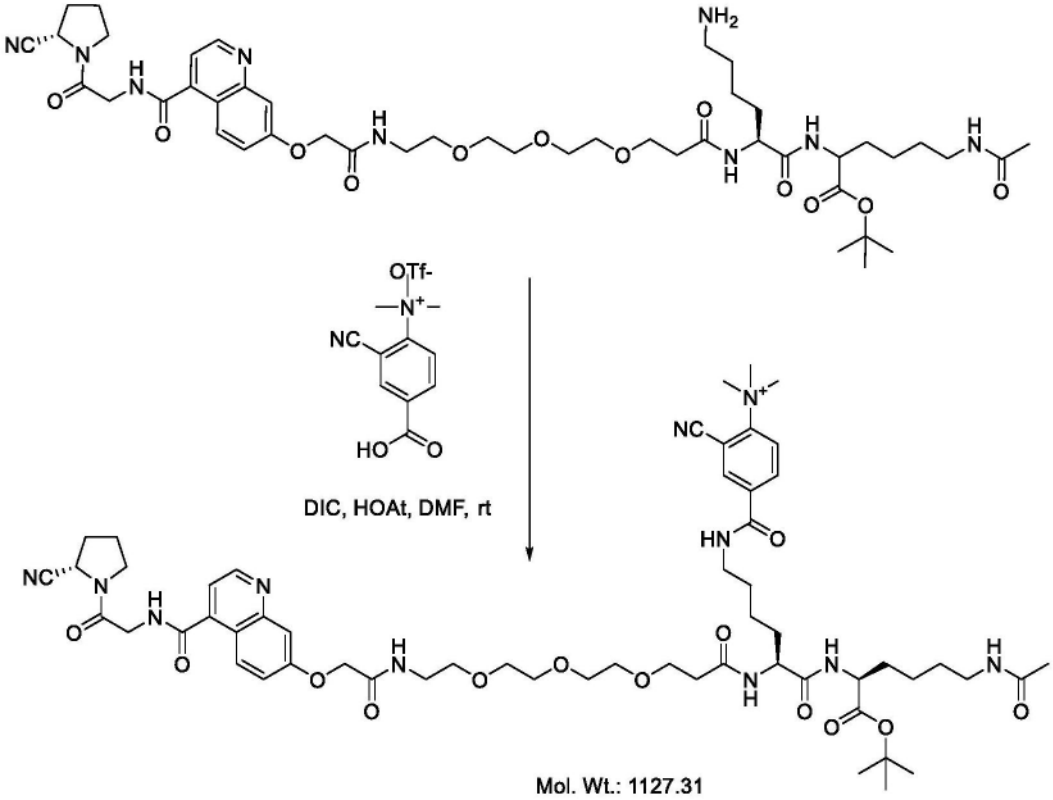
添加二乙醚。蒸发三分之一溶剂体积后,将所需化合物从溶液中沉淀出来,倾析剩余的溶剂。用大量乙醚广泛洗涤固体。真空去除残留乙醚并通过HPLC纯化固体。收集所需级分并蒸发,并且真空干燥残留物,得到目标化合物(1.033g,51%),为灰白色固体。

[0258] 程序31:制备(4-羧基-2-氰基苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐:

[0259] 

[0260] 将(2-氰基-4-甲氧基羰基苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐(680mg,1.85mmol)在水(20ml)和TFA(20ml,260mmol)中的溶液加热回流2天。蒸发溶剂,并将残留物在环境温度下真空干燥14h。将残留物用二乙醚处理,并将形成的沉淀物过滤,用乙醚洗涤并真空干燥,得到目标化合物(562mg,83%),为灰白色固体。

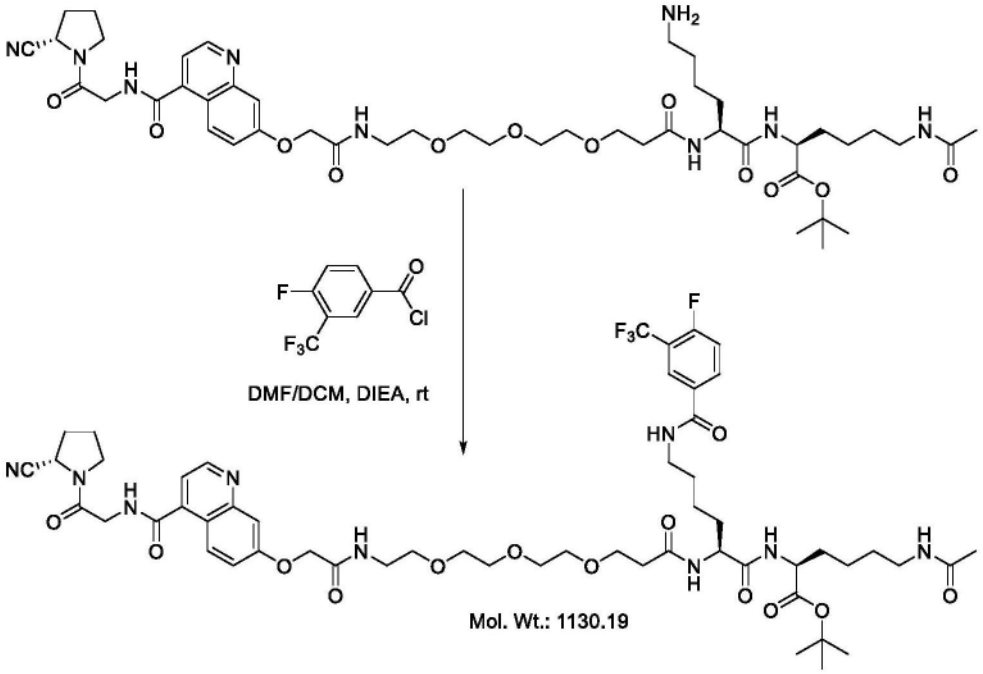
[0261] 程序32:制备RTX-1336S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-氰基-4-三甲基铵苯甲酰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯

[0262] 

[0263] 向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(0.125mmol)、(4-羧基-2-氰基-苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐(0.51mg,0.150mmol)和HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑,24mg,0.175mmol)在DMSO(3ml)中的

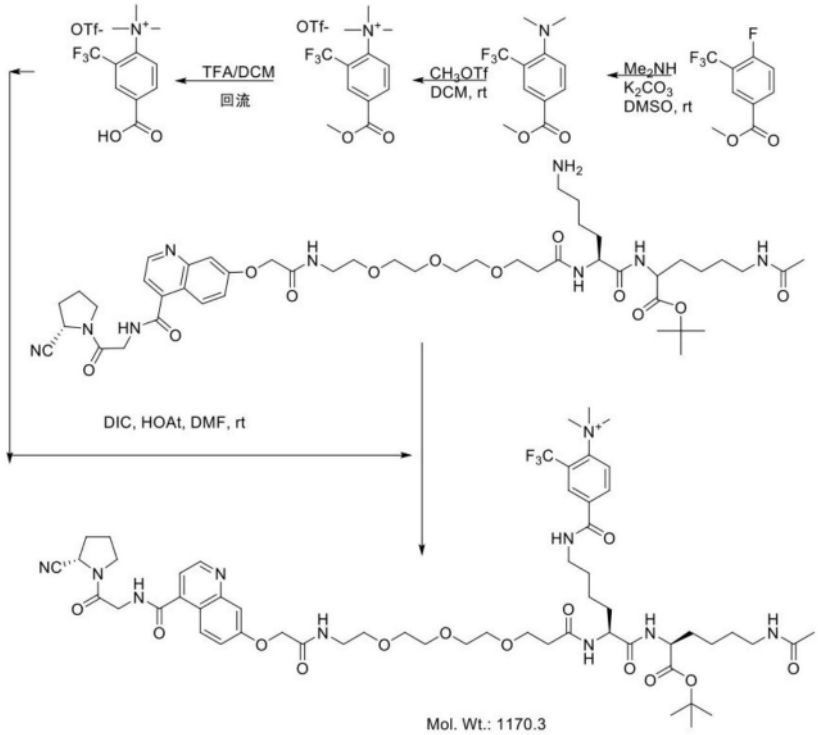
溶液中添加DIC(24μl,0.150mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌14h。通过LCMS观察到完全转化。对反应混合物进行HPLC纯化,并且分离所需级分、合并并冻干,得到目标化合物的三氟乙酸盐(56mg,35%),为灰白色固体。

[0264] 实施例7-合成RTX-1337S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基氨基]己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯。

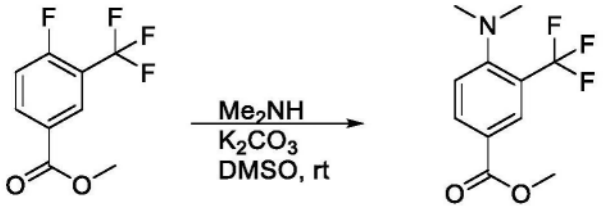
[0265] 

[0266] 程序33:在0℃、氮气下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(0.072mmol)和DIEA(25μl,0.144mmol)在DCM/DMF(1:1,1ml)混合物的溶液中添加含4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氯(16mg,0.072mmol)的DCM(500μl)。使反应混合物的温度升温至环境温度并将反应物搅拌10min。通过LCMS检测到完全转化。将反应混合物用EtOAc稀释,用水(x2)和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液并将残留物通过HPLC(方法4)纯化。收集所需级分并冻干,得到目标材料RTX-1337S(19.5mg,24%),为灰白色固体。

[0267] 实施例8:合成RTX-1338S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-三氟甲基-4-三甲基铵苯甲酰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯。

[0268] 

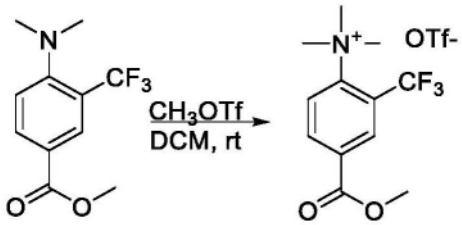
[0269] 程序34:制备3-三氟甲基-4-二甲基氨基-苯甲酸甲酯。

[0270] 

Mol. Wt.: 247.21

[0271] 在环境温度下,向4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.24g,5.58mmol)和二甲胺盐酸盐(546mg,6.7mmol)在DMSO(12ml)中的溶液添加碳酸钾(1.62g,11.72mmol),并将反应混合物搅拌14h。使用高真空旋转蒸发仪在65℃下浓缩反应混合物。将残留溶液用DCM稀释并用水萃取(x2)。将合并的水层用DCM反向萃取。将合并的有机层用稀释的碳酸氢钠水溶液洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发,得到目标化合物(1.38g,quant.),为无色无定形固体。

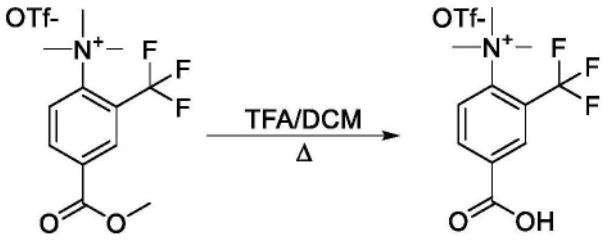
[0272] 程序35:制备(2-三氟甲基-4-甲氧基羰基苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐:

[0273] 

[0274] 将三氟甲磺酸甲酯(9.51ml,84.2mmol)缓慢添加(滴加)至4-二甲基氨基-3-三氟甲基苯甲酸甲酯(1.38g,5.59mmol)在DCM(25ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热回流2天,冷却至环境温度并用二乙醚处理。沉淀所需化合物,并通过倾析去除溶剂。将固体用二乙醚重复洗涤并在真空中干燥。将所得固体通过HPLC纯化。收集所需级分并蒸发,并且在真

空中干燥残留物,得到目标化合物,以三氟甲磺酸盐(1.35g,59%)形式分离,为灰白色固体。

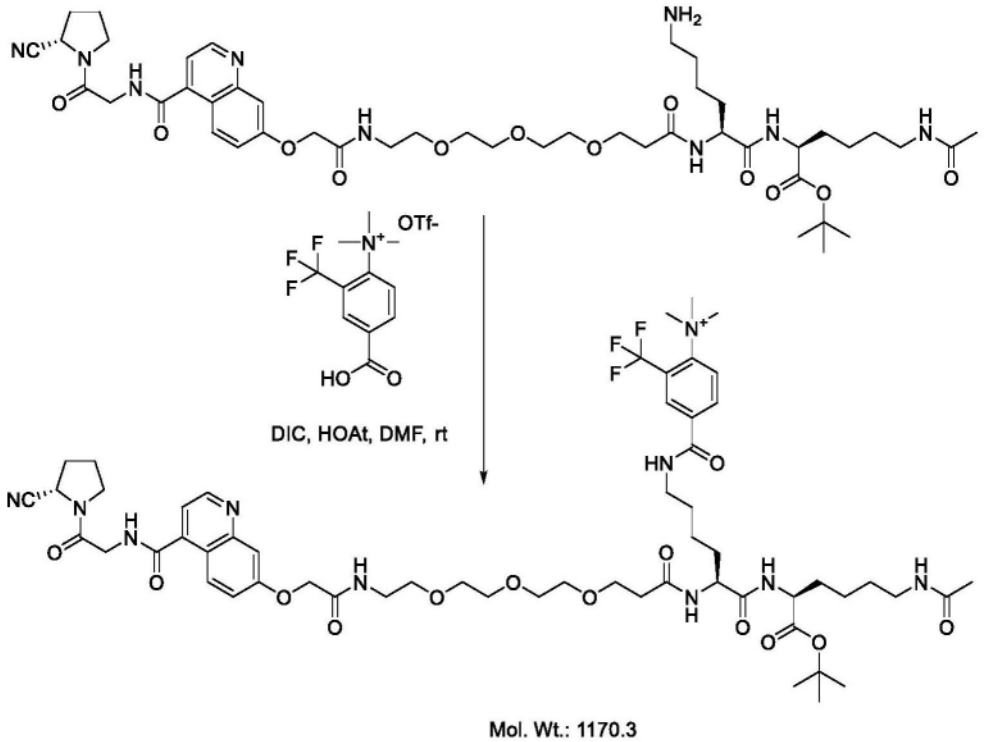
[0275] 程序36:制备(4-羧基-2-三氟甲基苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐:

[0276] 

Mol. Wt.: 248.22

[0277] 将(2-三氟甲基-4-甲氧基羰基-苯基)三甲基铵三氟甲磺酸盐(760mg,2.9mmol)在水(20ml)和TFA(20ml,260mmol)的混合物中的溶液加热回流2天。蒸发溶剂并将残留物在环境温度下在真空中干燥14h。将残留物用二乙醚处理并将所得沉淀物过滤,用二乙醚洗涤并在真空中干燥,得到目标化合物(668mg,58%),为白色固体。

[0278] 程序37:制备RTX-1338S:(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(3-三氟甲基-4-三甲基铵苯甲酰基氨基)己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯

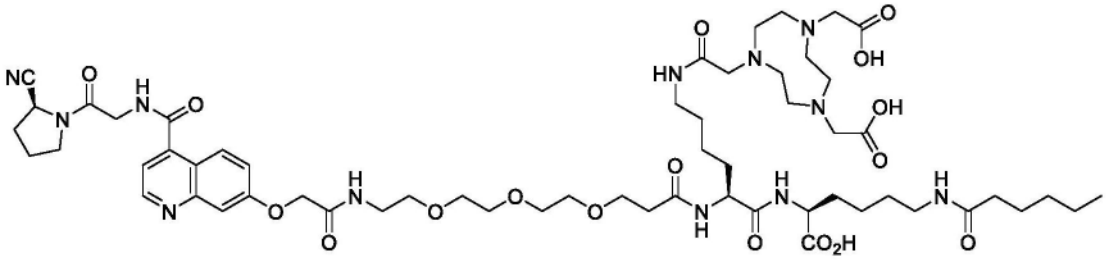
[0279] 

Mol. Wt.: 1170.3

[0280] 向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-乙酰氨基己酸叔丁酯(77mg,0.082mmol)、(4-羧基-2-三氟甲基苯基)-三甲基铵三氟甲磺酸盐(35mg,0.098mmol)和HATU(62mg,0.164mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(22μL,0.205mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌14h,此时通过LCMS检测到完全转化。对反应混合物进行HPLC纯化,合并将所需级分并冻干,得到目标化合物RTX-1338S

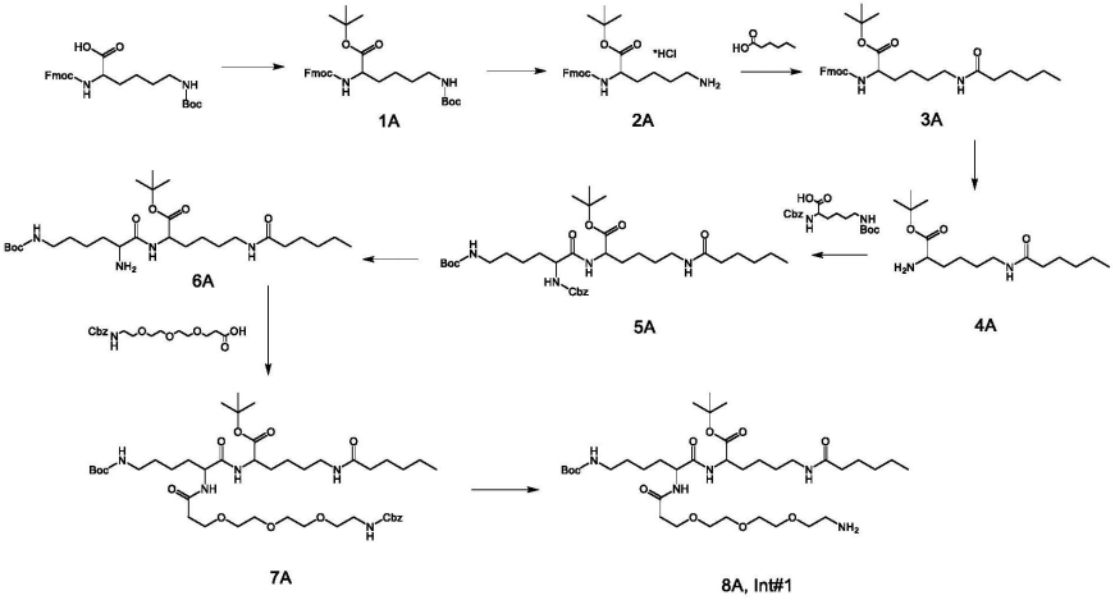
的三氟乙酸盐(56mg,35%),为灰白色固体。

[0281] 实施例9-合成RTX 1363S:2,2'-(7-((S)-17-(((S)-1-羧基-5-己酰胺戊基)氨甲酰基)-1-((4-((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-2,15,23-三氧代-6,9,12-三氧杂-3,16,22-三氮杂环己烷-24-基)-1,4,7-三唑啉-1,4-二基)二乙酸

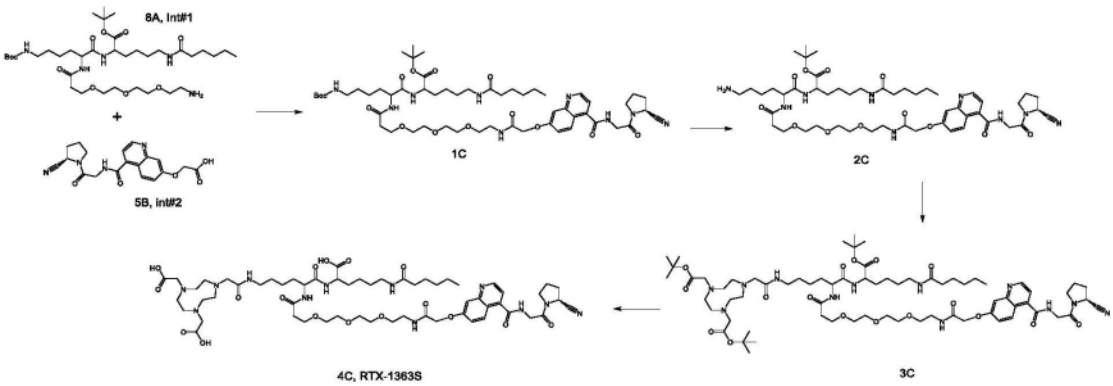
[0282] 

[0283] 为了进行合成,将RTX-1363S分子分解为以下三个片段:

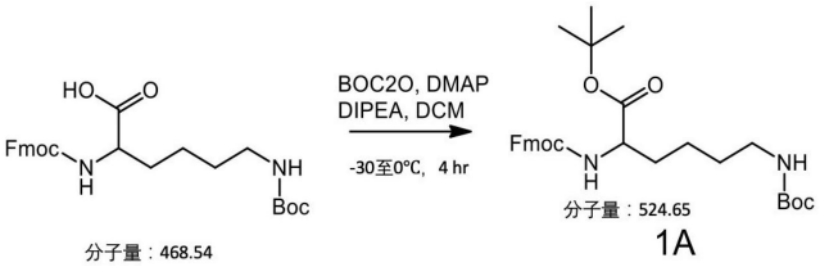
[0284] 制备Int#1:

[0285] 

[0286] 从片段合成RTX-1363S:

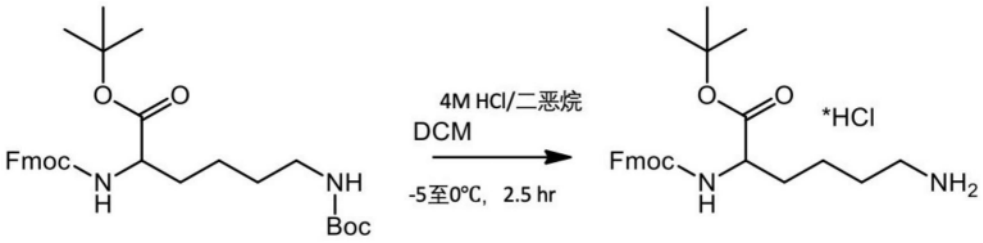
[0287] 

[0288] 程序38:制备Int#1。(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯:Int 1A,Fmoc-L-Lys(Boc)-OtBu,SCR448-17

[0289] 

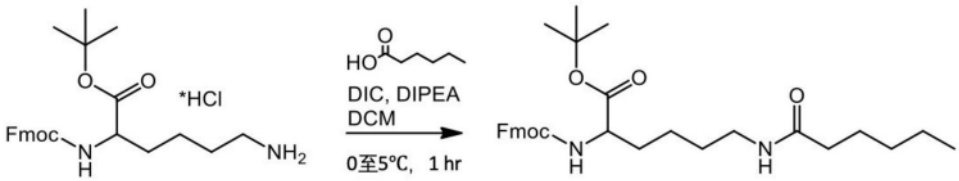
[0290] 将Fmoc-L-Lys(Boc)-OH(47g,100mmol)溶解在DCM(470ml)中,并且在-30℃下添加二异丙基-乙胺(25ml)。将反应混合物在-30℃下搅拌5min,随后在-30℃下缓慢添加Boc酸酐(30.1g,140mmol)。将反应混合物在-30℃下再搅拌30min,然后在-30℃下添加N,N-二甲基氨基吡啶(1.7g,14mmol)。在2h时间段内,将反应混合物缓慢复温至0℃,并在0℃下再搅拌2h,此时反应混合物的LCMS分析显示初始羧酸完全消耗。将反应混合物冷却至-30℃并缓慢添加1M HCl水溶液以得到pH～3(将混合物的温度保持在-20℃以下)。分离所得两相混合物并将有机层用水(200ml)和0.1MNaHCO$_3$(200ml)洗涤,用MgSO$_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残留物用30ml乙酸乙酯稀释,加热至回流并用300ml已烷稀释。将混合物在室温下搅拌2h并过滤。将沉淀物用100ml 20％乙酸乙酯/已烷洗涤,并在真空中过夜去除残留溶剂。收率＝23g(44％)。

[0291] 程序39:Int 2A,Fmoc-L-Lys(Boc)-OtBu

[0292] 

[0293] 在5℃下,向Fmoc-L-Lys(Boc)-OtBu(23g,44mmol)在130ml DCM中的溶液中添加4M HCl/二噁烷(275ml)。将混合物在-5℃至0℃下搅拌2.5小时(直至LCMS显示无起始材料)。在不加热的情况下在真空中蒸发溶剂,用150ml DCM重新蒸发,并且在室温下真空去除残留溶剂过夜。得到白色无定形固体状的产物(22.6g,110％)。

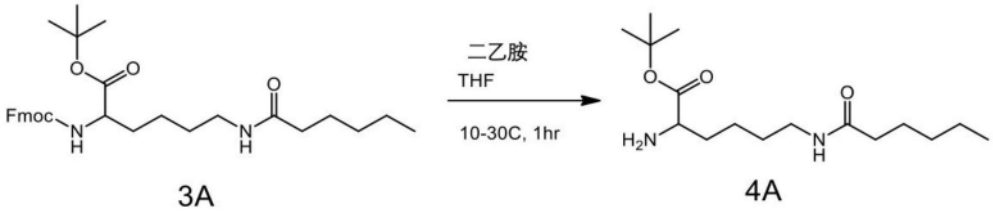
[0294] 程序40:Int#3A,(S)-2-[(9H-芴-9-基)甲氧基羰基氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0295] 

[0296] 在0℃下,将二异丙基碳二亚胺(DIC,16.7g,132mmol)滴加到己酸(30.7g,264mmol)在DCM(120ml)中的溶液中,并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。通过过滤去除沉淀的固体。将滤液添加到Fmoc-L-Lys-OtBu盐酸盐(20.3g,44mmol)在DCM(30ml)中的混悬液中,随后添加DIPEA(7.7ml,1eq);在添加期间将温度保持在0℃至5℃。将反应混合物在5℃下搅拌30分钟,此时LCMS显示出无剩余起始材料。将混合物用150ml DCM稀释,并将有机层用0.5M HCl溶液(100ml)洗涤,用0.1M NaHCO$_3$溶液(100ml)洗涤,用MgSO$_4$干燥并蒸发。将残留物通过快速色谱法纯化(330g硅胶柱,0％至50％乙酸乙酯,在已烷中),得到目标化合物

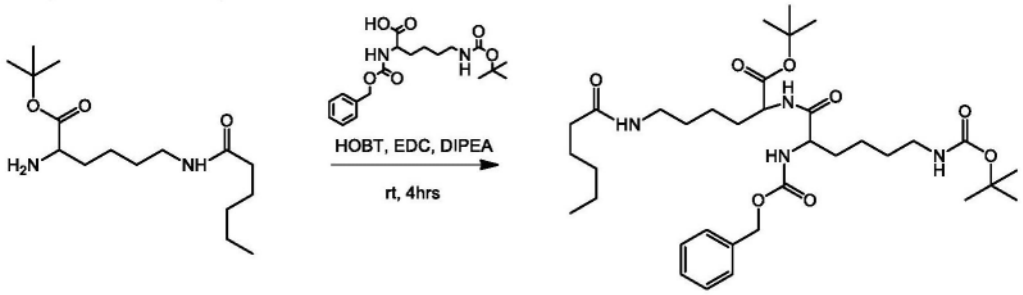
(16.8g,73%),为白色玻璃状。

[0297] 程序41:Int#4A,(S)-2-氨基-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0298] 

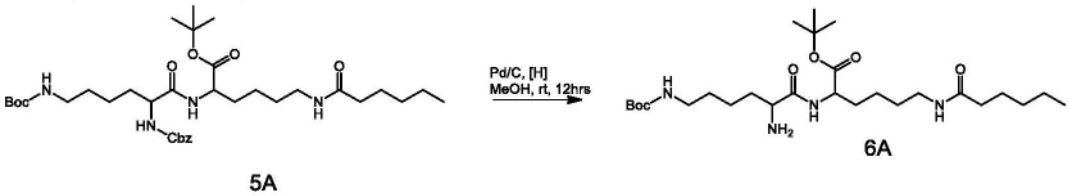
[0299] 在10℃下,向(S)-2-[(9H-芴-9-基)甲氧基羰基氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(16g,30mmol)在THF(200ml)中的溶液添加二乙胺(92ml,900mmol)。将反应混合物搅拌1小时,在真空下不加热蒸发至干。在25-30℃下,将残留物用甲苯(100ml)再次蒸发,并使用硅胶纯化(220g柱,0%至15% MeOH,在DCM中),得到产物(7.1g,79%),为粘稠黄色油状。

[0300] 程序42:Int#5A,(S)-2-[(S)-2-氨基-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0301] 

[0302] 向CBZ-Lys(Boc)-OH(9.7g,25.5mmol)在无水DCM(100ml)中的溶液中添加HOBt(3.45g,25.5mmol),并将混合物在环境温度下搅拌10min。向(S)-2-氨基-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(6.9g,23mmol)在DCM中的溶液中依次添加DIPEA(12.2ml)和EDC(5.35g)。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时(直至LCMS显示(S)-2-氨基-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯被消耗),用DCM(200ml)稀释,用水(150ml)和饱和NaCl溶液(100ml)洗涤,并用无水$MgSO_4$干燥。在减压下浓缩有机溶液,并将残留物通过硅胶色谱法纯化(220g柱,15%至80%乙酸乙酯,在己烷中),得到产物(11.4g,75%),为无定形黄色固体。

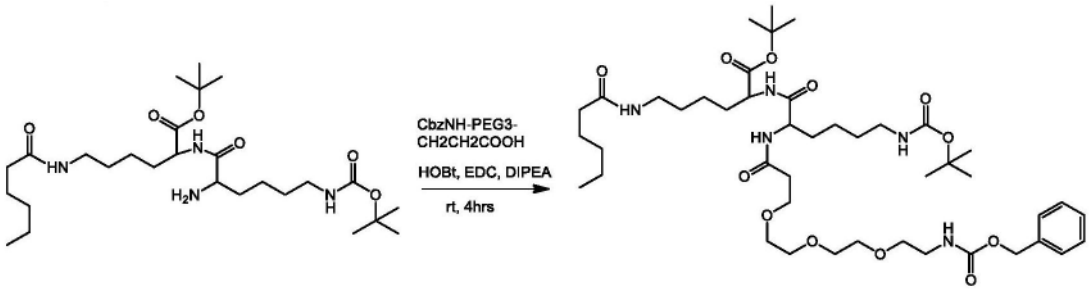
[0303] 程序43:Int#6A,(S)-2-[(S)-2-氨基-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0304] 

[0305] 向(S)-2-[(S)-2-氨基-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(11g,16.6mmol)在甲醇(400ml)中的溶液中添加在活性炭(2g)上的10%钯(50%湿度)。将混悬物在环境温度下进行催化氢化(H_2,1atm,过夜)(12h后,LCMS表示起始材料完全消耗)。通过硅藻土将反应混合物过滤。在减压下浓缩滤液,用200ml乙腈再次蒸发两次,并在高真空下干燥4小时,得到产物(8.96g,100%),为无色玻璃状。

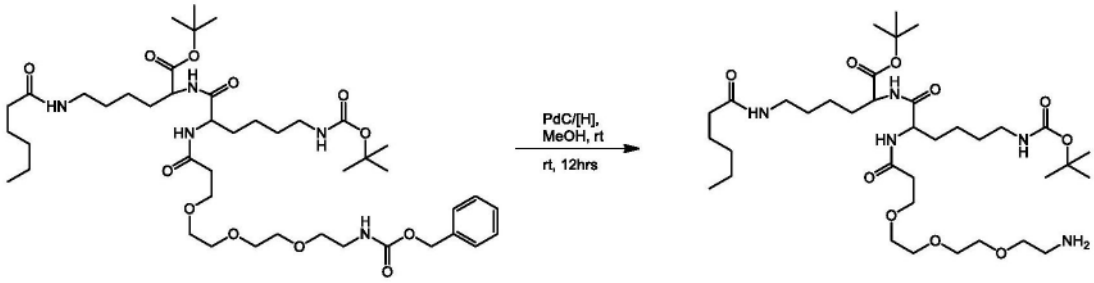
[0306] 程序44:Int#7A,(S)-2-[(S)-2-[3-(2-{2-[2-(苄氧基羰基氨基)乙氧基]乙氧基}

乙氧基)丙酰氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0307] 

[0308] 向3-(2-{2-[2-(苄氧基羰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)丙酸(5.8g,16.6mmol)在无水DCM(50ml)中的溶液中添加HOBt(2.53g,18.7mmol),并将混合物在环境温度下搅拌10min。向(S)-2-[(S)-2-氨基-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(8.9g,16.6mmol)在DCM(50ml)中的溶液中依次添加EDC(5.35g)和DIPEA(12.2ml)。将反应混合物搅拌4h(LCMS监测),用DCM(200ml)稀释,用水(150ml)和饱和NaCl溶液(100ml)洗涤,并用$MgSO_4$干燥。将有机层在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶色谱法纯化(220g柱,0%至10% DCM中的MeOH),得到目标产物(9.63g,67%),为无色玻璃状。

[0309] 程序45:(Int#1),(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0310] 

[0311] 向(S)-2-[(S)-2-[3-(2-{2-[2-(苄氧基羰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)丙酰氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(9.5g)在甲醇(100ml)中的溶液中添加在活性炭上的10%钯(50%湿度,2g)。将混悬液在室温下催化氢化过夜(1atm的H_2,然后LCMS控制不存在起始材料)。通过硅藻土将反应混合物过滤。在减压下浓缩滤液,使用100ml乙腈再蒸发两次并在高真空中干燥4小时,得到目标产物(8.15g,100%),为无色玻璃状。

[0312] 从片段制备RTX-1363S:

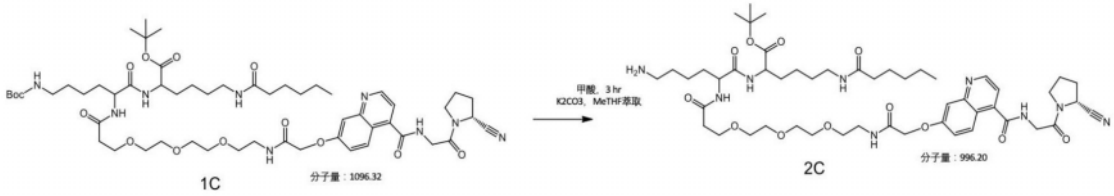
[0313] 程序46:Int#1C,扩大规模,(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰基-氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯

[0314] 在环境温度下,向{4-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨甲酰基]-喹啉-7-基氧}-乙酸(2.7g,5.2mmol,粗TFA盐)、(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙酰氨基)-6-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基]-6-己酰氨基-己酸叔丁酯(4.20g,5.72mmol)和HATU(2.40g,6.24mmol)在DMF(85ml)中的混合物中添加DIEA(5.45ml,31.2mmol)。将混合物搅拌30分钟(LCMS检查不存在SM),然后用EtOAc(500ml)稀释,用水(2*100ml)和盐水(100ml)洗涤。将水相用EtOAc(250ml)反向萃取。将EtOAc萃取物用盐水

(100ml)洗涤。合并有机物,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。蒸发滤液,得到~7.2g黄色玻璃状物质。将粗品溶解在DCM(40ml)中,在CombiFlash上进行快速纯化(0%至15% MeOH,在DCM中,2*220g硅胶柱)。将所需级分合并并蒸发,得到目标材料(5.42g,95%),为黄色玻璃状。

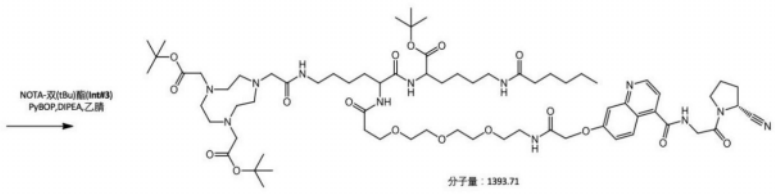
[0315] Int#2C,(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-氨基己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯,和,

[0316] Int#3C,(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7-双(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7-三唑啉-1-基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯



1C 2C

[0317]

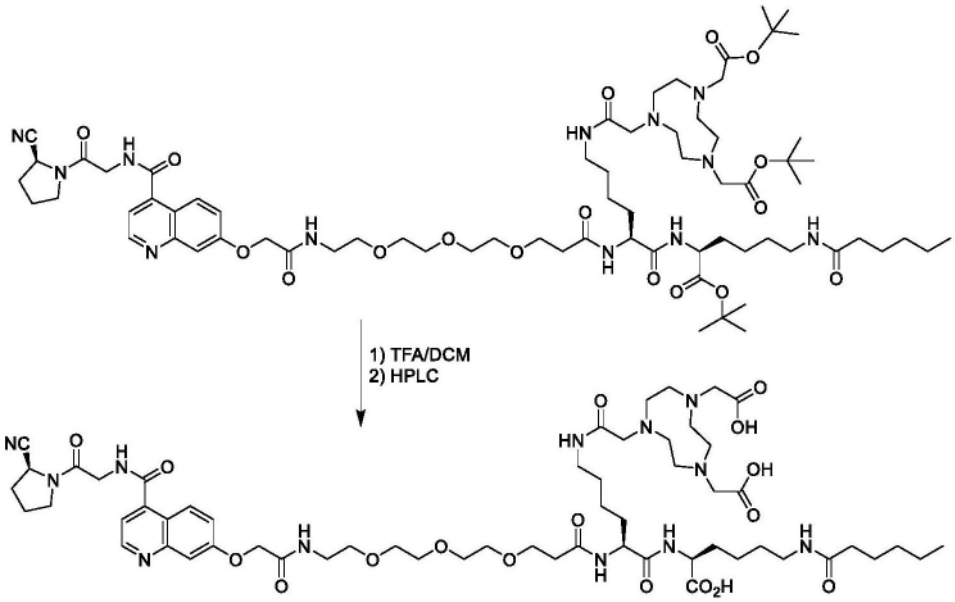


3C

[0318] 程序47:将(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(5.4g,5.9mmol)在90%甲酸水溶液(180ml)中的溶液在环境温度下搅拌2.5h,然后蒸发溶剂。将残留物用乙腈(60ml x3)和甲苯(60ml x 2)共蒸发,溶解在180ml的2-甲基四氢呋喃中,并用1% K_2CO_3水溶液(30ml)处理。分离有机层,用$MgSO_4$干燥并蒸发,得到游离碱形式的目标材料。将该材料原样用于下一步。

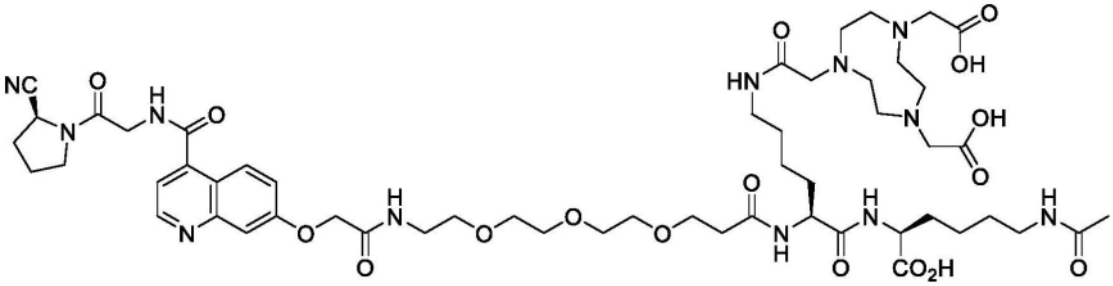
[0319] 程序48:向含此前步骤的材料(~5.96mmol)、NOTA-双(tBu-酯)(3.66g,8.82mmol)和PyBop(3.10g,5.96mmol)的乙腈(120ml)中添加DIPEA(2.3ml,12.3mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌2小时(LCMS控制)。将反应混合物蒸发,用乙酸乙酯(600ml)稀释,并用水(2*120ml)萃取。蒸发有机级分,并通过硅胶柱色谱法纯化(220g柱,3%至40% MeOH,在DCM中,添加5%DIPEA)。合并所需级分并蒸发,得到6.2g(4.63mmol,75%)目标产物,为浅黄色玻璃状。

[0320] RTX-1363S,(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑啉-1-基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸

[0321] 

[0322] 程序49:在0℃下,向(S)-2-[(S)-2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(S)-2-氰基-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7-双(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7-三唑啉-1-基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-(己酰氨基)己酸叔丁酯(1g,0.717mmol)在DCM(10ml)中的溶液中滴加TFA(15ml,195mmol)。使反应混合物的温度升温至环境温度并持续搅拌1h(~60%转化)。添加TFA(10ml),将反应混合物在环境温度下再搅拌1小时。通过LCMS检测到完全转化。将溶剂在环境温度下蒸发。将残留物溶解在DMSO(10ml)中,并进行HPLC纯化(Nanosyn-Pack,Silicycle,C-18,100-10,50x300mm;0.1%TFA/ACN/水)。合并所需级分并冻干,得到目标化合物(55 0mg,59%;96%纯度),为灰白色粉末。将混合物通过HPLC再次纯化(5mM NH_4OAc/ACN)并冻干,得到目标材料的两种级分(fr#23:243mg,98.5%纯度和fr#24:80mg,96.8%纯度),为白色粉末(总收率36.8%)。

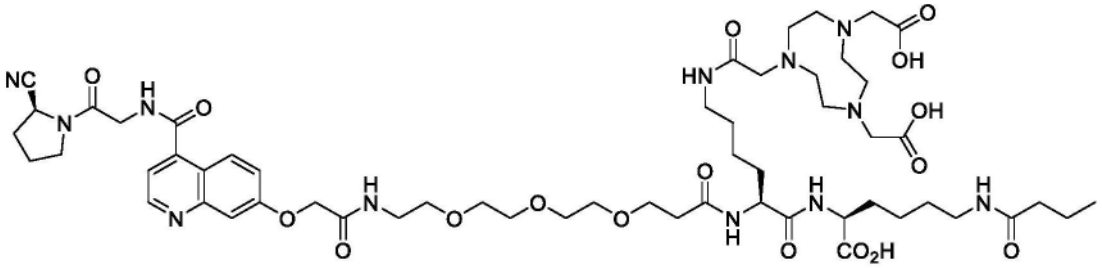
[0323] 合成RTX-1339。

[0324] 

[0325] 根据实施例9的程序制备,但有以下变化:

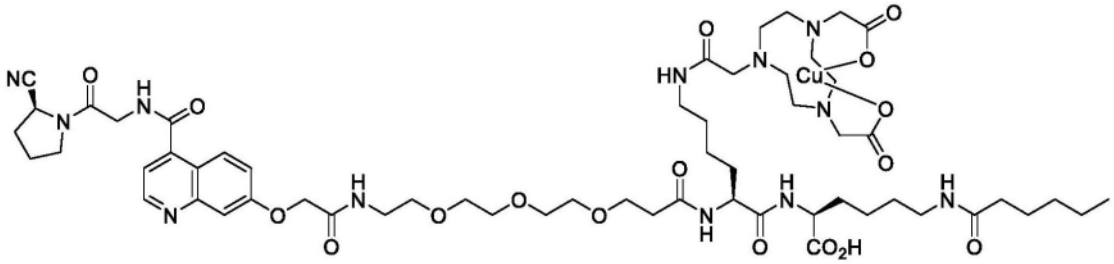
[0326] 使用程序3代替程序40。

[0327] 合成RTX-1340S。

[0328] 

[0329] 根据实施例9中的程序制备,使用丁酸代替程序40中的己酸。

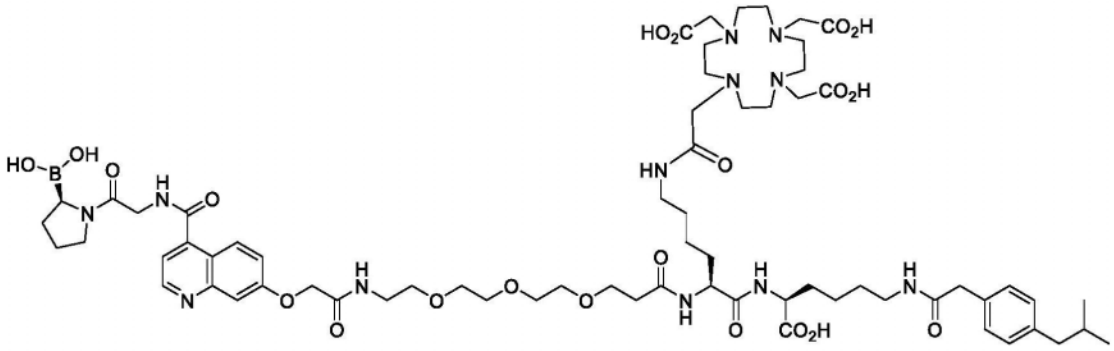
[0330] 合成RTX-1363S-Cu

[0331] 

[0332] 根据实施例9的程序制备。对所得产物进行程序50,用于安装放射性核素。

[0333] 程序50:将20μg前体(除非另有说明)与所示放射性同位素结合。放射性同位素是从发生器(用于^{68}Ga)中洗脱的,或者在HCl溶液中商业获得,HCl溶液用不同量的3N NaOAc缓冲,以获得4-6的最终pH。根据需要使用C18 Sep-Pak Lite柱筒进行反应,以获得额外的纯度和/或用于注射的重新配制。

[0334] 合成RTX-1359

[0335] 

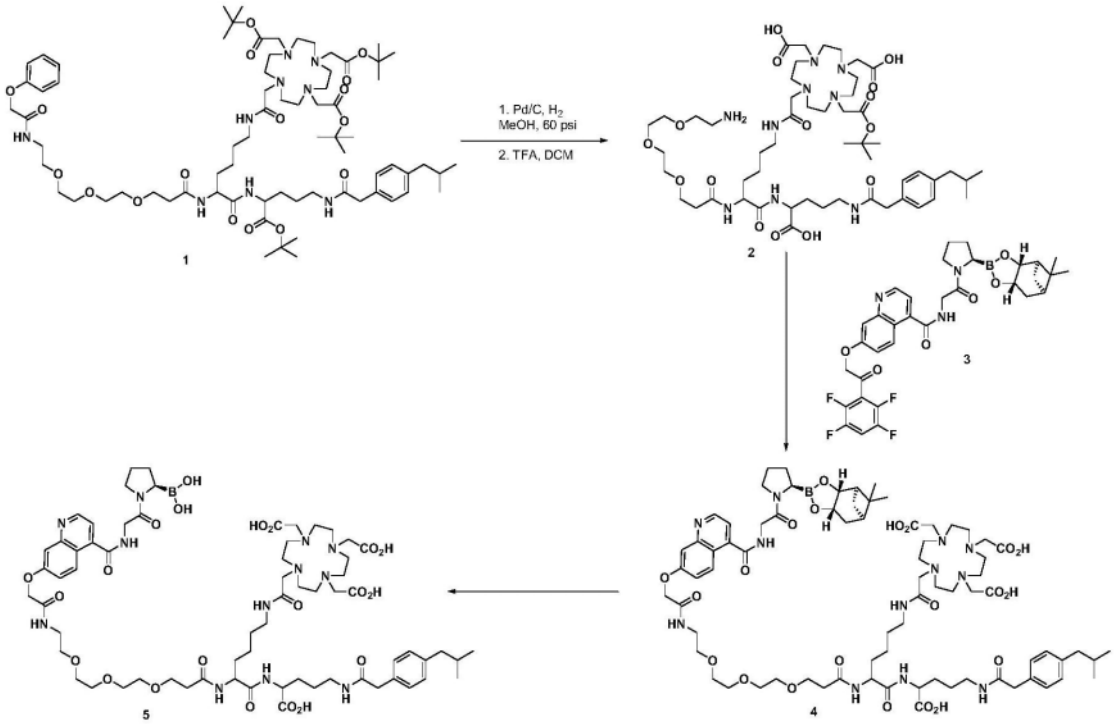
[0336] 根据实施例9的程序制备,但有以下变化:

[0337] 在程序40中,使用2-(4-异丁基苯基)乙酸代替己酸。

[0338] 将程序44的产物用于程序13、17和18,用于安装DOTA螯合剂。

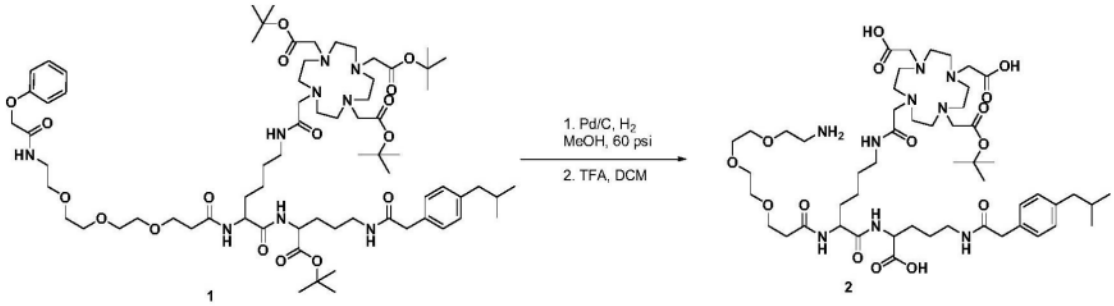
[0339] 将所得产物进行程序51-54,用于安装硼酰化脯氨酸衍生物。

[0340]



[0341] 合成2-[2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)-乙酰氨基]己酸:

[0342]

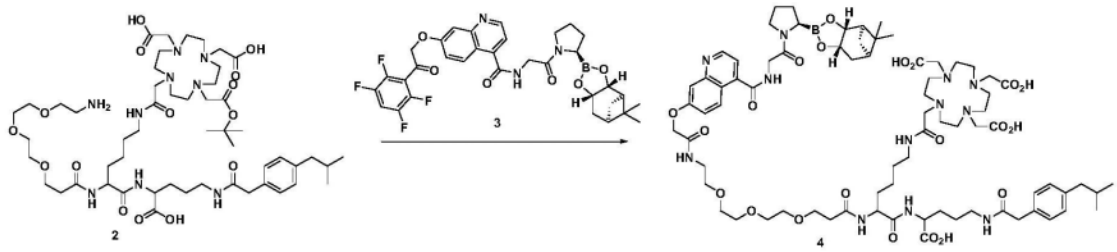


[0343] 程序51:将2-{2-[3-(2-{2-[2-(苄氧基羰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)-丙酰氨基]-6-{2-[4,7,10-三(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基-]乙酰氨基}己酰氨基}-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸叔丁酯1(180mg,0.129mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(10％湿度)(23mg,0.217mmol)。将该非均相混合物在H_2气球(1atm)下搅拌2h。通过硅藻土将反应物过滤并浓缩。将获得的固体在真空中干燥16h,得到2-[2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸叔丁酯,为粘稠油状。使用分离的材料而无需进一步纯化。LCMS:$C_{65}H_{115}N_9O_{15}$:m/z:1262.66,实测值m/z＝1263.5$[M+H]^+$。

[0344] 程序52:在0℃下,向2-[2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(叔丁氧基羰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸叔丁酯(0.129mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(2mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。在减压下蒸发溶剂,并将残留物用己烷(2x)和乙醚(2x)洗涤,得到2(120mg),为无色粉末。将粗产物2-[2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧

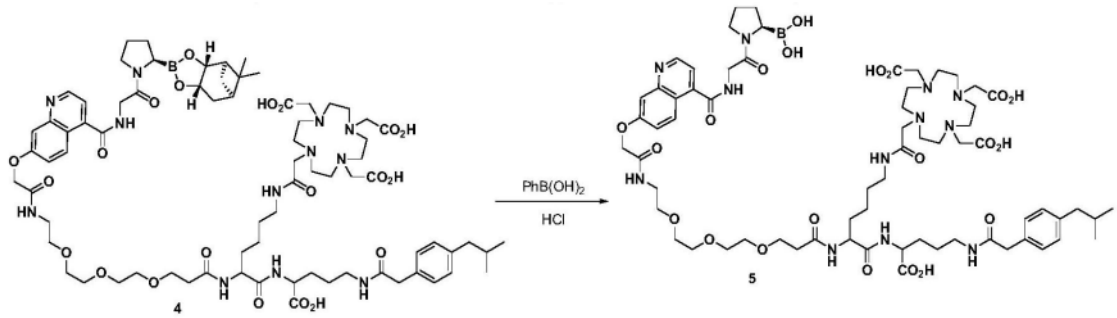
基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{49}H_{83}N_9O_{15}$:m/z:1038.23,实测值m/z=1039.2$[M+H]^+$。

[0345] 合成2-[2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(R)-2-{(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.02,6]十二-4-基}-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸

[0346] 

[0347] 程序53:在-78℃下,向2-[2-(3-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰基氨基]己酸2(120mg,0.115mmol)在DMF(0.3mL)中的溶液中添加DIPEA(82μL),并将反应混合物在-78℃下搅拌5min。接下来,在-78℃下,添加含((R)-1-((R)-2-(7-(2-氧代-2-(2,3,5,6-四氟苯氧基)乙氧基)喹啉-4-羧酰胺)丙醇-基)吡咯烷-2-基)硼酸3(158mg,0.230mmol)的DMF(0.2mL),并使混合物的温度升温至20℃并搅拌15min。通过LCMS显示胺完全消耗后,将粗产物提交至HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到2-[2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(R)-2-{(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.$0^{2,6}$]十二-4-基}-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸4(55mg,31%),为灰白色固体。LCMS:$C_{77}H_{115}BN_{12}O_{21}$:m/z:1554.84,实测值m/z=778.2$[(1/2)M+H]^+$。

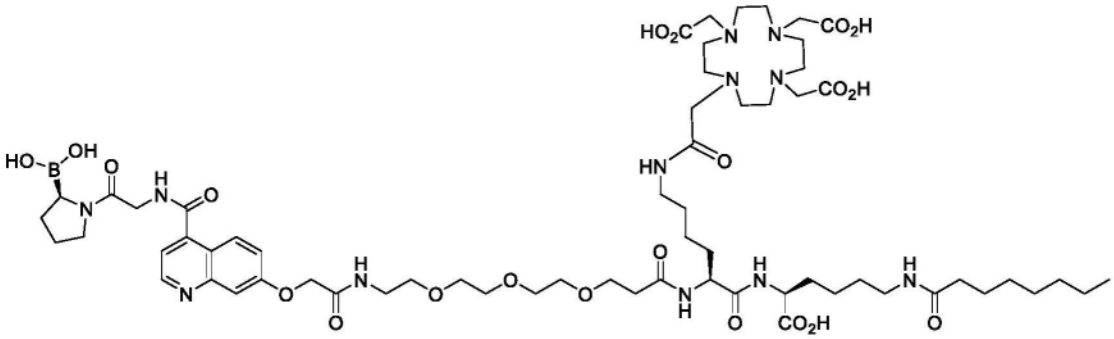
[0348] 合成2-[2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(R)-2-(1,2-二羟基硼)-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}-羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)-乙酰氨基]己酸

[0349] 

[0350] 程序54:向2-[2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(R)-2-{(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环[6.1.1.$0^{2,6}$]十二-4-基}-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基-}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基)-

1,4,7,10-四氮杂-1-环癸基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸(55mg,0.035mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中,在室温下添加含苯基硼酸(8.6mg,0.070mmol)的水和二乙醚(1mL)的混合物,随后添加2滴1M HCl。将反应混合物在环境温度下搅拌10min。将粗反应混合物通过HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到2-[2-(3-{2-[2-(2-{2-[4-({2-[(R)-2-(1,2-二羟基硼)-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基氨基}羰基)-7-喹啉氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)-6-{2-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂-1-环十二烷基]乙酰氨基}己酰氨基]-6-[2-(p-异丁基苯基)乙酰氨基]己酸5(26.3mg,27%),为白色固体。LCMS:$C_{67}H_{101}BN_{12}O_{21}$:m/z:1420.73,实测值m/z=1403.8$[M-OH]^+$。

[0351] 合成RTX-1355R:

[0352] 

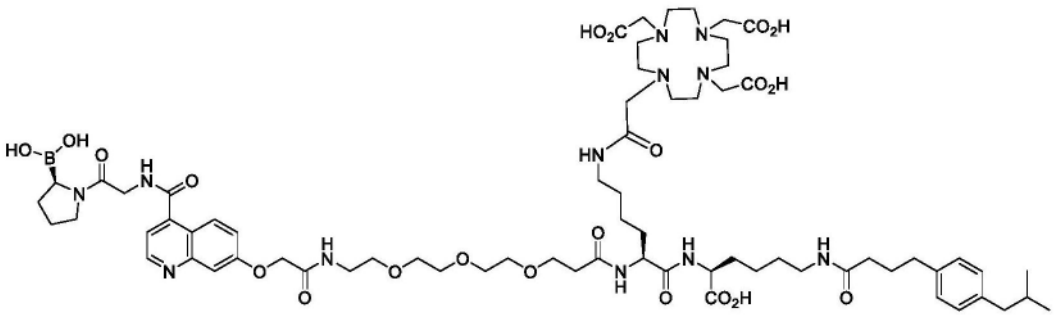
[0353] 根据实施例9的程序制备,但有以下变化:

[0354] 在程序40中,使用辛酸代替己酸。

[0355] 对程序44的产物进行程序13、17和18,用于安装DOTA螯合剂。

[0356] 对所得产物进行程序51-54,用于安装硼酰化脯氨酸衍生物。

[0357] 合成RTX-1356R:

[0358] 

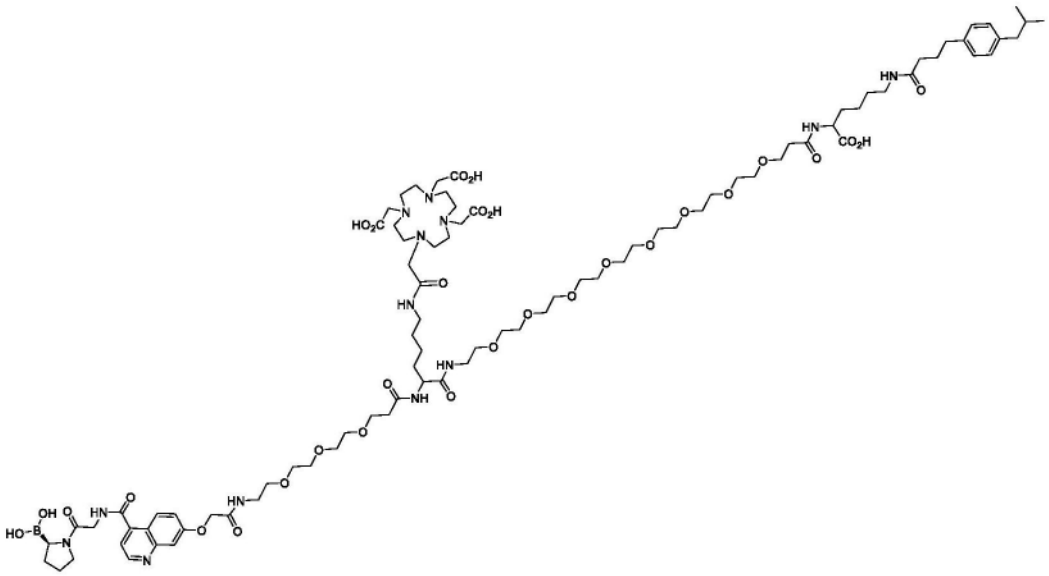
[0359] 根据实施例9的程序制备,但有以下变化:

[0360] 在程序40中,使用2-(4-异丁基苯基)丁酸代替己酸。

[0361] 对程序44的产物进行程序13、17和18,用于安装DOTA螯合剂。

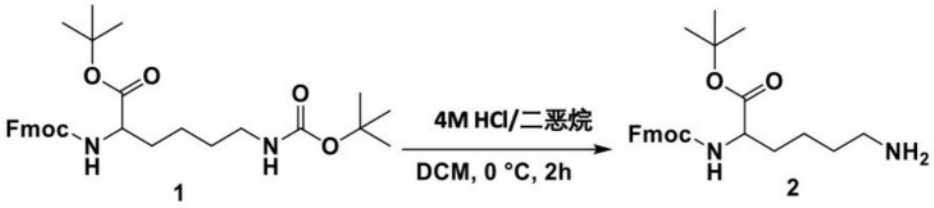
[0362] 对所得产物进行程序51-54,用于安装硼酰化脯氨酸衍生物。

[0363] 合成1357R:

[0364] 

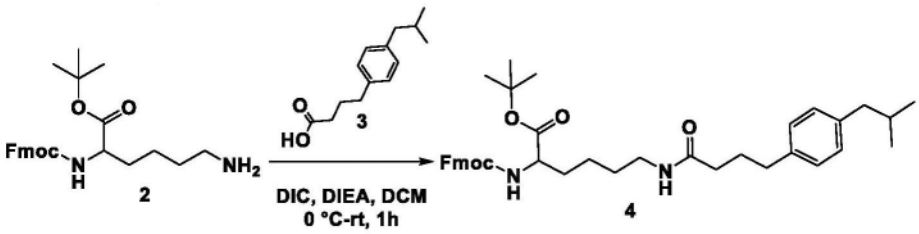
[0365] 根据以下程序制备：

[0366] 程序55:合成2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-氨基己酸叔丁酯(2)：

[0367] 

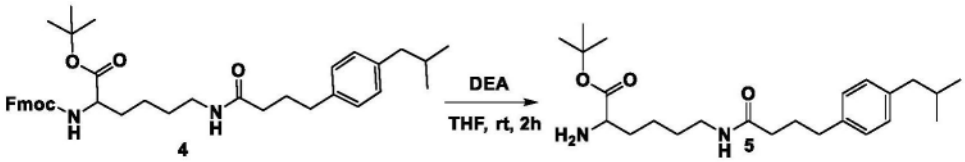
[0368] 在0℃下,向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)-氨基)己酸叔丁酯(2.0g,3.81mmol)在DCM(10ml)中的溶液中滴加含HCl的二噁烷(4M,20ml),并将反应混合物在0℃下搅拌2h。蒸发溶剂并将残留物与己烷共蒸发并且在真空中干燥,得到产物的HCl盐(1.62g,100％),为白色固体。将粗品用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{25}H_{32}N_2O_4$:m/z:424.53,实测值m/z＝425.3$[M+H]^+$。

[0369] 程序56:合成2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-(4-(4-异丁基苯基)-丁酰氨基)己酸叔丁酯(4)：

[0370] 

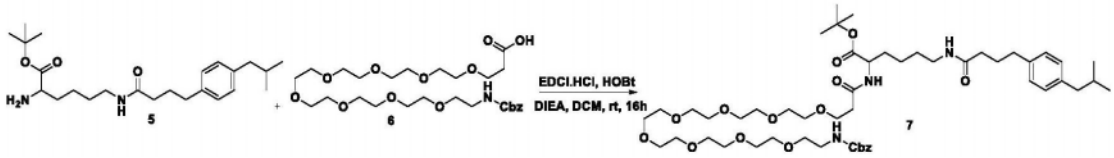
[0371] 在冰浴中,向4-(4-异丁基苯基)丁酸(1.0g,4.57mmol)在10ml DCM的冷却溶液中滴加DIC(0.71ml,4.47mmol)。将混合物搅拌30min并过滤。将滤液添加至2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-氨基己酸叔丁酯(1.62g,3.81mmol)在5ml DCM中的溶液中,然后滴加额外的DIEA(0.66ml,3.81mmol)。将混合物再搅拌30min。在减压下蒸发溶剂,并且将粗产物通过快速色谱法纯化(EtOAc/己烷,在50％ EtOAc/己烷中洗脱),得到产物(1.93g,收率82％),为白色固体。LCMS:$C_{39}H_{50}N_2O_5$:m/z:626.82,实测值m/z＝627.4$[M+H]^+$。

[0372] 程序57:合成2-氨基-6-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)己酸叔丁酯(5)：

[0373] 

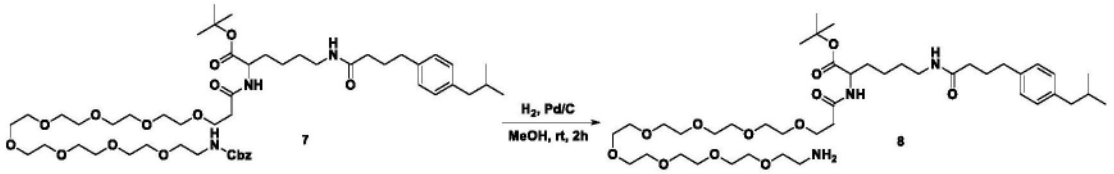
[0374] 在室温下,向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)-己酸叔丁酯(0.95g,1.51mmol)在THF(8ml)中的溶液中添加二乙胺(8ml)。将反应混合物在环境温度下搅拌2h。蒸发溶剂,将残留物用己烷洗涤(2x)并在真空中干燥,得到产物(613mg,100%)。该化合物原样用于下面的化学转化。LCMS:$C_{24}H_{40}N_2O_3$:m/z:404.59,实测值m/z=405.4$[M+H]^+$。

[0375] 程序58:合成33-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-3,31-二氧代-1-苯基-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬氧基-4,32-二氮杂三十四烷-34-酸叔丁酯(7):

[0376] 

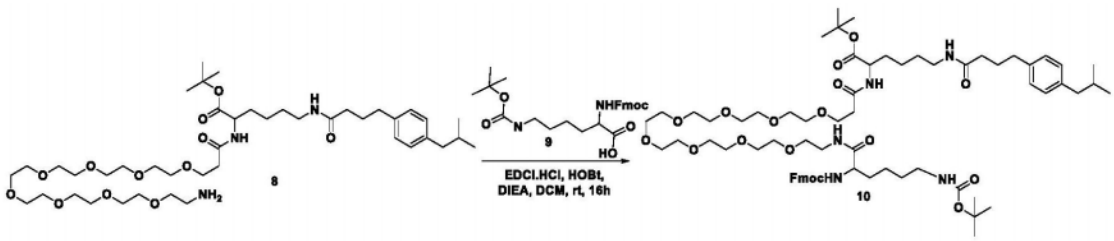
[0377] 向3-氧代-1-苯基-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬氧基-4-氮杂三十烷-31-酸(872mg,1.51mmol)在10ml DCM中的溶液中添加EDCI.HCl(434mg,2.27mmol)和HOBt(203mg,1.51mmol),并将反应混合物在室温下搅拌5min。依次添加含2-氨基-6-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)己酸叔丁酯(613mg,1.51mmol)的DCM(10ml)和DIEA(0.8ml,4.53mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用20ml DCM稀释,然后用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗品用快速色谱法纯化(MeOH/DCM,在含3-4% MeOH的DCM中洗脱),得到产物(1.0g,收率69%),为无色液体。LCMS:$C_{51}H_{83}N_3O_{14}$:m/z:962.22,实测值m/z=962.9$[M+H]^+$。

[0378] 程序59:合成1-氨基-29-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-27-氧代-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-28-氮杂三十烷-30-酸叔丁酯(8):

[0379] 

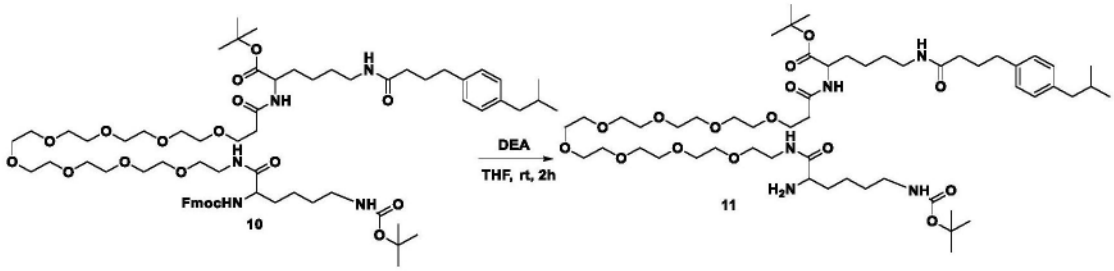
[0380] 将钯/碳(10%,0.2g,湿度67%)混悬在33-(4-(4-(4-异丁基-苯基)丁酰氨基)丁基)-3,31-二氧代-1-苯基-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬氧基-4,32-二氮杂三十四烷-34-酸叔丁酯(1.0g,1.03mmol)在MeOH(25ml)中的溶液中。在室温下,在H_2和气球压力下将混悬液搅拌2h。通过硅藻土将混合物过滤,并蒸发滤液,得到产物(850mg,100%),为白色固体。将粗品用于下一步而无需进一步纯化。LCMS:$C_{43}H_{77}N_3O_{12}$:m/z:828.08,实测值m/z=828.7$[M+H]^+$。

[0381] 程序60:合成10-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-2,2-二甲基-4,11,39-三氧代-3,15,18,21,24,27,30,33,36-壬氧基-5,12,40-三氮杂四十二烷-42-酸叔丁酯(10):

[0382] 

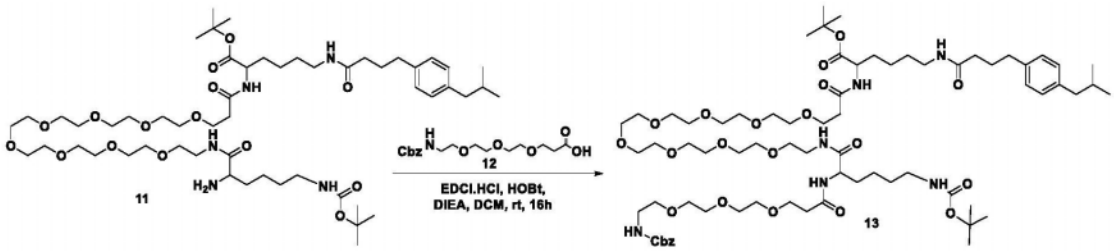
[0383] 向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸(0.48g,1.02mmol)在10ml DCM中的溶液中添加EDCI.HCl(0.29g,1.53mmol)和HOBt(0.14g,1.02mmol),并将反应混合物在室温下搅拌5min。依次添加含1-氨基-29-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-27-氧代-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-28-氮杂三十烷-30-酸叔丁酯(0.85g,1.02mmol)的DCM(10ml)和DIEA(0.53ml,3.07mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用20ml DCM稀释并用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗品用快速色谱法纯化(MeOH/DCM,在含5% MeOH的DCM中洗脱),得到产物(0.66g,收率50%),为白色固体。LCMS:$C_{69}H_{107}N_5O_{17}$:m/z:1278.61,实测值m/z=1279.1$[M+H]^+$。

[0384] 程序61:合成10-氨基-41-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-2,2-二甲基-4,11,39-三氧代-3,15,18,21,24,27,30,33,36-壬氧基-5,12,40-三氮杂四十二烷-42-酸叔丁酯(11):

[0385] 

[0386] 在室温下,向10-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-(4-(4-(4-异丁基苯基)-丁酰氨基)丁基)-2,2-二甲基-4,11,39-三氧代-3,15,18,21,24,27,30,33,36-壬氧基-5,12,40-三氮杂四十二烷-42-酸叔丁酯(0.66g,0.51mmol)在THF(7ml)中的溶液中添加二乙胺(7ml)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,并将溶剂蒸发。将残留物用己烷洗涤(2x)并在真空中干燥,得到产物(700mg,100%)。将化合物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{54}H_{97}N_5O_{15}$:m/z:1056.37,实测值m/z=1057.1$[M+H]^+$。

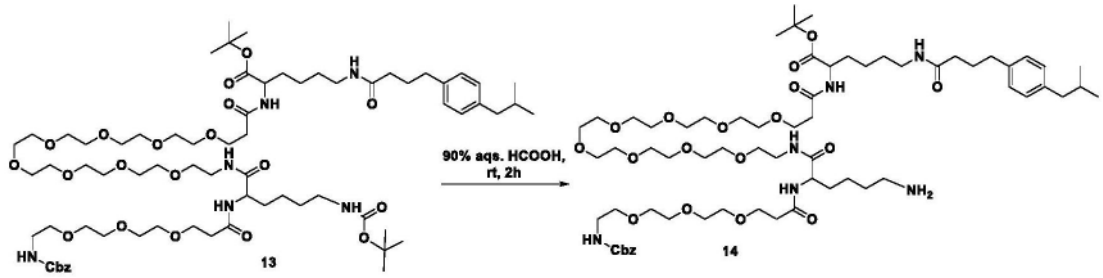
[0387] 程序62:合成18-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-49-(4-(4-(4-异丁基苯基)-丁酰氨基)丁基)-3,16,19,47-四氧代-1-苯基-2,7,10,13,23,26,29,32,35,38,41,44-十二烷-4,17,20,48-四氮杂五十烷-50-酸叔丁酯(13):

[0388] 

[0389] 向3-氧代-1-苯基-2,7,10,13-四氧杂-4-氮杂十六烷-16-酸(0.22g,0.62mmol)在DCM(8ml)中的溶液中添加EDCI.HCl(0.18g,0.93mmol)和HOBt(0.08g,0.62mmol),并将反应

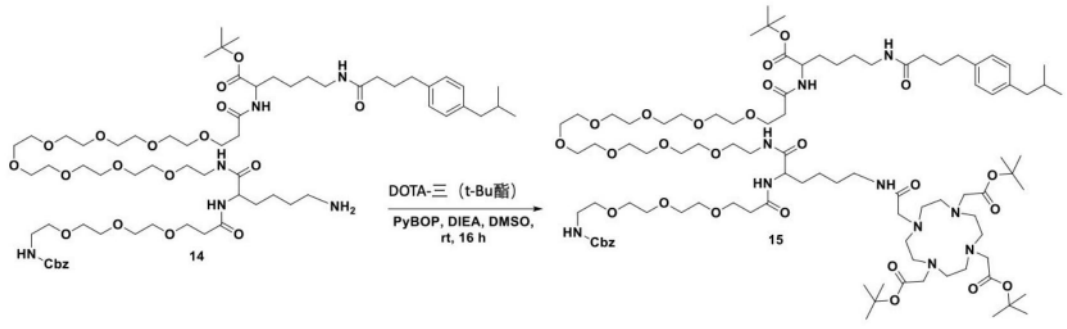
混合物在室温下搅拌5min。依次添加含10-氨基-41-(4-(4-(4-异丁基苯基)-丁酰氨基)丁基)-2,2-二甲基-4,11,39-三氧代-3,15,18,21,24,27,30,33,36-壬氧基-5,12,40-三氮杂四十二烷-42-酸叔丁酯(0.66g,0.62mmol)的DCM(5ml)和DIEA(0.32ml,1.87mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用20ml DCM稀释并用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。将粗品用快速色谱法纯化(MeOH/DCM,在含8-10% MeOH的DCM中洗涤),得到产物(0.70g,收率50%),为白色固体。LCMS:$C_{71}H_{120}N_6O_{21}$:m/z:1393.74,实测值m/z=1394.7$[M+H]^+$。

[0390] 程序63:合成18-(4-氨基丁基)-49-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-3,16,19,47-四氧代-1-苯基-2,7,10,13,23,26,29,32,35,38,41,44-十二烷-4,17,20,48-四氮杂五十烷-50-酸叔丁酯(14):

[0391] 

[0392] 将18-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-49-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-3,16,19,47-四氧代-1-苯基-2,7,10,13,23,26,29,32,35,38,41,44-十二烷-4,17,20,48-四氮杂五十烷-50-酸叔丁酯(0.70g,1.22mmol)在90%甲酸水溶液(10ml)中的溶液在环境温度下搅拌2h。通过LCMS检测到完全转化。蒸发溶剂,并将残留物用ACN(3x)和甲苯(3x)共蒸发。将残留物溶解在MeOH/水(1:1,25ml)的混合物中,并用离子交换树脂AmberLite HPR550(OH-形式)在环境温度下处理15分钟。将树脂过滤并用MeOH和水洗涤。蒸发滤液以得到目标材料(游离碱,0.62g,收率95%),为无色液体。将粗胺用于该步骤,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{66}H_{112}N_6O_{19}$:m/z:1293.62,实测值m/z=1294.1$[M+H]^+$。

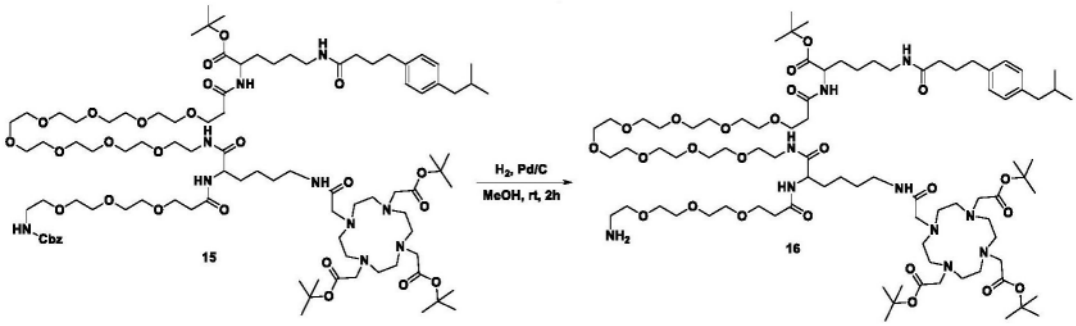
[0393] 程序64:合成2,2',2"-(10-(39-(叔丁氧基羰基)-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-8-(3-氧代-1-苯基-2,7,10,13-四氧杂-4-氮杂十六烷氨基)-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(15):

[0394] 

[0395] 向18-(4-氨基丁基)-49-(4-(4-(4-异丁基苯基)丁酰氨基)丁基)-3,16,19,47-四氧代-1-苯基-2,7,10,13,23,26,29,32,35,38,41,44-十二烷-4,17,20,48-四氮杂五十烷-50-酸叔丁酯(0.62g,0.48mmol)、DOTA-三(叔丁酯)(0.27g,0.48mmol)和PyBop(0.30g,0.56mmol)在DMSO(8ml)中的溶液中添加DIEA(0.20ml,1.15mmol),并将反应混合物在环境

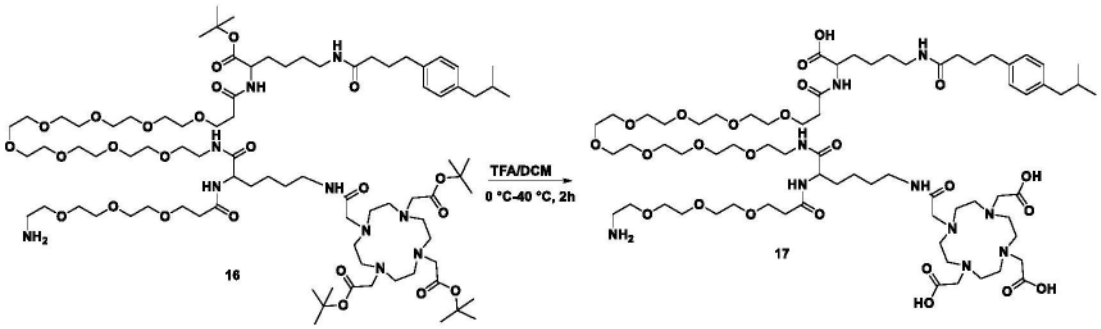
温度下搅拌16h。添加水(20ml),并将混合物用EtOAc(30ml)萃取。将分离的有机层用水(7x)和盐水(8x)洗涤,以去除过量PyBOP。将有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到目标产物(820mg,收率93%),为无色液体。将化合物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{94}H_{162}N_{10}O_{26}$:m/z:1848.34,实测值m/z=1849.7$[M+H]^+$。

[0396] 程序65:合成2,2',2"-(10-(8-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺)-39-(叔丁氧基羰基)-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(16):

[0397] 

[0398] 将钯/碳(10%,0.12g,湿度67%)混悬在2,2',2"-(10-(39-(叔丁氧基羰基)-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-8-(3-氧代-1-苯基-2,7,10,13-四氧杂-4-氮杂十六烷氨基)-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(500mg,0.270mmol)在MeOH(15ml)中的溶液中。在室温下,在H_2和气球压力下将混悬液搅拌2h。通过硅藻土将混合物过滤,并蒸发滤液,得到目标化合物(387mg,收率83%),为无色液体。将粗品用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{86}H_{156}N_{10}O_{24}$:m/z:1714.21,实测值m/z=1714.7$[M+H]^+$。

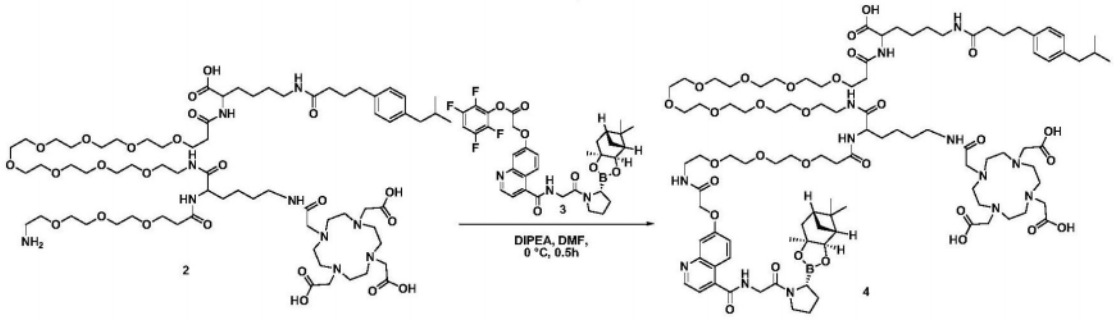
[0399] 程序66:合成2,2',2"-(10-(8-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺)-39-羧基-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(17):

[0400] 

[0401] 向0℃下,2,2',2"-(10-(8-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺)-39-(叔丁氧基羰基)-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(387mg,0.225mmol)在DCM(4ml)中的溶液中添加TFA(2ml)。将反应混合物在40℃下搅拌2h并将溶剂在减压下蒸发。将残留物用已烷(2x)和乙醚(2x)洗涤,得到产物(340mg,100%),为白色粉末。将粗产物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{70}H_{124}N_{10}O_{24}$:m/z:

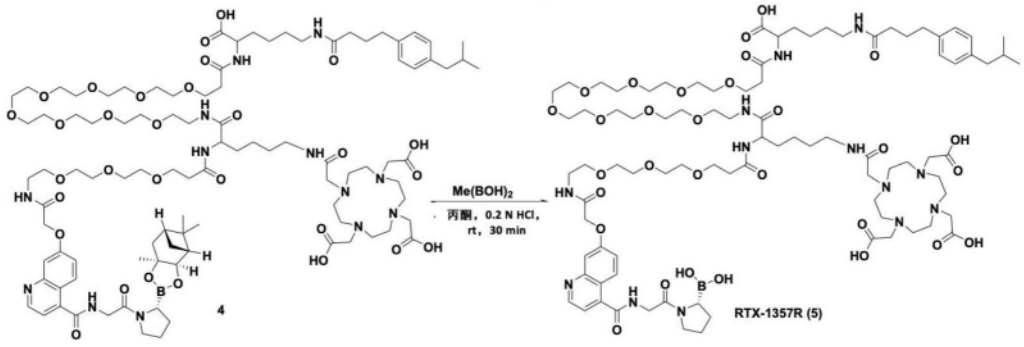
1489.79,实测值m/z＝1490.5[M+H]$^+$。

[0402] 程序67:合成2,2',2"-(10-(39-羧基-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-8-(2-氧代-1-((4-((2-氧代-2-((R)-2-((3aR,4R,6R,7aS)-5,5,7a-三甲基六氢-4,6-甲桥苯并[d][1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-吡咯烷-1-基)乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷氨基)-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(4):

[0403] 

[0404] 在0℃下,向2,2',2"-(10-(8-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺)-39-羧基-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(120mg,0.080mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIPEA(0.11mL,0.645mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌5min。接下来,在0℃下,添加含2-((4-((2-氧代-2-((R)-2-((3aR,4R,6R,7aS)-5,5,7a-三甲基六氢-4,6-甲桥苯并[d][1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡咯烷-1-基)乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)2,3,5,6-四氟苯基乙酸酯(66mg,0.096mmol)的DMF(0.5mL),并将反应混合物在相同温度下搅拌0.5h。通过LCMS监测胺完全消耗后,对粗品进行HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到4(50mg,31%),为灰白色固体。LCMS:$C_{98}H_{156}BN_{13}O_{30}$:m/z:2006.12,实测值m/z＝1004.80[M/2+H]$^+$。

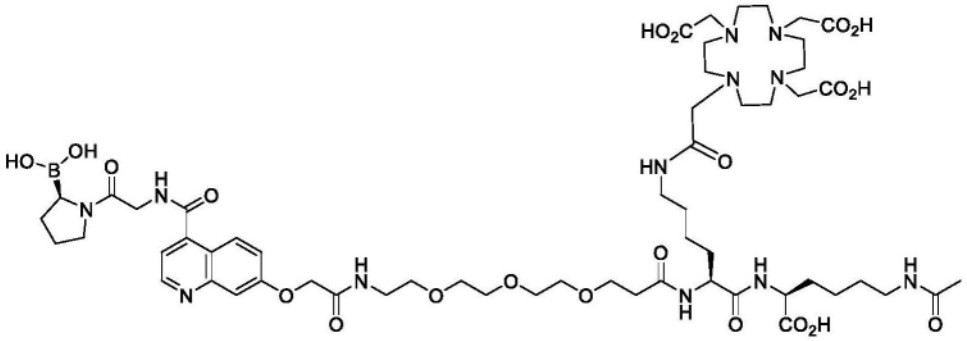
[0405] 程序68:合成2,2',2"-(10-(8-(1-((4-((2-((R)-2-硼基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷氨基)-39-羧基-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四烷基)-1,4,7,10-四氮杂环-十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(RTX-1357R(5)):

[0406] 

[0407] 在室温下,向2,2',2"-(10-(39-羧基-48-(4-异丁基苯基)-2,9,37,45-四氧代-8-(2-氧代-1-((4-((2-氧代-2-((R)-2-((3aR,4R,6R,7aS)-5,5,7a-三甲基六氢-4,6-甲桥苯并[d][1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡咯烷-1-基)乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷氨基)-13,16,19,22,25,28,31,34-八氧杂-3,10,38,44-四氮杂八十四

烷基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(35mg,0.017mmol)在丙酮(0.5mL)和0.2N HCl(0.5mL)的混合物中的溶液中添加$MeB(OH)_2$(5mg,0.087mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌30min。通过LCMS监测起始材料完全消耗后,在减压下蒸发挥发物,并将粗产物进行HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到目标化合物(15mg,46%,HPLC纯度95%),为灰白色固体。LCMS:$C_{88}H_{142}BN_{13}O_{30}$:m/z:1872.95,实测值m/z=1873.80$[M+H]^+$。

[0408] 合成RTX-1358R:

[0409] 

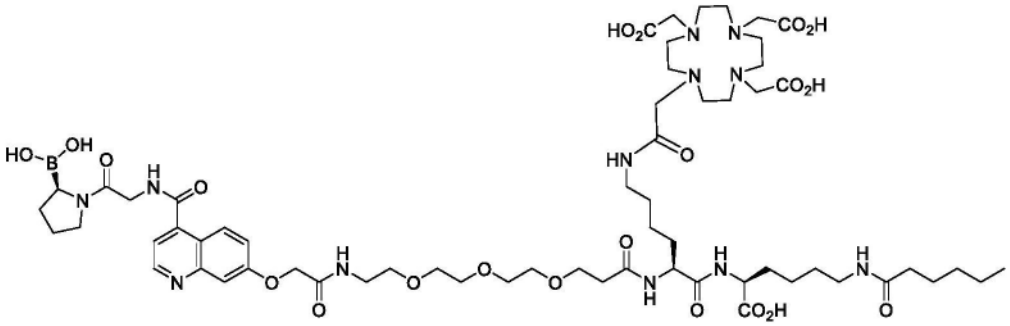
[0410] 根据实施例9的程序制备,但有以下变化:

[0411] 使用程序3代替程序40。

[0412] 对程序44的产物进行程序13、17和18,用于安装DOTA螯合剂。

[0413] 然后,将所得产物进行程序51-54,用于安装硼酰化脯氨酸衍生物。

[0414] 合成RTX-1361R:

[0415] 

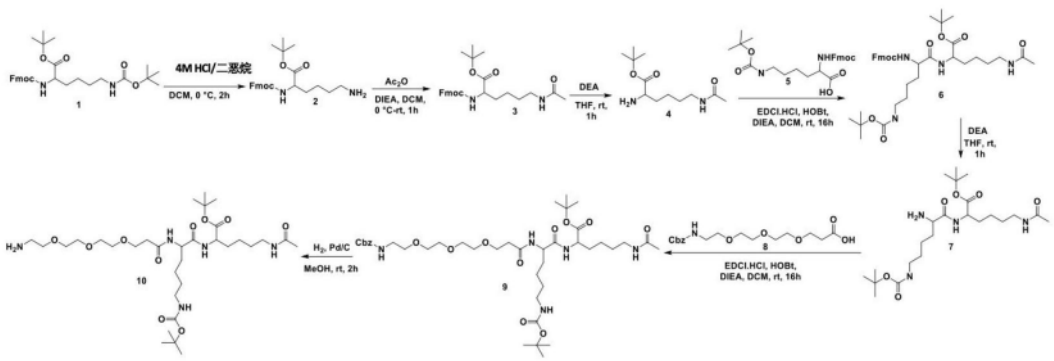
[0416] 根据实施例9的程序制备,但有以下变化:

[0417] 对程序44的产物进行程序13、17和18,用于安装DOTA螯合剂。

[0418] 对所得产物进行程序51-54,用于安装硼酰化脯氨酸衍生物。

[0419] 实施例10-合成RTX-1389

[0420] 合成化合物10:

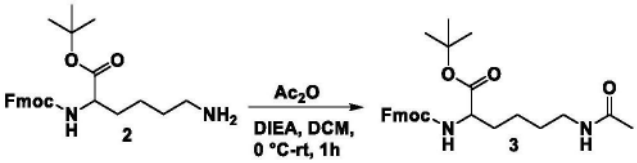
[0421] 

[0422] 程序69:合成2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-氨基己酸叔丁酯(2):

[0423] 

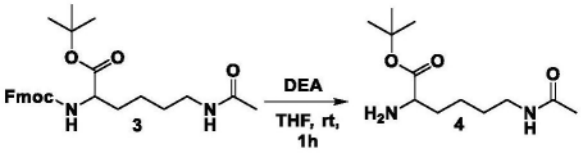
[0424] 在0℃下,向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸叔丁酯(2.5g,4.77mmol)在DCM(10ml)中的溶液滴加含HCl的二噁烷(4M,20ml),并将反应混合物在0℃下搅拌2h。将溶剂蒸发并将残留物与己烷共蒸发,并且在真空中干燥,得到目标材料的HCl盐(2.02g,100%),为白色固体。将粗产物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{25}H_{32}N_2O_4$:m/z:424.53,实测值m/z=425.3$[M+H]^+$。

[0425] 程序70:合成2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-乙酰胺己酸叔丁酯(3):

[0426] 

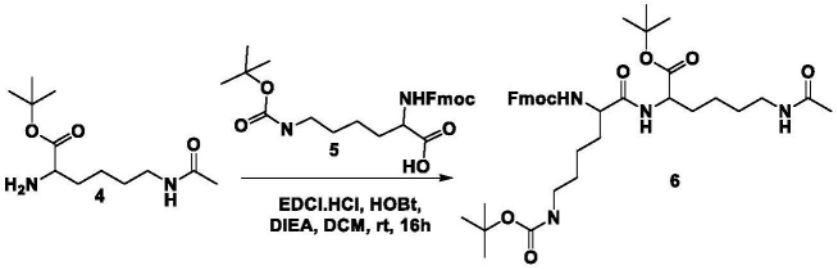
[0427] 在0℃下,向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-氨基己酸叔丁酯(2.02g,4.71mmol)和乙酸酐(2.22ml,23.58mmol)在DCM(20ml)中的溶液中添加DIEA(1.64ml,9.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用20ml DCM稀释,然后用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗品用快速色谱法纯化(EtOAc/己烷,用含50%EtOAc的己烷洗脱),得到产物(1.60g,收率73%),为白色固体。LCMS:$C_{27}H_{34}N_2O_5$:m/z:466.57,实测值m/z=467.3$[M+H]^+$。

[0428] 程序71:合成6-乙酰胺-2-氨基己酸叔丁酯(4):

[0429] 

[0430] 在室温下,向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-乙酰胺己酸叔丁酯(1.60g,3.43mmol)在THF(10ml)中的溶液中添加二乙胺(10ml)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。蒸发溶剂并将残留物用己烷洗涤(2x),并且在真空中干燥,得到产物(900mg,99%)。将化合物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{12}H_{24}N_2O_3$:m/z:244.33,实测值m/z=245.4$[M+H]^+$。

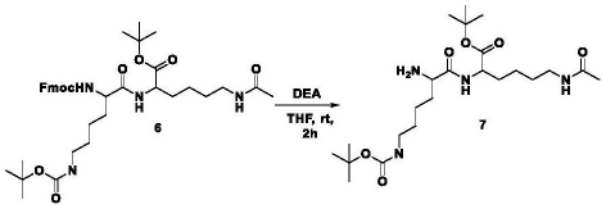
[0431] 产物72:合成2-(2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酰胺)-6-乙酰胺己酸叔丁酯(6):

[0432] 

[0433] 向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸

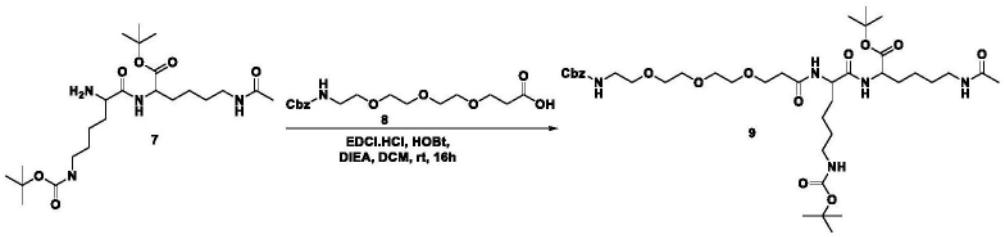
(1.72g,3.68mmol)在15ml DCM的溶液中添加EDCI.HCl(1.05g,5.53mmol)和HOBt(0.50g,3.68mmol),并将反应混合物在室温下搅拌5min。接下来,依次添加含6-乙酰胺-2-氨基己酸叔丁酯(0.90g,3.68mmol)的DCM(10ml)和DIEA(1.92ml,11.06mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用20ml的DCM稀释,然后用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗品用快速色谱法纯化(EtOAc/己烷,用含75% EtOAc的己烷洗脱),得到产物(2.20g,收率77%),为白色固体。LCMS:$C_{38}H_{54}N_4O_8$:m/z:694.86,实测值m/z=695.3$[M+H]^+$。

[0434] 程序73:合成6-乙酰胺-2-(2-氨基-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酰胺)-己酸叔丁酯(7):

[0435] 

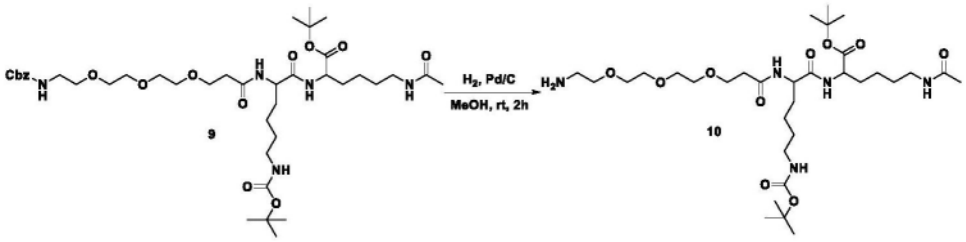
[0436] 在室温下,向2-(2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧基羰基)-氨基)己酰胺)-6-乙酰胺己酸叔丁酯(1.60g,2.30mmol)在THF(10ml)中的溶液中添加二乙胺(10ml)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。蒸发溶剂并将残留物用己烷洗涤(2x),并在真空下干燥,得到产物(1.0g,收率92%)。将化合物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{23}H_{44}N_4O_6$:m/z:472.62,实测值m/z=473.5$[M+H]^+$。

[0437] 程序74:合成21-(4-乙酰胺丁基)-18-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-3,16,19-三氧代-1-苯基-2,7,10,13-四氧杂-4,17,20-三氮杂二十二烷-22-酸叔丁酯(9):

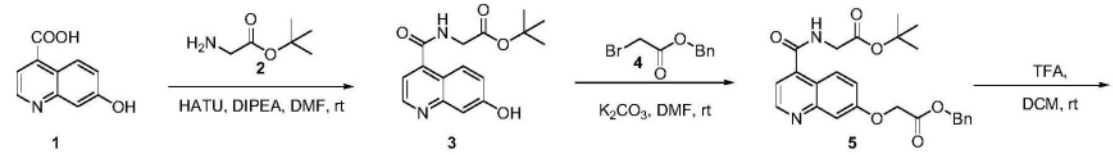
[0438] 

[0439] 向3-氧代-1-苯基-2,7,10,13-四氧杂-4-氮杂十六烷-16-酸(0.83g,2.33mmol)在10ml的DCM的溶液中添加EDCI.HCl(0.67g,3.49mmol)和HOBt(0.31g,2.33mmol),并将反应混合物在室温下搅拌5min。接下来,依次添加含6-乙酰胺-2-(2-氨基-6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酰胺)己酸叔丁酯(1.0g,2.33mmol)的DCM(10ml)和DIEA(1.2ml,6.99mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用20ml DCM稀释并用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗品用快速色谱法纯化(MeOH/DCM,在含3-4%MeOH的DCM中洗脱),得到产物(1.20g,收率70%),为白色固体。LCMS:$C_{12}H_{24}N_2O_3$:m/z:809.99,实测值m/z=810.7$[M+H]^+$。

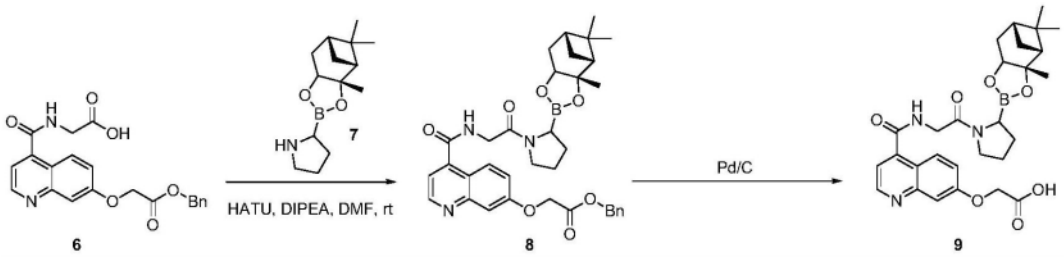
[0440] 程序75:合成17-(4-乙酰胺丁基)-1-氨基-14-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-12,15-二氧代-3,6,9-三氧杂-13,16-二氮杂十八烷-18-酸叔丁酯(10):

[0441] 

[0442] 将钯/碳(10%,0.03g,湿度67%)混悬在21-(4-乙酰胺丁基)-18-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-3,16,19-三氧代-1-苯基-2,7,10,13-四氧杂-4,17,20-三氮杂二十二烷-22-酸叔丁酯(130mg,0.160mmol)在MeOH(3ml)中的溶液中。在室温下,在H_2和气球压力下将混悬液搅拌2h。通过硅藻土将混合物过滤,并蒸发滤液,得到目标化合物(106mg,收率98%),为白色固体。将粗产物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{32}H_{61}N_5O_{10}$:m/z:675.85,实测值m/z=676.5$[M+H]^+$。

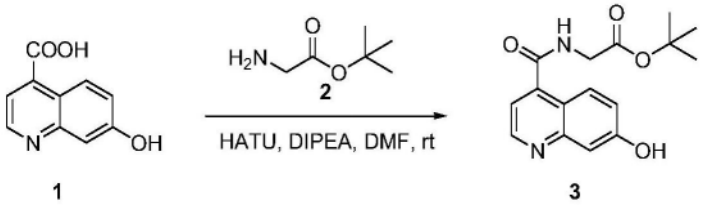


[0443]



[0444] 程序76:合成[(7-羟基-4-喹啉基)羰基氨基]乙酸叔丁酯

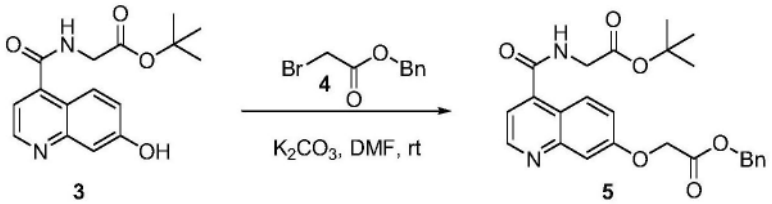
[0445]



[0446] 在5℃下,将7-羟基-4-喹啉羧酸(1.0g,5.3mmol,1eq)、甘氨酸叔丁酯盐酸盐(1.2g,5.78mmol,1.1eq)和HATU(3.02g,7.95mmol,1.5eq)在DMF(20ml)的溶液中添加DIPEA(2.2ml,2.5eq),并在室温下搅拌2h。完成后,添加H_2O并将产物用正丁醇萃取。分离有机层,用Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发。将所得残留物通过快速色谱法纯化(含0-10% MeOH的DCM),得到3(1.1g,收率67%),为灰白色粉末。ESI-MS m/z计算值:302.324,实测值303.0[M+H]+。

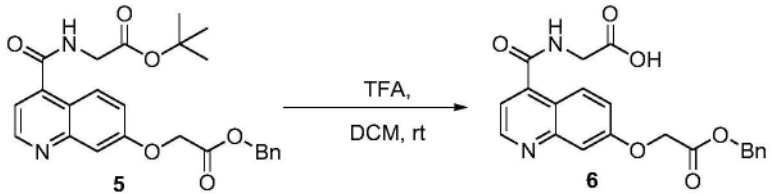
[0447] 程序77:合成(4-{[(叔丁氧基羰基甲基)氨基]羰基}-7-喹啉氧基)乙酸苄酯

[0448]



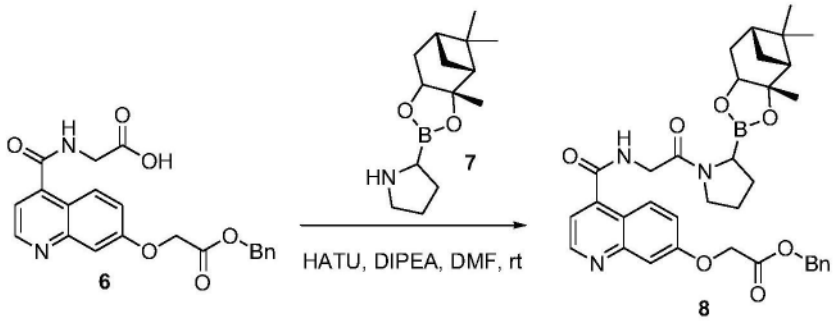
[0449] 在室温下,向[(7-羟基-4-喹啉基)羰基氨基]乙酸叔丁酯(1.1g,3.55mmol,1eq)和K_2CO_3(1.5g,10.7mmol,3eq)在DMF(20ml)中的溶液添加溴乙酸苄酯(2.4g,10.7mmol,3eq)。将混合物在60℃下搅拌16h。完成后,添加H_2O并将产物用EtOAc萃取。分离有机层,用Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发。将所得残留物通过快速色谱法纯化(含0-80%乙酸乙酯的己烷),得到5(1g,收率61%),为灰白色粉末。ESI-MS m/z,计算值:450.482,实测值:451.0$[M+H]^+$。

[0450] 程序78:合成({7-[(苄氧基羰基)甲氧基]-4-喹啉基}羰基氨基)乙酸

[0451] 

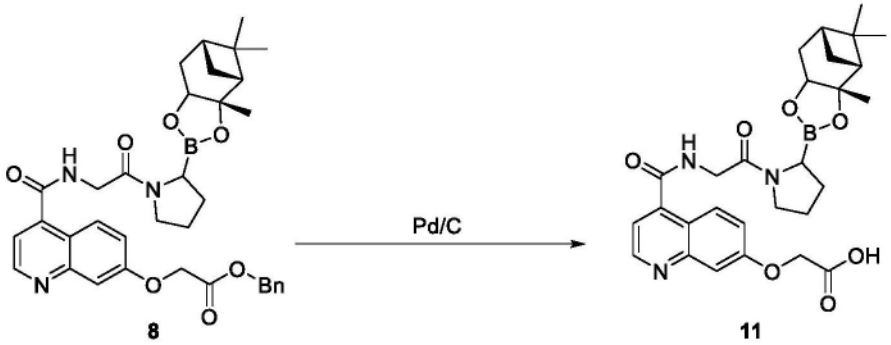
[0452] 在室温下,向(4-{[(叔丁氧基羰基甲基)氨基]羰基}-7-喹啉氧基)乙酸苄酯(1g,2.2mmol)在DCM中的溶液中添加10ml TFA/DCM(DCM:TFA,1:2)并且将混合物搅拌4h。通过LCMS监测反应进程,并根据需要添加额外的TFA溶液,以使反应完成。在减压下蒸发溶剂,得到定量收率的6,为灰白色固体。ESI-MS m/z,计算值:394.376,实测值:395.0[M+H]$^+$。

[0453] 程序79:合成(4-{[2-(2-{(1R,2S,8R)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环-[6.1.1.02,6]十二-4-基}-1-吡咯烷基)-2-氧代乙基氨基]羰基}-7-喹啉氧基)乙酸苄酯

[0454] 

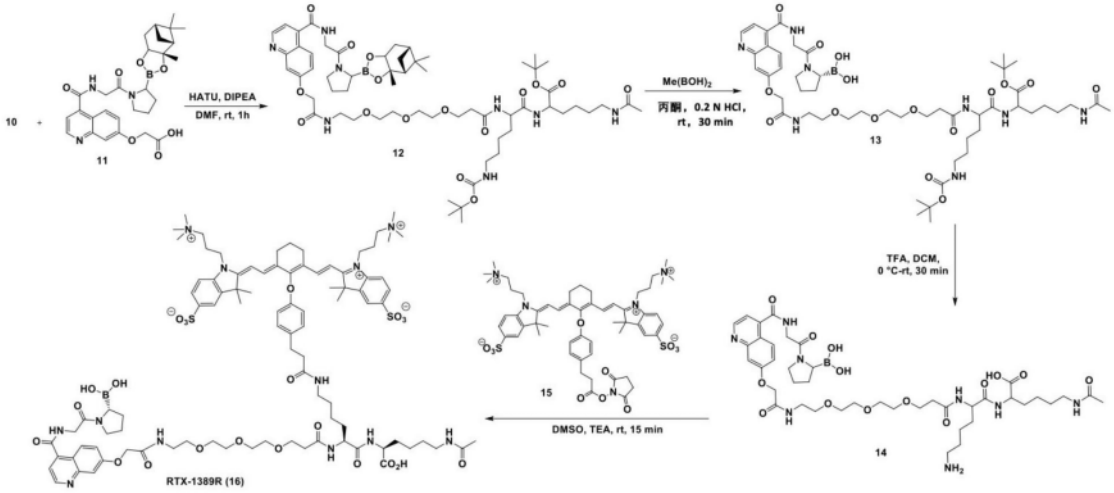
[0455] 在5℃下,向({7-[(苄氧基羰基)甲氧基]-4-喹啉基}羰基氨基)乙酸(0.87g,2.2mmol,1eq)、2-{(1R,2R,8S)-2,9,9-三甲基三环[6.1.1.02,6]十二-4-基}吡咯烷(0.6g,2.4mmol,1.1eq)和HATU(1.25g,3.3mmol,1.5eq)在DMF(5ml)中的溶液中添加DIPEA(0.8ml,5.5mmol,2.5eq)。将混合物在室温下搅拌2h,添加H_2O并将产物用EtOAc萃取。分离有机层,用Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发。将所得残留物通过快速色谱法纯化(含0-10% MeOH的DCM),得到8(1.1g,收率82%),为灰白色固体。ESI-MS m/z,计算值:25.520,实测值:626.1[M+H]$^+$。

[0456] 程序80:合成(4-{[2-(2-{(1R,2S,8R)-2,9,9-三甲基-3,5-二氧杂-4-硼三环-[6.1.1.02,6]十二-4-基}-1-吡咯烷基)-2-氧代乙基氨基]羰基}-7-喹啉氧基)乙酸

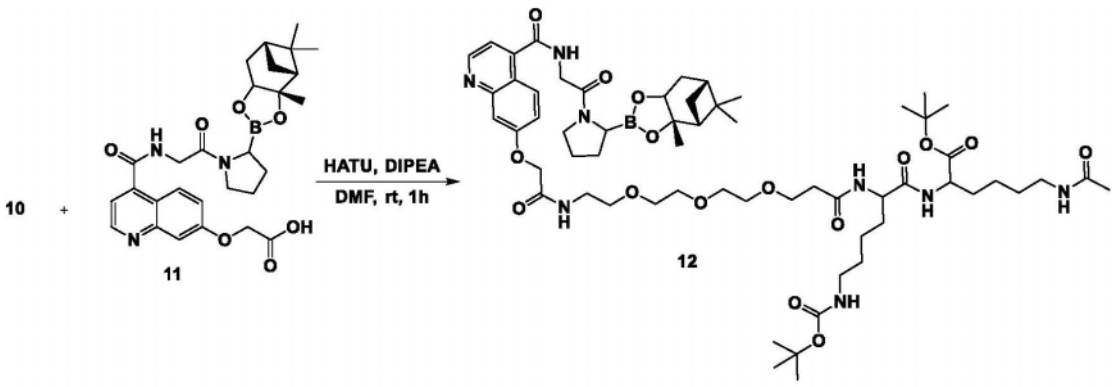
[0457] 

[0458] 将活化的钯/碳(5%,0.2g)混悬在8(1.1g,1.8mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中。在H_2气氛下(40psi),将混悬液在室温下搅拌1h。通过硅藻土将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到定量收率的11(950mg,收率99%)。ESI-MS m/z,计算值:535.398,实测值:536.1[M+H]$^+$。

[0459] 合成RTX-1389R(16):

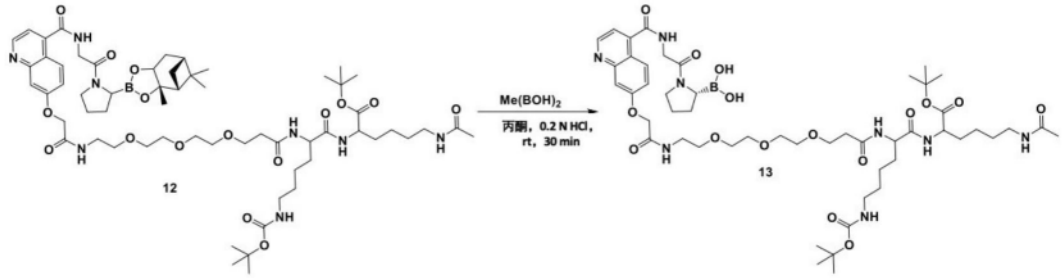
[0460] 

[0461] 程序81:合成20-(4-乙酰胺丁基)-17-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-2,15,18-三氧代-1-((4-((2-氧代-2-(2-((3aS,4R,6R)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲桥苯并[d][1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡咯烷-1-基)乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-6,9,12-三氧杂-3,16,19-三氮杂二十一烷-21-酸叔丁酯(12):

[0462] 

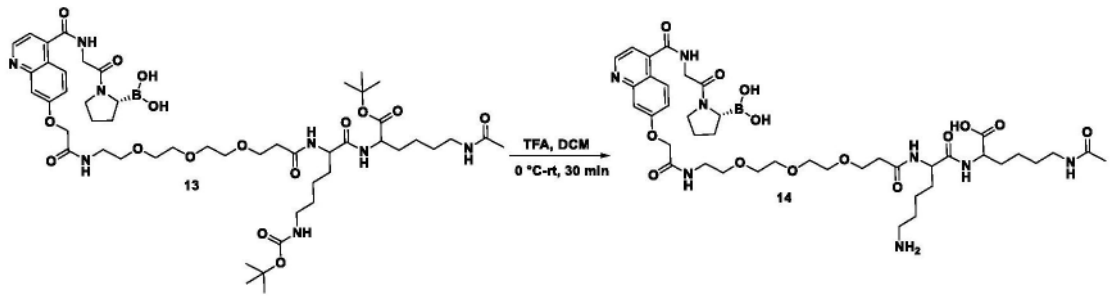
[0463] 向17-(4-乙酰胺丁基)-1-氨基-14-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-12,15-二氧代-3,6,9-三氧杂-13,16-二氮杂十八烷-18-酸叔丁酯(86mg,0.127mmol)和2-((4-((2-氧代-2-(2-((3aS,4R,6R)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲桥苯并[d][1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡咯烷-1-基)乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)乙酸(68mg,0.127mmol)在2ml DMF中的溶液中添加HATU(53mg,0.140mmol)和DIEA(0.11ml,0.637mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。在减压下去除DMF。将粗品用快速色谱法纯化(MeOH/DCM,在含3-4%MeOH的DCM中洗脱),得到产物(75mg,收率50%),为无色液体。LCMS:$C_{60}H_{93}BN_8O_{16}$:m/z:1193.24,实测值m/z＝1194.0$[M+H]^+$。

[0464] 程序82:合成(1-(2-(7-((20-(叔丁氧基羰基)-17-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-2,15,18,26-四氧代-6,9,12-三氧杂-3,16,19,25-四氮杂二十七烷基)氧)喹啉-4-羧酰胺)乙酰基)吡咯烷-2-基)硼酸(13):

[0465] 

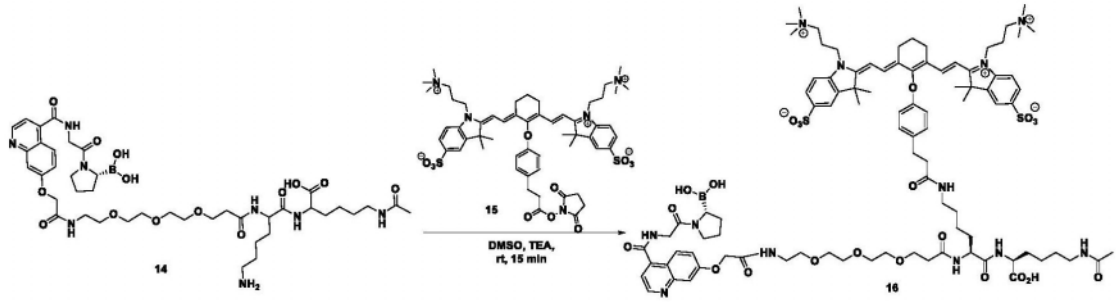
[0466] 在室温下,向20-(4-乙酰胺丁基)-17-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-2,15,18-三氧代-1-((4-((2-氧代-2-(2-((3aS,4R,6R)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲桥苯并[d][1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-吡咯烷-1-基)乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-6,9,12-三氧杂-3,16,19-三氮杂二十一烷-21-酸叔丁酯(65mg,0.054mmol)和$MeB(OH)_2$(16mg,0.272mmol)在丙酮(1ml)中的溶液中添加0.2N HCl(1ml),并将反应混合物在环境温度下搅拌30min。蒸发溶剂,并将残留物在真空中干燥,得到产物(84mg,100%),为无色液体。将粗产物用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS:$C_{50}H_{79}BN_8O_{16}$:m/z:1059.02,实测值m/z=1059.8$[M+H]^+$。

[0467] 程序83:合成20-(4-乙酰胺丁基)-17-(4-氨基丁基)-1-((4-((2-(2-硼基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-2,15,18-三氧代-6,9,12-三氧杂-3,16,19-三氮杂二十一烷-21-酸(14):

[0468] 

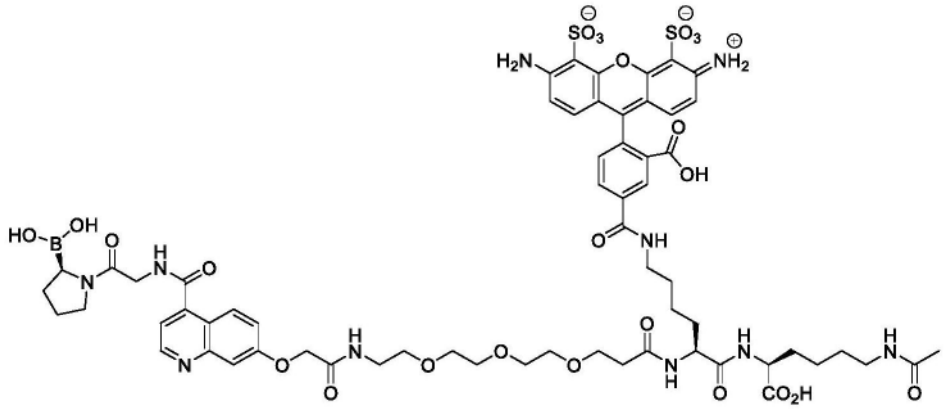
[0469] 在0℃下,向(1-(2-(7-((20-(叔丁氧基羰基)-17-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-2,15,18,26-四氧代-6,9,12-三氧杂-3,16,19,25-四氮杂二十七烷基)氧)喹啉-4-羧酰胺)乙酰基)吡咯烷-2-基)硼酸(84mg,0.079mmol)在DCM(1.5ml)中的溶液中添加TFA(0.5ml),并将反应混合物在环境温度下搅拌30min。蒸发溶剂,并对粗产物进行HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到产物(28mg,48%),为灰白色固体。LCMS:$C_{41}H_{63}BN_8O_{14}$:m/z:902.80,实测值m/z=885.5[M-OH]+。

[0470] 程序84:合成2-((E)-2-((E)-2-(4-((17S)-17-(((S)-5-乙酰胺-1-羧基戊基)氨甲酰基)-1-((4-((2-(2-硼基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-2,15,23-三氧代-6,9,12-三氧杂-3,16,22-三但咋二十五烷-25-基)苯氧基)-3-((E)-2-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(3-(三甲铵基)丙基)吲哚啉-2-亚基)亚乙基)环己-1-烯-1-基)乙烯基)-3,3-二甲基-1-(3-(三甲铵基)丙基)-3H-吲哚-1-鎓-5-磺酸盐

[0471] 

[0472] 向20-(4-乙酰胺丁基)-17-(4-氨基丁基)-1-((4-((2-(2-硼基吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-2,15,18-三氧代-6,9,12-三氧杂-3,16,19-三氮杂二十一烷-21-酸(5mg,0.0055mmol)和2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(3-(三甲铵基)-丙基)吲哚啉-2-亚基)亚乙基)-2-(4-(3-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧)-3-氧代丙基)苯氧基)环己-1-烯-1-基)乙烯基)-3,3-二甲基-1-(3-(三甲铵基)丙基)-3H-吲哚-1-鎓-5-磺酸盐(5.8mg,0.0055mmol)在DMSO(0.2ml)中的溶液中添加TEA(1.7mg,0.0166mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌15min。通过LCMS检测到完全转化。对粗产物进行HPLC纯化。合并所需级分并冻干,得到产物(3mg,30%),为深蓝色固体。LCMS:$C_{92}H_{128}BN_{12}O_{22}S_2^+$:m/z:1829.01,实测值m/z=906.1[M-OH/2]$^+$。

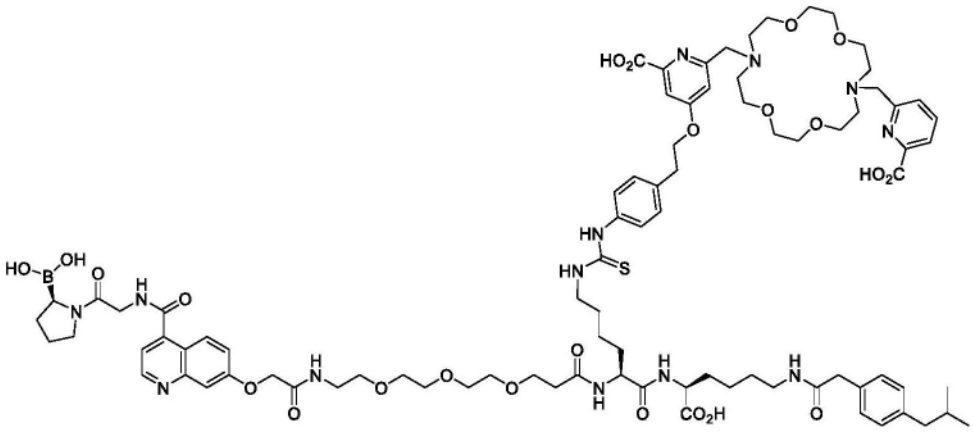
[0473] 合成RTX-1403

[0474] 

[0475] 根据实施例10制备,使用Alexa Fluor 488代替程序84中的2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(3-(三甲铵基)-丙基)吲哚啉-2-亚基)亚乙基)-2-(4-(3-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧)-3-氧代丙基)苯氧基)环己-1-烯-1-基)乙烯基)-3,3-二甲基-1-(3-(三甲铵基)丙基)-3H-吲哚-1-鎓-5-磺酸盐。

[0476] 合成RTX-1399R

[0477] 可以根据PCT/US2019/062479中公开的程序制备具有Macropa螯合剂的本发明化合物,其全部教导通过引用并入本文。

[0478] 

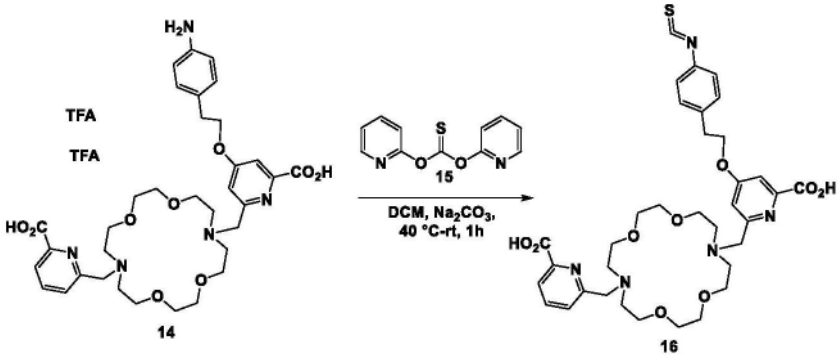
[0479] 根据实施例10制备,具有以下变化:

[0480] 使用程序40代替程序70。

[0481] 在程序40中,使用2-(4-异丁基苯基)乙酸代替己酸。

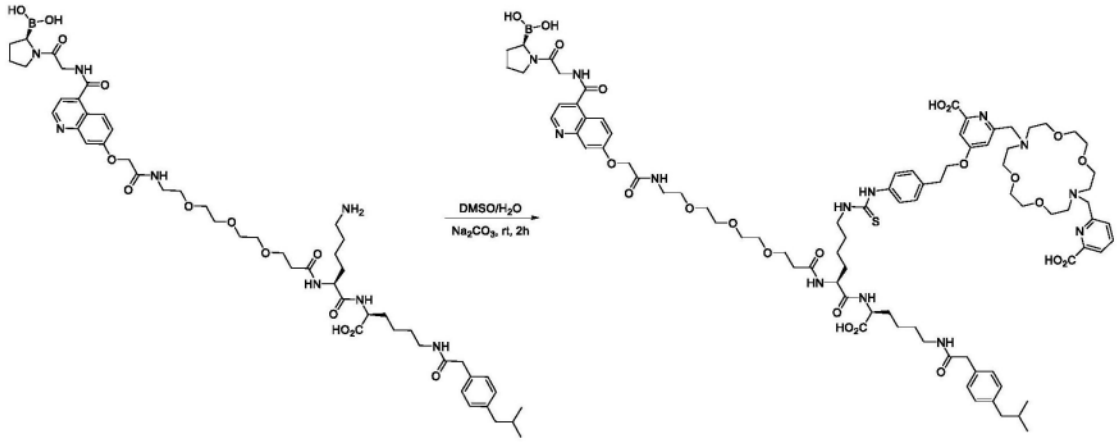
[0482] Macropa螯合剂是使用程序85和86制备,并安装以代替荧光团的螯合剂。

[0483] 程序85:合成6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)-4-(4-异硫氰基苯乙氧基)吡啶甲酸(16):

[0484] 

[0485] 向4-(4-氨基苯乙氧基)-6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)吡啶甲酸2xTFA(120mg,0.14mmol)在DCM(3.5ml)中的溶液中添加Na_2CO_3(44mg,0.42mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌15min(直至得到均匀溶液)。将反应混合物冷却至室温并将含0,0-二(吡啶-2-基)硫代碳酸酯(36mg,0.15mmol)的0.5ml DCM添加到反应混合物中。LCMS分析后显示了胺的消耗,通过过滤去除固体并在减压下去除挥发物,得到产物16(100mg,100%),为黄色油状物。LCMS:$C_{35}H_{43}N_5O_9S$:m/z:709.81,实测值m/z=710.4$[M+H]^+$。

[0486] 程序86:合成4-(4-(3-((S)-1-((4-((2-((R)-2-硼基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-17-(((S)-1-羧基-5-(2-(4-异丁基苯基)乙酰胺)戊基)氨甲酰基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂二十一烷-21-基)硫脲基)苯乙氧基)-6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)吡啶甲酸):

[0487] 

[0488] 向N^2-((1-((4-((2-((R)-2-硼基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨甲酰基)喹啉-7-基)氧)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰基)-L-赖氨酰)-N^6-(2-(4-异丁基苯基)乙酰基)-L-赖氨酸(21mg,0.023mmol)在DMSO:H_2O(0.5ml:0.5ml)中的溶液中添加Na_2CO_3(8mg,0.069mmol)和6-((16-((6-羧基吡啶-2-基)甲基)-1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷-7-基)甲基)-4-(4-异硫氰基苯乙氧基)吡啶甲酸(20mg,0.027mmol,溶解在0.5ml DMSO中),并将反应混合物在室温下搅拌2h。LCMS后,分析显示了胺的完全消耗,通过过滤去除固体并将粗产物进行HPLC纯化。将所需级分合并并冻干,得到产物(28mg,76%),为灰白色固体。LCMS:$C_{86}H_{118}BN_{13}O_{23}S$:m/z:1743.83,实测值m/z=855.6。

[0489] 实施例11-放射性标记方法和结果

[0490] 通用程序:将20μg前体(除非另有说明)与所示放射性同位素结合。HCl溶液中的放射性同位素是从发生器(用于^{68}Ga)中洗脱的,或者商业获得,HCl溶液用不同量的3N NaOAc缓冲,以获得4-6的最终pH。根据需要使用C18 Sep-Pak Lite柱筒进行反应,以获得额外的纯度和/或用于注射的重新配制。标记结果如表1中所示。

[0491] 表1:代表性标记反应的结果

[0492]

化合物	同位素	前体(μg)	T (℃)	时间 (min)	缓冲剂	n	RCY (%)	RCP (%)	纯度
RTX-1309S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	54.6	99.9	C-18 Lite
RTX-1316S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	63.6	99.9	C-18 Lite
RTX-1317S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	2	76.2	99.9	C-18 Lite
RTX-1318S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	67.4	99.9	C-18 Lite
RTX-1339S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	73.2	96.1	C-18 Lite
RTX-1339S	^{64}Cu	20	90	10	3N NaOAc	2	98.8	99.9	C-18 Lite
RTX-1340S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	74.1	96.7	C-18 Lite
RTX-1340S	^{64}Cu	20	90	10	3N NaOAc	2	99.0	99.9	C-18 Lite
RTX-1350S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	2	88.5	98.0	无
RTX-1351S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	88.0	97.5	无
RTX-1352S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	88.9	98.4	无
RTX-1353S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	86.6	95.9	无
RTX-1354S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	1	88.6	98.1	无
RTX-1354S	^{177}Lu	5	90	10	3N NaOAc	3	99.9	99.9	无
RTX-1356R	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	2	85.1	94.1	无

[0493]

RTX-1357R	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	2	86.4	92.3	无
RTX-1359R	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	2	83.2	92.2	无
RTX-1359R	^{177}Lu	5	90	10	3N NaOAc	3	96.0	96.1	无
RTX-1363S	^{68}Ga	20	90	10	3N NaOAc	9	95.3	99.9	C-18 Lite
RTX-1363S	^{64}Cu	20	90	10	3N NaOAc	7	99.5	99.9	C-18 Lite

[0494] 实施例12-本发明化合物以高亲和力与FAP结合

[0495] 如下所述,蛋白酶反应在384孔板(Greiner)中在总体积20μL中组装。

[0496] 在包含100mM HEPES、pH 7.5、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、1mM DTT的测定缓冲液中预稀释重组蛋白,并将其分配到384孔板中(10μL/孔)。将测试化合物在DMSO中连续预稀释,并通过超声分配(Labcyte Echo 550)添加到测定孔中。将对照样品(在不存在抑制剂的情况下为0%抑制,仅DMSO)和100%抑制剂(在不存在酶的情况下)组装成四个重复,用于计算在化合物存在情况下的抑制%。所有样品中DMSO的浓度均为1%。

[0497] 将化合物与酶预孵育15分钟。人FAP获自Enzo,目录号BML-SE409-0010。通过添加10μL在相同测定缓冲液中制备的2x FAM标记的底物肽(FAM-GPRPFNYLAKK-NH2)来引发反应。酶的最终浓度为0.5nM。底物肽的最终浓度为1μM。

[0498] 使得反应在室温下进行。针对人FAP孵育时间为三小时,针对小鼠FAP孵育时间为0.5小时。孵育后,通过添加50μL终止缓冲液来淬灭激酶反应:以100x IC_{50}补充参照抑制剂的测定缓冲液。

[0499] 使用微流体电泳仪(Caliper LabChip®3000,Caliper Life Sciences/Perkin Elmer)分析终止的板。肽底物与裂解产物的相对强度变化是测量的参数。将每个测试样品中的活性确定为产物与总和的比率(PSR):P/(S+P),其中P是产物的峰高,和S是底物的峰高。使用以下方程确定抑制百分比(P_{inh}):P_{inh} = ($PSR_{0\%inh}$-$PSR_{化合物}$)/($PSR_{0\%inh}$-$PSR_{100\%inh}$)*100,其中:$PSR_{化合物}$是在存在化合物的情况下产物/总和的比率,$PSR_{0\%inh}$是在不存在化合物的情况下产物/总和的比率以及$PSR_{100\%inh}$是在不存在酶的情况下产物/总和的比率。为确定化合物的IC_{50}(50%抑制),使用XLfit软件(IDBS)通过4参数sigmoid剂量-应答模型拟合了%-inh数据(P_{inh}对比化合物浓度)。将这些值汇总在表2中并且对其进行分组,其中A表示IC_{50}<0.1nM;B是IC_{50}从0.1至0.5nM;C是IC_{50}从0.5至5.0nM;D是IC_{50}从5.0至100nM;E是IC_{50}>100nM。

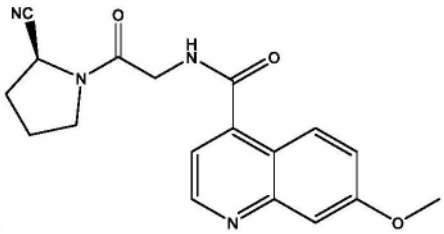
[0500] 表2:结合亲和力研究结果和质量表征数据

[0501]

化合物	IC_{50} (nm)	MS 计算值（实测值）	化合物	IC_{50} (nM)	MS 计算值（实测值）
RTX-1309R	C	1636.58 (1638.5)	RTX-1334S	E	550.22 (565.3)
RTX-1312R	C	1333.60 (1335.3)	RTX-1335S		1086.52 (1088)
RTX-1312S	A	1333.60 (1335.3)	RTX-1336S		1275.55 (1128.2)
RTX-1313R	D	1283.59 (1285.2)	RTX-1337S		1129.51 (1131.2)
RTX-1314	E	1332.61 (1352.8)	RTX-1338S		1318.54 (1171.4)
RTX-1315	E	1350.62 (1335.3)	RTX-1339S	B	1168.58 (1170.2)
RTX-1316R	C	1465.70 (1468.6)	RTX-1340S	B	1196.61 (1198.5)
RTX-1316S	A	1465.70 (1467.4)	RTX-1341S	A	1808.87 (1810.8)
RTX-1317R	C	1361.63 (1363.6)	RTX-1342S	A	1493.73 (748.8)
RTX-1317S	B	1361.63 (1363.6)	RTX-1343S	A	1058.49 (1116.2)
RTX-1318R	C	1389.66 (1391.2)	RTX-1350S	A	1353.72 (1355.2)
RTX-1318S	A	1389.66 (1392.4)	RTX-1351S	A	1429.75 (1431.4)
RTX-1319R	B	1352.61 (667.8)	RTX-1352S	A	1429.75 (1852.9961)
RTX-1320R	B	1408.68 (1374.3)	RTX-1353S	B	1269.62

[0502]

RTX-1321R	B	1380.64 (1365.4)	RTX-1354S	A	1401.72 (1403.2)
RTX-1322R	B	1484.71 (1468)	RTX-1355R	B	1372.73 (1375)
RTX-1323R	D	438.19	RTX-1356R	B	1448.76 (1432.6)
RTX-1323S	C	438.19	RTX-1357R	A	1872.01 (928.9)
RTX-1324S	A	1030.46 (1032.2)	RTX-1358R		1288.64 (1254.3)
RTX-1325S	C	1073.45 (1075.4)	RTX-1359R	A	1420.73 (1404.4)
RTX-1326S	C	338.14 (339.4)	RTX-1360S	A	1325.69 (1327.5)
RTX-1327S	B	527.24 (259.3)	RTX-1361R	A	1344.70
RTX-1328S	C	613.27 (614.2)	RTX-1363S	A	1224.64 (1226.1)
RTX-1329S	B	612.29 (613.3)	RTX-1363S-Cu	A	1285.55 (1287.3)
RTX-1330S	B	711.36 (712.6)	RTX-1370S		1690.65 (847.8)
RTX-1331S	B	713.30 (714.7)	RTX-1389R		1827.88 (906.1)
RTX-1332S	B	826.39 (827.5)	RTX-1399R	B	1743.83 (855.6)
RTX-1333S	E	461.17	RTX-1403R		1417.44(702)

[0503] 从上述抑制研究中发现,S立体异构体比R立体异构体具有强的多的效力。上述抑制研究还表明,延长  (其具有1.5nM的LC_{50})的喹啉母核的链显著改善活性。具体而言,每次延长链都会带来改善,添加末端氨基酸(赖氨酸)会提供进一步提高活性。

[0504] 在表面等离子体共振测定数据中,观察到本发明的某些化合物和FAPI-46之间有更大区别(测得FAP-46的亲和力为255pM,而某些公开的化合物的亲和力为20pM或更强)。这也反映在下文所述的U87 bioD研究中,与FAPI-46相比,本发明的某些化合物在体内表现出显著更强的保留。

[0505] 实施例13-使用^{18}F直接标记法对FAP靶向化合物的放射性标记

[0506] 将从生产厂商处收到的^{18}F上样到Sep Pak QMA Light Plus柱筒上并使用Cs_2CO_3/K_{222}溶液洗脱到玻璃反应小瓶中。将洗脱的^{18}F在95℃下,在N_2流下使用乙腈(3x 1ml)共沸干燥。将2.5mg靶向FAP化合物溶解在0.3ml DMSO中,然后将其添加到含干燥的^{18}F的上述小瓶中。将小瓶密封并加热至90℃,持续15分钟。将小瓶冷却并向小瓶中添加1N HCl溶液,然后将其密封并加热至95℃,持续10分钟。将反应混合物冷却并中和,然后上样到Semi Prep

HPLC柱上进行纯化,并适当配制以供使用。可替代地,可以将具有螯合剂的适宜的FAP靶向化合物用于^{18}F AlF标记,其中将在乙酸盐缓冲液中的$AlCl_3$储备(22.5μL,45nmol,0.9eq)添加到在乙酸钠中的^{18}F溶液中(200μL),并将反应小瓶在室温下放置5min。然后将来自前体储备的靶向FAP化合物溶液(50nmol规模,12.5μL)添加到上述小瓶中。通过添加1%v/v乙酸水溶液(15μL)将pH校正至约4.0。添加200μL EtOH共溶剂并将反应小瓶密封,然后在100℃下加热15分钟。将反应混合物稀释至9.5ml并上样至tC18 Sep Pak柱筒。用300μL酸化EtOH洗脱产物并配制使用。

[0507] 实施例14-使用本发明化合物在小鼠模型中检测肿瘤

[0508] 向BALB/c裸小鼠移植约10^7U-87(人胶质母细胞瘤)细胞并使肿瘤发展。通过静脉内注射(例如,尾静脉)向小鼠施用1μg本发明^{18}F-标记靶向FAP药剂RTX-1312S(根据实施例13制备),然后在一小时后将其处死。图1a显示了在小鼠中^{18}F-标记靶向FAP化合物的肿瘤结合。图1b显示了在各种小鼠组织中化合物的生物分布。

[0509] 实施例15-生物分布研究

[0510] 在1:1matrigel:PBS中将U87MG细胞皮下植入雌性BALB/C裸小鼠的右肩部。当肿瘤达到150-500mm^3体积时,通过尾静脉静脉内(IV)施用1μg放射性标记的配体。在注射后各时间点,通过放血对小鼠进行人道安乐死,切除组织样本(膀胱、血液、尿液、骨(股骨)、心脏、肺脏、肝脏、双肾、小肠(包括内容物)、大肠(包括内容物)、肌肉(股四头肌)、肿瘤和尾部),称重并用γ计数器计数。以每分钟计数(CPM)为单位测量每个收集组织的活度。还在γ计数器中测定了放射性示踪剂的三等分试样,以计算将计数转换为活度单位的系数(μCi/CPM)。根据注射时间对衰变值进行校正,并针对背景辐射进行校正。化合物[Cu-67]RTX-1363S、[177Lu]RTX-1354S和[177Lu]1359R的生物分布显示了化合物在肿瘤内的定位和在其他器官内的最低浓度(见图2-4)。这种生物分布表明,随着时间的推移,对肿瘤的选择性增加,证明了对FAP的高亲和力。

[0511] 实施例16-[Ac-225]RTX-1399的生物分布研究

[0512] 放射性标记程序:将225Ac的盐溶解在600μl 1M NHOAc中。将100μl 225Ac储备溶液添加到反应小瓶中。将50μl(50μg)前体溶解在DMSO中,然后添加至反应小瓶。添加3mL生理盐水(0.9%),并将反应物在25℃下振荡30分钟。使用Macherey-Nagel铝板(ALUGRAM SIL G/UV254,4x8 cm,用2-5μl溶液斑点,放置在50mM EDTA的生理盐水室中)通过TLC测量放射性标记的收率和纯度,并使用Packard磷光成像仪进行定量分析。将1μg放射性标记的化合物静脉内(IV)施用至荷瘤JAX裸小鼠。在120小时过程中,很明显目标化合物定位在肿瘤中并且从血液中过滤出来(见图5)。

[0513] 等效物

[0514] 虽然本领域普通技术人员已经对某些实施方式进行了说明和描述,但在阅读上述说明书后,可以对本技术的化合物或本文所述的其盐、药物组合物、衍生物、前药、代谢物、互变异构体或外消旋混合物进行改变、等效物的替换和其他类型的改变。上述每个方面和实施方式还可以包括或结合关于任何或所有其他方面和实施方式所公开的这些变型或方面。

[0515] 本技术也不限于本文所述的特定方面,这些方面旨在作为本技术各个方面的单一说明。如本领域技术人员将显而易见的,在不脱离其精神和范围的情况下,可以对本技术进

行很多修改和变化。除了本文所列举的那些之外,本技术范围内的功能等效方法对于本领域技术人员来说从上述描述中显而易见。此类修改和变化旨在落入所附权利要求的范围内。应当理解,本技术不限于特定的方法、试剂、化合物、组合物、标记化合物或生物系统,当然,其可以变化。还应当理解,本文使用的术语仅用于描述特定方面,并不旨在进行限制。因此,本说明书仅在所附权利要求、其中的定义及其任何等效物所指示的本技术的广度、范围和精神下被视为示例性的。

[0516] 本说明书中引用的所有出版物、专利和其他文件均以引用的方式以其整体并入本文。

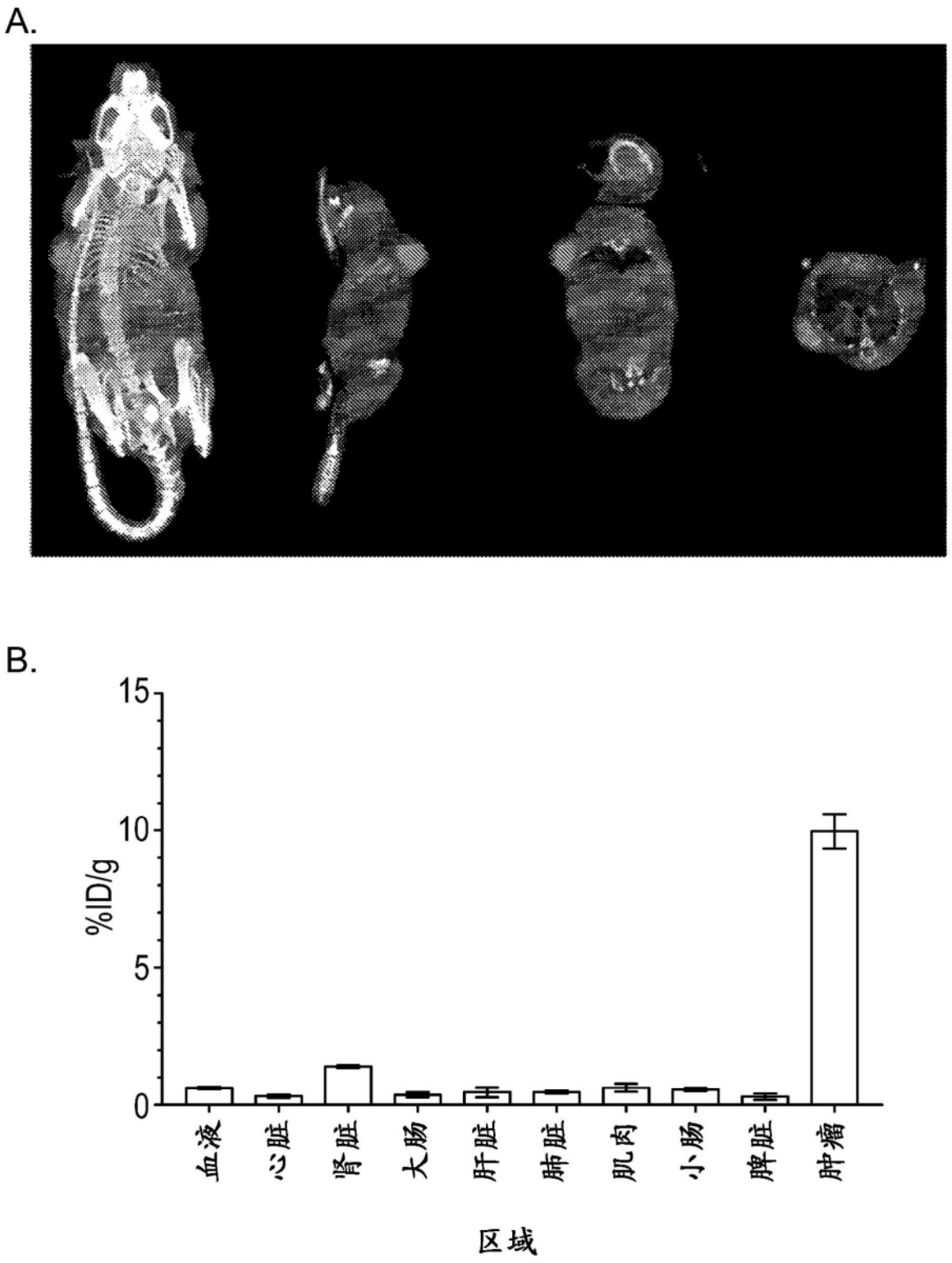


图1

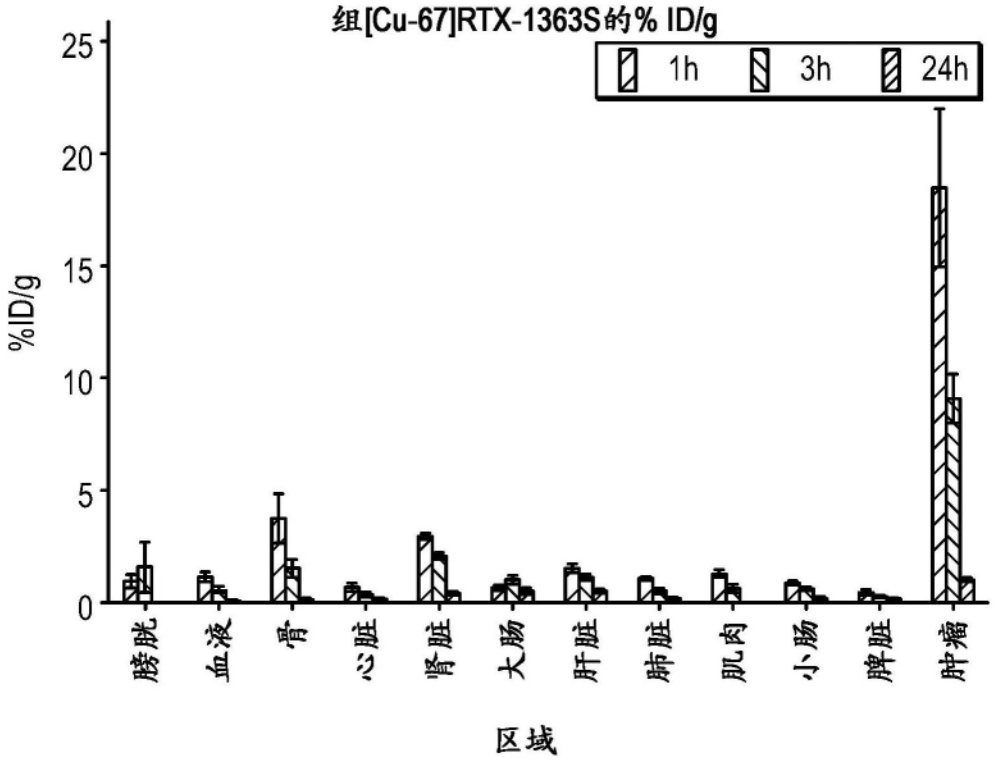

组[Cu-67]RTX-1363S的% ID/g
1h
3h
24h
%ID/g
25
20
15
10
5
0
膀胱
血液
骨
心脏
肾脏
大肠
肝脏
肺脏
肌肉
小肠
脾脏
肿瘤
区域

图2

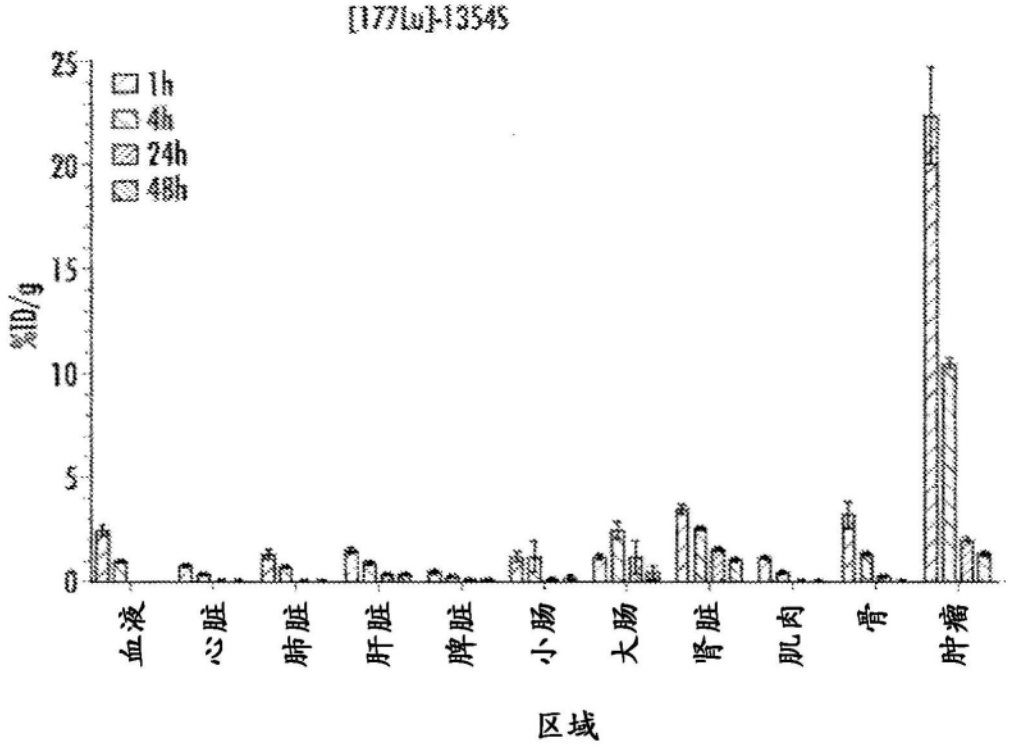

[177Lu]-13545
1h
4h
24h
48h
%ID/g
25
20
15
10
5
0
血液
心脏
肺脏
肝脏
脾脏
小肠
大肠
肾脏
肌肉
骨
肿瘤
区域

图3

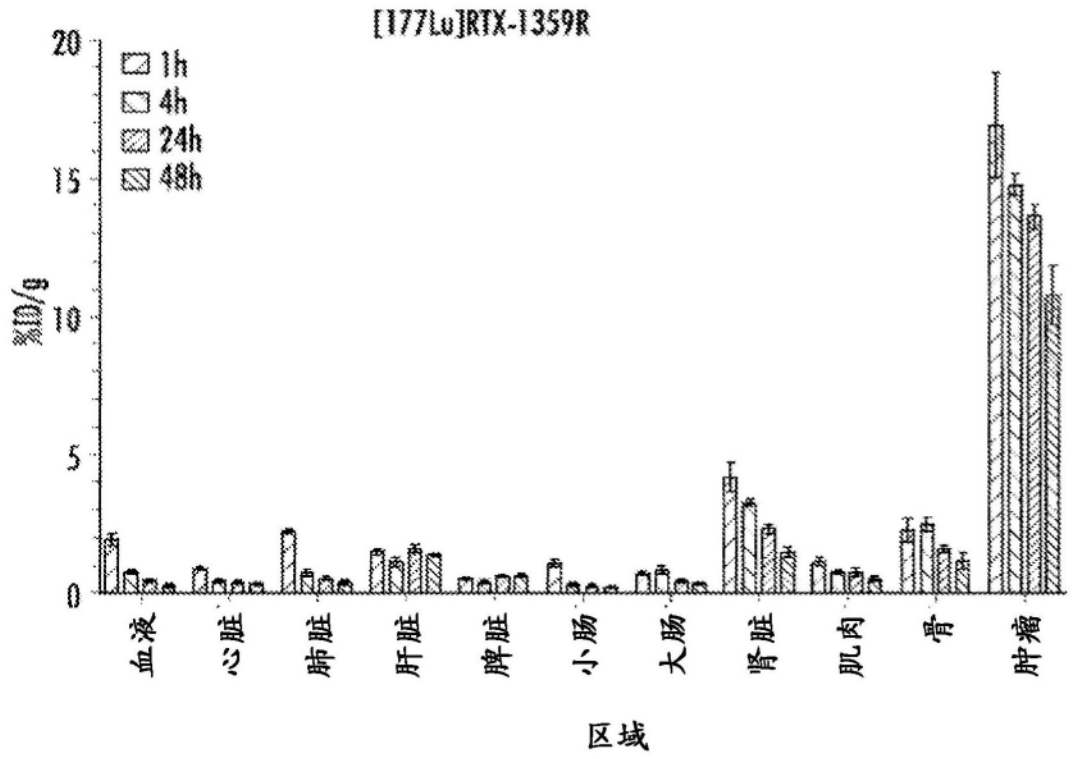

[177Lu]RTX-1359R
1h
4h
24h
48h
%ID/g
20
15
10
5
0
血液
心脏
肺脏
肝脏
脾脏
小肠
大肠
肾脏
肌肉
骨
肿瘤
区域

图4

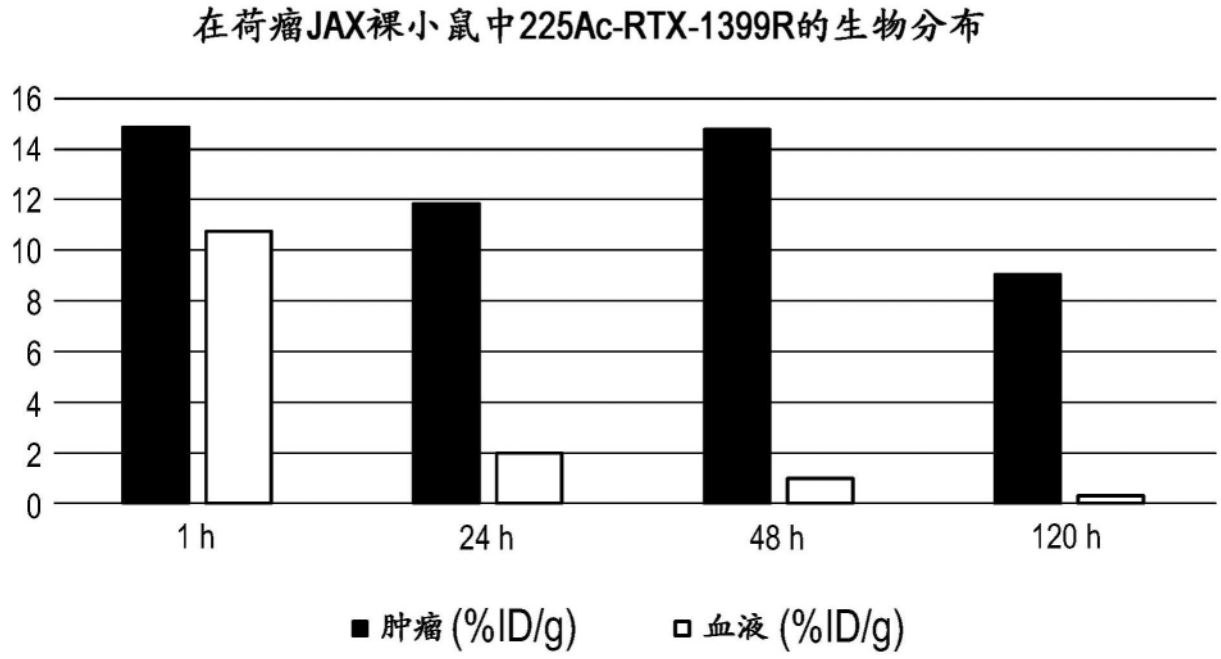

在荷瘤JAX裸小鼠中225Ac-RTX-1399R的生物分布
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1 h
24 h
48 h
120 h
肿瘤 (%ID/g)
血液 (%ID/g)

图5