



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106573959 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 201480079558.1 M·威利鲍尔德
(22) 申请日 2014.06.06 (74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
(65) 同一申请的已公布的文献号 11247
申请公布号 CN 106573959 A 代理人 杨春刚 黄革生
(43) 申请公布日 2017.04.19 (51) Int.Cl.
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 C07K 7/64 (2006.01)
2016.12.05 A61K 51/08 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 A61P 9/10 (2006.01)
PCT/EP2014/061875 2014.06.06 A61P 35/00 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 (56) 对比文件
W02015/185162 EN 2015.12.10 CN 101531704 A, 2009.09.16
(73) 专利权人 慕尼黑工业大学 CN 101454340 A, 2009.06.10
地址 德国慕尼黑 WO 2006017619 A2, 2006.02.16
(72) 发明人 H-J·韦斯特 M·朔特柳斯 WO 2011131735 A1, 2011.10.27
T·奥斯 A·博申里德 审查员 蒋超
权利要求书3页 说明书62页 附图5页

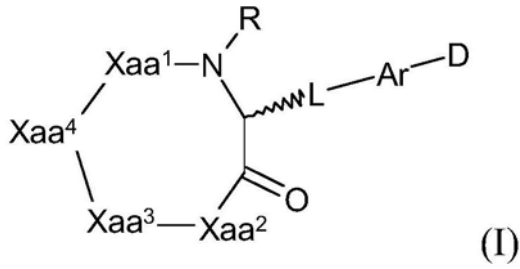
(54) 发明名称

修饰的环五肽及其用途

(57) 摘要

本发明尤其涉及具有根据式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中Xaa¹是碘-取代的或甲基-取代的氨基酸D-和L-Tyr、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-高酪氨酸、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-Phe、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-p-OH-苯基甘氨酸,以及碘-取代的或甲基-取代的D-或L-Trp,Xaa²至Xaa⁴各自独立地是任选N-烷基化的天然或非天然氨基酸,R是H或甲基,L是连接体部分,Ar是间隔臂,其包含芳香基团,并且D包含、优选地是i)有机络合剂和放射性或可检测标记物的组合;或ii)放射性或可检测标记物、有机络合剂或活性物质,所述活性物质特别选自细胞毒性剂、脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合。

1. 具有根据式I结构的化合物



或其药学上可接受的盐，

其中Xaa¹选自碘-取代的D-和L-Tyr；

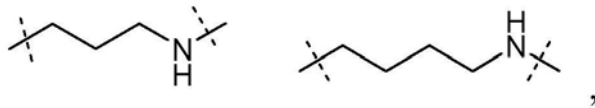
Xaa²是精氨酸(Arg)，

Xaa³是萘基丙氨酸(Nal)，

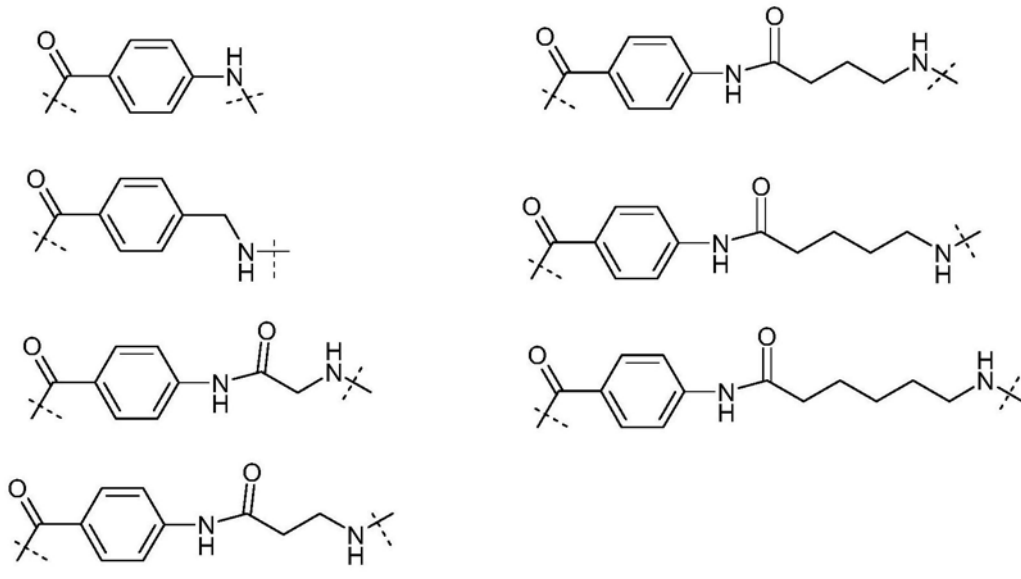
Xaa⁴是甘氨酸，

R是甲基，

L是连接体部分，其选自



Ar选自



并且D是

i) 有机络合剂，其选自NODASA、NODAGA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、HYNIC、NCS-MP-NODA、NH₂-MPAA-NODA和NODA；或

ii) 放射性核素和i)中所定义的络合剂的组合，所述络合剂共价结合至Ar；其中放射性核素选自¹⁸F、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁶Ga、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、⁸⁹Zr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹⁰⁵Rh、^{110m}In、¹¹¹In、^{113m}In、^{114m}In、¹⁷⁷Lu、²⁰³Pb、²¹¹At、²¹²Bi和²²⁵Ac和放射性离子Al¹⁸F²⁺。

2. 权利要求1的化合物，其中放射性核素和络合剂的组合选自以下：

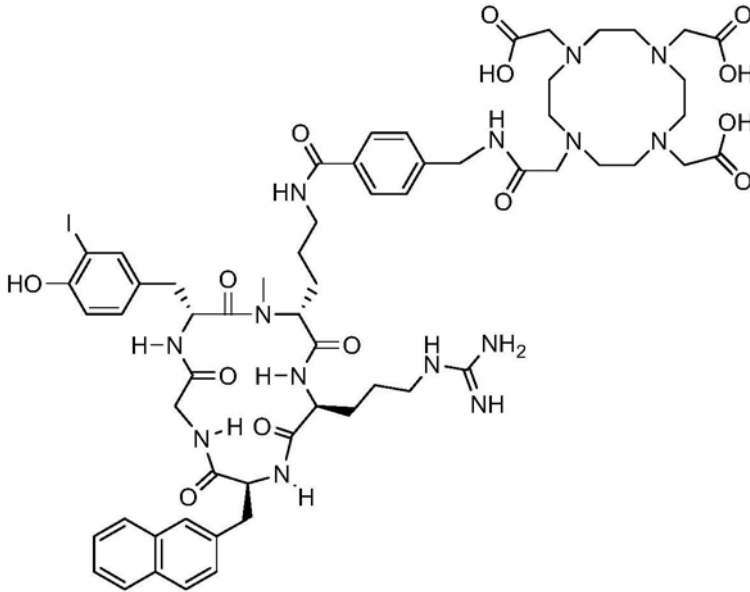
Ga与DOTA、NODASA、NODAGA、DOTAGA或NOTA的组合，

Lu与DOTA或DOTAGA的组合，

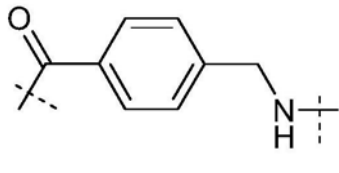
In与DOTA或DOTAGA的组合，

Bi与DOTA或DOTAGA的组合。

3. 权利要求1的化合物，其是(3-碘)yorn' (AMBS, DOTA) RNaIG:



4. 权利要求1的化合物，其中Ar是具有下式的基团：



5. 权利要求1-4中任何一项的化合物，其中

Xaa¹是被¹²⁷I取代的。

6. 权利要求5的化合物，其中Xaa¹是被¹²⁷I 3-碘化的。

7. 权利要求5的化合物，其中

Xaa¹是3-碘化的D-或L-酪氨酸氨基酸。

8. 权利要求5的化合物，其中

Xaa¹是3-碘化的酪氨酸。

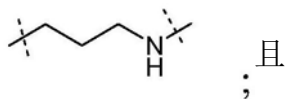
9. 权利要求1-4中任何一项的化合物，其中

Xaa¹是被¹²⁵I取代的。

10. 权利要求9的化合物，其中Xaa¹是被¹²⁵I 3-碘化的。

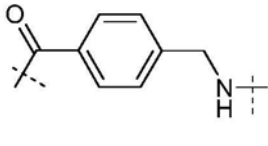
11. 权利要求7、8或10的化合物，其中

L是：



；且

Ar是



12. 药物组合物,其包含权利要求1-11中任何一项定义的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

13. 权利要求1-11中任何一项定义的化合物或权利要求12定义的药物组合物在制备产品中的用途,所述产品

i) 用作药物;或者

ii) 用于CXCR4受体-相关疾病或病症的预防方法中;或

iii) 用于CXCR4受体-相关疾病或病症的治疗方法中,所述方法在人或动物体上实施用于治疗CXCR4受体-相关或介导的疾病或病症;

iv) 用于在人或动物体上实施的诊断方法中,用于诊断CXCR4受体-相关或介导的疾病或病症;或

v) 用于CXCR4受体成像的方法中,所述方法涉及通过外科手术处理人或动物体的至少一个步骤。

14. 权利要求1-11中任何一项定义的化合物或权利要求12定义的药物组合物在制备产品中的用途,所述产品用于CXCR4受体成像的方法中,所述的方法涉及通过放射导向外科手术或治疗处理人或动物体的至少一个步骤。

15. 权利要求13的用途,其中iii)中的CXCR4受体-相关疾病或病症的治疗是肽受体放射性核素疗法,

v)中的CXCR4受体成像是医学成像。

16. 权利要求15的用途,其中所述医学成像是诊断成像。

17. 权利要求1-11中任何一项定义的化合物或权利要求12定义的药物组合物在制备产品中的用途,其中所述化合物包含放射性或可检测标记物,所述产品用于下述方法中:

(A) CXCR4受体和CXCR4受体相关或介导疾病或病症的成像,

其中所述化合物包含放射性或可检测标记物,或

(B) 成像CXCR4受体、肽受体放射性核素疗法或放射导向的外科手术,其中所述方法包含将所述化合物施用至个体。

18. 权利要求17的用途,其中所述成像是医学成像。

19. 权利要求17的用途,其中所述成像是诊断成像。

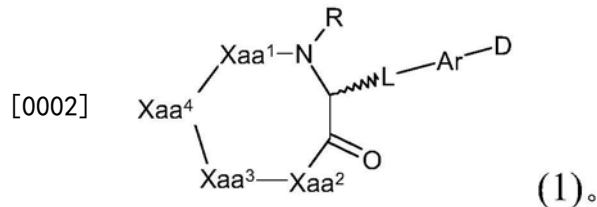
20. 权利要求1-11中任何一项定义的化合物在制备产品中的用途,其中所述化合物包含放射性或可检测标记物,所述产品用于成像CXCR4受体的方法中,其中所述方法包含将权利要求1-11中任何一项定义的化合物施用至样品。

21. 权利要求20的用途,其中所述成像是医学成像。

22. 权利要求20的用途,其中所述成像是诊断成像。

修饰的环五肽及其用途

[0001] 本发明尤其涉及衍生的环肽、它们的制备方法、包含它们的药物组合物和与所述衍生物的应用包括成像和医药应用相关的各种实施方案。具体地讲,本发明涉及具有根据通式(I)结构的化合物



[0003] 认为本发明化合物能够高亲和力地结合至七跨膜G-蛋白偶联的趋化因子受体CXCR4,并由此被考虑为CXCR4配体。它们优选作为拮抗剂,或者还可作为激动剂或反相激动剂。

[0004] CXCR4与其天然配体 α -趋化因子基质细胞衍生因子(SDF-1 α /CXCL12)之间的相互作用是多种身体功能的关键因素。自胚胎发育期间的正常干细胞运输的生命起始时开始,其还负责正常心血管、定向造血干细胞和脑的发育,以及神经和免疫系统功能。

[0005] 已发现CXCR4受体与多种疾病相关。例如,其介导HIV-1进入作为共受体的T-细胞,其在此首次被确定。此外,在类风湿性关节炎(RA)中,因为高的局部CXCL12浓度,表达CD4⁺记忆T细胞的CXCR4在发炎的滑膜中蓄积。另外,CXCR4在黑色素瘤到前列腺癌和胰腺癌到脑肿瘤细胞的众多不同类型的肿瘤细胞上过表达。

[0006] 冠心病已成为世界范围的主要死因。冠心病(CHD)的病理学基础是历经多年的血管壁中的粥样硬化斑块生长,导致限流性(bloss-flow-limiting)狭窄或者伴随急性血栓性闭塞的斑块破裂(Ross,1993;Libby,2002;Hansson 2005)。大量证据支持下述概念,即以循环免疫细胞流入为特征的血管壁慢性炎症是形成粥样硬化病变的原因(Schober等人,2008)。

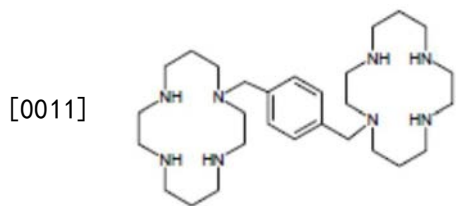
[0007] 在动脉粥样硬化的发病机制中,以趋化因子介导的白细胞流入为特征的动脉壁慢性炎症起重要作用。细胞因子巨噬细胞游走抑制因子(MIF)是许多急性和慢性炎症疾病的独特促炎症调节剂,所述疾病促进损害恶化和斑块炎症。这些趋化因子样作用是通过MIF与趋化因子受体CXCR2和CXCR4的相互作用介导的,因此表明CXCR4在天然的动脉粥样硬化、斑块去稳定和动脉瘤形成中的作用。

[0008] 通过MIF结合,CXCR4和其他趋化因子受体如CXCR2在粥样硬化斑块形成、损伤后血管重构、在动脉粥样硬化斑块去稳化和动脉瘤形成中起作用(Schober等人,2008)。

[0009] 如同趋化因子,MIF与为非经典配体的趋化因子受体CXCR2和CXCR4的相互作用诱导单核细胞和T细胞募集到粥样硬化损害部位。此外,MIF调节平滑肌细胞迁移和增殖,这可促进损害增长。MIF引起的受损巨噬细胞的增加的泡沫细胞转变和增加的细胞外基质蛋白质类降解致使向不稳定斑块表型进展。在利用经历心脏移植、颈动脉内膜切除术的患者或者尸检个体的人类样本研究中,大大证实了这些数据(Burger-Kentischer等人,2002)。

[0010] 因此,由于其潜在的医药用途,已研发许多肽和非肽类CXCR4拮抗剂。一个示例是

双环拉胺 (bicyclam) AMD3100 (普乐沙福 (plerixafor))



[0012] 其已获得FDA和EMEA批准,用于治疗两种类型的血癌非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。基于AMD3100的结构,已研发另外的CXCR4拮抗剂例如肽类CXCR4拮抗剂。示例包括T140及其衍生物,其是含有一个或两个环合位点的侧链环合的肽。T140的进一步精简得到头尾环合的五肽FC131,其具有良好的拮抗活性(Fujii等人,2003)。衍生自T140的CXCR4拮抗剂如FC131的潜在优点可能是它们的提出的作为反相激动剂的作用机制,与为部分激动剂的活性剂如AMD3100相反。此外,已描述一些FC131的修饰(WO 2007/096662)。另外,已描述一些此类环状五肽的多聚体并特别是二聚体化合物,其中单体配体之间的间隔臂部分(spacer moiety)如此选择,以便将配体间隔从而避免两个配体间的干扰(WO 2009/027706)。

[0013] Barry等人描述用作为通过非芳香性间隔子基团偶联的螯合剂的DOTA标记的环状RGD肽类,其中将间隔臂部分用 $(-CH_2)_4NH-$ 基团连接至环状RGD肽(Barry等人,2009)。

[0014] 还已知的是放射标记的环肽,其利用非芳香性杂环作为间隔臂部分(WO 2009/134382)。

[0015] 迄今,已显示CXCR4配体例如拮抗剂的治疗潜能,诸如用于治疗HIV感染、癌症和类风湿性关节炎。已描述CXCR4配体的其他抗炎用途,用于哮喘和多发性硬化。此外,CXCR4配体可动员干细胞例如用于干细胞移植。并且,利用特异性CXCR4配体,观察到疼痛减弱(在啮齿类中)。此外,还讨论将CXCR4配体用于治疗神经系统疾病。

[0016] 包含其他部分(moiety)的CXCR4配体可以特别适合于上述疾病的治疗。后者配体的示例包括但不限于包含细胞毒部分、(寡)核苷酸、放射性部分和(射电)金属-螯合物部分或其组合的那些。对于所述部分的通用概念可从一些其他肽和拟肽配体得知。

[0017] 除了CXCR4配体的治疗潜能,可将其对受体的亲和力用于其他用途。这些包括但不限于CXCR4受体成像,例如用于相关疾病的诊断或者CXCR4和含有CXCR4组织的可视化,以及CXCR4受体的亲和纯化。在大多数所述情况下,用其他(官能)部分和/或固定CXCR4配体的部分,将CXCR4配体进行修饰。

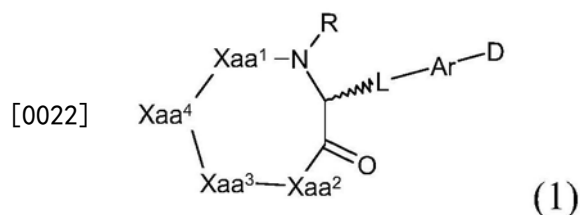
[0018] 然而,所述其他部分与CXCR4配体的连接可致使配体基本失去其对CXCR4受体的亲和力。因此,本领域亟需研发新的CXCR4配体,特别是对CXCR4具有高亲和力的配体,更特别是允许引入其他(官能)部分并保持对CXCR4受体足够亲和力的此类配体。

[0019] 本发明提供所述新的CXCR4配体,及其在医药和科学应用中的用途,以及含有其他(官能)部分的所述配体和其在医疗和科学应用中的用途。

[0020] 认为本发明化合物能高亲和力地结合至CXCR4,并因此被考虑为CXCR4配体。他们能作为CXCR4拮抗剂、激动剂或反相激动剂发挥作用。令人吃惊地,本文显示本发明化合物对CXCR4受体具有高亲和力,尽管连接有连接体和其他部分例如射电金属同位素,不论是否使用具有成像(γ -或正电子发射)或治疗(β^- 或 α 发射)性质的放射性同位素。如文中所示,

令人吃惊地,认为本发明化合物特别适合于医疗应用例如成像和治疗应用诸如腔内放射疗法。

[0021] 本发明提供权利要求书中定义的化合物、组合物、用途和方法。一方面,因此,本发明提供化合物或其药学上可接受的盐,其具有根据式I的结构



[0023] 或其药学上可接受的盐,其中Xaa¹指碘-取代的或甲基-取代的氨基酸D-和L-Tyr、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-高酪氨酸、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-Phe、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-p-OH-苯基甘氨酸和碘-取代的或甲基-取代的D-或L-Trp。Xaa²至Xaa⁴各自独立地是任选N-烷基化的天然或非天然氨基酸,R是H或甲基,L是连接体部分,Ar是含有芳香或脂肪族基团的间隔臂,并且D包含,优选是

[0024] i) 有机络合剂和放射性或非放射性金属离子或Al^{18F²⁺}的组合;

[0025] 或

[0026] ii) 放射性或非放射性金属离子或Al^{18F²⁺}、有机络合剂或活性物质,所述活性物质特别选自细胞毒性剂、脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合。

[0027] 在具有根据式I结构的本发明化合物中,Xaa²的羰基碳原子连接至Xaa³的N^α原子,Xaa³的羰基碳原子连接至Xaa⁴的N^α原子,并且Xaa⁴的羰基碳原子连接至Xaa¹的N^α原子。

[0028] 此外,本发明涉及制备上述化合物的方法。本发明还涉及与所述化合物相关的组合物、方法和用途。

[0029] 附图简述

[0030] 图1:不同放射性碘化的CXCR4-配体与表达hCXCR4的Jurkat T-细胞白血病细胞的IC₅₀和逆IC₅₀(较高的IC_{50,inv}值表示增加的hCXCR4-亲和力)的相关性。

[0031] 图2Jurkat细胞中yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNa1G和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga) RNa1G的结合和内化动力学。在100μM AMD3100存在下,对于非特异性结合校正数据。

[0032] 图3a和b:利用SH-SY5Y、HT-29、MCF-7和DU-145细胞的yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNa1G和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga) RNa1G的内化动力学。在100μM AMD3100存在下,对于非特异性结合校正数据。

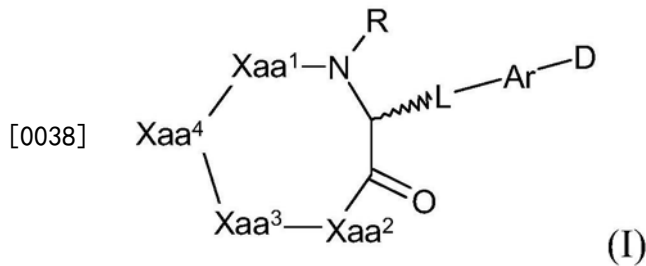
[0033] 图4a和b:内化温育30min后,来自HT-29细胞的yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNa1G和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga) RNa1G的示例性内化动力学。在允许配体再循环(仅媒介)和抑制再循环(100μM AMD3100)的条件下,完成试验。数据表示平均值±SD(n=3)。

[0034] 图5:荷Daudi(高CXCR4)和SU-DHL-8(低CXCR4)淋巴瘤的SCID小鼠中,60min p.i.后,yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNa1G和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga) RNa1G的生物学分布。将数据以%注射剂量/克组织[% iD/g]给出,并表示平均值±SD(n=5)。

[0035] 发明详述

[0036] 本发明提供以下项目和下文中定义和描述的化合物、组合物、用途和方法。

[0037] 1. 具有根据式I结构的化合物



[0039] 或其药学上可接受的盐，

[0040] 其中Xaa¹选自碘-取代的或甲基-取代的氨基酸D-和L-Tyr、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-高酪氨酸、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-Phe、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-p-OH-苯基甘氨酸和碘-取代的或甲基-取代的D-或L-Trp；

[0041] Xaa²至Xaa⁴各自独立地是任选N-烷基化的天然或非天然氨基酸，

[0042] R是H或甲基，

[0043] L是连接体部分，

[0044] Ar是含有芳香基团的间隔臂，

[0045] 且D包含，优选是

[0046] i) 有机络合剂和放射性或可检测标记物的组合；

[0047] 或

[0048] ii) 放射性或可检测标记物、有机络合剂或活性物质，所述活性物质特别选自细胞毒性剂、脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合。

[0049] 在本发明的一方面，特别是第1项(上文)和第2-20项(下文)的任何一项中，化合物是如文中定义的(式I)，但是不是(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG, 即不是碘化的[⁶⁸Ga]pentixafor。

[0050] 在本发明的一方面，特别是第1项(上文)和第2-20项(下文)的任何一项中，化合物是如文中定义的(式I)，但是不是(碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG, 不是(¹²⁵碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG, 且不是(¹³¹碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG。

[0051] 在本发明的一方面，特别是第1项(上文)和第2-20项(下文)的任何一项中，化合物是如文中定义的(式I)，但是不是(3-¹²⁵碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG或(3-¹³¹碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG。

[0052] 2. 第1项的化合物，其中Xaa²和Xaa³各自独立地是任选N-甲基化的氨基酸，其在侧链上含有芳香基团。

[0053] 3. 第1项或第2项的化合物，其中Xaa³各自独立地选自苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、酪氨酸、D-酪氨酸、色氨酸、D-色氨酸、D-苯基甘氨酸、苯基甘氨酸、萘基丙氨酸(Na1)和D-萘基丙氨酸(D-Na1)，优选地，其中Xaa³是色氨酸或萘基丙氨酸。

[0054] 4. 第1项至第3项中任何一项的化合物，其中Xaa²是天然或非天然碱性氨基酸，优选地，其中Xaa²是精氨酸。

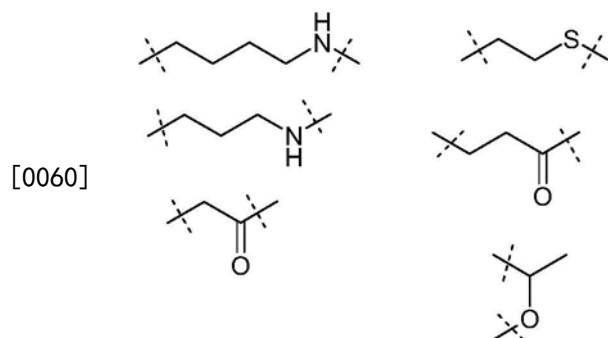
[0055] 5. 第1项至第4项中任何一项的化合物，其中Xaa⁴是甘氨酸或D-氨基酸，优选地，其中Xaa⁴是甘氨酸。

[0056] 6. 第1项至第5项中任何一项的化合物，其中

[0057] i) L包含基团-(CH₂)_n-, n是1-10; 和/或

[0058] ii) 其中L包含官能团,该官能团是氨基-NH₂或含有结构单元-NH-的氨基衍生物;
和/或

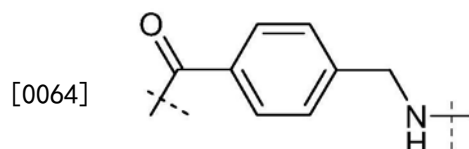
[0059] iii) 其中L选自下述结构:



[0061] 7. 第1项至第6项中任何一项的化合物,其中Ar包含苯基基团;

[0062] 和/或其中Ar还包含将任选取代的芳基或杂芳基基团连接至D的间隔臂部分,所述间隔臂部分任选包含双功能连接体;

[0063] 尤其是,其中Ar是具有下式的基团:



[0065] 8. 第1项至第7项中任何一项的化合物,其中D包含,优选是

[0066] i) 有机络合剂,其选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NCS-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和官能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA;
和/或

[0067] ii) 放射性核素,其选自¹¹C、¹⁸F、⁴⁷Sc、⁵¹Cr、^{52m}Mn、⁵⁸Co、⁵²Fe、⁵⁶Ni、⁵⁷Ni、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁶Ga、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、⁷²As、⁷⁷As、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸²Br、⁸⁹Zr、⁹⁰Y、^{94m}Tc、^{99m}Tc、⁹⁷Ru、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹¹¹Ag、^{110m}In、¹¹¹In、^{113m}In、^{114m}In、¹²⁰I、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{117m}Sn、¹²¹Sn、¹²⁷Te、¹⁴²Pr、¹⁴³Pr、¹⁴⁹Pm、¹⁵¹Pm、¹⁴⁹Tb、¹⁵³Sm、¹⁵⁷Gd、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁹Er、¹⁶⁹Yb、¹⁷⁵Yb、¹⁷²Tm、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁹¹Pt、¹⁹⁷Hg、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²¹¹At、²¹²Bi和²²⁵Ac和放射性离子Al¹⁸F²⁺;特别选自¹⁸F、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、¹⁷⁷Lu和放射性离子Al¹⁸F²⁺;尤其选自⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹³¹I、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu、²¹²Bi、²²⁵Ac和放射性离子Al¹⁸F²⁺;和/或

[0068] iii) 放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价结合至Ar,

[0069] 尤其是其中放射性核素是Lu放射性核素、Y-放射性核素、In放射性核素、Ga放射性核素、Bi放射性核素、Cu放射性核素、Zr放射性核素、Tc放射性核素、Tb放射性核素、Ho放射性核素或Al¹⁸F²⁺离子,

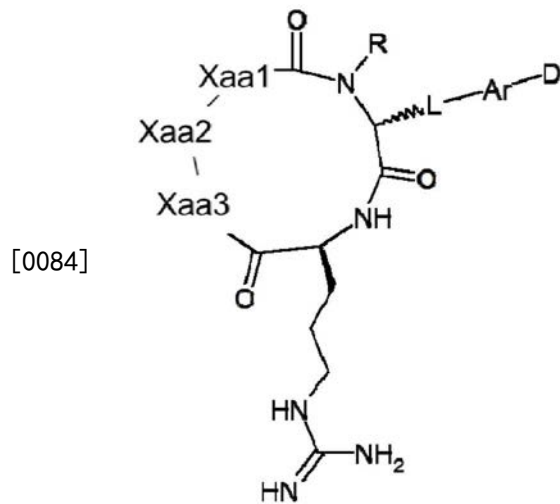
[0070] 特别是其中选择下述组合:

[0071] Ga与DOTA、NODASA、NODAGA、DOTAGA、NOTA、NOPO、TRAP,并特别是

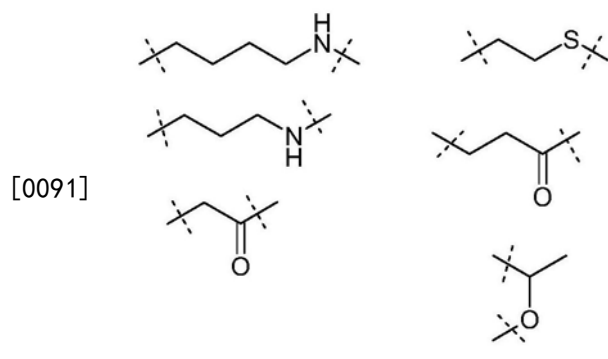
[0072] Ga与DOTA、NOPO、TRAP、NODAGA、DOTAGA和NOPO,

[0073] Lu与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Lu与DOTA、DOTPI、DOTAGA,

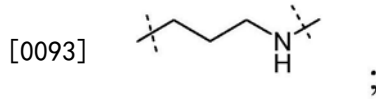
- [0074] Y与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Y与DOTA、DOTPI、DOTAGA,
 [0075] In与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是In与DOTA、DTPA、DOTPI、DOTAGA,
 [0076] Bi与DOTA、DOTPI、DOTP、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Bi与DOTA、DOTPI、DOTP、DOTAGA,
 [0077] Cu与NOTA、TRAP、NOPO、DOTPI和NODAGA,并特别是Cu与NOTA、TRAP、NOPO、DOTPI,
 [0078] Zr与DF0,
 [0079] Tc与DTPA、HYNIC和MAG₃,
 [0080] Tb与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Tb与DOTA、DOTPI、DOTAGA,
 [0081] Ho与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Ho与DOTA、DOTPI、DOTAGA,其中特别优选的组合选自Al^{18F}²⁺与官能化的NODA,例如NH₂-MPAA-NODA或NCS-MP-NODA或NODAGA、DOTA或CHX-DTPA,并特别是Al^{18F}²⁺与官能化的NODA、NODAGA、DOTA或CHX-DTPA。
 [0082] 9. 第1项至第8项中任何一项的化合物,
 [0083] i) 具有结构:



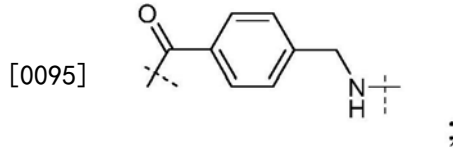
- [0085] 10. 第1项的化合物,其中
 [0086] Xaa¹是碘-取代的D-或L-酪氨酸氨基酸或碘-取代的D-或L-高酪氨酸氨基酸;
 [0087] Xaa²是精氨酸;
 [0088] Xaa³是萘基丙氨酸;
 [0089] Xaa⁴是甘氨酸;
 [0090] L是选自下述结构的连接体部分:



[0092] L优选是:

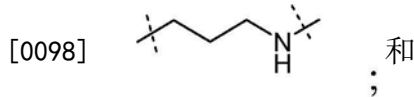


[0094] Ar是



[0096] 其中D是放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价键合至Ar,其中

[0097] i) 络合剂选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NC S-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和官能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA,特别选自DOTA、NOTA、DTPA和TETA,更优选DOTA;最优选DOTA,当L是:



[0099] ii) 放射性核素选自包含下述诊断和治疗核素的核素: ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac ,和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;特别选自 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;尤其选自 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$,其中放射性核素和络合剂的优选组合是第8项中定义的,放射性核素优选是治疗性放射性核素。

[0100] 11. 第10项的化合物,其中

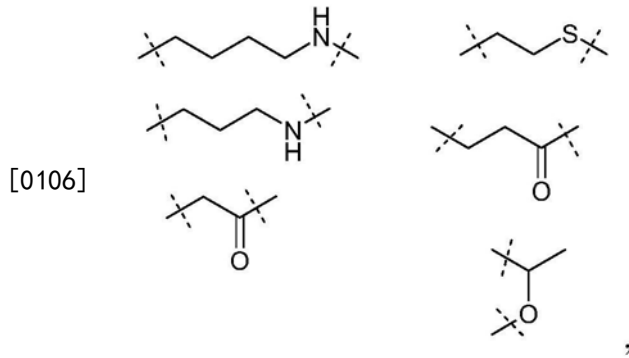
[0101] Xaa^1 是3-碘化的D-或L-酪氨酸氨基酸或3-碘化的D-或L-高酪氨酸氨基酸,优选是3-碘化的酪氨酸;

[0102] Xaa^2 是精氨酸;

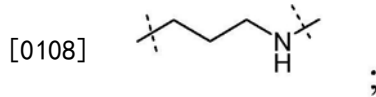
[0103] Xaa^3 是萘基丙氨酸;

[0104] Xaa^4 是甘氨酸;

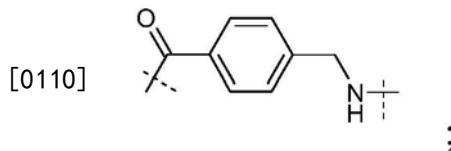
[0105] L是选自下述结构的连接体部分:



[0107] L优选是:



[0109] Ar是



[0111] 其中D是放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价键合至Ar,其中

[0112] i) 络合剂选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NCS-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和官能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA;和

[0113] ii) 放射性核素选自诊断和治疗型放射性核素 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 ^{52}Mn 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac ,以及放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;特别选自 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;尤其选自 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$,其中放射性核素和络合剂的优选组合是第8项中定义的,放射性核素优选是治疗型放射性核素。

[0114] 12. 第10项或第11项的化合物,其中

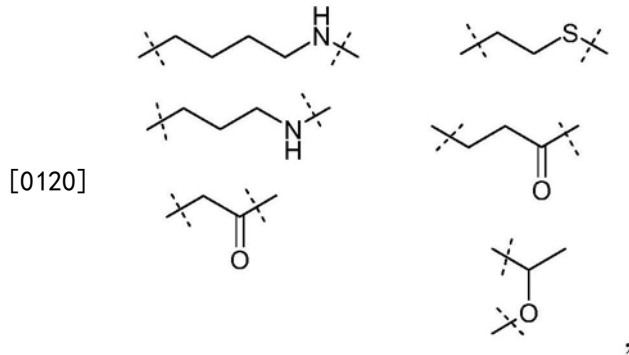
[0115] Xaa^1 是碘-取代的D-或L-酪氨酸氨基酸或碘-取代的D-或L-高酪氨酸氨基酸,其中酪氨酸或高酪氨酸优选酪氨酸是 ^{127}I 取代的,最优选的是用 ^{127}I 3-碘化的;

[0116] Xaa^2 是精氨酸;

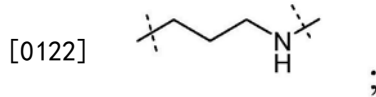
[0117] Xaa^3 是萘基丙氨酸;

[0118] Xaa^4 是甘氨酸;

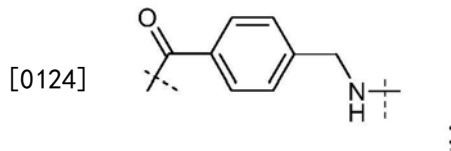
[0119] L是选自下述结构的连接体部分:



[0121] L优选是:



[0123] Ar是



[0125] 其中D是放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价结合至Ar,其中

[0126] i) 络合剂选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NC S-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和官能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA,特别选自DOTA、NOTA、DTPA和TETA,最优选DOTA;和

[0127] ii) 放射性核素选自诊断和治疗型放射性核素 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;特别选自 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;尤其选自 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$,其中放射性核素和络合剂的优选组合是第8项中定义的,放射性核素优选是治疗型放射性核素。

[0128] 13. 第10-12项中任何一项的化合物,其中

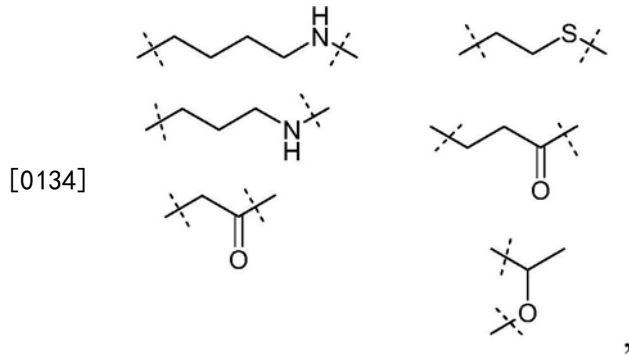
[0129] Xaa^1 是碘-取代的D-或L-酪氨酸氨基酸或碘-取代的D-或L-高酪氨酸氨基酸,其中优选地,酪氨酸或高酪氨酸优选酪氨酸是 ^{127}I 取代的,最优选的是用 ^{127}I 3-碘化的;

[0130] Xaa^2 是精氨酸;

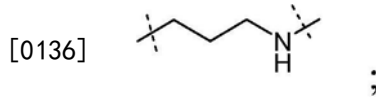
[0131] Xaa^3 是萘基丙氨酸;

[0132] Xaa^4 是甘氨酸;

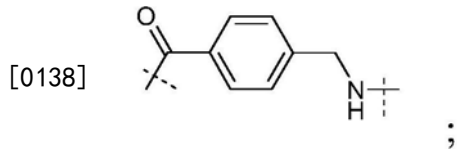
[0133] L是选自下述结构的连接体部分:



[0135] L优选是:



[0137] Ar是



[0139] 其中D是放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价键合至Ar,其中

[0140] i) 络合剂选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NCS-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和官能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA,特别选自DOTA、NOTA、DTPA和TETA,最优选DOTA;和

[0141] ii) 放射性核素选自诊断和治疗型放射性核素 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;特别选自 ^{18}F 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;尤其选自 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$,其中放射性核素(其中Ga被排除)和络合剂的优选组合是第8项中定义的,放射性核素优选是治疗型放射性核素。

[0142] 14. 第10-13项中任何一项的化合物,其中

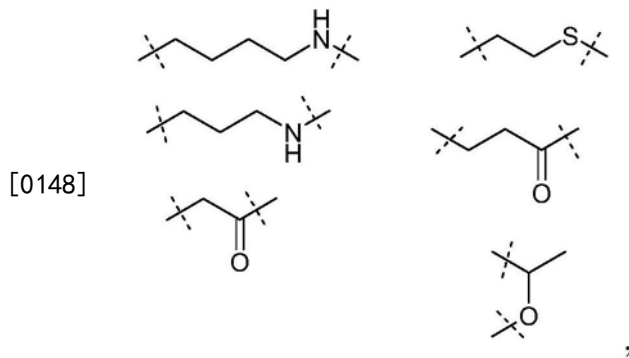
[0143] Xaa^1 是3-碘化的D-或L-酪氨酸氨基酸或3-碘化的D-或L-高酪氨酸氨基酸,优选是3-碘化的酪氨酸;

[0144] Xaa^2 是精氨酸;

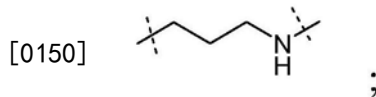
[0145] Xaa^3 是萘基丙氨酸;

[0146] Xaa^4 是甘氨酸;

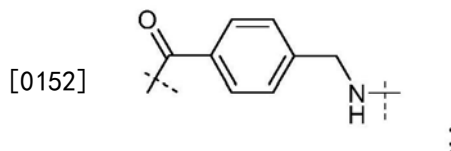
[0147] L是选自下述结构的连接体部分:



[0149] L优选是:



[0151] Ar是



[0153] 其中D是放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价键合至Ar,其中

[0154] i) 络合剂选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NC S-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和官能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA,特别选自DOTA、NOTA、DTPA和TETA,最优选DOTA;和

[0155] ii) 放射性核素选自诊断和治疗型放射性核素 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;特别选自 ^{18}F 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$;尤其选自 ^{111}In 、 ^{64}Cu 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac 和放射性离子 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$,其中放射性核素(其中Ga被排除)和络合剂的优选组合是第8项中定义的,特别是

[0156] Lu与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Lu与DOTA、DOTPI、DOTAGA,

[0157] Y与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Y与DOTA、DOTPI、DOTAGA,

[0158] In与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是In与DOTA、DTPA、DOTPI、DOTAGA,

[0159] Bi与DOTA、DOTPI、DOTP、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA,并特别是Bi与DOTA、DOTPI、DOTP、DOTAGA,

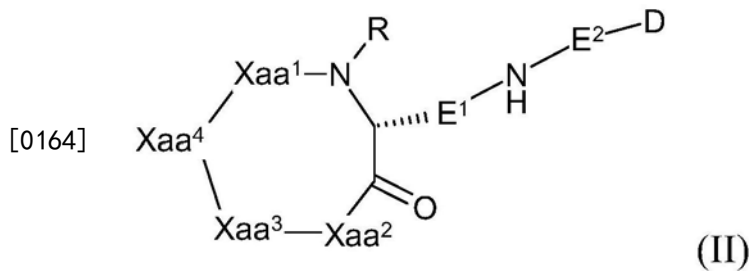
[0160] Cu与NOTA、TRAP、NOPO、DOTPI和NODAGA,并特别是Cu与NOTA、TRAP、NOPO、DOTPI,

[0161] Tc与DTPA、HYNIC和MAG₃,

[0162] 和 $\text{Al}^{18}\text{F}^{2+}$ 与官能化的NODA例如NH₂-MPAA-NODA或NCS-MP-NODA、或者NODAGA、DOTA

或CHX-DTPA的组合,并特别是Al¹⁸F²⁺与官能化的NODA、NODAGA、DOTA或CHX-DTPA的组合。

[0163] 15. 具有根据式 (II) 结构的化合物



[0165] 或其药学上可接受的盐,

[0166] 其中Xaa¹选自碘-取代的或甲基-取代的氨基酸D-和L-Tyr、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-高酪氨酸、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-Phe、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-p-OH-苯基甘氨酸和碘-取代的或甲基-取代的D-或L-Trp;

[0167] Xaa²至Xaa⁴各自独立地是任选N-烷基化的天然或非天然氨基酸,

[0168] R是H或甲基,

[0169] E¹是-(CH₂)_e-, e选自1、2和3,特别地e是3,

[0170] E²是由0-20个单位的双功能连接体构成的间隔部分,

[0171] 优选地,其中E选自-(C=O)-(CH₂)₂-NH-、-(C=O)-(CH₂)₃-NH-、

[0172] -(C=O)-(CH₂)₄-NH-C(=O)-(CH₂)₄-NH-、-C(=O)-CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-和-(C=O)-CH₂-NH-C(=O)-CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-,

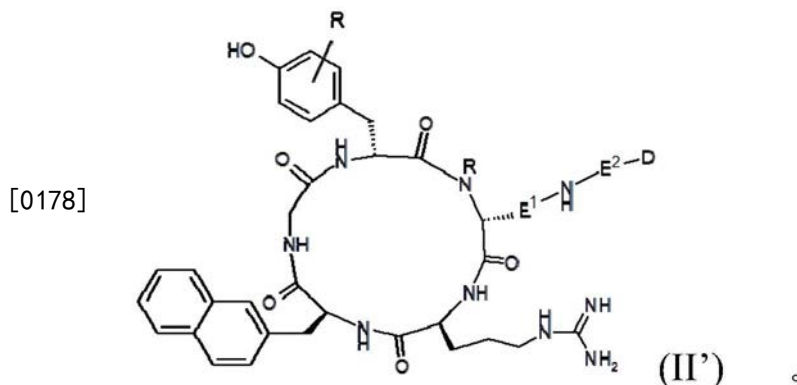
[0173] 且D包含,优选是

[0174] i) 有机络合剂和放射性或可检测标记物的组合;

[0175] 或

[0176] ii) 放射性或可检测标记物、有机络合剂或活性物质,所述活性物质特别选自细胞毒性剂、脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合。

[0177] 特别是,其中化合物具有根据式 (II') 的结构



[0179] 16. 第15项的化合物,

[0180] 其中Xaa¹选自碘-取代的或甲基-取代的氨基酸D-和L-Tyr、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-高酪氨酸、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-Phe、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-p-OH-苯基甘氨酸和碘-取代的或甲基-取代的D-或L-Trp;

[0181] Xaa²至Xaa⁴、R和D同第2-9项中任何一项所定义的;

[0182] 特别是其中D选自第8项中定义的螯合剂,以及第8项中定义的任何螯合剂与第8项中定义的任何放射性核素的组合。

[0183] 17. 药物组合物,其包含第1-16项中任何一项定义的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0184] 18. 第1-16项中任何一项定义的化合物或者第17项中定义的组合物,其

[0185] i) 用作药物;或者

[0186] ii) 用于CXCR4受体-相关疾病或病症的预防方法中;或

[0187] iii) 用于CXCR4受体-相关疾病或病症的治疗方法中,优选肽受体放射性核素疗法,所述方法在人或动物体上实施,用于治疗CXCR4受体-相关或介导的疾病或病症

[0188] iv) 用于在人或动物体上实施的诊断方法中,用于诊断CXCR4受体-相关或介导的疾病或病症;或

[0189] v) 用于CXCR4受体成像特别是医学成像、尤其是诊断成像的方法中,所述方法涉及通过外科手术、放射导向外科手术或治疗处理人或动物体的至少一个步骤。

[0190] 19. 第1-16项中任何一项定义的化合物或第17项中定义的组合物的用途,其中所述化合物包含放射性或可检测标记物,用于CXCR4受体和CXCR4受体相关或介导疾病或病症的成像,特别是用于医学成像,尤其用于诊断成像。

[0191] 20. 成像CXCR4受体特别是医学成像尤其是诊断成像、肽受体放射性核素疗法或放射导向的外科手术的方法,所述方法包含将第1-16项中任何一项定义的化合物施用至样本或个体,其中化合物包含放射或可检测的标记物。

[0192] 结构单元-Xaa-:

[0193] 对于结构单元-Xaa²⁻、-Xaa³⁻和-Xaa⁴⁻,在本发明上下文中,通用结构-Xaa-指包含天然和非天然氨基酸,其任选在所述氨基酸的 α 氮(N- α)被烷基基团例如甲基基团或乙基基团取代。

[0194] 在本文中,术语“烷基基团”优选指优选1-12、更优选1-8、并更优选1-6个碳原子的线性或支链、任取代的、饱和的脂肪族链,并且包括但不限于任取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。烷基基团可被一个或多个杂原子、环状基团和/或杂环基团间断。文中所用的术语“取代的”优选涉及在任何位置被1个或多个取代基优选1、2、3、4、5或6个取代基、更优选1、2或3个取代基取代的烷基基团。如果存在2个或更多个取代基,各取代基可以是相同的或者可与至少1个其他取代基是不同的。适当的取代基是技术人员已知的。取代基可以是例如卤素原子、羟基、氨基或烷氧基。在上下文中,术语“烷氧基”优选表示连接至氧原子的线性或支链的烷基基团,优选具有1-6个碳原子。代表性烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。术语“卤素原子”优选指氯、碘、溴或氟原子。优选的卤素原子是氟和/或氯原子。

[0195] 优选地,氨基酸-Xaa²⁻、-Xaa³⁻和-Xaa⁴⁻各自独立地是N- α -甲基化的氨基酸或者是在N- α 位被氢(H)取代。优选地,所有氨基酸-Xaa²⁻、-Xaa³⁻和-Xaa⁴⁻是在N- α 位被氢(H)取代的。

[0196] 术语“天然氨基酸”指天然存在的氨基酸或残基,其通常存在于蛋白质中,包括其立体异构形式。天然氨基酸包括丙氨酸(Ala)、精氨酸(Arg)、天冬酰胺(Asn)、天冬氨酸(Asp)、半胱氨酸(Cys)、谷氨酰胺(Gln)、谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)、组氨酸(His)、异亮氨

酸 (Ile)、亮氨酸 (Leu)、赖氨酸 (Lys)、甲硫氨酸 (Met)、苯丙氨酸 (Phe)、脯氨酸 (Pro)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、色氨酸 (Trp)、酪氨酸 (Tyr) 和缬氨酸 (Val)。

[0197] 术语非天然氨基酸包括任何可能的氨基酸。所述术语包括带有侧链的氨基酸,其包含酸性、碱性、中性和/或芳香性基团。可提到的可能氨基酸是例如氮杂环丁烷甲酸、2-氨基己二酸、3-氨基己二酸、 β -丙氨酸、氨基丙酸、2-氨基丁酸、4-氨基丁酸、6-氨基己酸、2-氨基庚酸、2-氨基异丁酸、3-氨基异丁酸、2-氨基庚二酸、2,4-二氨基异丁酸、锁链素、2,2'-二氨基庚二酸、2,3-二氨基丙酸、N-乙基甘氨酸、N-乙基天冬酰胺、羟基赖氨酸、别-羟基赖氨酸、3-羟基脯氨酸、4-羟基脯氨酸、异锁链素、别-异亮氨酸、N-甲基甘氨酸、N-甲基异亮氨酸、N-甲基缬氨酸、正缬氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、萘基丙氨酸、二氨基丙酸、N-(氟丙酰基)-二氨基丁酸、N-氟苯甲酰基-二氨基丁酸、N-氟苯甲酰基-二氨基丙酸、瓜氨酸和哌可酸 (pipercolic acid)。

[0198] 对于通用氨基酸简称Xaa¹、Xaa²、Xaa³、Xaa⁴,所述简称包含L-对映体,以及各自的D-对映体。

[0199] 氨基酸Xaa¹:

[0200] Xaa¹指碘-取代的或甲基-取代的氨基酸D-和L-Tyr、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-高酪氨酸、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-Phe、碘-取代的或甲基-取代的D-和L-p-OH-苯基甘氨酸、以及碘-取代的或甲基-取代的D-或L-Trp。在本发明的上下文中,术语“碘-取代的”指放射性或非放射性碘同位素用作氨基酸的取代基。

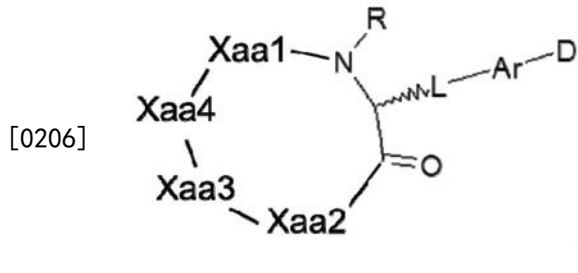
[0201] 氨基酸通过它们的通用简称来识别:丙氨酸 (Ala)、精氨酸 (Arg)、天冬酰胺 (Asn)、天冬氨酸 (Asp)、半胱氨酸 (Cys)、谷氨酰胺 (Gln)、谷氨酸 (Glu)、甘氨酸 (Gly)、组氨酸 (His)、异亮氨酸 (Ile)、亮氨酸 (Leu)、赖氨酸 (Lys)、甲硫氨酸 (Met)、苯丙氨酸 (Phe)、脯氨酸 (Pro)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、色氨酸 (Trp)、酪氨酸 (Tyr) 和缬氨酸 (Val)。术语“碘-取代的”还指1个氨基酸被1个碘取代。类似地,“甲基-取代的”指1个氨基酸被1个甲基基团取代。因此,对于在芳环的1个位置被碘取代的D-或L-Tyr、D-和L-高酪氨酸、D-或L-Phe、D-和L-p-OH-苯基甘氨酸或者D-或L-Trp,碘可以选自天然碘 (¹²⁷I)、¹²³I、¹²⁰I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。类似地,上述氨基酸在芳环的1个位置上被甲基基团取代。最优选地,Xaa¹是3-碘化的或3-甲基化的D-酪氨酸。

[0202] 如本发明上下文中所用的,术语“烷基链”和术语“烷基”优选指1-5个碳原子、优选1-3个碳原子、更优选1-2个碳原子、最优选1个碳原子的烷基链或烷基基团。

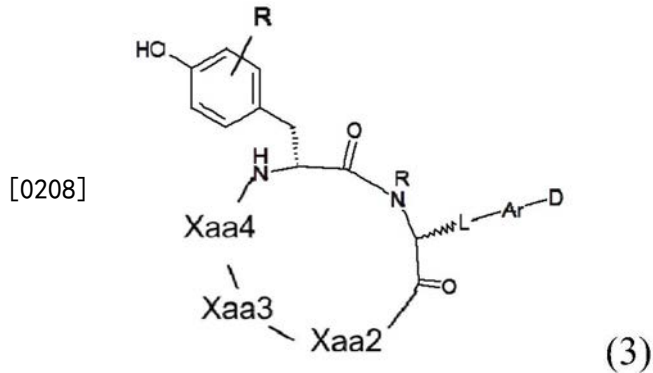
[0203] 优选地,Xaa¹以对映体纯形式存在。

[0204] 如本发明上下文中所用,术语“对映体纯”指具有至少95%对映体过量(即最少97.5%一个对映体和最多2.5%另一个对映体)、至多100%对映体过量(即100%一个对映体且无另一个对映体)的化合物,特别是具有至少98%对映体过量、更特别是具有至少99.%对映体过量、并最特别是具有至少99.9%、尤其100%对映体过量的化合物。

[0205] 更优选地,氨基酸Xaa¹是以D-构型存在。因此,本发明还涉及具有下面结构的化合物,Xaa¹、Xaa²-Xaa⁴、L、Ar、D和R同上下文中所述的:



[0207] 优选的实施方案是具有通用结构 (3) 的化合物:



[0209] Xaa²-Xaa⁴、L、Ar、D和R同上下文中所述的。最优选地，Xaa¹是3-碘化的或3-甲基化的D-酪氨酸。

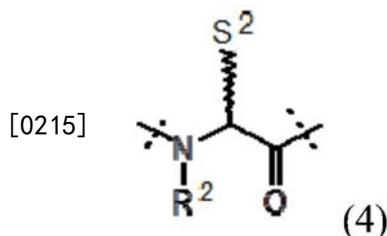
[0210] 氨基酸Xaa²:

[0211] Xaa²优选是天然或非天然碱性氨基酸。在本发明的上下文中，术语“天然或非天然碱性氨基酸”指在其侧链包含碱性基团的任何天然存在或合成的氨基酸残基，以及其各自D和L立体异构体，如果其结构允许所述立体异构体形式。

[0212] 术语“碱性氨基酸”指具有碱性残基例如伯胺、仲胺或叔胺或者含环氮的环的任何氨基酸，及其各自异构体形式。碱性的优选意指基团，其在含水溶剂中在pH 6或更低pH，具有净正电荷。通常存在于蛋白质中的天然存在的碱性氨基酸或残基包括精氨酸 (Arg)、组氨酸 (His) 和赖氨酸 (Lys)。

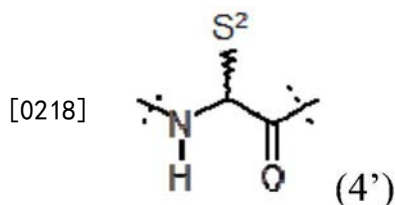
[0213] 术语非天然碱性氨基酸包括任何可能的碱性氨基酸，因此所述术语包括在其侧链含有至少一个碱性基团的氨基酸。

[0214] 在本发明的上下文中，术语残基指引入环状五肽的结构单元，其具有结构:



[0216] 其中S²是天然或非天然碱性氨基酸的侧链。S²可与基团N形成环，特别是在Xaa²是脯氨酸衍生物的情况下。


[0217] 上述所示结构中的R²是氢原子或烷基基团，优选氢原子或甲基基团，特别是氢原子。因此，更优选地，Xaa²是具有以下结构的结构单元:



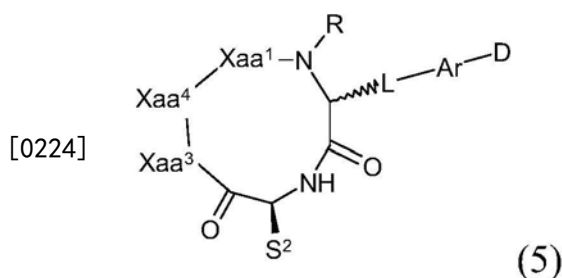
[0219] 所述结构单元被引入到式(1)的环状五肽中。

[0220] 优选地, S^2 包含至少一个碱性基团, 优选地一个碱性基团选自氨基基团、胍基团或胍模拟物。根据一优选实施方案, S^2 包含胍基团。

[0221] 根据本发明的优选实施方案, S^2 是被至少一个碱性基团取代的烷基链, 因此, 优选地, 一个碱性基团选自氨基基团、胍基团、胍模拟物, 最优选胍基团。在本文中, 碱性基团和碱性部分可互换使用。

[0222] 氨基酸 Xaa^2 可具有多个不对称中心。因此, 产生的环肽可以作为外消旋物、对映体混合物和个体对映体, 以及非对映体和非对映体混合物存在。所有不对称形式、可能的立体异构体、单个异构体和异构体混合物包括于本发明范围内。上述式(IV)和(IV')中所示的指示“”指未特异指定立体化学的键。

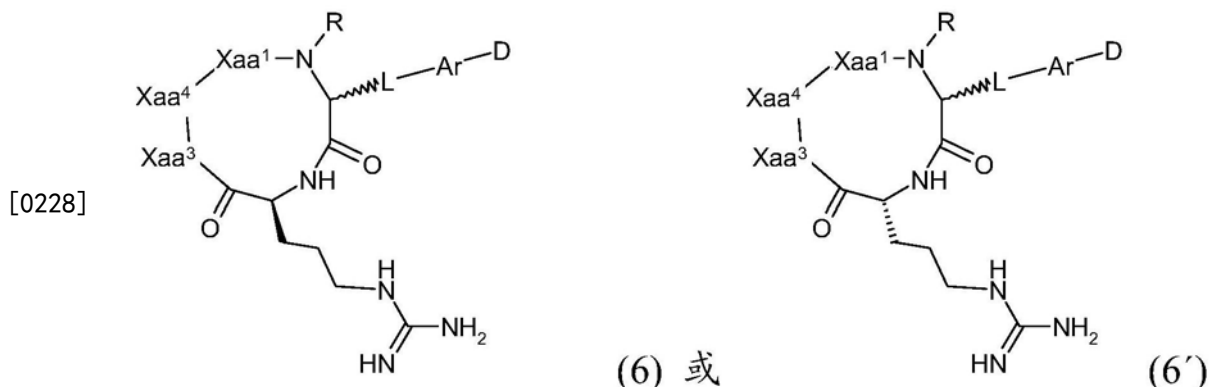
[0223] 优选地, 氨基酸 Xaa^2 以L-构型存在。因此, 本发明还涉及具有下述结构的化合物:



[0225] 对于侧链 S^2 , 优选地, 所述侧链是烷基侧链, 其具有1-6、优选1-4个碳原子, 其中所述烷基链被选自 $-NH_2$ 和胍的官能团取代。

[0226] 对于 Xaa^2 , 提到的尤其优选的氨基酸是例如鸟氨酸 (Orn或D-Orn)、二氨基丙酸 (Dap或D-Dap)、精氨酸、赖氨酸或者高赖氨酸。

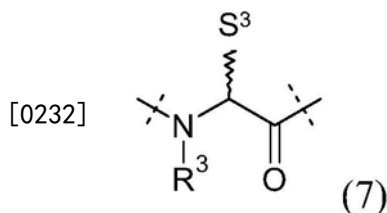
[0227] 更优选地, Xaa^2 是L-精氨酸或D-精氨酸, 特别是L-精氨酸。



[0229] 氨基酸 Xaa^3 :

[0230] Xaa^3 是天然或非天然氨基酸。根据上文已经描述的, 术语“天然或非天然氨基酸”指任何天然存在或合成的氨基酸的残基, 以及其各自D和L立体异构体, 如果其结构允许所述立体异构体形式。

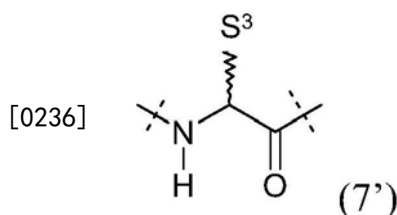
[0231] 在本发明的上下文中,术语残基指引入环状五肽的结构单元,其具有结构:



[0233] 其中 S^3 是天然或非天然氨基酸的侧链。例如,在氨基酸是甘氨酸的情况下, S^3 是H。 S^3 可形成含有基团N的环状环,特别是在 Xaa^3 是脯氨酸或脯氨酸衍生物情况中。

[0234] 上面所示结构中的 R^3 是氢原子和上文所定义的烷基基团,优选氢原子或甲基基团,特别是氢原子。

[0235] 因此,更优选地, Xaa^3 是具有以下结构的结构单元:



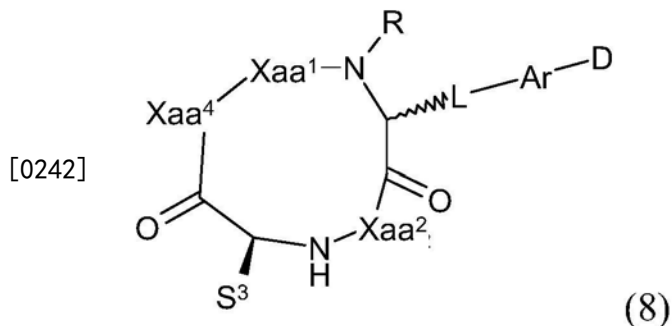
[0237] 将所述结构单元引入到式(1)的环五肽中。

[0238] 优选地, Xaa^3 是天然或非天然氨基酸,在其侧链 S^3 含有芳香基团。关于术语“在其侧链含有芳香基团的氨基酸”,本术语指氨基酸,其侧链含有如上所述的芳香基团。这包括芳香基团直接连接至氨基酸的 C^α 的侧链,因此 S^3 是芳香基团,并且侧链 S^3 是在任何位置被至少一个芳香基团取代的,例如被芳香基团取代的烷基链。

[0239] 如本发明上下文中所用,术语芳香基团指任选取代的芳香基团和/或任选取代的杂芳香基团,术语“芳基”和“取代的芳基”、“杂芳基”和“取代的杂芳基”是同上文所定义的。

[0240] 氨基酸 Xaa^3 可具有多个不对称中心。因此,得到的环肽可作为外消旋物、对映体混合物、个体对映体、以及非对映体和非对映体混合物存在。将所有的不对称形式、可能的立体异构体、单个异构体和异构体混合物包括在本发明的范围内。上面式(VII)和(VII')中所指示的指示“ \sim ”指未特异指定立体化学的键。

[0241] 优选地, Xaa^3 以对映体纯形式存在。优选地,氨基酸 Xaa^3 以L-构型存在。因此,本发明还涉及具有下述结构的化合物:



[0243] 对于侧链 S^3 ,根据本发明的优选实施方案,所述侧链包含芳香基团,其选自任选取代的苯基、萘基和吲哚,最优选地, S^3 包含芳香基团,其是萘基。

[0244] 根据优选实施方案, Xaa^3 选自苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯基甘氨酸和萘基丙氨

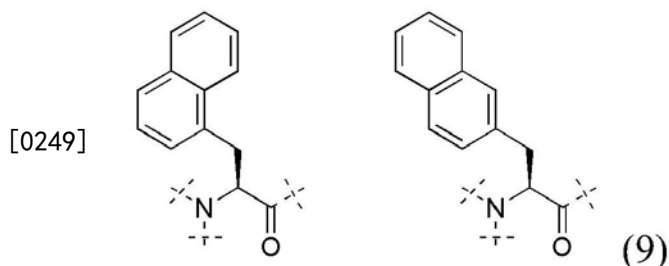
酸,即Xaa³最优选选自L-苯丙氨酸(Phe)、D-苯丙氨酸(D-Phe)、L-酪氨酸(Tyr)、D-酪氨酸(D-Tyr)、L-色氨酸(Trp)、D-色氨酸(D-Trp)、D-苯基甘氨酸(D-Phg)、L-苯基甘氨酸(Phg)、L-萘基丙氨酸(Na1)和D-萘基丙氨酸(D-Na1)。

[0245] 因此,本发明涉及如上所述的化合物,其中Xaa³各自独立地选自苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、酪氨酸、D-酪氨酸、色氨酸、D-色氨酸、D-苯基甘氨酸、苯基甘氨酸、萘基丙氨酸(Na1)和D-萘基丙氨酸(D-Na1)。

[0246] 根据优选实施方案,Xaa³是色氨酸或萘基丙氨酸。

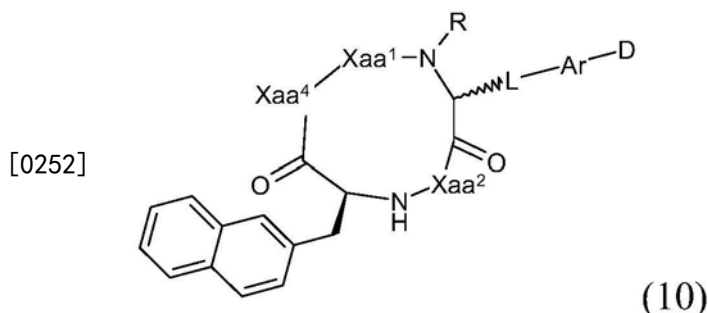
[0247] 根据特别优选的实施方案,Xaa³是L-萘基丙氨酸(Na1)或D-萘基丙氨酸(D-Na1),更优选L-萘基丙氨酸。

[0248] 对于Xaa³是Na1的情况下,例如下述结构是可能的:



[0250] L-2-萘基丙氨酸(2-Na1)是特别优选的。

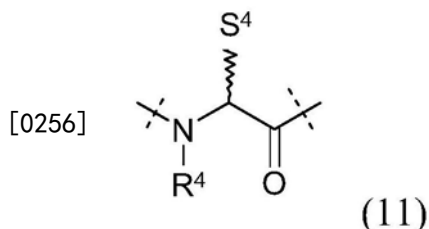
[0251] 因此,根据特别优选的实施方案,本发明涉及具有下述结构的化合物:



[0253] 根据本发明特别优选的其他实施方案,Xaa³是色氨酸。

[0254] 氨基酸Xaa⁴:

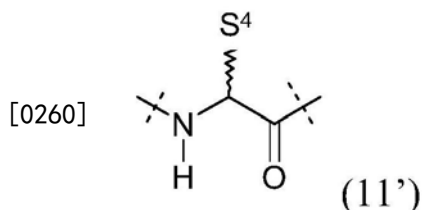
[0255] Xaa⁴优选是甘氨酸或者天然或非天然氨基酸的D-氨基酸。根据上文已经描述的,术语“天然或非天然氨基酸”指任何天然存在或合成的氨基酸的残基。在本发明的上下文中,术语残基指引入环五肽的结构单元,其具有结构:



[0257] 其中S⁴是天然或非天然氨基酸的侧链。例如,在氨基酸是甘氨酸的情况下,S⁴是H。S⁴可与基团N形成环状环,特别是Xaa⁴是脯氨酸衍生物的情况下。

[0258] 在上面所示的结构中,R⁴是氢原子或上文定义的烷基基团,优选氢原子或甲基基团,特别是氢原子。



[0259] 因此,更优选地, Xaa^4 是具有下述结构的结构单元:



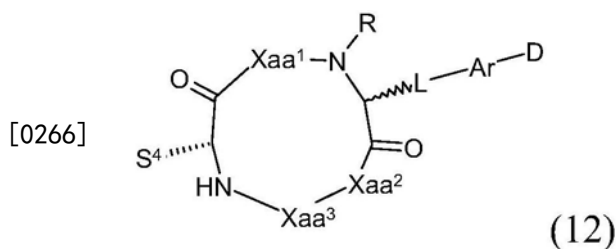
[0261] 所述结构单元被引入到式(1)的环五肽中。

[0262] 根据一优选实施方案, S^4 是天然或非天然氨基酸的侧链。

[0263] 对于 Xaa^4 是D-氨基酸的情况下,D-氨基酸优选选自D-二氨基丙酸、D-二氨基丁酸、D-鸟氨酸和D-赖氨酸。

[0264] 氨基酸 Xaa^4 可具有多个不对称中心。因此,得到的环肽可作为外消旋物、对映体混合物和个体对映体、以及非对映体和非对映体混合物存在。将所有的不对称形式、可能的立体异构体、单个异构体和异构体混合物包括在本发明的范围内。上面式(VI)和(VI')中所指示的“”指未特异指定立体化学的键。优选地,在 Xaa^4 不是甘氨酸的情况下,选择式(VI)和(VI')中表示为“”的 C^α 位置的立体中心,以使得到的氨基酸 Xaa^4 以D-构型存在。

[0265] 优选地, Xaa^4 以对映体纯形式存在。优选地,氨基酸 Xaa^4 是以D-构型存在。因此,本发明还涉及具有下述结构的化合物:



[0267] 根据一优选实施方案, Xaa^4 选自D-二氨基丙酸、D-二氨基丁酸、D-鸟氨酸、D-赖氨酸。

[0268] 根据另一优选实施方案, Xaa^4 是甘氨酸。

[0269] 残基R:

[0270] 对于残基R,该残基是甲基基团或氢,优选甲基基团。

[0271] 结构单元L-Ar

[0272] 一般来讲,对于连接体L和Ar的化学性质,没有特别限制,前提是结构单元-L-Ar-适合于将另外的化合物D连接至五肽骨架的 α -碳-原子,并且就其预期用途而言,为新的衍生物提供适合的化学性质。

[0273] 优选地,连接体L是含有至少一个具有式 $-(C(R^5R^6))_n-$ 的结构单元的间隔臂,其中 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或选自下述基团的残基:任取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基和烷基芳基。更优选地, R^5 和 R^6 各自独立地是H或烷基基团,最优选 R^5 和 R^6 都是H。

[0274] 就整数n而言,n优选是1-20,优选1-15,更优选1-10,更优选1-5,例如1、2、3、4或5,更优选3。

[0275] 如果整数n大于1,基团 $-C(R^5R^6)-$ 可以是相同的或者相互不同的。此外,这些基团可直接互相连接或者至少两个所述结构单元可被杂原子例如O或S分开。

[0276] 根据本发明的优选实施方案,直接互相连接的基团-C(R⁵R⁶)-具有相同构造。因此,最优选地,L包含基团-(CH₂)_n-,n是1-10,优选1-5,特别是3。

[0277] 因此,根据本发明特别优选的实施方案,间隔臂L包含基团-CH₂-CH₂-CH₂-。

[0278] 根据备选实施方案,L包含至少一个结构单元-[(CR⁵R⁶)_n-O-(CR⁵R⁶)_m]_p-,优选-[(CH₂)_n-O-(CH₂)_m]_p-,其中n等于或不同于m,并且其中m和n各自独立地是0-10,前提是当n和m之一是0时,另一个不是0,优选其中m+n=2;并且其中p是1-10,优选1-5,更优选1-2。

[0279] 除了结构单元-(C(R⁵R⁶))_n-,L还优选包含至少一个不同于-(CR⁵R⁶)-的化学基团。所述化学基团优选是官能团X。官能团X优选连接L和Ar。

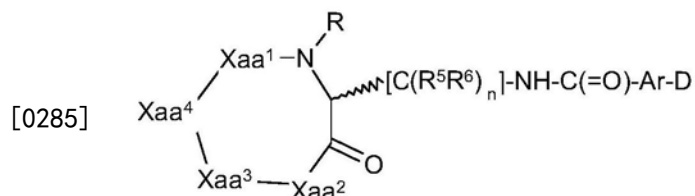
[0280] 一般来讲,对于官能团X的化学性质,没有特别限制,前提是如果存在,官能团X适合于将连接体L连接至基团Ar。优选地,官能团X连接至任选存在于基团Ar中的官能团Y。

[0281] 官能团X可以是例如衍生自选自下述基团的基团:C-C-双键、硫代(thio)基团、羟基、酰肼、叠氮化合物;氨基-NH₂、包含结构单元-NH-的氨基衍生物、羟基氨基-O-NH₂、羧基、羰基、硫代(thio)反应基团例如马来酰亚胺基团、卤素基团、炔基基团等。根据最优选的实施方案,L包含为氨基-NH₂或含有结构单元-NH-的氨基衍生物的官能团。

[0282] 类似地,Ar基团的官能团Y可以是例如衍生自选自下述基团的基团:C-C-双键、硫代基团、羟基、酰肼、叠氮化合物;氨基-NH₂、包含结构单元-NH-的氨基衍生物、羟基氨基-O-NH₂、羧基、羰基、硫代反应基团例如马来酰亚胺基团、卤素基团、炔基基团等。

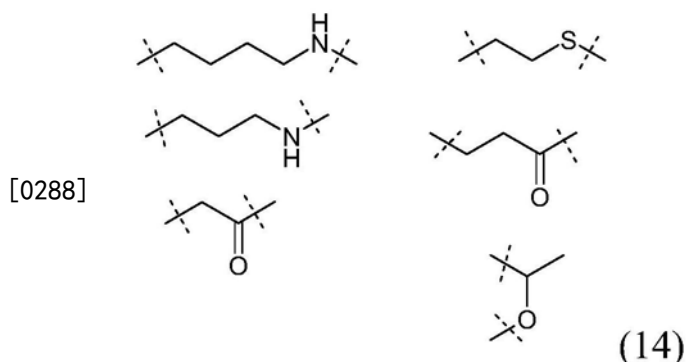
[0283] 如果存在,官能团X和Y优选形成连接基团,其选自=N-、-N=、-Z-、-C(=Z)-NH-、-NH-C(=Z)-、-NH-C(=Z)-Z'-、-Z'-C(=Z)-NH-、-Z'-C(=Z)-、-C(=Z)-Z'-、-C(=Z)-、-S-S-、-S-CH₂-C(=O)-O-、-O-C(=O)-CH₂-S-、-S-马来酰亚胺-、-马来酰亚胺-S-、-C=NH-O-、-O-NH=C-和1,2,3-三唑,Z和Z'各自独立地选自NH、O和S,优选地,其中L包含-NH-C(=O)-基团。

[0284] 因此,本发明还涉及具有下述结构的化合物:

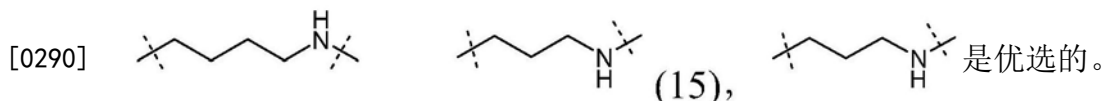


[0286] 因此,本发明还涉及上述化合物,其中L是含有至少一个官能团的连接体部分,所述至少一个官能团选自=N-、-N=、-Z-、-C(=Z)-NH-、-NH-C(=Z)-、-NH-C(=Z)-Z'-、-Z'-C(=Z)-NH-、-Z'-C(=Z)-、-C(=Z)-Z'-、-C(=Z)-、-S-S-、-S-CH₂-C(=O)-O-、-O-C(=O)-CH₂-S-、-S-马来酰亚胺-、-马来酰亚胺-S-、-C=NH-O-、-O-NH=C-和1,2,3-三唑,Z和Z'各自独立地选自NH、O和S,优选地其中L包含-NH-C(=O)-基团。

[0287] 最优选地,连接体L是氨基酸的侧链,所述氨基酸例如赖氨酸、高赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、苏氨酸。因此,连接体L优选选自下述结构:



[0289] 最优选地, L选自下述结构:



[0291] 就基团Ar而言, 对于Ar的化学性质没有特别限制, 前提是Ar包含芳香基团。

[0292] 如本发明上下文中所用, 术语芳香基团指任选取代的芳基基团和/或杂芳基基团, 其中, 术语“芳基”指但不限于任选适当取代的5-和6-元单环芳香基团和任选适当取代的多环基团例如双环或三环芳基基团。因此, 术语“芳基”包括例如任选取代的苯基或任选适当取代的萘基。芳基基团还可以与脂环或杂环烷基环稠合或桥接, 所述杂环烷基环不是芳香性的, 从而形成多环, 例如苯并间二氧杂环戊烯基或四氢化萘 (tetraline)。术语杂芳基包括任选适当取代的5-和6-元单环芳香基团, 以及取代的或未取代的多环芳基基团, 例如三环或双环芳基基团, 其含有一个或多个杂原子, 优选1-4例如1、2、3或4个杂原子, 其中在芳基残基包含多于1个杂原子的情况下, 杂原子可以是相同或不同的。所述包括1-4个杂原子的杂芳基基团是例如苯并间二氧杂环戊烯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、唑基、异唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并唑基、苯并二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、亚甲二氧基苯基、萘啶基 (naphthridinyl)、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、嘌呤基、苯并呋喃基、deazapurinyl或吲哚基。

[0293] 本发明上下文中所用的术语“取代的芳基”和术语“取代的杂芳基”描述具有取代基的基团, 该取代基替换芳基或杂芳基基团的1个或多个原子例如C或N上的氢。一般来讲, 对于取代基没有限制。所述取代基可以例如选自烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯/盐、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸酯/盐、phosphonato、phosphinato、氨基、酰氨基包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脲基、脒基、硝基、亚氨基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、硫代羧酸酯/盐 (thiocarboxylate)、硫酸酯/盐、烷基亚硫酸基、磺酸酯/盐、氨磺酰基、磺酰氨基、三氟甲基、腈基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、吗啉代、哌嗪基、环戊烷基、环己烷基和哌啶基。

[0294] 优选地, Ar包含苯基基团。

[0295] 除了芳基基团和/或杂芳基基团, Ar还任选地包含其它间隔臂基团。优选地, 芳基基团和/或杂芳基基团通过间隔臂部分连接至另一化合物D (“间隔臂1”或“间隔臂部分1”) 和/或通过间隔臂部分 (“间隔臂2”或“间隔臂部分2”) 连接至连接体L。

[0296] 对于间隔臂部分1, 所述基团优选包含至少一个官能团W, 其将芳基基团和/或杂芳

基基团连接至另外的化合物D。

[0297] 官能团W可以例如是衍生自下述基团的基团：C-C-双键、硫代基团、羟基、酰肼、叠氮化合物；氨基-NH₂、包含结构单元-NH-的氨基衍生物、羟基氨基-O-NH₂、羧基、羰基、硫代反应基团例如马来酰亚胺基团、卤素基团、炔基基团等。优选W是-NH-基团。

[0298] 任选地，间隔臂部分1另外包含至少一个具有式-(C(R⁷R⁸))_q-的结构单元，其中R⁷和R⁸各自独立地是氢或残基，所述残基选自任选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基和烷基芳基。更优选地，R⁷和R⁸各自独立地是氢或烷基基团，最优选R⁷和R⁸都是H。

[0299] 对于整数q而言，n优选是1-20，优选1-15，更优选1-10，更优选1-5，例如1、2、3、4或5，更优选1。

[0300] 如果整数q大于1，基团-C(R⁷R⁸)-可以是相同或相互不同的。此外，这些基团可以互相直接连接或者至少两个所述结构单元可被杂原子例如O或S分开。

[0301] 根据本发明的优选实施方案，直接互相连接的基团-C(R⁷R⁸)-具有相同的构造。因此，最优选地，Ar包含基团-(CH₂)_q-，q是1-10，优选1-5，特别是1。

[0302] 因此，根据本发明特别优选的实施方案，间隔臂Ar包含基团-CH₂-。因此，在特别优选的实施方案中，W包含基团-CH₂-NH-，特别是W是基团-CH₂-NH-。尤其地，间隔臂1包含基团-CH₂-NH-。根据其他优选的实施方案，间隔臂1包含基团-NH-C(=O)-CH₂-CH₂-NH-。在本文具体实施例中，公开间隔臂1和化合物Ar的其他优选实施方案。

[0303] 根据备选实施方案，间隔臂1包含至少一个结构单元-[(CR⁷R⁸)_q-O-(CR⁷R⁸)_r]_s-，优选-[(CH₂)_q-O-(CH₂)_r]_s-，其中q等于或不同于r，并且其中q和r各自独立地是0-10、0-10，前提是当r和q之一是0时，另一个不是0，优选其中r+q=2，并且其中s是1-10，优选1-5，更优选1-2。

[0304] 除了官能团W和任选的结构单元-(C(R⁷R⁸))_q-，间隔臂1还可以包含另外的双功能连接化合物，其将官能团W连接至化合物D的官能团。对于所述双功能连接化合物，可使用本领域技术人员已知的适合于将官能团W偶联至另一个化合物的官能团的任何连接化合物。

[0305] 因此，本发明还涉及上文所述的化合物，其中Ar还包含将任选取代的芳基或杂芳基基团连接至另外的化合物D的间隔臂部分1，所述间隔臂部分任选地包含双功能连接体。

[0306] 根据优选实施方案，间隔臂1优选具有结构-NH-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-或-CH₂-CH₂-CH₂-NH-，其中所述间隔臂1直接连接至化合物D或者通过适当双功能连接化合物连接至化合物D。

[0307] 双功能连接化合物中的两官能团可优选形成连接基，其选自=N-、-N=、-Z-、-C(=Z)-NH-、-NH-C(=Z)-、-NH-C(=Z)-Z'-、-Z'-C(=Z)-NH-、-Z'-C(=Z)-、-C(=Z)-Z'-、-C(=Z)-S-S-、-S-CH₂-C(=O)-O-、-O-C(=O)-CH₂-S-、-S-马来酰亚胺-、-马来酰亚胺-S-、-C(=NH)-O-、-O-NH=C-和1,2,3-三唑，Z和Z'各自独立地选自NH、O和S，优选地，其中双功能连接体包含-NH-C(=O)-基团)。

[0308] 根据优选实施方案，双功能连接化合物衍生自选自以下的连接物质：氨基酸、二胺、二羧酸、氨基醇、hydroxocarboxylic acids、巯基羧酸、巯基胺、二硫醇、氨基炔烃、二炔、alkinocarboxylic acids、二叠氮化物、叠氮基胺、叠氮基羧酸。更优选地，双功能连接化合物是氨基酸。

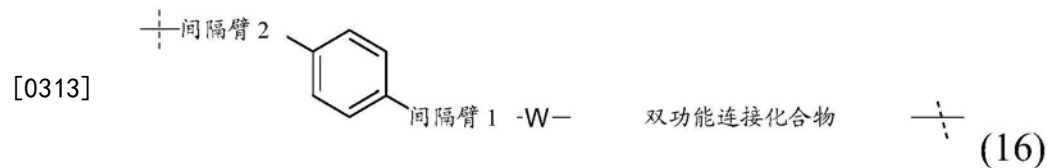
[0309] 优选的双功能连接体包含能偶联至基团W优选至基团-NH-的官能团，例如羰基或

羧基基团。最优选地,双功能基团包含待被偶联至官能团W的羧基基团和待被偶联至化合物D的氨基。

[0310] 下述双功能连接体是优选的: $-C(=O)-(CH_2)_u-NH-$, 整数u是1-8, 优选1-5, 最优选2。

[0311] 根据优选实施方案, 芳香基团是苯基基团。优选地, 所述苯基基团连接至连接体L和连接至另外的化合物D, 其中连接体L和化合物D连接到苯基环, 任选通过另外的适当间隔臂部分, 并互相位于邻、间或对位, 优选在对位。

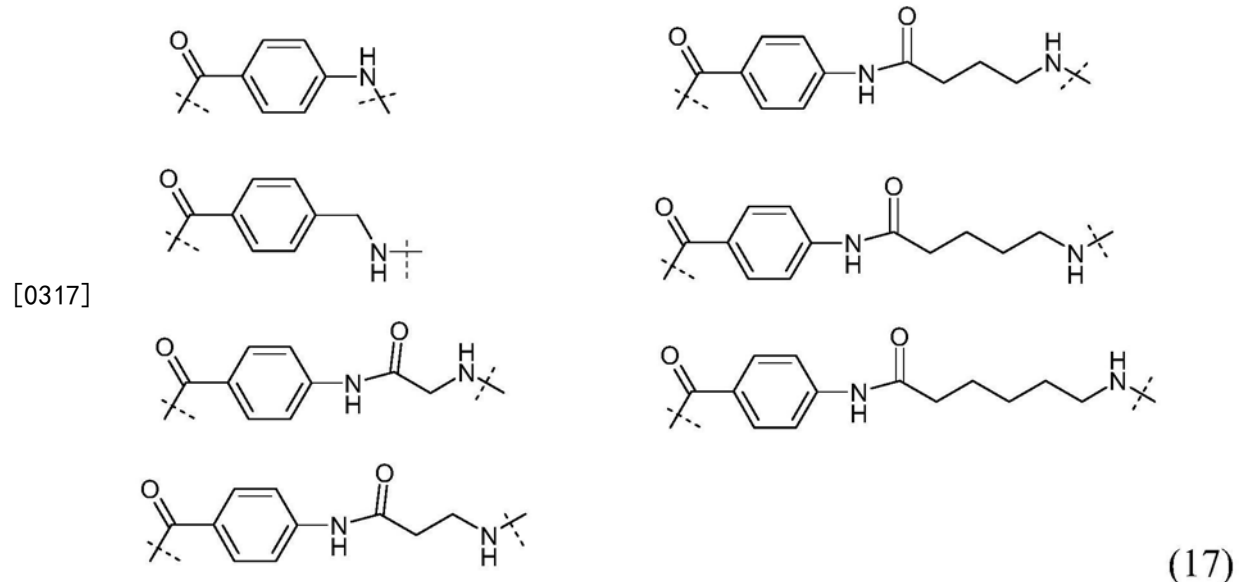
[0312] 因此, 根据优选实施方案, Ar是含有对位取代的苯基的基团; 因此, 下述结构是优选的, 其中间隔臂2、间隔臂1和双功能连接化合物各自独立地存在或不存在, 并且如果存在, 选自上述基团。



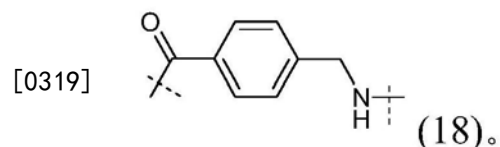
[0314] 对于间隔臂部分2, 所述间隔臂优选包含待被连接至官能团X的官能团Y。任选地, 独立于间隔臂1, 间隔臂2包含至少一个具有式 $-(C(R^7R^8))_q-$ 的结构单元。参考上文基团 $-(C(R^7R^8))_q-$ 的描述。

[0315] 对于官能团Y, 可使用能偶联到官能团X的所有可能的基团。参考上文基团Y的描述。最优选地, 间隔臂2由官能团Y构成。特别是, 官能团Y包含基团 $-C(=O)-$ 。根据一优选实施例, Y衍生自 $-C(=O)-OH$ 。基团Ar的其他优选实施例可选自文中具体的实施例。

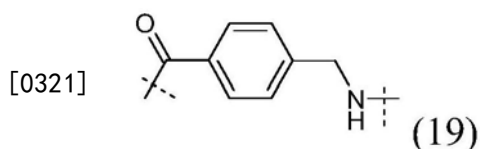
[0316] 在本发明特别优选的实施方案中, 对于Ar, 下述基团是优选的:



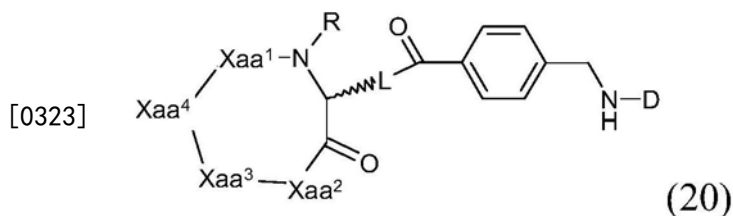
[0318] 下述基团是尤其优选的:



[0320] 因此, 本发明还涉及上述化合物, 其中Ar是具有下式的基团:



[0322] 因此,本发明还涉及具有下述结构的化合物:



[0324] 化合物D:

[0325] 文中,化合物D还作为“D”或“另外的化合物D”提及。

[0326] 在本发明的一方面,D包含,优选是,有机络合剂和放射性标记物的组合。在一些优选的实施方案中,放射性核素是Lu放射性核素、Y-放射性核素、In放射性核素、Ga放射性核素、Bi放射性核素、Cu放射性核素、Zr放射性核素、Tc放射性核素、Tb放射性核素、Ho放射性核素或Al^{18F²⁺}离子。

[0327] 组合优选选自Ga与DOTA、Ga与NODASA、Ga与NODAGA、Ga与NOTA、Ga与NOPO、Ga与TRAP,并特别选自Ga与DOTA、NOPO、TRAP、DOTAGA和NOPO。

[0328] 此外,组合优选选自Lu与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA。

[0329] 此外,组合优选选自Y与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA。

[0330] 此外,组合优选选自In与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA。

[0331] 此外,组合优选选自Bi与DOTA、DOTPI、DOTP、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA。

[0332] 此外,组合优选选自Cu与NOTA、TRAP、NOPO、DOTPI和NODAGA。

[0333] 此外,组合优选选自Zr与DFO。

[0334] 此外,组合优选选自Tc与DTPA、HYNIC和MAG₃。

[0335] 此外,组合优选选自Tb与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA。

[0336] 此外,组合优选选自Ho与DOTA、DOTPI、DOTAGA、DTPA和CHX-DTPA。

[0337] 此外,组合优选选自Al^{18F}与功能化的NODA例如NH₂-MPAA-NODA或NCS-MP-NODA或者NODAGA、DOTA或CHX-DTPA。

[0338] 优选地,络合剂共价键合至Ar。

[0339] 在本发明的另一方面,D包含,优选是放射性和可检测标记物、有机络合剂或活性物质。因此,D可选自放射性和可检测标记物、有机络合剂和活性物质。在一些优选的实施方案中,D包含,优选是放射性标记物。在一些优选的实施方案中,D包含,优选是有机络合剂。在一些优选的实施方案中,D包含,优选是活性物质。在本方面的一些实施方案中,-Ar-D特别是-L-Ar-D尤其式(I)化合物包含作为放射性标记物的Al^{18F²⁺}离子。

[0340] 在本发明的另外方面,D包含,优选是有机络合剂和金属离子或AlF²⁺离子的组合,其中所述金属离子和AlF²⁺离子不是放射性的,例如Ga、Lu、Y等或任何非放射性同位素。在本发明的另外方面,D包含,优选是有机络合剂和适合于分子成像目的的放射同位素⁶⁸Ga、¹¹¹In、^{99m}Tc、⁶⁴Cu等或者Al^{18F²⁺}的组合。对于其中Xaa1被标记或者包含放射性标记物的本发明的那些方面,尤其如此。

[0341] 在本发明的优选实施方案中,有机络合剂选自NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、TRAP、DTPA、CHX-DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、DOTP、DOTPI、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO、HEDTA、NOPO、MAG3、NCS-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA,并特别选自DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、CHX-DTPA、NODA和功能化的NODA、TRAP、DOTPI、DOTP、NOPO和TETA。

[0342] 在本发明的优选实施方案中,可检测标记物是放射性核素,其选自 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 和 ^{225}Ac ;特别选自 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu ;尤其选自 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac 。

[0343] “活性物质”是技术人员已知的。本发明上下文中所用的术语“活性物质”优选指选自以下的物质:细胞毒性剂、脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合。在一些优选实施方案中,活性物质是细胞毒性剂。在一些实施方案中,活性物质是放射性核素,特别是文中公开的放射性核素。在其他优选的实施方案中,所述活性物质选自糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合,或者是脂质。

[0344] “细胞毒性剂”是技术人员众所周知的,其在文中还称作“细胞毒部分”或“细胞毒化合物”。它们包括下文公开的细胞毒化合物,特别是下文公开的放射性核素。并且,不特别限制脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物和蛋白质,它们都是技术人员众所周知的。优选地,蛋白质是酶或抗体。

[0345] 在优选实施方案中,特别是对于腔内放射治疗目的,本发明化合物包含化合物D,其包含放射性标记物,优选是放射性同位素,其选自 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{77}As 、 ^{90}Y 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Cu 、 ^{169}Er 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{109}Pd 、 ^{165}Dy 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{159}Gd 、 ^{166}Ho 、 ^{172}Tm 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{111}Ag 、 ^{124}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac ;更优选选自 ^{90}Y 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac ;并最优选选自 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac 。

[0346] 因此,本发明还涉及上述式(I)化合物,其中D包含、优选是选自下述的放射性核素:

[0347] $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{77}As 、 ^{90}Y 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Cu 、 ^{169}Er 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{109}Pd 、 ^{165}Dy 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{159}Gd 、 ^{166}Ho 、 ^{172}Tm 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{111}Ag 、 ^{124}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac ;更优选选自 ^{90}Y 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 和 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac ;并最优选选自 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac 。

[0348] 术语可检测的标记物:

[0349] 文中所用的术语“可检测标记物”指直接或间接提供可检测信号的任何标记物。

[0350] 例如,标记物可以在不加入另外的试剂的情况下是可检测的,例如利用标记物自身的可检测电磁辐射或其他核辐射输出信号或者由于其磁性或顺磁性。标记物还可以一旦加入一种或多种其他试剂是可检测的。根据标记物,本领域技术人员将容易地选择所述其他试剂。

[0351] 可检测标记物优选是适合于成像和/或测定的基团,例如用于体内或体外识别、诊

断、评价、检测和/或定量,特别是用于通过放射性闪烁显像、磁共振成像(MRI)、化学发光、近红外发光、 γ 成像、磁共振波谱法、荧光光谱法、SPECT、CT体层摄影术(CT扫描)、正电子成像术(PET)或用于体层摄影的方法的体内或体外检测。

[0352] 适当的可检测标记物包括例如放射性示踪标记例如放射性同位素、放射性核素、同位素、酶、酶底物或辅酶因子、酶抑制剂、磁性或顺磁性基团或颗粒、荧光基团、生物素(与抗生蛋白链菌素复合结合)、与有机络合剂结合的放射性示踪标记、光亲和性基团或者用于生物发光成像的酶和底物例如萤火虫荧光素酶和作为底物的L-荧光素或其组合。

[0353] “荧光标记物”或“荧光基团”包括但不限于NBD(7-硝基-1,2,3-苯并二唑)、德克萨斯红(Texas red)、藻红蛋白(PE)、Cy5、Cy 5.5、细胞色素c和异硫氰酸荧光素(FITC)。

[0354] “磁性或顺磁性基团或颗粒”包括但不限于MR造影剂例如顺磁性、强磁性或反磁性金属离子的螯合物或者磁性颗粒物。顺磁性标记物的一个具体示例是钆(Gd)及其螯合物。

[0355] 根据本发明的优选实施方案,在式(I)化合物包含可检测标记物的情况下,所述可检测标记物优选是放射性示踪标记或有机络合剂或者放射性示踪标记与其有机络合剂的组合。

[0356] 对于化合物D,特别是可检测标记物,包含、优选是放射性示踪标记,所述放射性示踪标记优选是放射性核素,其选自 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{72}As 、 ^{77}As 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{89}Y 、 ^{90}Y 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 和 ^{225}Ac ;并更优选选自 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{89}Zr 、 ^{89}Y 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu ;并最优选选自 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 和 ^{177}Lu 。

[0357] 文中“放射性核素”和“放射性同位素”可互换使用。文中所用的“放射性核素”可以例如是放射性示踪标记或细胞毒部分。

[0358] 在式(I)化合物包含放射性核素的情况下,所述放射性核素优选通过有机络合剂络合,所述络合剂连接至上文所述的基团Ar。

[0359] 有机络合剂

[0360] 术语“有机络合剂”指优选能络合至少一个放射性核素的螯合剂。

[0361] 对于适合于本发明的络合剂,参考WO 2009/109332第9-14页,其中公开的各金属螯合剂,以及参考WO 97/31657。

[0362] 根据本发明的优选实施方案,有机络合剂是螯合剂如CBTE2、CDTA、CHX-DTPA、CPTA、DFO、DO2A、DOTA、DOTPI、DOTP、DPDP、EDTA、EGTA、HBED、HEDTA、HP-DOA3、HYNIC、MAG3、NCS-MP-NODA、NH2-MPAA-NODA、NODASA、NODAGA、NODA、NOPO、NOTA、TE2A、TETA、TMT、TRAP、TRITA或TTHA。对于放射性药物和放射性诊断剂,所述螯合剂是本领域技术人员众所周知的。

[0363] CBTE2a代表二(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷,

[0364] CDTA代表环己基1,2-二胺四乙酸,

[0365] CHX-DTPA代表环己基-二亚乙基三胺五乙酸

[0366] CPTA代表[4-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)-甲基苯甲酸]盐酸盐,

- [0367] DF0代表N'-[5-[乙酰基(羟基)氨基]戊基]-N-[5-[[4-[5-氨基戊基(羟基)氨基]-4-氧代丁酰基]氨基]戊基]-N-羟基丁烷二酰胺,
- [0368] D02A代表4,11-二(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷。
- [0369] DOTA代表1,4,7,10-四环十二烷-N,N',N'',N''',四乙酸,
- [0370] DOTPI代表1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四[亚甲基(2-羧乙基)次膦酸]
- [0371] DOTP代表1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四[亚甲基(2-羧乙基)膦酸]
- [0372] DPDP代表(N,N'-二吡啶氧基乙二胺-N,N'-二乙酸盐-5,5'-二(磷酸盐)(N,N'-dipyridoxylethylenediamine-N,N'-diacetate-5,5'-bis(phosphate))),
- [0373] DTPA代表二亚乙基三胺五乙酸
- [0374] EDTA代表乙二胺-N,N'-四乙酸,
- [0375] EGTA代表乙二醇-0,0-二(2-氨基乙基),N,N,N',N'四乙酸,
- [0376] HBED代表N,N-二(羟基苄基)-乙二胺-N,N'-二乙酸,
- [0377] HEDTA代表羟基乙二胺四乙酸,
- [0378] HP-DOA3代表1-(对硝基苄基)-1,4,7,10-四氮杂环癸烷-4,7,10-三乙酸盐,
- [0379] HYNIC代表6-胍基-N-甲基吡啶-3-甲酰胺,
- [0380] MAG3代表硫乙甘肽(mercaptoacetyltriglycine)
- [0381] NCS-MP-NODA代表2,2'-(7-(4-异硫氰基苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸
- [0382] NH2-MPAA-NODA代表2,2'-(7-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸
- [0383] NODASA代表1,4,7-三氮杂环壬烷-1-琥珀酸-4,7-二乙酸,
- [0384] NODAGA代表1-(1-羧基-3-羧基丙基)-4,7-(羧基)-1,4,7-三氮杂环壬烷,
- [0385] NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸
- [0386] NOPO代表1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二[亚甲基(羟基甲基)次膦酸]-7-[亚甲基(2-羧乙基)次膦酸],
- [0387] NOTA代表1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸,
- [0388] TE2A代表4,11-二(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]十六烷,
- [0389] TETA代表1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸,
- [0390] TMT代表三吡啶-二(亚甲胺四乙酸),(terpyridine-bis(methylenaminetetraacetic acid))
- [0391] TRAP代表1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三(亚甲基次膦酸)
- [0392] TRITA代表1,4,7,10-四氮杂环十三烷-N,N',N'',N'''-四乙酸,
- [0393] TTHA代表三亚乙基四胺六乙酸。
- [0394] 根据本发明的另一实施方案,有机络合剂是大环螯合剂例如卟啉样分子、Zhang等人,1998所述的五氮杂大环、酞菁、冠醚例如氮冠醚诸如sepulchrates或crypates。
- [0395] 根据备选实施方案,有机络合剂是 $N_tS_{(4-t)}$ 螯合剂,诸如W0 97/31657的第8-9页上所述的螯合剂。
- [0396] 国际专利申请W0 89/07456中还描述适当的螯合剂的示例,例如未取代的或取代的2-亚氨基-四氢嘧吩类和2-亚氨基硫杂环己烷类,特别是2-亚氨基-4-巯甲基四氢嘧吩。

[0397] 根据本发明的优选实施方案,有机络合剂选自DOTA、DOTP、DOTPI、NOTA、NODA、功能化的NODA、NOPO、CHX-DTPA、DTPA、TRITA、TETA、TRAP、DTPA、HYNIC、MAG3和CBTE2a,更优选DOTA、DOTP、DOTPI、NOTA、功能化的NODA、CHX-DTPA、DTPA、MAG3和TETA。

[0398] 因此,本发明还涉及上文所述的化合物,其中有机络合剂选自DOTA、DOTP、DOTPI、NOTA、NODA、功能化的NODA、NODASA、NODAGA、NOPO、CHX-DTPA、DTPA、TRITA、TETA、TRAP、DTPA、HYNIC、MAG3和CBTE2a,更优选DOTA、DOTP、DOTPI、NOTA、功能化的NODA、CHX-DTPA、DTPA、MAG3和TETA。

[0399] 更优选地,有机络合剂是DOTA、DOTAGA、DOTP、CHX-DTPA、MAG3、NODA和功能化的NODA、TRAP、DOTPI和NOPO。

[0400] 其中螯合剂优选通过其羧基官能团之一偶联至基团Ar。

[0401] 因此,本发明还涉及上文所述的化合物,其中D包含有机络合剂,并且其中有机络合剂选自如NODASA、NODAGA、TETA、TRITA、DTPA、EDTA、CDTA、CPTA、EGTA、HBED、TTHA、DTPA、DOTA、NOTA、HP-DOA3、CBTE2a、TE2A、TMT、DPDP、HYNIC、DFO和HEDTA,特别是其中有机络合剂选自DOTA、NOTA、TRITA、TETA、DTPA、HYNIC和CBTE2a,更优选DOTA、NOTA、DTPA和TETA,更优选DOTA、NOTA和DTPA,最优选DOTA。

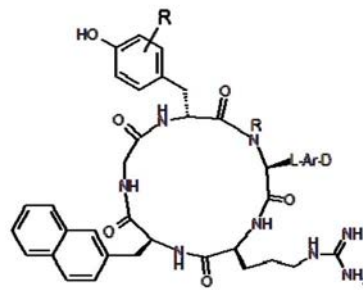
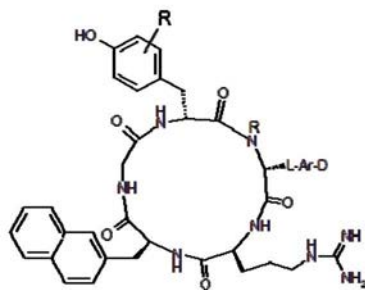
[0402] 在特别优选的实施方案中,D包含有机络合剂和放射性核素的组合,尤其由有机络合剂和放射性核素的组合构成。适当的所述组合是技术人员众所周知的。在特别优选的实施方案中,D包含并特别是放射性核素和络合剂的组合,络合剂共价键合至Ar,并且放射性核素被络合剂络合。

[0403] 在下表I至IV中,举例提到本发明的优选结构,其中使用下述简称:

结构 1:

结构 2:

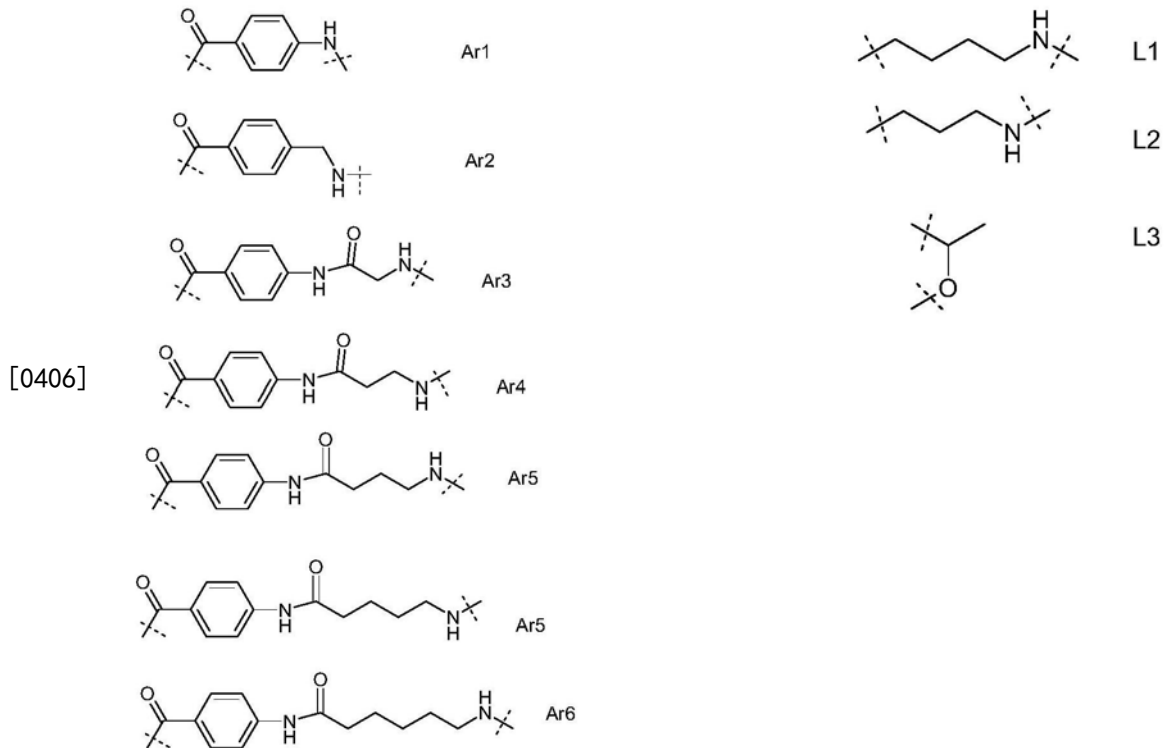
[0404]



(21)

[0405] Ar-基团 1-6

连接体基团 L:



[0406]

[0407] 本发明特别优选的化合物选自：

[0408] 表1：

[0409]

编号	简称
3-碘-y-化合物	
1	(3-碘-y)-orn'(DOTA)RNalG
2	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA)RNalG
3	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA)RNalG
4	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA)RNalG
5	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA)RNalG
6	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA)RNalG
7	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA)RNalG
8	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA)RNalG
9	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA)RNalG
用镓作为(射电)金属的化合物	
10	(3-碘-y)-orn'(DOTA, Ga)RNalG
11	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA, Ga)RNalG
12	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Ga)RNalG
13	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Ga)RNalG
14	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Ga)RNalG

	15	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Ga)RNalG
	16	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG
	17	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Ga)RNalG
	18	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Ga)RNalG
		含镧(射电)金属的化合物
	19	(3-碘-y)-orn'(DOTA, Lu)RNalG
[0410]	20	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA, Lu)RNalG
	21	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Lu)RNalG
	22	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Lu)RNalG
	23	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Lu)RNalG
	24	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Lu)RNalG
	25	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, Lu)RNalG
	26	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Lu)RNalG
	27	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Lu)RNalG

[0411] 表1(续)

	用钇作为(射电)金属的化合物
28	(3-碘-y)-orn'(DOTA, Y)RNalG
29	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA, Y)RNalG
30	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Y)RNalG
31	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Y)RNalG
32	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Y)RNalG
33	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Y)RNalG
34	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, Y)RNalG
35	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Y)RNalG
36	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Y)RNalG
	用铟作为(射电)金属的化合物
37	(3-碘-y)-orn'(DOTA, In)RNalG
38	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA, In)RNalG
39	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA, In)RNalG
40	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, In)RNalG
41	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, In)RNalG
[0412]	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, In)RNalG
43	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, In)RNalG
44	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, In)RNalG
45	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, In)RNalG
	用铋作为(射电)金属的化合物
46	(3-碘-y)-orn'(DOTA, Bi)RNalG
47	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA, Bi)RNalG
48	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Bi)RNalG
49	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Bi)RNalG
50	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Bi)RNalG
51	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Bi)RNalG
52	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, Bi)RNalG
53	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Bi)RNalG
54	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Bi)RNalG
	用 AIF 作为用于络合的“离子”的化合物
55	(3-碘-y)-orn'(DOTA, AIF)RNalG
56	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA, AIF)RNalG

	57	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA, AIF)RNalG
	58	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, AIF)RNalG
	59	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, AIF)RNalG
[0413]	60	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, AIF)RNalG
	61	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA, AIF)RNalG
	62	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, AIF)RNalG
	63	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, AIF)RNalG

[0414] 表1(续)

用铜作为(射电)金属的化合物		
	64	(3-碘-y)-orn'(DOTA,Ac)RNalG
	65	(3-碘-y)-orn'(ABS, DOTA,Ac)RNalG
	66	(3-碘-y)-orn'(ABS, G, DOTA,Ac)RNalG
[0415]	67	(3-碘-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA,Ac)RNalG
	68	(3-碘-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA,Ac)RNalG
	69	(3-碘-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA,Ac)RNalG
	70	(3-碘-y)-orn'(AMBS, DOTA,Ac)RNalG
	71	(3-碘-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA,Ac)RNalG
	72	(3-碘-y)-orn'(G, Trigas, DOTA,Ac)RNalG

3-甲基-y-化合物		
	73	(3-甲基-y)-orn'(DOTA)RNalG
	74	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA)RNalG
	75	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA)RNalG
	76	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA)RNalG
	77	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA)RNalG
	78	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA)RNalG
[0416]	79	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA)RNalG
	80	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA)RNalG
	81	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA)RNalG
用镓作为(射电)金属的化合物		
	82	(3-甲基-y)-orn'(DOTA, Ga)RNalG
	83	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA, Ga)RNalG
	84	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Ga)RNalG
	85	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Ga)RNalG

[0417]

86	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Ga)RNalG
87	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Ga)RNalG
88	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG
89	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Ga)RNalG
90	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Ga)RNalG
	用镓作为(射电)金属的化合物
91	(3-甲基-y)-orn'(DOTA, Lu)RNalG
92	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA, Lu)RNalG
93	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Lu)RNalG
94	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Lu)RNalG
95	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Lu)RNalG
96	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Lu)RNalG
97	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA, Lu)RNalG
98	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Lu)RNalG
99	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Lu)RNalG
	用钇作为(射电)金属的化合物
100	(3-甲基-y)-orn'(DOTA, Y)RNalG
101	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA, Y)RNalG
102	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Y)RNalG
103	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Y)RNalG
104	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Y)RNalG
105	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Y)RNalG
106	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA, Y)RNalG
107	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Y)RNalG
108	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Y)RNalG
	用铟作为(射电)金属的化合物
109	(3-甲基-y)-orn'(DOTA, In)RNalG
110	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA, In)RNalG
111	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA, In)RNalG
112	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, In)RNalG
113	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, In)RNalG
114	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, In)RNalG
115	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA, In)RNalG
116	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, In)RNalG
117	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, In)RNalG

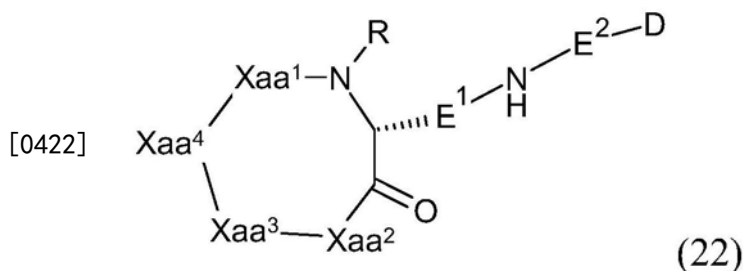
用铋作为(射电)金属的化合物	
118	(3-甲基-y)-orn'(DOTA, Bi)RNalG
119	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA, Bi)RNalG
120	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA, Bi)RNalG
121	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, Bi)RNalG
122	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, Bi)RNalG
123	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, Bi)RNalG
124	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA, Bi)RNalG
125	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, Bi)RNalG
126	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, Bi)RNalG
用 AlF 作为用于络合的“离子”的化合物	
127	(3-甲基-y)-orn'(DOTA, AlF)RNalG
128	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA, AlF)RNalG
129	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA, AlF)RNalG
130	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA, AlF)RNalG
131	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA, AlF)RNalG
132	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA, AlF)RNalG
133	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA, AlF)RNalG
134	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA, AlF)RNalG
135	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA, AlF)RNalG
用铜作为(射电)金属的化合物	
136	(3-甲基-y)-orn'(DOTA,Ac)RNalG
137	(3-甲基-y)-orn'(ABS, DOTA,Ac)RNalG
138	(3-甲基-y)-orn'(ABS, G, DOTA,Ac)RNalG
139	(3-甲基-y)-orn'(ABS, betaAla, DOTA,Ac)RNalG
140	(3-甲基-y)-orn'(ABS, Ahx, DOTA,Ac)RNalG
141	(3-甲基-y)-orn'(ABS, AVS, DOTA,Ac)RNalG
142	(3-甲基-y)-orn'(AMBS, DOTA,Ac)RNalG
143	(3-甲基-y)-orn'(AVS, AVS, DOTA,Ac)RNalG
144	(3-甲基-y)-orn'(G, Trigas, DOTA,Ac)RNalG

[0419] 药学上可接受的盐

[0420] 如上所述,可将本发明化合物配制为药学上可接受的盐。典型的药学上可接受的盐包括通过使本发明化合物与药学上可接受的矿物酸或有机酸或者有机或无机碱反应而制备的那些盐。所述盐已知为酸加成盐和碱加成盐。通常用于形成酸加成盐的酸是无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等,以及有机酸例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸、三氟乙酸等。所述药学上可接受的盐的示例是

硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、盐酸盐、二氯化物、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、酞酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的药学上可接受的酸加成盐是与矿物酸例如盐酸和氢溴酸形成的那些盐,以及与有机酸例如马来酸和甲磺酸形成的那些盐。胺基团的盐还可包含季铵盐,其中氨基氮载有适当的有机基团例如烷基、烯基、炔基或芳烷基基团。碱加成盐包括衍生自无机碱的那些,例如铵或碱或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。因此,用于制备本发明的盐的此类碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钙、碳酸钙等。钾和钠盐形式是特别优选的。应该认识的是,形成本发明任何盐的一部分的具体平衡离子通常不是关键性的,只要盐作为整体是药理学上接受的,并且只要平衡离子不赋予作为整体的盐不需要的性质。术语可接受的盐还包含本发明化合物的药学上可接受的溶剂合物,其中化合物与溶剂例如水、甲醇、乙醇或乙腈结合,形成药学上可接受的溶剂合物例如相应的水合物、甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物。

[0421] 在甚至另一方面,本发明涉及具有式(22)的结构化合物或其药学上可接受的盐



[0423] 其中Xaa¹至Xaa⁴各自独立地是任选N-烷基化的天然或非天然氨基酸,

[0424] R是H或甲基,

[0425] E¹是-(CH₂)_e-, e选自1、2和3,特别是3,

[0426] E²是由0-20个单位的双功能连接体构成的间隔部分,

[0427] 且D包含,优选是

[0428] i) 有机络合剂和放射性或可检测标记物的组合;

[0429] 或

[0430] ii) 放射性或可检测标记物、有机络合剂或活性物质,所述活性物质特别选自细胞毒性剂、脂质、糖、糖缀合物、糖衍生物、蛋白质及其组合,前提是-E¹-NH-E²-D不包含¹⁸F-苯甲酰基残基。

[0431] 可将所述0-20个双功能连接体以任何可能的顺序排列,只要他们一起形成能将-NH-连接至D的间隔部分。

[0432] 根据所述方面,Xaa¹至Xaa⁴、R、D中的每个,并还优选双功能连接体,以及其各自优选的实施方案同上下文所定义的。并且,根据所述方面,D优选选自DOTA、DOTAGA、CHX-DTPA、NOGAGA、NODA和官能化的NODA、DOTP或DOTPI,和所述螯合剂与放射性核素或AlF²⁺-离子的组

合。

[0433] 优选地, E²选自 - (C=O) - CH₂-NH-、- (C=O) - (CH₂)₂-NH-、- (C=O) - (CH₂)₃-NH-、- (C=O) - (CH₂)₄-NH-、-C(=O) - (CH₂)₄-NH-、-C(=O) - CH₂-O- (CH₂)₂-O- (CH₂)₂-NH- 和 - (C=O) - CH₂-NH-C(=O) - CH₂-O- (CH₂)₂-O- (CH₂)₂-NH-, 特别选自 - (C=O) - (CH₂)₄-NH-C(=O) - (CH₂)₄-NH- 和 - (C=O) - CH₂-NH-C(=O) - CH₂-O- (CH₂)₂-O- (CH₂)₂-NH-。

[0434] 更优选地, E¹是 - (CH₂)₃-, 且 E²选自 - (C=O) - (CH₂)₄-NH-C(=O) - (CH₂)₄-NH- 和 - (C=O) - CH₂-NH-C(=O) - CH₂-O- (CH₂)₂-O- (CH₂)₂-NH-。优选的基团 -E¹-NH-E²- 还公开于文中的具体实施例中。

[0435] 在具体实施方案中, -E¹-NH-E²- 不同于 WO 07096662 A2 中公开的各个连接部分。

[0436] 在另一方面, 本发明涉及含有本发明化合物和至少一种药学上可接受赋形剂的药物组合物。

[0437] “药学上可接受的赋形剂”是本领域众所周知的除活性成分之外的物质, 其可以是药物组合物的一部分。赋形剂的示例包括但不限于一种或多种载体、包衣、崩解剂、粘合剂、填充剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、矫味剂、着色剂、吸着剂、甜味剂, 及其任何组合。

[0438] 药物组合物还可包含技术人员已知的一种或多种其他活性成分, 以提供例如文中所述疾病或病症的组合法。

[0439] 本发明化合物的示例性剂量可以是每kg体重每天大约0.0001mg至大约1000mg, 例如大约0.0002mg至大约500mg, 诸如大约0.0005mg至大约100mg, 如大约0.001mg至大约10mg。如文中所用, “大约”指围绕指定值加/减其10%的范围。因此, 大约10mg/kg体重/天指9-11mg/kg体重/天。

[0440] 应该理解: 基于其知识, 本领域技术人员可容易地确定适当的剂量和给药方案, 其中优选的剂量和给药方案将取决于待治疗的病症。

[0441] 可将本发明药物组合物利用常规方法给药, 例如通过口服/经口、肠胃外(优选静脉内的例如通过注射)、腹膜内、真皮内、透皮、吸入、局部或经皮肤给药途径(通过乳膏剂、凝胶剂或溶液剂)、鼻、颊、直肠或阴道给药途径或者通过植入贮库剂或输注。适当的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、含水混悬剂、含水溶液剂、气雾剂、栓剂、乳膏剂、凝胶剂、软膏剂和皮肤或颊贴剂。根据优选实施方案, 将药物组合物经静脉内给药。优选的实施方案涉及注射。其他优选实施方案涉及输注和局部应用。其他优选实施方案涉及局部应用和皮下贮库剂。

[0442] 被认为高亲和力结合CXCR4受体的本发明化合物可适合于阻断、中断或另外干扰CXCR4受体与其天然配体的相互作用。类似地, 本发明化合物适合于靶向细胞毒部分例如治疗型放射性同位素等至CXCR4受体。

[0443] 因此, 可将本发明化合物和组合物用于治疗CXCR4受体-相关病患、病症和疾病的方法中。

[0444] 因此, 在另一方面, 本发明涉及用作药物的上文定义的化合物。

[0445] 另一方面, 本发明涉及上文定义的化合物或者上文定义的组合物, 其用于预防或治疗CXCR4受体-相关疾病或病症或者用于治疗可从CXCR4靶向治疗(例如干细胞动员和收集)获益或将治愈的疾病或病症的方法中。

[0446] 此外,本发明涉及上文定义化合物或上文定义组合物用于制备药物的用途,所述药物用于预防CXCR4受体-相关疾病或病症,以及上文定义的化合物或组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗CXCR4受体-相关疾病或病症或者治疗能从CXCR4靶向治疗获益(例如干细胞动员和收集)或将治愈的疾病或病症。

[0447] 此外,本发明涉及预防CXCR4受体-相关疾病或病症的方法,所述方法包含将上文定义的化合物或上文定义的组合物给药至需要其的个体的步骤,以及涉及治疗CXCR4受体-相关疾病或病症的方法,所述方法包含将上文定义的化合物或上文定义的组合物给药至需要其的个体的步骤。

[0448] 文中所用的“CXCR4”或“CXCR4受体”指具体受体,即CXC趋化因子受体4,其是本领域技术人员众所周知的,并且还将其称作“融合素”。它例如在许多干细胞上表达,但是还在一些癌症中、各种免疫细胞上和重塑条件下的组织中表达。

[0449] 文中所用的术语“CXCR4”或“CXCR4受体”还包括其变体。变体特别包括替代(alternative)转录剪接变体编码的亚型,以及所述受体的突变或截短形式。优选地,变体CXCR4的基因或蛋白质序列与CXCR4天然序列具有至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%,特别是至少80%或90%,更特别是至少95%或97%,尤其是至少99%的序列同一性。如文中所用,如果当与所述指定序列的最匹配序列比对时,匹配的核苷酸或氨基酸的数目分别除以较短序列的核苷酸或氨基酸类的数目乘以100是X,则基因或蛋白质被称具有“X%序列同一性”。比对序列的方法和工具是技术人员众所周知的。

[0450] 导致CXCR4受体的截断形式的CXCR4编码序列的突变可例如影响炎症反应程度或者癌症的转移能力。此外,已显示CXCR4基因的突变与例如WHIM(疣、低丙球蛋白血症、感染和先天性骨髓粒细胞缺乏症)综合征相关。

[0451] 文中所用的“CXCR4受体相关疾病或病症”包括任何病理学病患、疾病或病症,其直接或间接与CXCR4受体本身或其功能相关,例如与CXCR4受体和其天然配体CXCL12(SDF-1)的相互作用相关。CXCR4受体-相关疾病或病症特别包括任何与CXCR4受体、CXCR4受体状态或CXCR4受体信号直接、间接、立即和/或非立即相关的疾病或病症。许多CXCR4受体-相关疾病或病症是本领域已知的(参见例如Taniuchi等人,2005;Kim等人,2005;Phillips等人,2003)。

[0452] 对于CXCR4受体-相关疾病或病症的预防或治疗而言,所述CXCR4受体-相关疾病或病症例如还包括与表达CXCR4受体的细胞例如癌症细胞相关的任何疾病或病症。其还可以是由细胞通路例如与CXCR4受体相关的信号通路引起或促进的疾病或病症。其还可以是通过改变的表达例如CXCR4受体过表达和/或通过CXCR4受体修饰引起或促进的疾病或病症。

[0453] 特别是对于本发明涉及CXCR4受体成像或监测的方面,CXCR4受体-相关疾病或病症可以是与CXCR4受体状态的任何改变(例如改变的表达诸如CXCR4受体过表达或降低的表达)相关的任何疾病或病症。类似地,还考虑任何CXCR4受体-相关的疾病或病症,其疗法或治疗是直接或间接与CXCR4受体状态改变(例如改变的表达诸如CXCR4受体过表达或降低的表达)相关的。

[0454] 作为本方面的一非限制性示例,参照乳癌中Her2/neu表达,其中Her2/neu稳定CXCR4受体状态,并且其中对Her2/neu的抗体疗法导致CXCR4受体状态的去稳定,并最终产生降低的CXCR4表达。

[0455] 根据本文提到的,CXCR4受体-相关的疾病或病症可以是肿瘤病症、免疫疾病、自身免疫疾病、血管疾病、心脏疾病、炎性病症、创伤和/或神经系统疾病。

[0456] 文中所用的“肿瘤病症”指以导致肿瘤的组织重量增加为特征的病症。所述肿瘤产生自瘤形成,即细胞增殖。优选地,根据本发明,所述肿瘤病症涉及组织异常质量,例如肿瘤,特别是恶性肿瘤。因此,在优选的实施方案中,肿瘤病症是癌症和相应的转移过程。

[0457] “免疫疾病”是涉及免疫系统功能障碍例如活动过度或活动不够的免疫系统的疾病,该疾病可以是天生的或者获得的,并可影响免疫系统的各种组件。

[0458] “自身免疫疾病”是特定的免疫疾病,其是本领域内已知为身体对抗正常存在于机体中的物质和组织的过度活跃的免疫反应引起的疾病。它们包括但不限于多发性硬化(MS)、红斑狼疮、Sjögren综合征、溃疡性结肠炎和类风湿性关节炎。

[0459] “心脏-血管疾病”是技术人员已知为主要影响血管的疾病。它们包括例如动脉粥样硬化、高渗性疾病和血栓症,但是还包括缺血性心脏病、心肌梗死。血管疾病可涉及需要氧气供应的不充足的氧气比率。

[0460] 文中所用的“炎性病症”包含炎症相关的疾病或病症,其包括但不限于动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、脉管炎和哮喘。优选地,炎性病症是血管炎性病症例如动脉粥样硬化或者与动脉粥样硬化相关的疾病例如冠心病(CHD)。

[0461] “神经系统疾病”包括可影响中枢神经系统、外周神经系统或自主神经系统的疾病和病患。它们包括但不限于多发性硬化(MS)、阿尔茨海默氏病或中风。

[0462] 在本发明的优选实施方案中,CXCR4受体-相关的疾病或病症是选自HIV感染、癌症、类风湿性关节炎、多发性硬化、动脉粥样硬化和哮喘的任何一种疾病。在一具体实施方案中,CXCR4受体-相关的疾病或病症是动脉粥样硬化。

[0463] 在另一具体实施方案中,CXCR4受体-相关的疾病或病症是白血病,特别是慢性淋巴细胞B-细胞白血病(B-CLL)。在另一具体实施方案中,CXCR4受体-相关的疾病或病症是淋巴细胞增生性疾病和病患即淋巴瘤和骨髓瘤。

[0464] 在另一具体实施方案中,CXCR4受体-相关的疾病或病症是疼痛或者涉及疼痛。

[0465] 在本发明的另一实施方案中,CXCR4受体-相关的疾病或病症选自W02008/08854A第49-58页上提到的疾病和病患中的任何一种,尤其将W02008/08854A引入文中作为参考。

[0466] 根据特别优选的实施方案,CXCR4受体-相关的疾病或病症是癌症。文中所用的术语“癌症”特别包括癌、肉瘤、黑色素瘤、胚细胞瘤和淋巴瘤。术语“癌症”可指不包括转移灶的癌症、包括转移灶的癌症或者指癌症转移灶。因此,其可指具有或者不具有至少一个转移灶的原发肿瘤或者单独指癌症转移/转移灶。优选地,癌症和/或癌症转移灶表达CXCR4受体。因此,“癌症转移”或“癌症转移灶”本身是CXCR4受体-相关的疾病或病症的另一优选示例。

[0467] 在本发明的一实施方案中,癌症选自星形细胞瘤、B-细胞淋巴瘤、乳腺癌、乳癌、宫颈腺癌、结肠腺癌、结肠直肠腺癌、结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肝细胞瘤和胰腺癌、白血病、大细胞肺癌、肺腺癌、肺癌、肺间皮瘤、肺鳞状细胞癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、非小细胞和小细胞肺癌(NSCLC和SCLC)、卵巢癌、胰腺腺癌、胰腺癌、前列腺腺癌、前列腺癌、直肠腺癌、肾细胞腺癌和肾上腺癌。

[0468] 在另一实施方案中,癌症选自乳腺癌、Burkitt氏B-细胞淋巴瘤、宫颈腺癌、结肠和

直肠腺癌、食管癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌(恶性肝细胞瘤)、肝细胞瘤、卵巢癌、白血病、乳房-癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、鼻咽腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌(SCLC)、T-细胞淋巴瘤和甲状腺癌。

[0469] 在优选的实施方案中,癌症选自乳腺癌、结肠直肠腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、前列腺腺癌。

[0470] 通过将本发明化合物给药至需要其的个体,可用本发明化合物治疗文中所述的CXCR4受体-相关疾病和病症。可将化合物以上文所述的药物组合物的形式给药。可将其通过包括上文所述途径的任何已知给药途径。在优选的实施方案中,将化合物配制为上文所述的药学上可接受的盐。

[0471] 文中所用的“个体”可以是动物或人个体。在优选的实施方案中,个体是哺乳动物个体,更优选但不是排他地,个体是人个体。在一实施方案中,个体是患瘤例如癌症或疑似患瘤诸如癌症的人个体,其中癌症可以或可以不涉及转移。

[0472] 在另一实施方案中,个体是动物诸如狗、猫或甚至马,其患有瘤例如癌症或疑似患瘤诸如癌症,其中癌症可以或可以不涉及转移。

[0473] 在另一实施方案中,个体是人或动物,其患有上述CXCR4相关或CXCR4介导疾病或病症或者可用CXCR4靶向显像剂显像的或可用CXCR4靶向治疗物质治疗的疾病或病症中的一种。

[0474] 不欲受理论束缚,本发明人认为可通过下述引起癌转移:使表达CXCR4的癌细胞(其靶向吸引CXCR4-表达细胞例如干细胞的位点)循环诸如到肺、肝和骨髓,但是还到其他组织和器官。CXCR4过表达已显示于多种肿瘤。在低含氧量条件下,可特别增加癌细胞上CXCR4表达。因此,在具体实施方案中,本发明涉及本发明化合物,其用于降低、优选治疗癌转移灶。在另一实施方案中,本发明涉及降低肿瘤负荷和相应转移灶的方法,所述方法包含将本发明化合物给药至需要其的个体,特别是患有癌症或疑似患癌的个体。

[0475] 当用于预防或治疗CXCR4受体-相关疾病或病症例如癌症时,本发明化合物可以或可以不包括一种或多种细胞毒部分。在一实施方案中,化合物包括一种或多种细胞毒部分,用于CXCR4-阳性肿瘤例如表达CXCR4的癌症的靶向化疗。

[0476] “细胞毒部分”的示例是本领域众所周知的,并包括文中所述的放射性核素和化疗剂。化疗剂包括但不限于博来霉素、卡铂、顺铂、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、多西紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、甲氨蝶呤、米托蒽醌、紫杉醇、泼尼松、替尼泊苷、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨。优选的细胞毒部分可选自通常用于所关注肿瘤化疗的那些细胞毒化合物中的任何一个。

[0477] 此外,认为本发明化合物高亲和力结合CXCR4受体,其可特别适合用于与CXCR4受体标记相关的任何类型的成像应用和/或任何应用。

[0478] 因此,在另一方面,本发明涉及上文定义的化合物的用途,其中化合物包含可检测的标记,用于CXCR4受体成像,特别是用于医学成像,尤其用于诊断成像。

[0479] 成像可以是体内-成像、离体-成像和体外-成像中的任何一种。

[0480] 类似地,另一方面,本发明涉及使CXCR4受体成像、特别是医学成像、尤其是诊断成像的方法,该方法包含将上文定义的化合物或上文定义的组合物给药至样品或个体,其中化合物包含可检测的标记。

[0481] 所述方法可以是体内-方法、离体-方法和体外-方法中的任何一种。优选地,所述方法是通过手术治疗人或动物体的方法或者疗法。通常,在一些实施方案中,本发明方法包含在人或动物体上实施的诊断方法,该方法利用适合于含有可检测标记的发明化合物分布定位和可视化的通常所用的成像设备,所述标记优选但不排他地是放射性核素。“成像”是技术人员众所周知的。例如在Weissleder R等人,2008,Shah K等人,2005,Weissleder R等人,2003和Kuehl H等人,2007中描述非限制性的适当的成像技术和方法。

[0482] 如文中所用,成像优选涉及“生物学成像”和/或“分子成像”,特别是涉及“医学成像”,并尤其涉及“诊断成像”和“治疗监测”。

[0483] 文中所用的“生物学成像”指生物学或医学中所用的任何成像,特别是指用于检测生物材料例如生物样品或生物个体或其一部分的成像。

[0484] “分子成像”是本领域众所周知的(参见例如Shah K等人,2005),并包括使任何类型的分子和/或细胞过程成像,例如目的在于监测与病症或疾病相关的和相应的代谢过程、疾病例如癌症的进展或退行。

[0485] “医学成像”通常是本领域众所周知的,涉及用于医学目的的成像。其优选包括形成衍生自个体的样品或个体或个体的一部分的图像。可完成医学成像,以揭示、诊断或检测疾病或病症,优选CXCR4受体-相关疾病或病症例如上文所述疾病或病症中的任何一种。

[0486] 文中所用的“诊断成像”指用于诊断目的的成像,例如用于诊断疾病或病症,优选CXCR4受体-相关疾病或病症例如上文所述疾病或病症中的任何一种。

[0487] 诊断成像的方法可以或可以不是在人或动物体上实施的诊断方法。

[0488] 文中所用的“治疗监测”通常指用于监测或者用于控制疾病或病症治疗效果的任何成像方法,所述疾病或病症优选但不排他地是CXCR4受体-相关疾病或病症例如上文所述疾病或病症中的任何一种。因此,治疗监测特别适合早期反应评价和复发性疾病的早期检测。

[0489] “样品”可以是任何样品。样品的非限制性示例是细胞、组织切片、组织和器官。

[0490] 优选地,样品来自个体,特别是来自人个体。

[0491] 根据本发明,可对包含CXCR4受体的任何样品或个体或个体的一部分进行成像。

[0492] 根据本发明,成像可涉及技术人员已知的任何类型的成像技术,其中所述技术包括但不限于正电子成像术(PET)、单光子发射型计算机体层摄影术(SPECT)、磁共振成像(MRI)、体层摄影术例如计算机体层摄影术(CT)、经 γ 照相机成像、经光学成像系统成像、荧光成像、荧光体层摄影术、放射自显影术、经磷光体显像仪成像及其任何组合。

[0493] 优选地,通过正电子成像术(PET)、单光子发射型计算机体层摄影术(SPECT)和磁共振成像(MRI)中的任何一种进行成像。技术人员应该理解:所述技术的特别优选的实施方案取决于所用的各可检测的标记。通常,当标记是放射性核素时,可优选利用正电子成像术(PET)或单光子发射型计算机体层摄影术(SPECT)完成检测步骤。当使用磁性或顺磁性标记例如钆标记时,磁共振成像(MRI)是优选的。用于本发明化合物的可检测标记是上文所述的。在一实施方案中,可检测标记是荧光标记。在一实施方案中,可检测标记允许其与混合系统联用,例如二元PET/CT、SPECT/CT或PET/MRI。在所述情况下,优选将CT或MRI用于分析样品、个体或其一部分(其进行成像)的形态学。

[0494] 可完成成像,以测定可检测标记的分布或蓄积,优选通过常规所用的方法,例如放

射自显影术或磷光体显像仪。可以例如完成成像,以获得相对或定量分布或蓄积数据。

[0495] 在示例性实施方案中,体外-或离体-成像(方法)涉及下述步骤:含有可检测标记的本发明化合物与样品例如细胞、组织切片、组织或器官接触。优选将化合物溶解于适当的缓冲液中,并将该样品用所述缓冲液温育。温育可进行任何适当的一段时间例如在以秒、分钟或小时计的范围。随后,检测可检测标记。这受适当设备的影响,其性质取决于所用的成像方法。优选地或替代地,在另一步骤中,得到一个或多个图像。这可以例如是通过直接成像或温育组织的切片的成像。

[0496] 在示例性实施方案中,体内-成像(方法)涉及下述步骤:将含有可检测标记的本发明化合物例如通过注射或输注引入到活有机体中,随后,检测可检测标记。这受适当设备的影响,其性质取决于所用的成像方法。优选地或替代地,在另一步骤中,得到一个或多个图像。历经一段适当的时间例如数分钟至数小时,完成成像数据例如发射数据的获取。利用常用设备或适当的软件包,所述数据可例如产生有机体中活性分布的平面或3D分布图。根据方法,得到的数据可以是定性或定量的。

[0497] 在一示例性实施方案中,体内-成像(方法)涉及下述步骤:a)将个体定位在成像设备中,b)向个体递送本发明化合物,c)获得至少一个图像;或a)向个体递送本发明化合物,b)将个体定位在成像设备中,c)获得至少一个图像。

[0498] 在优选实施方案中,成像方法不涉及经手术或疗法治疗人或动物体的步骤。然而,本发明的一些方面明确涉及本发明化合物或组合物,其用于使CXCR4受体成像特别是医学成像、尤其是诊断成像的方法,其中所述方法涉及经手术或疗法治疗人或动物体的至少一个步骤。

[0499] 优选地,将文中所述的成像(方法)中的任何一种用于干细胞、肿瘤干细胞、造血干细胞和其他祖细胞以及重塑下和经干细胞和组细胞粘附修复的组织上的CXCR4受体成像。

[0500] 文中所用的“重塑下和经干细胞和组细胞粘附修复的组织”涉及而限于如下细胞或组织例如参与新生成血管过程的细胞或组织、受血管损伤影响的细胞或组织以及受心肌梗塞影响的细胞或组织。

[0501] 优选地,利用适当放射性核素放射标记的本发明化合物,表达CXCR4的体内-成像是通过PET或SPECT实现的。在体内-成像中,给药短时间后,可采集个体的图像,通过该阶段,含有相对高表达的CXCR4的任何组织将显示相对浓度的本发明化合物。

[0502] 对于体内-成像方法,化合物优选包含放射性示踪标记,并且优选利用PET或SPECT完成成像。优选实施方案涉及用于肿瘤病症的诊断成像的体内-方法。

[0503] 对于体外-成像方法,化合物优选包含放射性示踪标记或荧光标记,并且优选利用放射自显影术或荧光完成成像。优选实施方案涉及用于肿瘤病症的诊断成像的体外-方法。

[0504] 在优选实施方案中,本发明涉及肿瘤例如癌症的成像。如上所述,癌症可指不包括转移灶的癌症、包括转移灶的癌症或癌症转移灶。

[0505] 在一实施方案中,癌症选自星形细胞瘤、B-细胞淋巴瘤、乳腺癌、乳癌、宫颈腺癌、结肠腺癌、结肠直肠腺癌、结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肝细胞瘤和胰腺癌、白血病、大细胞肺癌、肺腺癌、肺癌、肺间皮瘤、肺鳞状细胞癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、非小细胞和小细胞肺癌(NSCLC和SCLC)、卵巢癌、胰腺腺癌、胰腺癌、前列腺腺癌、前列腺癌、直肠腺癌和肾细胞腺癌。

[0506] 在一实施方案中,癌症选自乳腺癌、Burkitt氏B-细胞淋巴瘤、宫颈腺癌、结肠和直肠腺癌、食管癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌(恶性肝细胞瘤)、肝细胞瘤、白血病、乳房-癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、鼻咽腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌(SCLC)、T-细胞淋巴瘤和甲状腺癌。

[0507] 在优选的实施方案中,癌症选自乳腺癌、结肠直肠腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、前列腺癌、前列腺腺癌、小细胞肺癌。

[0508] 优选地,成像使得能够清晰描述CXCR4阳性肿瘤(包括或不包括任何转移灶),例如在体内。根据本发明的成像可提供癌症诊断、肿瘤和/或肿瘤转移灶检测、肿瘤和/或肿瘤转移灶研究、经手术的肿瘤和/或肿瘤转移灶去除等的工具。

[0509] 在本发明的一实施方案中,将成像用于诊断或研究任何CXCR4受体-相关疾病或病症例如文中所述疾病或病症。

[0510] 在一具体实施方案中,所述疾病或病症选自W02008/08854A第49-58页上提到的疾病和病症中的任何一种,尤其将W02008/08854A引入文中作为参考。

[0511] 在一优选实施方案中,将成像用于诊断或研究免疫疾病、自身免疫疾病、炎性病症和/或神经系统疾病,其优选实例如上文所述。

[0512] 在一优选实施方案中,将成像(方法)用于监测任何CXCR4受体-相关疾病或病症,例如文中所述的那些。在具体实施方案中,将成像(方法)用于监测以研究炎症过程或生成血管的过程。

[0513] 因此,在另一方面,本发明涉及监测CXCR4受体-相关疾病或病症的方法。本发明还涉及将本发明化合物或组合物用于监测CXCR4受体-相关疾病或病症。本发明还涉及将本发明化合物或组合物用于监测CXCR4受体-相关疾病或病症的方法中。

[0514] 在文中所述的成像中使用本发明化合物或者应用文中所述的成像方法优选进行,以测定疾病或病症的位置、程度和/或动力学。对于分析动力学,优选在治疗早期分析疾病的程度,以便能快速检测治疗反应。

[0515] 本发明化合物预期允许早期反应监测,以及选择尤其可从计划治疗中获益的患者。患者的选择意指开始任何治疗前选择患者,对于所述疾病,已知CXCR4受体密度与治疗反应或预期反应相关。治疗不一定必须是指向CXCR4的治疗,例如通过将本发明化合物用作拮抗剂,但是可指向任何与CXCR4受体密度相关的靶结构。

[0516] 一示例性实施方案涉及体内CXCR4受体状态的定性或定量成像,其利用含可检测标记的本发明化合物例如借助使用上述化合物的PET,用于个体化疗法的计划,该个体化疗法直接涉及CXCR4受体状态(由其介导的)或者间接影响或调控CXCR4受体状态。

[0517] 本发明的非限制性实施例涉及利用抗-Her2/neu抗体(例如用曲妥珠单抗,商品名**Herceptin®**)的乳癌的疗法,以及利用抗-VEGF-A抗体贝伐单抗(商品名**Avastin®**)的结肠癌的抗血管发生抗体疗法。

[0518] 在另一实施方案中,通过治疗反应评价优选早期治疗反应评价,将本发明化合物用于追踪或监测所述治疗的功效。为此,所述治疗之前或者所述治疗开始后早期,可注射所关注的化合物,以便通过比较治疗之前(基线扫描)、以及治疗后早期或者期间的信号例如CXCR4-PET信号,评价治疗反应。

[0519] 其他优选实施方案涉及本发明化合物用于使炎症过程成像优选体内特别是通过

PET成像的用途,并涉及相应的方法。

[0520] 其他优选实施方案涉及将本发明化合物用于使血管发生过程/血管生成过程成像,以及涉及相应的方法。

[0521] 本发明另一方面涉及CXCR4受体配体优选上文定义的化合物用于例如在腔内放射治疗方法期间监测干细胞消耗程度的用途。优选地,所述用途替代地或另外包括监测骨髓中干细胞库的增加例如干细胞移植后。

[0522] 一实施方案涉及监测腔内放射治疗方法中干细胞消耗程度的方法,该方法包含将CXCR4受体配体优选上文定义的化合物给药至样品或个体。优选地,该方法包括干细胞移植后,监测骨髓中干细胞库增加的后续步骤。

[0523] 所述CXCR4受体配体可以是特异性结合至CXCR4受体的任何已知的分子。示例包括但不限于上文提到的FC131及其衍生物,特别是i) W02007/096662 A2中公开的配体,ii) W02009/027706 A2中公开的配体。优选地,CXCR4受体配体是上文所述化合物中的任何一个。优选地,所述配体包含可检测标记,特别是文中所述的标记。

[0524] 在一实施方案中,本发明涉及本发明化合物用于骨髓中CXCR4表达细胞特别是干细胞的状态改变的诊断成像的用途。

[0525] 另一方面,本发明涉及上文定义的化合物或者上文定义的组合物,其用于在人或动物体上实施的诊断方法,该方法用于CXCR4受体-相关疾病或病症的诊断。

[0526] 所述诊断方法包括构成用于进行诊断的技术步骤,其中当完成所述步骤,以及治疗目的的诊断时,人或动物体的特异性相互作用发生。所述诊断严格意义上表示推断的医学决策相,作为单纯智力训练。

[0527] 在一实施方案中,所述诊断方法包含下述步骤,即将本发明化合物给药至个体,从个体采集成像数据,将成像数据与标准值进行比较,比较期间发现CXCR4受体-相关疾病或病症的征兆,将所述征兆归于特定的临床现象,以建立诊断。

[0528] 并且,本发明涉及诊断CXCR4受体-相关疾病或病症的方法,其中所述方法包含将上文定义的化合物或上文定义的组合物给药至衍生自个体的样品或给药至个体的步骤,以及将CXCR4受体成像的后续步骤。

[0529] 优选地,化合物含有可检测标记,并且方法包含将上文定义的化合物给药至衍生自个体的样品或个体的步骤,并且特别包含检测可检测标记的后续步骤和/或获得一个或多个图像的后续步骤。

[0530] 由于其特征,可将本发明化合物适当用于直接或间接与CXCR4受体相关的各种其他应用。因此,在甚至另一方面,本发明涉及下述实施方案中的任何一种:

[0531] 本发明化合物(特别是其中化合物含有可检测标记)在CXCR4受体和含CXCR4受体的组织的可视化中的用途。

[0532] 本发明化合物用于CXCR4受体或者含有一种或多种CXCR4受体的细胞的亲和纯化的用途。

[0533] 本发明化合物用于细胞优选干细胞特别是骨髓中细胞的CXCR4受体表达改变的诊断成像的用途。

[0534] CXCR4受体或者含有一种或多种CXCR4受体的细胞的亲和纯化方法,其包含下述步骤:使本发明化合物与含有CXCR4受体的样品或者含有一种或多种CXCR4受体的细胞接触,

特别是其中方法还包含除去样品中其他成分以增加CXCR4受体或者含有一种或多种CXCR4受体的细胞的纯度的一种或多种步骤。

[0535] 可用其他(官能)基团和/或固定CXCR4配体的基团,修饰本发明的CXCR4配体。

[0536] 测定瘤细胞转移潜力的方法,该方法包含将所述细胞暴露于本发明化合物,以便允许化合物结合至在细胞表面的CXCR4受体,并测定结合至细胞的化合物的存在和/或量。在本方法中,CXCR4受体增加的数量与原发肿瘤转移潜力增加相关。因此,可以从通过CXCR4受体结合至细胞的上述化合物的存在和/或量,得出关于瘤细胞转移潜力的结论。根据本发明人的现有知识,本发明化合物可允许原发肿瘤的转移潜力成像,所述原发肿瘤例如是选自下述的癌症:乳腺癌、Burkitt B-细胞淋巴瘤、宫颈腺癌、结肠直肠癌、食管癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌(恶性肝细胞瘤)、肝细胞瘤、白血病、乳房腺癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤、鼻咽腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌(SCLC)、T-细胞淋巴瘤和甲状腺癌。可在体内或体外(即利用自患者取出的细胞或组织样品)完成所述测定细胞转移潜力的方法。当本发明化合物含有放射性核素时,可特别利用PET或SPECT进行成像或者结合化合物的存在和/或量的测定。当利用磁性或顺磁性标记时,磁共振成像是优选的。

[0537] 上文所述的化合物还可适当用于干细胞动员和/或移植领域。如本领域已知的(参见Levesque等人,2008),造血干细胞(HSCs)正常位于骨髓中,通过动员可迫使其进行血液,临床上将其用于收获大量用于移植的HSCs。适当化合物的一个示例是上文所述的普乐沙福。造血干细胞从骨髓向血流的动员利用趋化因子SDF-1/CXCL12与其受体CXCR4的相互作用,其用于将HSCs维持在骨髓内。对于动员,作为CXCR4配体的分子可扰乱所述相互作用,这是为什么例如作为SDF-1与CXCR4相互作用的直接拮抗剂的本发明化合物可适合于诱导干细胞的动员。因此,可考虑的是本发明化合物可作为动员剂,并且与最初所用方法相比,可用于增加骨髓供体中干细胞的采集,并缩短采集时间。

[0538] 因此,另一方面,本发明涉及上述化合物的用于动员和/或采集干细胞的用途。本发明还涉及上文定义的化合物,其用于动员和/或采集干细胞的方法中。

[0539] 本发明还涉及动员个体中干细胞的方法,该方法包含将本发明化合物给药至含有干细胞的样品或给药至个体的步骤。并且,可考虑的是采集干细胞的方法,该方法包含将本发明化合物给药至含有干细胞的样品或至个体的步骤,以及从所述样本或个体收集干细胞的后续步骤。优选地,后者方法不是利用手术或疗法治疗人或动物体的方法。

[0540] 干细胞动员的一示例性应用是其在癌症治疗期间的用途,例如经放射免疫疗法治疗,诸如利用抗-CD20放射标记抗体的淋巴瘤的治疗。为了克服所述治疗的副作用即完全的干细胞(骨髓)消耗,进行干细胞移植。放疗方法之前,将干细胞从其骨髓的富集处动员,从血液收集、贮存,并且治疗后再注射。因为已描述CXCR4配体使干细胞从骨髓富集处动员,所以对于所述治疗方法,本发明化合物可能是有价值的化合物。

[0541] 因此,另一方面,本发明涉及用于干细胞移植方法中的上文定义的化合物或者上文定义的组合物,所述移植方法包含下述步骤:

[0542] i) 将本发明化合物给药至个体,

[0543] ii) 从所述个体收集干细胞,

[0544] iii) 任选地贮存收集的干细胞,和

[0545] iv) 将收集的干细胞再引入到个体中。

[0546] 基于本文中公开的内容,其中可应用本发明化合物的其他用途和方法将对本领域技术人员是显而易见的。

[0547] 此外,当用治疗型放射性同位素标记时,本发明化合物可以特别适合用于任何类型的治疗应用。

[0548] 文中所用的“治疗型放射性同位素”通常指放射适合引起细胞中放射毒性作用(即通过损伤细胞的DNA)的 β 粒子或 α 粒子的任何放射性同位素。治疗型放射性同位素的代表性示例是:177Lu、90Y、131I、161Tb、166Ho、186Re、188Re、211At、212Bi和225Ac。

[0549] 因此,另一方面,本发明涉及上文定义的化合物用于治疗CXCR4受体相关或介导的疾病或病症的用途,其中化合物包含治疗标记。

[0550] 所述方法可以是体内-方法中的任何一种。优选地,所述方法是通过静脉内应用或输注用治疗型放射性同位素标记的本发明化合物而治疗人或动物体的方法。

[0551] 在示例性实施方案中,用治疗型放射性同位素标记的本发明化合物治疗(方法)涉及下述步骤:例如通过注射或输注,将含有治疗型放射性同位素的本发明化合物引入到活体中。在所用放射性核素共同发射可检测射线(如在例如Lu-177和I-131的情况下)的情况下,可在应用后几小时高至数天后,利用SPECT成像或闪烁法,能够使活体中注射制剂的分布可视化。通常,给药几GBq的治疗活性化合物,这取决于发射颗粒的能量。

[0552] 在优选实施方案中,本发明涉及用含有治疗型放射性同位素的本发明化合物治疗肿瘤例如癌症。如上所述,癌症可以指不包括转移灶的癌症、包括转移灶的癌症或者癌症转移灶。相关的癌症是上文所述的那些癌症和与用药物活性化合物治疗相关的癌症和与成像相关列出的那些癌症。

实施例:

[0553] 简称:

[0554] DCM:二氯甲烷,RP-HPLC:反相高压液相色谱,TFA:三氟乙酸,NMR:核磁共振,THF:四氢呋喃,EtOAc:乙酸乙酯,RT:室温,Boc:叔丁氧羰基,DIPEA:二异丙基乙胺,MeOH:甲醇,NMP:N-甲基-吡咯烷酮,DPPA:叠氮磷酸二苯酯,DMF:N,N-二甲基甲酰胺,Ac:乙酸盐,Fmoc:芴甲氧羰基,Xaa:未限定的氨基酸,SPPS:固相肽合成,Orn:鸟氨酸,NaI:L-3-(2-萘基)丙氨酸,R(Pbf):含Pbf保护侧链的精氨酸,Tyr(tBu):含tBu保护侧链的酪氨酸,Fmoc-Tyr(tBu):含tBu保护侧链和Fmoc保护 N^{α} 的酪氨酸,ABS:4-氨基苯甲酸,Fmoc-ABS:N-Fmoc保护的4-氨基苯甲酸,AMBS:4-氨基甲基苯甲酸,Fmoc-AMBS:N-Fmoc保护的4-氨基甲基苯甲酸,betaAla: β -丙氨酸;3-氨基丙氨酸,Fmoc-betaAla:N-Fmoc保护的 β -丙氨酸,AVS:5-氨基戊酸,Fmoc-AVS:N-Fmoc保护的5-氨基戊酸,Ahx:6-氨基己酸,Fmoc-Ahx:N-Fmoc保护的6-氨基己酸,Trigas:三甘醇-8-氨基-1-酸,Fmoc-Trigas:N-芴甲氧羰基-三甘醇-8-氨基-1-酸,RNaIG/R NaI G:精氨酸,L-3-(2-萘基)丙氨酸,甘氨酸。此外,简称“yorn”表示在各环肽中,Xaa¹是D-Tyr,Xaa¹和Xaa²之间的残基衍生自D-Orn,且R是H;而简称“yorn'”表示在各环肽中,Xaa¹是D-Tyr,Xaa¹和Xaa²之间的残基衍生自D-Orn,并且R是Me。

[0555] 材料和方法

[0556] 所有市售化学试剂没有进一步纯化即使用。

[0557] 三苯甲基 (Trityl) 树脂购自PepChem,并且氨基酸衍生物购自Iris Biotech GmbH、NovaBiochem、Merck、Bachem、Neosystem、Aldrich,而且如果不另外说明,所有其他试剂购自Aldrich、VWR、Fluka和Merck。

[0558] NMP购自VWR,并且没有进一步蒸馏而使用。干燥溶剂购自Aldrich、Fluka和Merck。

[0559] 在Nucleosil 100 C18 (5 μ m,125x 4.0mm) 柱子 (CS GmbH,Langerwehe,德国) 上,利用Sykam梯度HPLC系统 (Sykam GmbH,Eresing,德国) 进行分析型RP-HPLC。以1mL/min的恒定流速,利用0.1% (v/v) TFA (三氟乙酸) 的水溶液 (溶剂A) 和0.1% TFA (v/v) 的乙腈溶液 (溶剂B) 的不同梯度 (具体梯度在文中指出),洗脱肽。利用206PHD UV-Vis检测器 (LinearTM Instruments Corporation,Reno,USA),在220nm,完成UV-检测。

[0560] 利用Multospher 100 RP 18-5 (250x 20mm) 柱子 (CS GmbH,Langerwehe,德国),以9mL/min恒定流速,在相同的HPLC系统上进行制备型RP-HPLC。

[0561] 在与利用Omniscrom YMC ODS-A C18柱子 (120 \AA ,3 μ m,125mm \times 2mm) 的Agilent/HP 1100 RP-HPLC系统组合的Finnigan LCQ上,以0.2mL/min的流速,记录ESI质谱。洗脱剂是水与含0.1%甲酸的乙腈的线性梯度,历经20min,在220nm检测。

[0562] 在Bruker Avance 250或Bruker DMX 500上,于298K,记录NMR谱。以相对于溶剂信号的 δ 标度,用ppm报告化学位移。利用 ^1H -宽带去偶,记录 ^{13}C -NMR-谱。脉冲程序取自Bruker程序库或者我们组成员编写的。在直径5mm的管中,利用0.5ml氘代溶剂制备样品,终浓度大约为20-50mM。在PC工作站上,利用Bruker TOPSPIN 1.3和MestRe Nova软件,处理得到的谱。

[0563] 环肽骨架的合成 (GP 1)

[0564] 利用标准Fmoc策略,对于Arg,用酸不稳定侧链保护基2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基 (Pbf),对于D-Orn,用4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基) 乙基 (Dde),在三苯甲基氯聚苯乙烯 (TCP) 树脂上构建肽。将O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟硼酸盐 (TBTU) 和N-羟基苯并三唑 (HOBT) 用作偶联剂。用1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt) 作为外消旋化抑制剂,利用2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU),将N-烷基化胺酰化。选择Gly作为C-末端残基,以避免环化步骤的外消旋化,并且同时,通过依次预先形成N-末端D-氨基酸,提高其产率。

[0565] 在典型Mitsunobu条件下 (偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 和三苯基磷),通过用甲醇处理Ns-保护的胺,用Fukuyama-Mitsunobu反应,实现N-甲基化 (Demmer等人,2008)。通过用1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 和2-巯基乙醇处理,裂解Ns,以产生仲胺。

[0566] 在固相上,通过树脂键合的Fmoc-D-Orn (Dde) -Arg (Pbf) -Nal-Gly的Fmoc-脱保护,随后的Ns-保护,N-甲基化,Ns脱保护,用HATU/HOAt连接Fmoc-D-(3-碘) Tyr-OH或Fmoc-D-Tyr (tBu) -OH,随后Fmoc脱保护,制备D-Orn-N^q-甲基化肽。将Dde选为D-Orn-侧链的正交保护基,因为与Fmoc相反,在Mitsunobu条件下,以及在碱性Ns脱保护条件下,其是稳定的。

[0567] 用乙酸/2,2,2-三氟乙醇/DCM (3/1/6, v/v/v) 混合物,将D-Orn (Dde) 保护的肽从树脂上裂解,并在DMF中,用DPPA和NaHCO₃环合。在DMF中,利用2%脲,完成Dde-保护。利用各N-Fmoc-保护的连接体部分和标准偶联条件 (HOBT, TBTU),完成与各个连接体单元的偶联。一旦在DMF中,利用20%哌啶将Fmoc-脱保护,利用N-羟基琥珀酰亚胺和1-乙基-3-(3-二甲基

氨基丙基) 碳二亚胺作为偶联剂和DIPEA作为碱, 肽与未保护的DOTA在含水溶液中反应。在含有2.5% H₂O和2.5% 三异丙基硅烷 (TIPS) 的95% 三氟乙酸 (TFA) 中, 进行酸性不稳定基团的最终脱保护, 然后RP-HPLC纯化。将ESI-MS用于鉴定肽, 并且利用分析型RP-HPLC测定的纯度比95%更好。在0.03M HCl中, 完成^{nat}In、^{nat}Lu、^{nat}Ga和^{nat}Bi络合。

[0568] 1. 三苯甲基氯聚苯乙烯 (TCP) 树脂的装载。根据标准Fmoc-策略, 利用TCP-树脂 (0.9mmol/g), 进行肽合成。在室温下、无水DCM (0.8mL/g树脂) 中, 用DIEA (2.5eq.), 保持1h, 将Fmoc-Xaa-OH (1.2eq.) 连接到TCP树脂。加入1mL/g (树脂) MeOH、DIEA (5:1; v:v) 溶液, 保持15min, 将剩余的三苯甲基氯基团加帽。将树脂过滤, 并用DCM洗涤5次, 用MeOH洗涤3次。利用真空干燥树脂后的重量, 测定装载能力, 并且其是0.4-0.9mmol/g。

[0569] 2. 树脂上Fmoc脱保护。将树脂-键合Fmoc肽用20% 哌啶的NMP溶液 (v:v) 处理10分钟, 并且第二次处理5分钟。将树脂用NMP洗涤5次。

[0570] 3. TBTU/HOBt偶联。将Fmoc-Xaa-OH (2eq.)、TBTU (2eq.)、HOBt (2eq.)、DIEA (5.2eq.) 的NMP (1mL/g树脂) 溶液, 加入到树脂-键合的游离胺肽中, 并在室温下振摇60min, 并用NMP洗涤5次。

[0571] 4. Mitsunobu条件下的N-甲基化。将三苯基膦 (5eq.)、DIAD (5eq.) 和MeOH (10eq.) 的干燥THF (1mL/g树脂) 溶液, 加入到树脂-键合的Ns保护的肽中, 并在室温下振摇10分钟。将树脂滤除, 并用干燥THF洗涤3次和用NMP洗涤3次。

[0572] 6. HATU/HOAt偶联。将Fmoc-Xaa-OH或tris (t-Bu) DOTA (2eq.)、HATU (2eq.)、HOAt (2eq.)、DIEA (4eq.) 的NMP (1mL/g树脂) 溶液, 加入到树脂-键合的肽中, 并在室温下振摇3小时, 并用NMP洗涤5次。

[0573] 7. 树脂上Ns脱保护。对于Ns脱保护, 将树脂键合的Ns-肽在巯基乙醇 (10eq.) 和DBU (5eq.) 的NMP (1mL/g树脂) 溶液中, 搅拌5分钟。将脱保护操作再重复一次, 并将树脂用NMP洗涤5次。

[0574] 8. 肽裂解。为了完全从树脂裂解, 将肽用乙酸/2,2,2-三氟乙醇/DCM (3/1/6, v/v/v) 的混合物在室温下, 处理三次, 持续半小时, 并将溶剂减压蒸发。

[0575] 9. 环合。在RT下, 向肽的DMF溶液 (1mM肽浓度) 和NaHCO₃ (5eq.) 中, 加入DPPA (3eq.), 并搅拌过夜, 或者直到经ESI-MS, 不能观察到线性肽。将溶剂减压蒸发至小体积, 并将肽在饱和NaCl溶液中沉淀, 并在HPLC级水中洗涤两次。

[0576] 10. 除去Dde保护基。在室温下, 利用2% 胍的DMF溶液, 完成Dde-保护。30min后, 利用水 (Pbf/tBu-保护的肽) 或乙醚 (脱保护的肽) 将脱保护的肽沉淀, 并且进一步功能化之前, 在干燥器中干燥。

[0577] 11. 连接体单元的偶联。在RT下, 将Fmoc-连接体 (2eq.)、TBTU (2eq.)、HOBt (2eq.)、DIEA (5.2eq.) 的DMF溶液加入到D-Orn-Dde-脱保护的肽的DMF溶液 (1eq) 中, 并搅拌30-60min。然后, 将产物在饱和NaCl溶液中沉淀, 并在HPLC级水中洗涤两次。

[0578] 12. DOTA偶联。将DOTA (1eq) 用NHS (N-羟基琥珀酰亚胺, 1.25eq)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺, 1.25eq) 和DIPEA (2eq) 的水溶液 (1mL/0.3mmol) 预活化至少30min。然后, 在剧烈搅拌下, 将溶解于DMF中的各肽 (1mL/0.15mmol肽) 缓慢加入, 并将混合物在RT下搅拌2-4h, 然后将溶剂蒸发至干 [M. Schottelius, M. Schwaiger, H. J. Wester, Tetrahedron Letters 44 (2003) 2393-2396]。

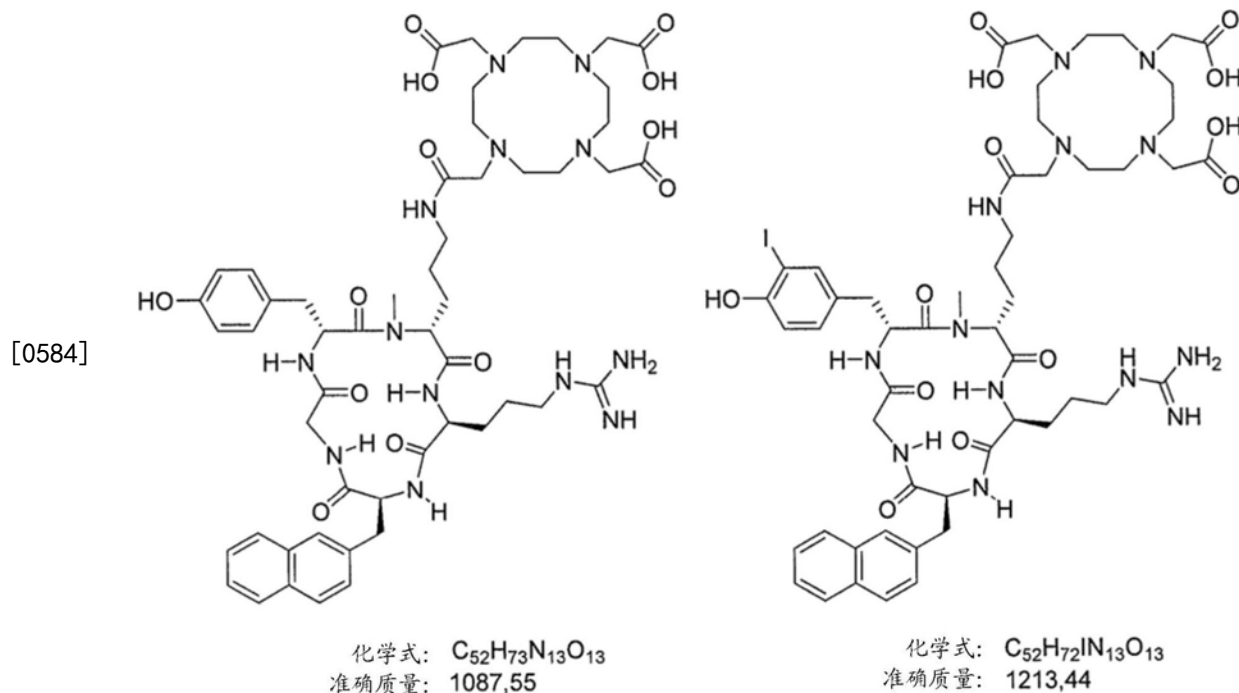
[0579] 13. 除去酸不稳定侧链保护基。在室温下,将环合的肽在TFA、水和TIPS (95:2.5:2.5;v:v:v) 溶液中搅拌1小时或者直到经ESI-MS观察到没有保护的肽,并在乙醚中沉淀,并再洗涤两次。

[0580] 14. ^{nat}In 、 ^{nat}Lu 、 ^{nat}Ga 和 ^{nat}Bi 络合物的形成。将肽溶解于水中,以产生2mM溶液。对于金属络合,加入等体积5-20mM各金属盐在0.06M HCl中的溶液,并将混合物加热至95°C,持续30min。利用ESI-MS,证实定量金属引入。

[0581] 个体化合物的合成描述:

[0582] N-Fmoc-5-氨基戊酸(Fmoc-AVS)。在DMF中,使5-氨基戊酸(0.35g,3mmol)与o-Fmoc-OSu(1.01g,3mmol)反应60min。已足够的纯度得到Fmoc-AVS,为浅黄色、粘性油状物(0.92g,90%)。 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ 12.02(br s,1H),7.86(d,2H),7.67(d,2H),7.39(t,2H),7.31(t,2H),7.26(t,1H),4.28(d,2H),4.19(t,1H),2.97(dd,2H),2.19(t,2H),1.43(br m,4H)。 ^{13}C NMR(125MHz,DMSO- d_6):174.9,156.7,144.4,141.2,128.0,127.5,125.6,120.5,65.6,64,47.2,33.8,29.3,22.2。 R_t (10-100%):20.73min。 $C_{20}H_{21}NO_4$ 的计算的m/z:339.15;实测值701.3[2M+Na $^+$]。

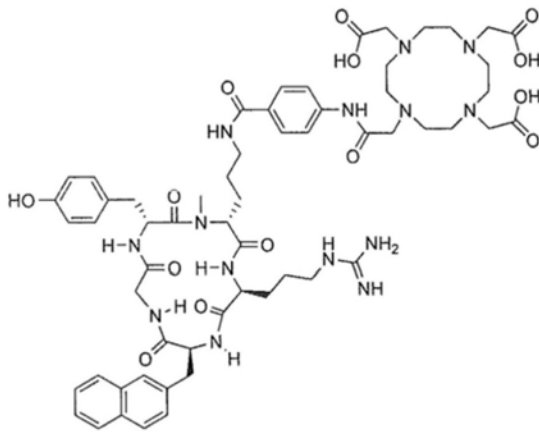
[0583] yorn' (DOTA) RNalG和(3-碘)yorn' (DOTA) RNalG



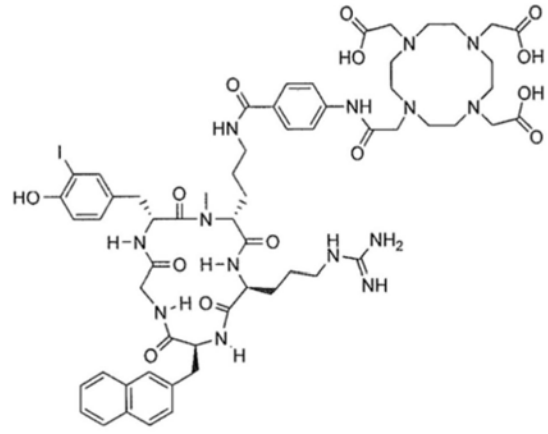
[0585] 根据上述的通用方法(GP1),进行各Dde-保护的环肽y(tBu)orn' R(Pbf)Na1G和(3-碘)yorn' R(Pbf)Na1G的合成。一旦DOTA-偶联(12),除去酸不稳定保护基(13),并利用制备型RP-HPLC纯化肽。

[0586] yorn' (ABS,DOTA) RNalG和(3-碘)yorn' (ABS,DOTA) RNalG

[0587]



化学式: $C_{59}H_{78}N_{14}O_{14}$
准确质量: 1206,58

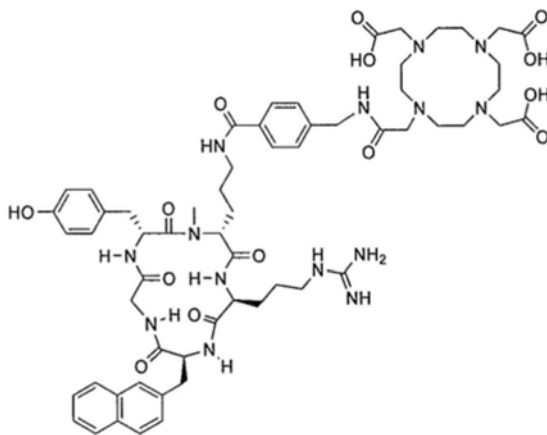


化学式: $C_{59}H_{77}IN_{14}O_{14}$
准确质量: 1332,48

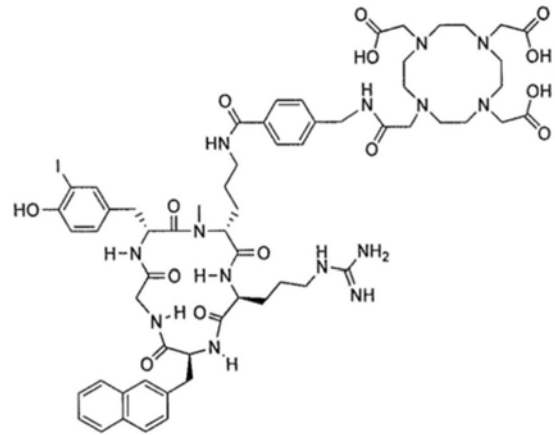
[0588] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) Na1G和 (3-碘) yorn' R (Pbf) Na1G的合成。根据操作11, 将Fmoc-ABS偶联。一旦利用20%哌啶的DMF溶液, 将Fmoc-脱保护, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-偶联 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

[0589] yorn' (AMBS, DOTA) RNalG和 (3-碘) yorn' (AMBS, DOTA) RNalG

[0590]



化学式: $C_{60}H_{80}N_{14}O_{14}$
准确质量: 1220,60

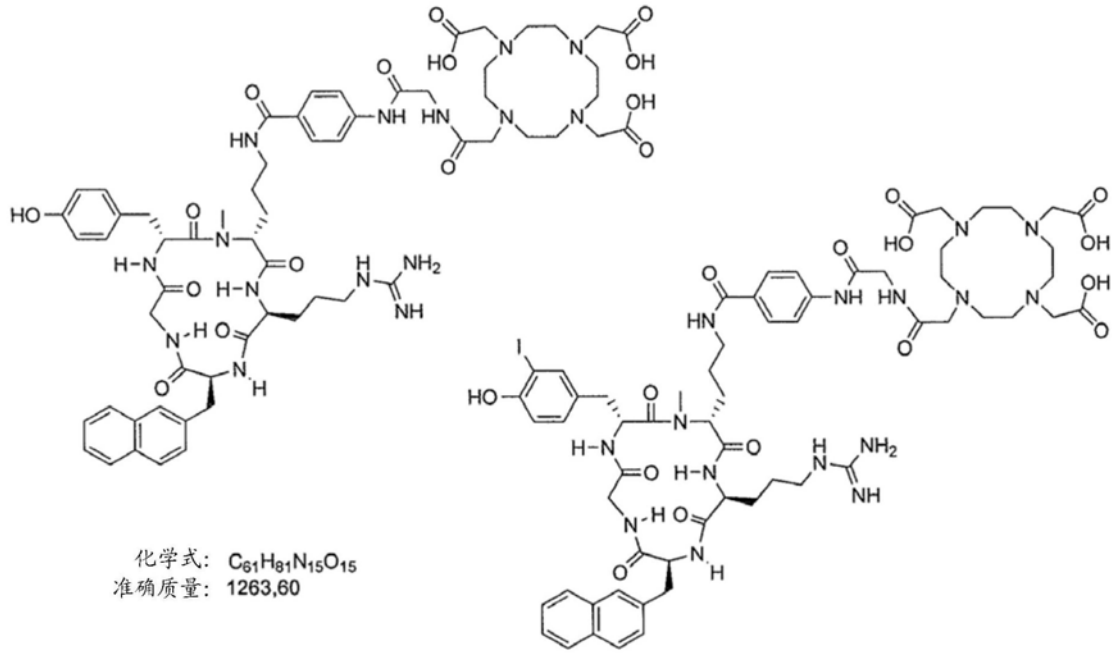


化学式: $C_{60}H_{79}IN_{14}O_{14}$
准确质量: 1346,49

[0591] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) Na1G和 (3-碘) yorn' R (Pbf) Na1G的合成。根据操作11, 将Fmoc-ABS偶联。一旦利用20%哌啶的DMF溶液将Fmoc-脱保护, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-偶联 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

[0592] yorn' (ABS, G, DOTA) RNalG和 (3-碘) yorn' (ABS, G, DOTA) RNalG

[0593]

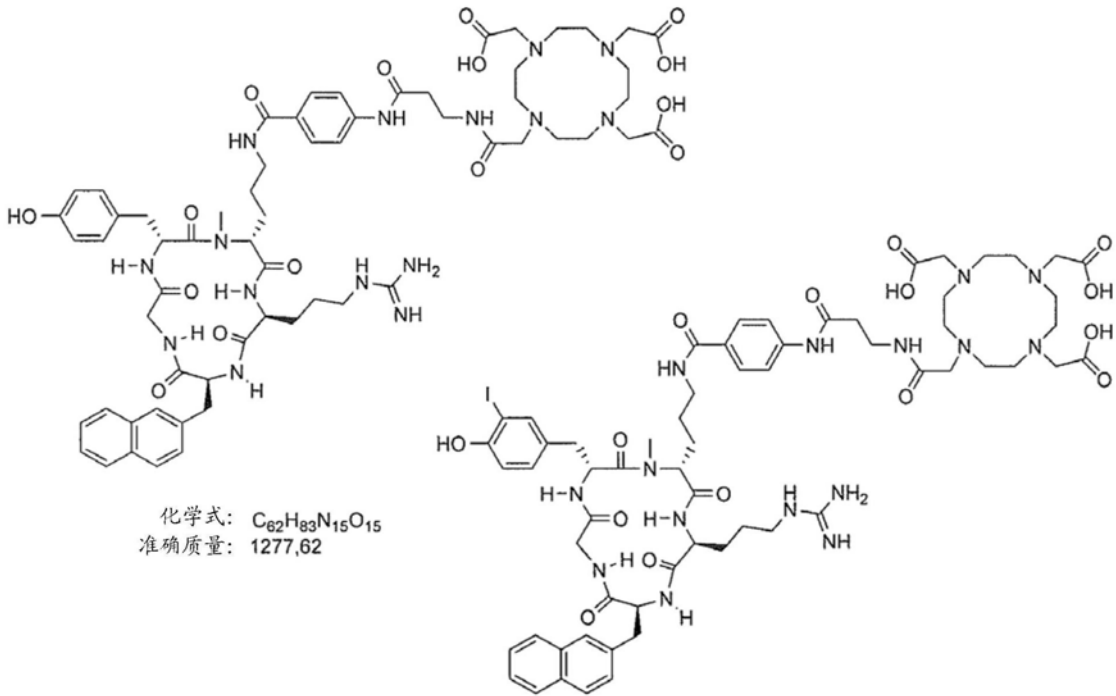


化学式: $C_{61}H_{80}IN_{15}O_{15}$
准确质量: 1389,50

[0594] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu orn' R (Pbf) NaIG和 (3-碘) yorn' R (Pbf) NaIG的合成。偶联Fmoc-ABS (11)、采用20%哌啶的DMF溶液进行Fmoc-脱保护、偶联Fmoc-Gly (11) 和随后Fmoc-脱保护后, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-功能化 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

[0595] yorn' (ABS, beta-Ala, DOTA) RNalG和 (3-碘) yorn' (ABS, beta-Ala, DOTA) RNalG

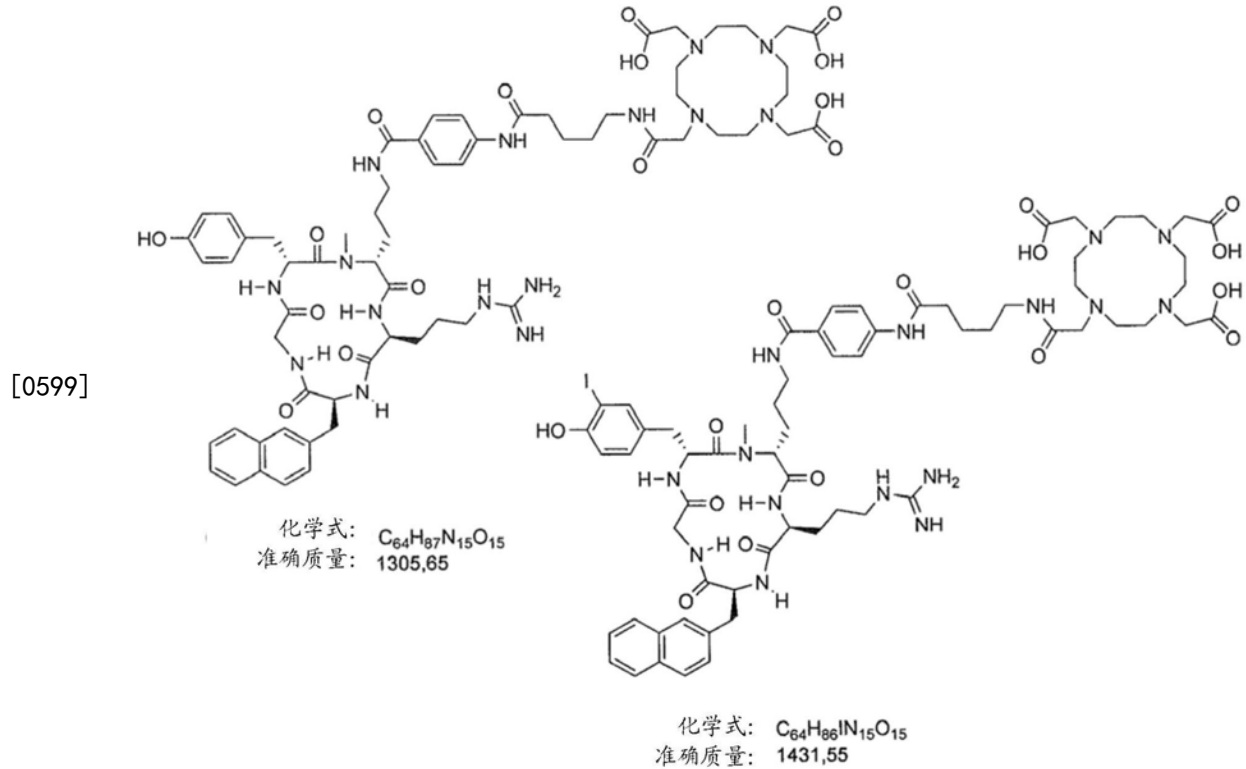
[0596]



化学式: $C_{62}H_{82}IN_{15}O_{15}$
准确质量: 1403,52

[0597] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) Na1G和 (3-碘) yorn' R (Pbf) Na1G的合成。偶联Fmoc-ABS (11)、采用20%哌啶的DMF溶液进行Fmoc-脱保护、偶联Fmoc-beta-Ala (11) 和随后Fmoc-脱保护后, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-功能化 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

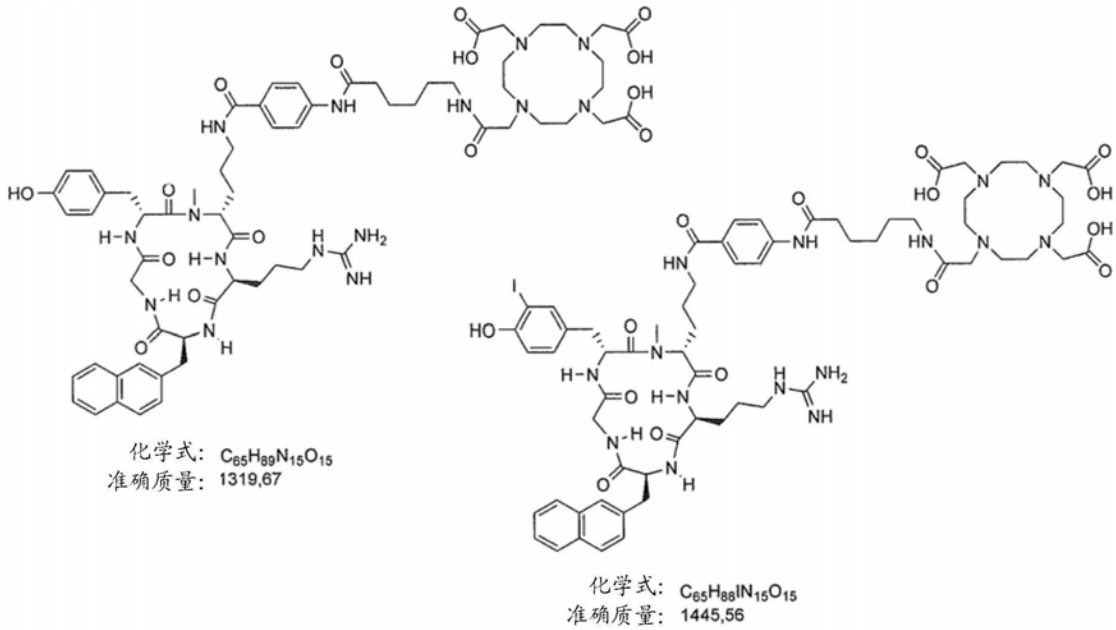
[0598] yorn' (ABS, Avs, DOTA) RNa1G和 (3-碘) yorn' (ABS, Avs, DOTA) RNa1G



[0600] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) Na1G和 (3-碘) yorn' R (Pbf) Na1G的合成。偶联Fmoc-ABS (11), 利用20%哌啶的DMF溶液将Fmoc-脱保护, Fmoc-Avs-OH偶联 (11) 和随后的Fmoc-脱保护后, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-功能化 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

[0601] yorn' (ABS, Ahx, DOTA) RNa1G和 (3-碘) yorn' (ABS, Ahx, DOTA) RNa1G

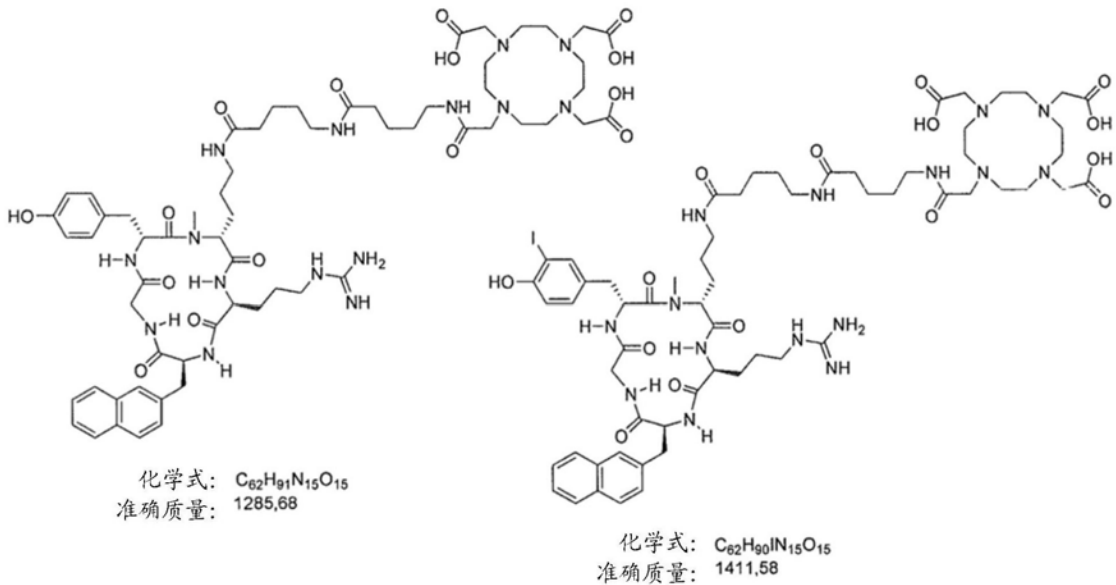
[0602]



[0603] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) NaIG和 (3-碘) yorn' R (Pbf) NaIG的合成。Fmoc-ABS偶联 (11), 利用20%哌啶的DMF溶液将Fmoc-脱保护, Fmoc-Ahx-OH偶联 (11) 和随后的Fmoc-脱保护后, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-功能化 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

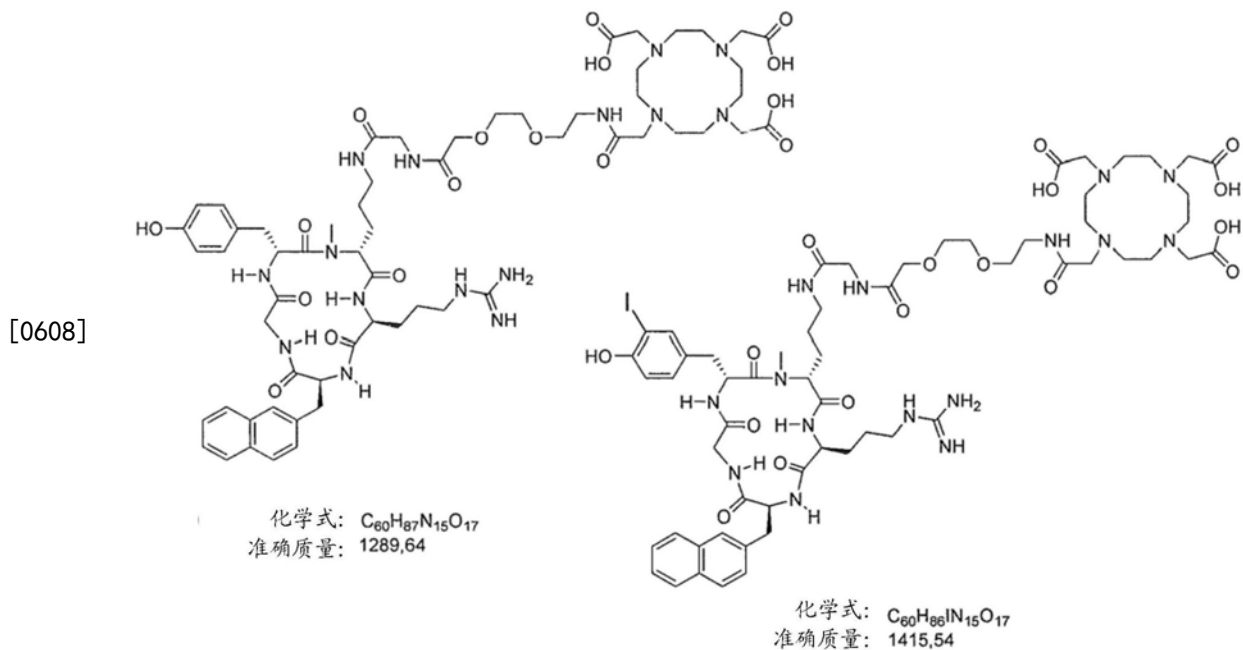
[0604] yorn' (Avs, Avs, DOTA) RNalG和 (3-碘) yorn' (Avs, Avs, DOTA) RNalG

[0605]



[0606] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) NaIG和 (3-碘) yorn' R (Pbf) NaIG的合成。Fmoc-Avs-OH偶联 (11), 利用20%哌啶的DMF溶液将Fmoc-脱保护, Fmoc-Avs-OH偶联 (11) 和随后的Fmoc-脱保护后, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-功能化 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

[0607] yorn' (G, Trigas, DOTA) RNalG和 (3-碘) yorn' (G, Trigas, DOTA) RNalG



[0609] 根据上述的通用方法 (GP1), 进行各Dde-脱保护的环肽y (tBu) orn' R (Pbf) NaIG和 (3-碘)y orn' R (Pbf) NaIG的合成。一旦Fmoc-Gly-OH偶联 (11), 利用20%吡啶的DMF溶液将Fmoc-脱保护, Fmoc-Trigly-OH偶联 (11) 和随后的Fmoc-脱保护后, 利用水沉淀粗肽, 并干燥。DOTA-功能化 (12) 后, 除去酸不稳定保护基 (13), 并利用制备型RP-HPLC, 纯化肽。

[0610] 放射性标记

[0611] 放射性碘标记

[0612] 利用IodoGen®方法, 将Tyr¹-肽的不同冷 (cold) 金属络合物进行放射性碘化。简言之, 将100-200μg肽溶解于0.5mL TRIS碘化缓冲剂 (25mM Tris • HCl, 0.4M NaCl, pH 7.5) 中, 并转移至被150μg IodoGen®包被的Eppendorf反应管中。一旦加入 [¹²⁵I]NaI (18-20MBq, Hartmann Analytik, Braunschweig, 德国), 就将反应容器短暂涡旋, 并让标记反应在RT下进行15min。然后, 将肽溶液从不溶解的氧化剂中移出。利用梯度RP-HPLC (柱子: Nucleosil 100 C18 (5μm, 125x 4.0mm; CS GmbH, Langerwehe, 德国), 梯度: 22-42% 乙醇 (0.5% 乙酸) 的水 (0.5% 乙酸) 溶液, 20min内, 流速: 1mL/min), 实现各放射性碘化产物自未标记前体的分离。

[0613] 对于体外结合和摄取研究, 使用HPLC产物流分, 并利用各测定媒介, 稀释至所需浓度。对于生物分布试验, 通过在90℃下, 向产物流分通氩气流20min, 除去过量的乙醇。然后, 利用PBS, 将 [¹²⁵I]pentixather重构至大约1MBq/100μL的活性浓度, 并且然后用于体内研究。

[0614] ⁶⁸Ga-标记

[0615] 根据以前发表的方法 [Notni J, Simecek J, Hermann P, Wester HJ. Chem-Eur J. 2011; 17: 14718-14722], 在Ga11Elut⁺ (SCINTOMICS GmbH, 德国) 模块中制备y orn' (AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNaIG。简言之, 将含SnO₂基质 (iTHEMBA LABS, 南非) 的⁶⁸Ge/⁶⁸Ga发生器用1M HCl洗脱。在圆锥形5mL玻璃瓶 (AllTech) 中, 将最高活性浓度流分 (1.25mL) 与前体肽 (3.5nmol) 和aq. HEPES (0.8mL, 2.7M) 混合。将溶液 (pH 3) 在100℃下, 加热5min, 并通过SPE柱 (Waters SepPak C18经典的)。将柱用水 (10mL) 洗涤, 以除去未键合的⁶⁸Ga³⁺、无机离子和HEPES, 并最

终用空气冲洗。将产物用乙醇(1mL)洗脱至10mL烧瓶中;加入水(2mL)和PBS(1mL)。将等份的所述制剂直接用于体外结合测定;对于体内研究,将产物溶液真空浓缩至大约1mL的终体积。利用放射-TLC和放射-HPLC,测定yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNa1G的放射化学纯度。

[0616] $^{177}\text{Lu}/^{111}\text{In}$ -标记

[0617] DOTA-肽用 ^{177}Lu 和 ^{111}In 的标记是已确立的方法,并根据文献[Breeman WA, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jun; 30(6): 917-20.]完成。

[0618] 亲油性测定

[0619] 向大约2kBq放射标记肽的500 μL PBS (pH 7.4) 溶液中,加入500 μL 辛醇(n=6)。将瓶剧烈涡旋3min。为了实现定量相分离,将瓶在Biofuge 15 (Heraeus Sepatech, Osterode, 德国)中,于14,000x g,离心6min。在 γ -计数器中,测量水相和有机相的100 μL -样品中的活性浓度。计算分配系数 P_{OW} 和 $\log P_{\text{OW}}$, P_{OW} 定义为平衡状态时,单一类型A在辛醇和水相间的摩尔浓度比率,并且 $\log P_{\text{OW}}$ 是用于表征化合物亲油性的重要参数。

[0620] 生物学测定

[0621] 细胞培养

[0622] 将Jurkat人T淋巴细胞和SH-SY5Y人成神经瘤细胞保持在补充10%胎牛血清(FCS)的RPMI 1640培养基中。Daudi细胞(人Burkitt B-细胞淋巴瘤)生长在补充10%FCS、2mM L-谷氨酰胺、1%非必需氨基酸、0.1% β -巯基乙醇的RPMI 1640培养基中。将SU-DHL-8(人大细胞淋巴瘤)细胞保持在补充20%FCS、2mM L-谷氨酰胺、1%非必需氨基酸、0.1% β -巯基乙醇的RPMI-1640培养基中。将结肠癌细胞系HT-29、乳腺癌细胞系MCF-7和DU-145前列腺癌细胞培养在补充10%FCS的DMEM中。将CHO-K1细胞(中国仓鼠卵巢细胞, DSMZ)培养在补充10% FBS、2mM L-谷氨酰胺和100单位/mL青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中。将所有细胞系在37 $^{\circ}\text{C}$ 下,湿润的5% CO_2 气氛下培养。培养基和补充物获自Biochrom(柏林,德国)或Gibco (life technologies, Darmstadt, 德国)。

[0623] 在用于内化研究的测定培养基中,将FCS替换为5%牛血清白蛋白(BSA; Sigma, St. Louis, USA)。对于细胞计数,使用Countesse自动细胞计数仪(Invitrogen, Carlsbad, USA)。

[0624] IC_{50} 的测定

[0625] 对于 IC_{50} 的测定,在增加浓度($10^{-11} \sim 10^{-5}\text{M}$)的所关注非放射化合物(n=3/浓度)存在下,将包含在HBSS/0.2%牛血清白蛋白(BSA)中的 2×10^5 Jurkat细胞的样品用100,000cpm [^{125}I]FC131(环(-D-Tyr 1 [^{125}I]-Arg 2 -Arg 3 -Nal 4 -Gly 5 , 大约0.1nM)培育。样品总体积是250 μL 。在轻轻振荡(200mot/min)下,于室温(RT)温育120min后,将管离心(5min, 447g, Megafuge 1.0, Heraeus Thermo Scientific),并小心移出上清液。用400 μL 冷PBS洗涤两次后,利用 γ -计数器,将键合放射性配体的量进行定量。在1 μM FC131存在下,测定非特异性结合。利用PRISM 4程序(Graph Pad软件, San Diego, CA),计算 IC_{50} 值。

[0626] ^{125}I -标记的 M^{3+} -和 AlF^{2+} -络合物的“逆 IC_{50} ”测定

[0627] 类似于 IC_{50} 的测定,进行试验。然而,代替利用标准放射性配体和不同浓度的关注化合物作为竞争剂,相对于标准竞争剂即未标记的FC-131,测试所关注的不同放射性碘化肽。

[0628] 结合选择性和结合特异性的测定(双示踪试验)

[0629] 根据生产商说明,利用jetPRIME试剂(PEQLAB Biotechnology,Erlangen,德国;#13-114),完成用hHACXCR4、mCXCR4、mHACXCR4、hCXCR7、mCXCR7和mHACXCR7的瞬时转染。以50000细胞/孔的密度,将CHO-K1细胞接种在聚-L-赖氨酸-包被的24-孔板上,平板接种后16h,用0.5 μ g/孔受体-编码的构建物(教授S.Schulz博士和教授R.Stumm博士友情提供的,Institute of Pharmacology and Toxicology,Jena University Hospital,德国)转染,并且转染后24h,用于测试。利用流式细胞术,将受体表达水平进行定量。人CXCR4-受体仅在具有N-末端血细胞凝集素(HA)-标签情况下可获得。为了显示在HA-tag存在或不存在条件下受体蛋白上配体结合的独立性,在含和不含HA-tag的条件下,完成鼠受体的比较评价。

[0630] 在试验日,除去转染培养基,并且实验前,在37 $^{\circ}$ C下,将细胞在200 μ L测定培养基(RPMI+5%BSA)中平衡至少15min。将未转染的CHO细胞(阴性对照)相同地处理。然后,加入25 μ L/孔测定培养基(对照)或者1mM AMD3100的HBSS溶液(Hank's缓冲盐溶液,Biochrom;非特异性结合的测定)(各自,n=3,对于各受体构建物),随后加入25 μ L含yorn'(AMBS,DOTA, 68 Ga)RNa1G和 125 I]yorn'(AMBS,DOTA,Ga)RNa1G的测定培养基。放射性配体的终浓度分别是1nM和0.1nM。

[0631] 一旦在37 $^{\circ}$ C下温育30min,除去温育培养基,并将细胞用200 μ L HBSS清洗两次,并利用200 μ L 1N NaOH裂解。将裂解液转移到瓶中,并与用于清洗孔的200 μ L HBSS合并。在自动 γ 计数仪上(WALLAC;1480WIZARDTM 3")中,完成游离和结合活性的量的定量。

[0632] 双示踪剂内化研究(悬浮细胞)

[0633] 对于悬浮细胞系(Jurkat,Daudi,SUDHL-8),在100 μ M AMD3100不存在(总结合)或存在(非特异性结合)下,将测定培养基中含有 $2 \cdot 10^5$ 细胞的样品与yorn'(AMBS,DOTA, 68 Ga)RNa1G(1nM)和 125 I]yorn'(AMBS,DOTA,Ga)RNa1G(0.1nM)在37 $^{\circ}$ C下共培养不同时间点,至多60min(每个时间点n=3,分别地)。样品总体积是250 μ L。温育后,将管离心(3min,1300rcf,Megafuge 1.0,Heraeus Thermo Scientific),仔细移出上清液,并与200 μ L冰冷的用于洗涤细胞的HBSS(无放射性配体)合并。为了除去表面键合(酸可释放的)的放射性,然后,将细胞用冰冷的酸清洗缓冲液(用AcOH缓冲至pH=5的0.02M NaOAc在盐水中的溶液)洗涤两次。最后,利用 γ -计数器,测定细胞沉淀中内化的活性的量,以及游离和酸可释放的 68 Ga-活性的部分。24h后,进行各 125 I-活性的定量。

[0634] 双示踪剂内化研究(粘附细胞)

[0635] 在试验之前的一天,以大约 $2 \cdot 10^5$ 细胞/孔的密度,将细胞(HT-29,MCF-7,SH-SY5Y,DU-145)接种在24-孔板上。在试验日,除去温育培养基,并且试验之前,将细胞用250 μ L未补充的培养基洗涤一次,然后在37 $^{\circ}$ C下于200 μ L测定培养基中平衡至少15min。然后,在100 μ M AMD3100不存在(总结合)或存在(非特异性结合)下,将细胞与yorn'(AMBS,DOTA, 68 Ga)RNa1G(1nM)和 125 I]yorn'(AMBS,DOTA,Ga)RNa1G(0.1nM)在37 $^{\circ}$ C下共培养不同时间点,至多60min(每个时间点n=3,分别地)。通过将板子放在冰袋上大约1min,并随后除去温育培养基,终止温育。将细胞用250 μ L HBSS彻底洗涤。用250 μ L冰冷的酸清洗缓冲液(用AcOH缓冲至pH=5的0.02M NaOAc)洗涤两次后,将细胞用250 μ L 1N NaOH裂解。将裂解液转移到瓶中,并与用于清洗孔的250 μ L HBSS合并。如所述,完成游离、酸可释放和内化活性的量的定量。

[0636] 双示踪剂内化研究(悬浮细胞)

[0637] 根据先前的试验,将细胞用yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNa1G (1nM) 和 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNa1G (0.1nM) 在37°C下培养30min,并用HBSS洗涤。为了保证受体完整性,所述起始内化温育后,不进行酸清洗。然后,为了测定配体再循环程度,进行两个不同的试验。在允许配体再循环的试验中,向各孔中加入250 μL 测定培养基。在抑制配体再循环的试验中,向各孔中加入含100 μM AMD3100的250 μL 测定培养基。对于两种试验条件,将试验一式三份进行。随后,将细胞在37°C下,温育5、15、30和60分钟。然后,将管离心,移出上清液,并与用于洗涤细胞的250 μL HBSS合并。该部分(fraction)代表内化的配体的量。如对内化试验中所述的,完成下述步骤,即酸洗涤和剩余细胞活性的定量。

[0638] 双示踪剂内化研究(粘附细胞)

[0639] 为了测定配体洗出和再循环动力学,先将细胞用yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNa1G (1nM) 和 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNa1G (0.1nM) 在37°C下共培养30min,并用HBSS洗涤。在允许配体再循环的试验中,向孔中加入250 μL 测定培养基 ($n=3$)。在抑制配体再循环的试验中,向孔中加入225 μL 测定培养基和25 μL 1mM AMD3100在HBSS中的溶液 ($n=3$)。随后,将细胞在37°C下,分别温育5、15、30和60分钟。移出上清液,并与用于洗涤细胞的250 μL HBSS合并。该部分代表各时间点内化的配体的量。根据内化试验中所述,完成随后的细胞裂解。

[0640] 体内动物研究

[0641] 肿瘤模型

[0642] 对于肿瘤生长的诱导,将雌性CB-17SCID小鼠(6-8周,Charles River,Sulzfeld,德国)皮下注射悬浮于100 μL 无血清培养基和Matrigel (BD Biosciences,Heidelberg, Germany)的1:1(v/v)混合物中的大约 5×10^6 Daudi(右肩)或SU-DHL-8(左肩)细胞。10-21天内,实体可触及肿瘤已生长(100-800mg),并将动物用于试验中。

[0643] 双示踪剂生物分布试验

[0644] 对于生物分布试验,在异氟烷麻醉下,将在总体积100 μL PBS (pH 7.4)中的大约5MBq (135 μCi) yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNa1G (1nM) 和550kBq (15 μCi) [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNa1G共同静脉注射至荷Daudi-和SU-DHL-8-肿瘤的CB-17SCID小鼠的尾静脉中。注射(p.i.)后90min,将动物处死,并切下所关注的器官。利用 γ -计数器,测量加权(weighted)组织样品中的放射性。将数据用% ID/g组织(平均值 \pm SD)表示。

[0645] 结果

[0646] 表2中总结了所选化合物的亲油性。

[0647] 表2 [^{125}I]FC-131、 [^{68}Ga]pentixafor及具有不同金属络合物和连接体-单元的其各种放射性碘化类似物的亲油性 ($\log P_{0/\text{PBS}}$)

肽	Log P _O /PBS
[¹²⁵ I]FC-131	- 0.35
yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸ Ga)RNalG	- 2.90
[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG	- 1.56
[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, Lu)RNalG	- 1.38
[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, Bi)RNalG	-
[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, In)RNalG	- 1.39
[¹²⁵ I]yorn'(ABS, DOTA, In)RNalG	- 1.37
[¹²⁵ I]yorn'(ABS,G, DOTA, In)RNalG	-
[¹²⁵ I]yorn'(ABS, Ahx, DOTA, In)RNalG	-
[¹²⁵ I]yorn'(ABS, DOTA, Lu)RNalG	-
[¹²⁵ I]yorn'(ABS,G, DOTA, Lu)RNalG	- 1.28
[¹²⁵ I]yorn'(ABS, Avs, DOTA, Lu)RNalG	- 1.23
[¹²⁵ I]yorn'(ABS, Ahx, DOTA, Lu)RNalG	-

[0649] 与yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga)RNalG相比, D-Tyr¹的(放射)碘化致使 [¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG的亲油性增加。所述作用还通过用Lu或In取代Ga而进一步增强, 与Ga相比, Lu和In的络合几何学要求涉及DOTA的所有游离羧酸侧臂。这造成分子中荷电基团的额外丧失, 致使亲油性增加, 并将对本发明的各种(放射)碘化化合物的体内药代动力学, 最确定地具有一定影响。

[0650] 表3: 各种金属化的yorn'RNalG类似物对表达hCXCR4的Jurkat T-细胞白血病细胞的CXCR4亲和力(以nM为单位的IC₅₀)。将 [¹²⁵I]FC-131用作放射配体。将各试验一式三份进行, 并且结果是三次分开的试验的平均值±SD。

肽	IC ₅₀ [nM]
yorn'(DOTA)RNalG	807±477
yorn'(DOTA, Ga)RNalG	288.9
yorn'(DOTA, In)RNalG	>1000
yorn'(ABS, DOTA)RNalG	334.7
yorn'(ABS, DOTA, In)RNalG	105.2
yorn'(ABS, DOTA, Ga)RNalG	11.5±4.4
yorn'(ABS, Ahx, DOTA)RNalG	>1000
yorn'(ABS, Ahx, DOTA, In)RNalG	26.5±22.6
yorn'(ABS, Ahx, DOTA, Ga)RNalG	30.3±6.52
yorn'(ABS, betaAla, DOTA)RNalG	37.6±14.7
yorn'(ABS, betaAla, DOTA, Ga)RNalG	33.3±3.68
yorn'(ABS, betaAla, DOTA, In)RNalG	30.4±3.68
yorn'(ABS, AVS, DOTA)RNalG	121±17

yorn' (ABS,AVS,DOTA,Ga) RNaIG	14.2±3.01
yorn' (ABS,AVS,DOTA,In) RNaIG	40.9±21.6
yorn' (ABS,G,DOTA) RNaIG	88.8±18.4
yorn' (ABS,G,DOTA,Ga) RNaIG	16.7±3.28
yorn' (ABS,G,DOTA,In) RNaIG	20.9±3.46
yorn' (AMBS,DOTA,Ga) RNaIG	5.0±0.8
yorn' (AMBS,DOTA,In) RNaIG	44.9±10.4
yorn' (AMBS,DOTA,Lu) RNaIG	50.4±17.8
yorn' (AMBS,DOTA,Bi) RNaIG	22.0±7.0
yorn' (AVS,AVS,DOTA) RNaIG	>1000
yorn' (AVS,AVS,DOTA,Ga) RNaIG	89.7±18.3
yorn' (AVS,AVS,DOTA,In) RNaIG	123.0±25.02
yorn' (G,Trigas,DOTA) RNaIG	903±439
yorn' (G,Trigas,DOTA,In) RNaIG	456.8 (n=1)

[0652] 显而易见,yorn' (AMBS,DOTA,Ga) RNaIG的高度优化结构排除它的例如¹⁷⁷Lu-类似物用于CXCR4-靶向腔内放射疗法的用途,因为DOTA-螯合剂中射电金属的交换产生不同的络合物几何学,并因此,由于络合物本身看起来参与配体结合,致使结合亲和力显著丧失。

[0653] 已显示3-碘-D-Tyr¹-FC-131的IC₅₀是yorn' (AMBS,DOTA,Ga) RNaIG的IC₅₀的4倍高(1.3vs 5nM)。当在逆IC₅₀研究中(相对于标准竞争剂测试的不同放射配体;在本测试中,较高的IC_{50,inv}反应较高的受体亲和力),将[¹²⁵I]FC-131与yorn' (AMBS,DOTA,⁶⁸Ga) RNaIG的CXCR4-亲和性进行比较时,与参照相比,yorn' (AMBS,DOTA,⁶⁸Ga) RNaIG显示受体亲和力增加至大约5倍。因此,结合这些分别的测定的结果,yorn' (AMBS,DOTA,Ga) RNaIG的(放射)碘化致使CXCR4亲和力增加至几乎20倍[Schottelius M等人.口头陈述(oral presentation)# 495,Annual Meeting of the Am.Soc Nucl Med.2014,St Louis,USA]。

[0654] 为了研究D-酪氨酸¹碘化还可将这些化合物的CXCR4亲和力增加至何程度(表4),就其在利用Jurkat细胞和未标记的FC131作为竞争剂的逆IC₅₀研究中的CXCR4亲和力,测定含有不同间隔臂的各种放射碘化的In-和Lu-yorn' RNaIG类似物。将所有所述化合物的得到的逆IC₅₀数据总结于表5中。

[0655] 表5.相反测定的不同放射碘化CXCR4-配体与表达hCXCR4的Jurkat T-细胞白血病细胞的结合亲和力(IC_{50,inv},nM)。将FC-131用作标准竞争剂。将各试验一式三份进行,并且结果是三次分开的试验的平均值±SD。在这一试验中,较高的IC_{50,inv}值表示hCXCR4-亲和力增加。

	肽	IC _{50,inv} [nM]
	[¹²⁵ I]FC-131	4.0 ± 1.2
	[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG	18.3 ± 6.6
	[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, Lu)RNalG	12.1 ± 2.6
	[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, Bi)RNalG	13.7 ± 2.4
	[¹²⁵ I]yorn'(AMBS, DOTA, In)RNalG	14.5 ± 0.6
[0656]	[¹²⁵ I]yorn'(ABS, DOTA, In)RNalG	21.2 ± 2.0
	[¹²⁵ I]yorn'(ABS,G, DOTA, In)RNalG	7.7 ± 0.6
	[¹²⁵ I]yorn'(ABS, Ahx, DOTA, In)RNalG	7.4 ± 1.1
	[¹²⁵ I]yorn'(ABS, DOTA, Lu)RNalG	25.0 ± 1.5
	[¹²⁵ I]yorn'(ABS,G, DOTA, Lu)RNalG	22.2 ± 1.6
	[¹²⁵ I]yorn'(ABS, Avs, DOTA, Lu)RNalG	13.1 ± 0.6
	[¹²⁵ I]yorn'(ABS, Ahx, DOTA, Lu)RNalG	14.4 ± 0.5

[0657] 令人吃惊地,在逆IC₅₀研究中,所有放射碘化金属化的CPCR4.2类似物显示高的CXCR4亲和力,具有相当小的间隔臂-螯合物-部分对亲和力的影响。尽管FC131碘化仅产生CXCR4亲和力的4倍增加,但是CPCR4.2的金属化DOTA-类似物的放射性碘化导致CXCR4亲和力不成比例地强增加,这如图1中图形所示。

[0658] 显而易见,在肽的D-酪氨酸¹残基引入碘原子导致配体亲油性的增加,其似乎通过亲脂相互作用例如与受体蛋白Phe-残基的π-π-叠加导致显著增加的配体-受体相互作用。然而,这些研究的最令人感兴趣的结果是通过这种最小结构修饰,显著过度补偿分子的间隔臂-螯合物-部分对受体亲和力的影响。

[0659] 所述发现打开研发基于治疗型yorn'RNalG的放射性药物的全新视角,因为现在诊断和治疗型射电金属的完整调色板以及用Al¹⁸F²⁺-离子标记是位于手边的。

[0660] 此外,受体亲和力内化对有效的示踪剂蓄积和保留起重要作用,这是与腔内放射疗法特别相关的。因此,作为非-碘化的/碘化的(射电)金属化yorn'RNalG类似物的示范性对,对于内化效能和细胞内保留,将yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga)RNalG和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG进行比较评价。

[0661] 为了评价yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga)RNalG和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG内化效能的差异,在各种人癌细胞系包括Jurkat、Daudi和SUDHL-8B-细胞淋巴瘤细胞,以及MCF-7(乳腺)、HT-29(结肠)、SH-SY5Y(成神经细胞瘤)细胞系和前列腺癌细胞系DU-145和LNCaP中,进行双示踪剂内化研究。图2显示Jurkat细胞中yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga)RNalG和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG的全部细胞结合(膜结合+内化活性)和内化的示例性动力学。

[0662] 这些数据说明预期的事实-yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga)RNalG和[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG是CXCR4拮抗剂-对于两种配体,膜结合活性部分是显著比内化活性更高的。对于本研究中所用的其他细胞系,数据是相当的。

[0663] 然而,在所有细胞系中,[¹²⁵I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG显示比yorn'(AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga)RNalG显著更高的内化(将粘附细胞系数据总结于图3中)。

[0664] 与其非-碘化的相似物相比, [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG显示增高的内化效能(内化与总细胞活性的比率), 不管所用的细胞系(表6)。有趣地, 细胞系间绝对的配体内化程度显著不同。

[0665] 表6. 采用表达CXCR4的细胞系, yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNalG和 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG (30min, 37°C)的内化效能。在100 μM AMD3100存在下, 对于非特异性结合, 将数据进行校正。数据以总细胞活性的%表示内化活性。

细胞系	yorn'(AMBS, DOTA, ^{68}Ga)RNalG	[^{125}I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG
Jurkat	17.9 \pm 4.0	27.4 \pm 2.0
Daudi	29.2 \pm 6.4	51.3 \pm 4.4
[0666] SUDHL-8	25.3 \pm 7.9	29.9 \pm 5.2
HT-29	51.5 \pm 9.3	77.9 \pm 4.6
SH-SY5Y	33.8 \pm 6.4	57.3 \pm 7.1
MCF-7	16.4 \pm 5.2	37.6 \pm 3.7
DU-145	37.0 \pm 7.5	69.1 \pm 18.2

[0667] 总之, 这些数据表明配体结构对内化效能的影响, 其与受体亲和力未耦合。

[0668] 鉴于细胞内活性保留尤其在腔内放射治疗设置中的重要性, 还进行yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNalG和 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG的示例性比较内化动力学。图4中显示在允许和抑制配体再循环条件下, HT-29细胞的配体释放。

[0669] 重要的是指出: 表面上, 前5分钟内细胞活性的快速洗出是由于膜结合活性的解离, 其还未被内化温育前的酸洗脱步骤除去, 以保持受体完整性。因此, 内化的配体的“真正”外化仅起始于大约 $t=5$ 。不管 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG显著增加的内化效能, 对于两种放射性配体, 都几乎未观察到配体再循环。对于本研究中所用的其他细胞系, 几乎得到一致的结果。

[0670] 表7中还进一步说明所述结果, 其显示不同细胞系中, 于允许和抑制再循环条件下, 以 $t=0$ 时总细胞活性的%表示的两种放射性配体的剩余内化活性。如所述, 对于yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNalG或者对于 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG, 配体再循环都未有助于细胞示踪剂保留。

[0671] 表7. 在允许(仅培养基)或抑制(外部培养基中100 μM AMD3100)配体再循环条件下, 60min外化温育后 [$t=0$ 时总细胞活性的%], 表达CXCR4的不同细胞系中, yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNalG和 [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG的残留内化活性。数据表示为平均值 \pm SD ($n=3$)。

细胞系再循环	yorn'(AMBS, DOTA, ^{68}Ga)RNalG		[^{125}I]yorn'(AMBS, DOTA, Ga)RNalG	
	允许的	抑制的	允许的	抑制的
Jurkat	6.8 \pm 2.7	3.6 \pm 0.3	8.0 \pm 2.0	3.7 \pm 1.3
[0672] Daudi	7.8 \pm 1.6	5.2 \pm 1.2	14.5 \pm 2.0	7.0 \pm 0.5
HT-29	10.6 \pm 0.8	9.5 \pm 2.0	13.5 \pm 2.6	10.5 \pm 2.5
SH-SY5Y	10.9 \pm 0.3	8.3 \pm 1.5	11.2 \pm 2.5	7.8 \pm 1.0
MCF-7	6.5 \pm 2.0	8.7 \pm 2.5	10.4 \pm 1.4	8.7 \pm 1.1

[0673] 基于与yorn' (AMBS, DOTA, ^{68}Ga) RNalG相比, [^{125}I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNalG显著增加的体外靶向特性, 还就其体内药代动力学将两种化合物进行比较。将两种化合物共同

注射到荷Daudi (高CXCR4) 和SU-DHL-8 (低CXCR4) 异种移植物的SCID小鼠中 (双示踪剂试验), 并在第一天, 观察1h p.i.时的配体生物分布。将数据总结于图5中。

[0674] 如预期的, 与yorn' (AMBS, DOTA, ⁶⁸Ga) RNa1G相比, 在Daudi和SU-DHL-8肿瘤中, [¹²⁵I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNa1G显示显著较高的肿瘤摄取, 反映其增加的CXCR4亲和性。然而, 由于[¹²⁵I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNa1G的亲油性增加, 该示踪剂的血液清除略微延迟, 并且非特异性摄取尤其在排泄器官 (除肾脏之外) 中也增加。这导致两种被研究化合物的相当的肿瘤与非肿瘤的比率, 不管[¹²⁵I]yorn' (AMBS, DOTA, Ga) RNa1G明显优良的CXCR4-靶向效能。

[0675] 参考文献

[0676] Aldrich, J.V.; Kumar, V (2003) Methods of synthesizing and using derivatives of [2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetic acid: United States of America,; pp 14.

[0677] Burger-Kentischer A等人, 2002, Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis, Circulation 105, 1561-1566.

[0678] Demmer, O.; Dijkgraaf, I.; Schottelius, M.; Wester, H.J.; Kessler, H (2008) Introduction of functional groups into peptides via N-alkylation. Organic Letters, 10, 2015-2018.

[0679] N.Fujii, S.Oishi, K.Hiramatsu, T.Araki, S.Ueda, H.Tamamura, A.Otaka, S.Kusano, S.Terakubo, H.Nakashima, J.A.Broach, J.O.Trent, Z.X.Wang, S.C.Peiper, Angewandte Chemie-International Edition 2003, 42, 3251.

[0680] Hansson, GK, 2005, Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, N.Engl. J. Med. 351, 1985-1695.

[0681] Kim J, Takeuchi H, Lam ST, Turner RR, Wang HJ, Kuo C, Foshag L, Bilchik AJ, Hoon DS (2005) chemotactic factor acceptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. J Clin Oncol.; 23 (12) :2744-53.

[0682] Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G (2007) Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. J Nucl Med.; 48Suppl1:45S-57S.

[0683] J.P.Levesque and I.G.Winkler, Curr Opin Organ Transplant. 2008Feb; 13 (1) :53-8)

[0684] Libby P. (2002) Inflammation in atherosclerosis. Nature 420, 868-874.

[0685] Mizukami, S.; Takikawa, R.; Sugihara, F.; Hori, Y.; Tochio, H. 等人 (2008) Paramagnetic relaxation-based F-19MRI probe to detect protease activity. Journal of the American Chemical Society, 130, 794-795.

[0686] Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, Belperio JA, Keane MP, Strieter RM (2003) The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemotactic factor acceptor4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases. Am J Respir

Crit Care Med.;167(12):1676-86.

[0687] Ross R(1993),The pathogenesis of atherosclerosis:a perspective for the1990s.Nature 362:801-80).

[0688] Schober A,Bernhagen J,Weber C.chemotactic factor-like functions of MIF in atherosclerosis,J.Mol.Med(2008),86,761-770.

[0689] Shah K,Weissleder R.(2005)Molecular optical imaging:applications leading to the development of present day therapeutics.NeuroRx.;2(2):215-25.

[0690] Taniuchi S,Masuda M,Fujii Y,Izawa K,Kanegane H,Kobayashi Y(2005)The role of a mutation of the CXCR4gene in WHIM syndrome.Haematologica;90(9):1271-2.

[0691] Van der Plas,S.E.;Gea,A.;Figaroli,S.;De Clercq,P.J.(2008)Madder, A.Synthesis of a tripodal scaffold for solid phase synthesis of artificial receptors.European Journal of Organic Chemistry,1582-1588.

[0692] Weissleder R,Ntziachristos V(2003)Shedding light onto live molecular targets.Nat Med.;9(1):123-8.

[0693] Weissleder R,Pittet MJ(2008)Imaging in the era of molecular oncology, Nature;452(7187):580-9.

[0694] Yang,P.Y.;Wu,H.;Lee,M.Y.;Xu,A.(2008)Srinivasan,R.等人.Solid-phase synthesis of azidomethylene inhibitors targeting systeine proteases.Organic Letters,10,1881-1884.

[0695] Zhang等人.,Inorg.Chem.37(5),1998,956-963.

[0696] WO 89/07456

[0697] WO 97/31657

[0698] WO 2007/096662

[0699] WO 2008/08854

[0700] WO 2009/027706

[0701] WO 2009/109332

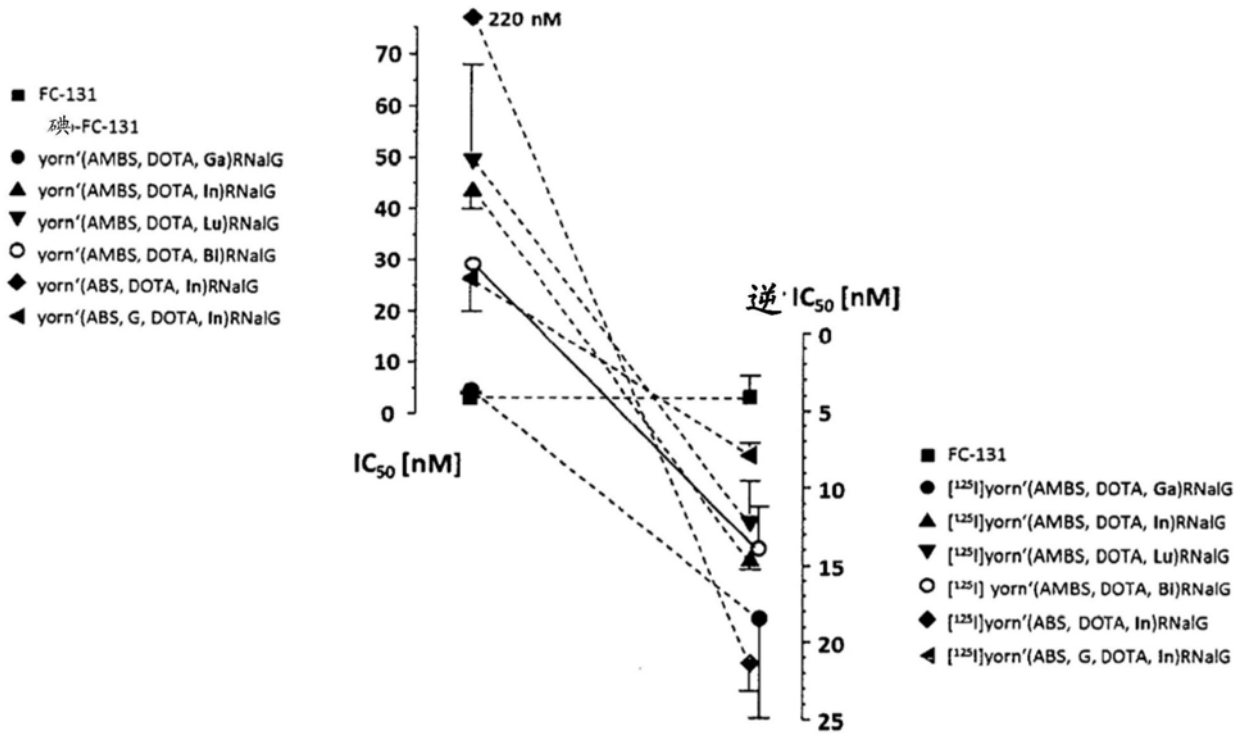


图1

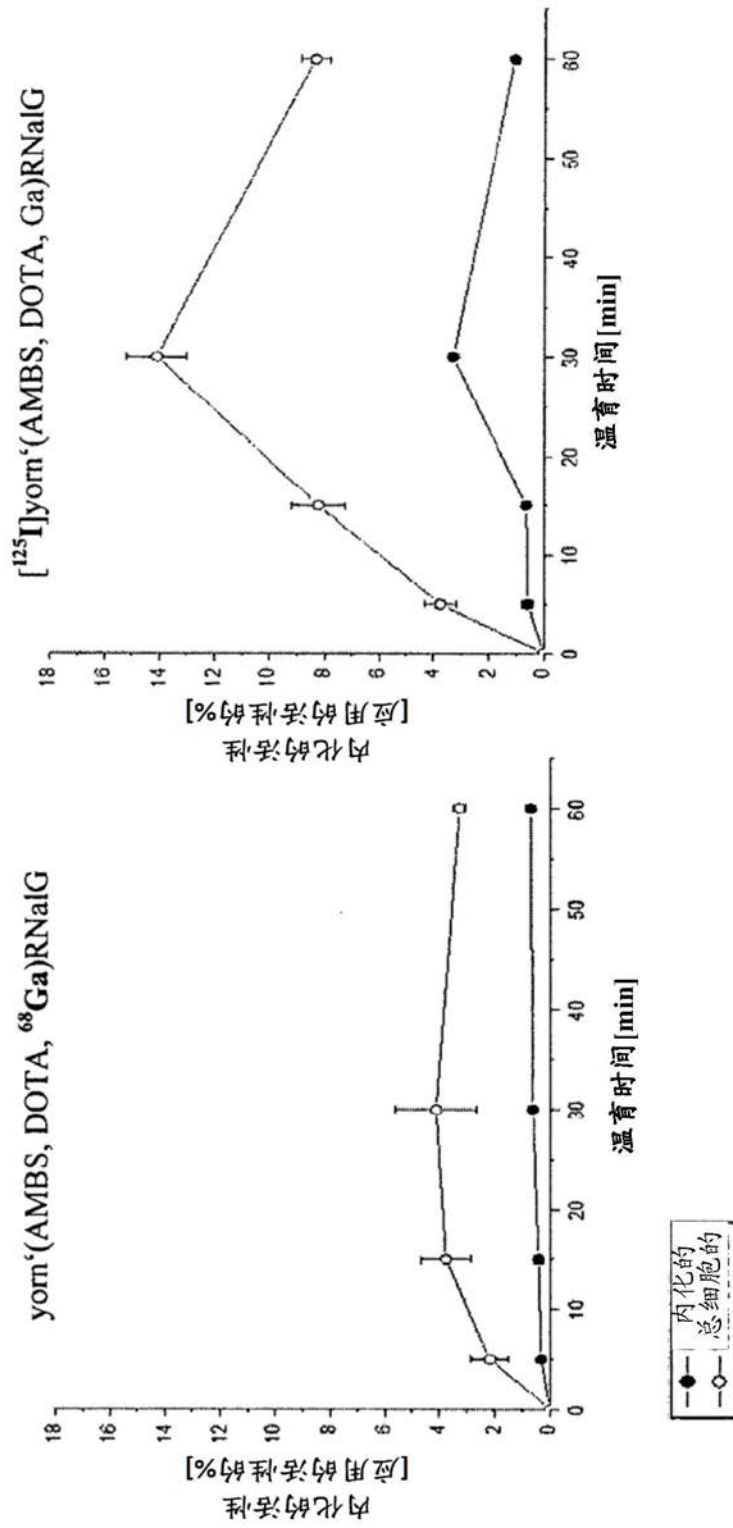


图2

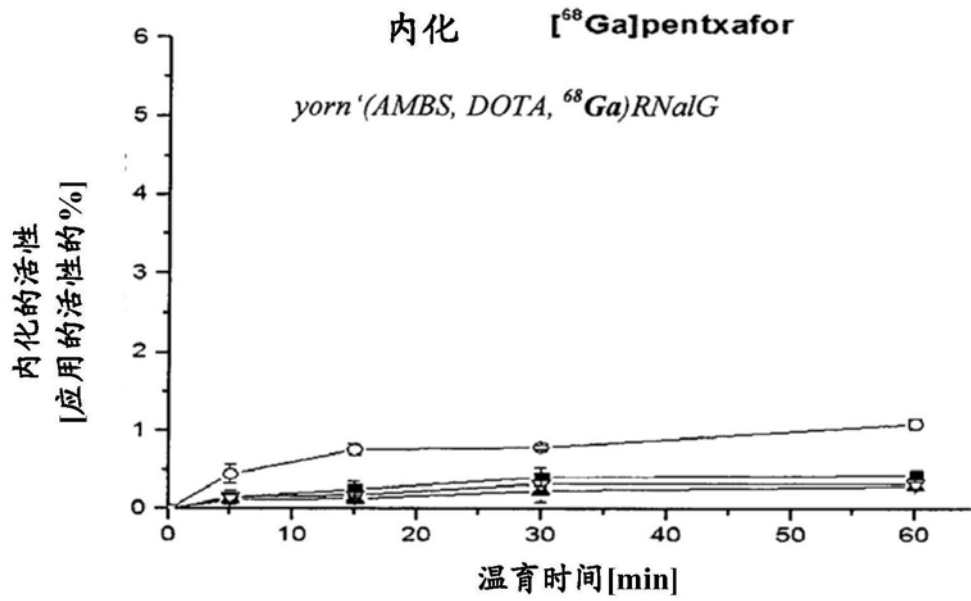


图3a

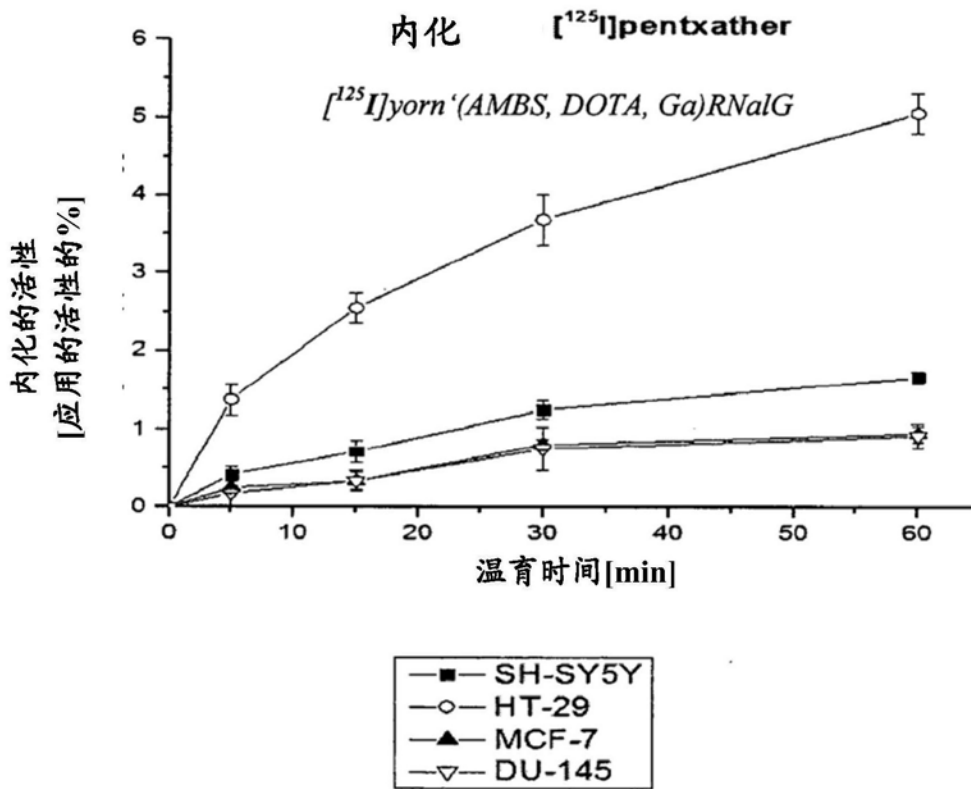


图3b

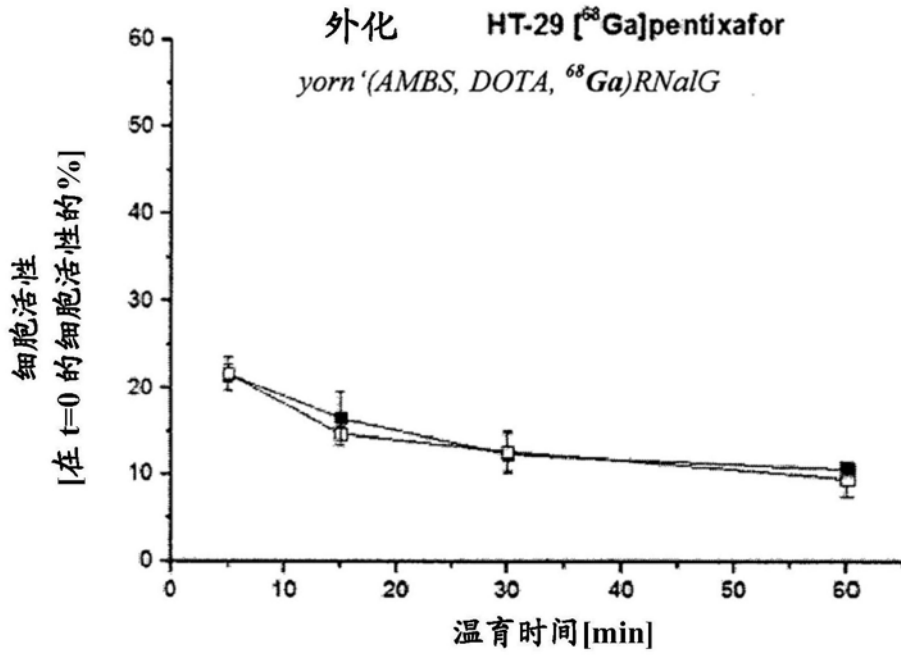


图4a

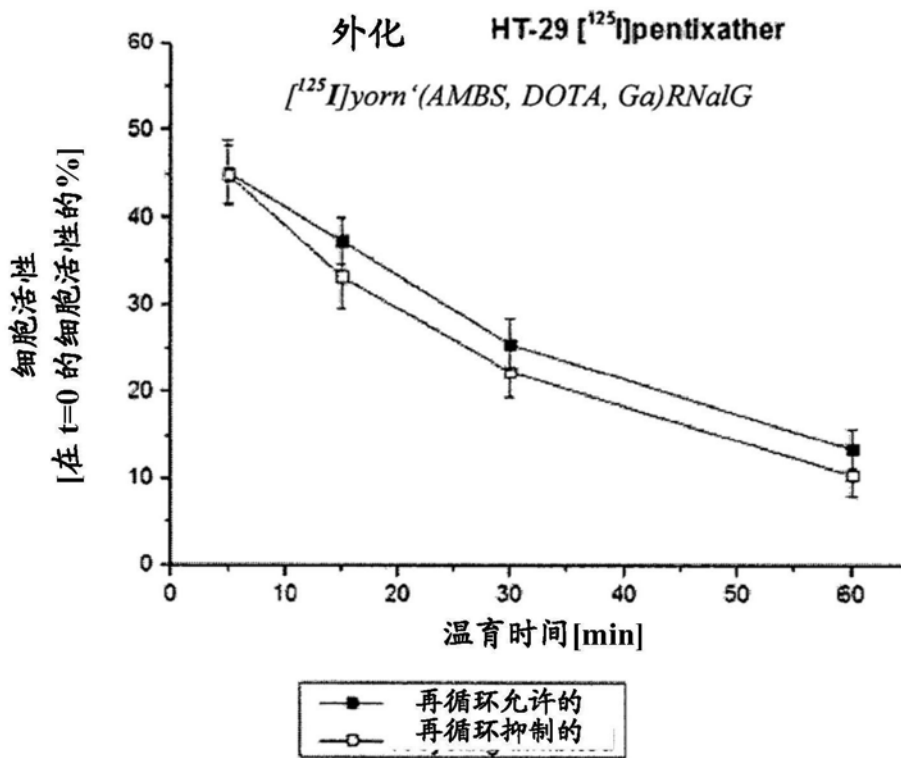


图4b

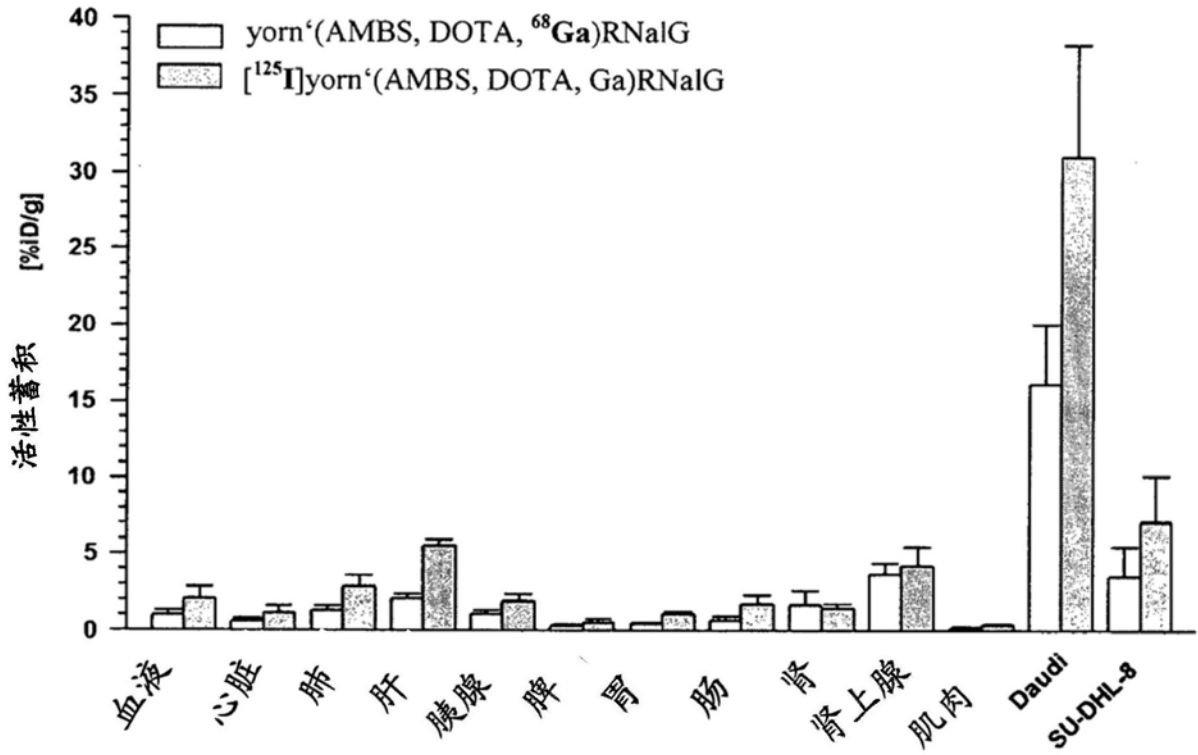


图5