

说明书

发明名称: PSMA化合物、包含其的药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于放射性药物领域，具体涉及一种能够与前列腺特异性膜抗原(PSMA)结合的化合物、包含其的药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 前列腺癌(PCa)是男性第二大常见的癌症，发病率仅次于肺癌发达国家前列腺癌的发病率为每10万人37.5人，发展中国家为每10万人11.3人，而发达国家的死亡率为每10万人8.1人，发展中国家为每10万人5.9人。目前大约有1000万男性被诊断患有前列腺癌。前列腺癌每年在全世界造成40多万人死亡，到2040年，预计死亡率将达到每年80多万人。

[0003] PSMA(Prostate-Specific Membrane Antigen，靶向前列腺特异性抗原)是一种II型跨膜糖蛋白，也称为谷氨酸羧基肽酶II和叶酸水解酶1，具有叶酸水解酶和N-乙酰- α -连接的酸性二肽酶的活性。PSMA蛋白由三个结构域的750个氨基酸组成，其中胞内结构域包含19个氨基酸，跨膜结构域由24个氨基酸组成，胞外结构域包含707个氨基酸。PSMA在正常前列腺组织和非前列腺组织(例如肝、肾、小肠等)中的表达水平非常低，但在前列腺癌组织中的表达比在正常前列腺组织中的表达增加100-1000倍，并且其表达水平与PCa的侵袭性高度相关，是前列腺癌的特异性分子标志。同时，PSMA的胞外结构域较大，易于设计靶向分子，因此，PSMA针对前列腺癌及其转移灶进行影像诊断和靶向放射性核素治疗的适宜的治疗诊断靶点。

[0004] PSMA在诊断成像方面的应用，主要包括基于PSMA靶点的靶向显像剂制造和应用。关于前列腺癌的诊断技术，包括应用SPECT(单光子发射计算机断层术)和PET(正电子发射断层照相术)等的成像诊断方法，通过使用放射性同位素标记的PSMA靶向的多肽物质，可以。早期的PSMA靶向显像剂为ProstaScint(也被称为 ^{111}In -capromab pentetide)，是一种与 ^{111}In 连接的小鼠单克隆抗体(7E11)，可以用于SPECT成像。然而，ProstaScint只能与PSMA的细胞内表位结合，因此不能结

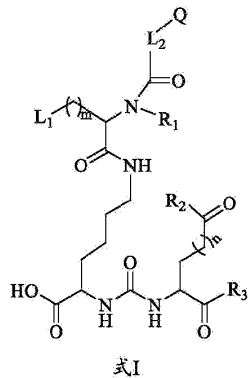
合活的肿瘤细胞，临床性能受限。以⁶⁸Ga-PSMA-11为代表的⁶⁸Ga标记的PSMA配体，被广泛应用为PSMA靶点的治疗诊断剂。相应的，¹⁸F标记的治疗诊断剂，如¹⁸F-DCFBC、¹⁸F-DCFPyL和¹⁸FPSMA-1007，相较于上述⁶⁸Ga标记的诊断剂，在基于PSMA的前列腺癌成像应用中表现出了更高的灵敏度和诊断准确性。

[0005] 虽然目前大量基于PSMA靶点的显像剂和抑制剂被开发及应用，但是前列腺癌的诊断、管理和/或治疗仍然充满不小的挑战性，例如在高效、准确地实现诊断或治疗的同时，减少所用药物对于用药患者肾脏或其他器官的健康。仍然需要研发新型的诊断剂或显像剂，其能够以高度选择性的方式靶向PCa肿瘤细胞，表现出良好的药代动力学特性和/或其他效果，以便进行快速和无创的肿瘤可视化治疗，来实现PCa的早期诊断和/或治疗。

[0006] 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一类新的PSMA化合物。该类PSMA化合物，具有更高的肿瘤摄取和/或更低或基本相当的肾脏摄取，能够提高药物靶向效果和/或降低肾损伤风险，有利于更好地满足患者的用药需求。

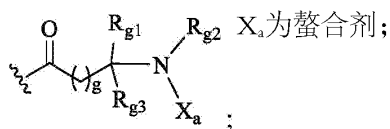
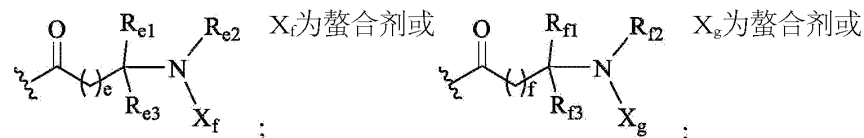
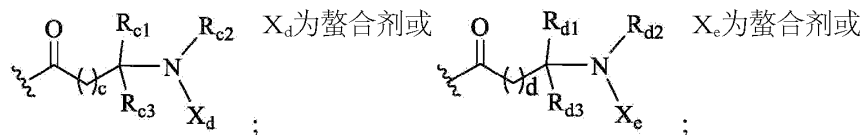
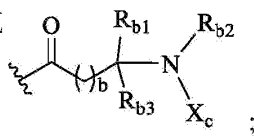
[0008] 本发明提供了式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，



[0009] 其中，

[0010] Q为 $\text{R}_0\text{---}(\text{---})_a\text{---}\text{C}(\text{R}_{a1})(\text{R}_{a2})(\text{R}_{a3})\text{---}\text{N}(\text{R}_{a1})(\text{R}_{a2})\text{---}\text{X}_b$;

[0011] X_b 为螯合剂(chelating agent)或 X_c 为螯合剂或



[0012] R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 、 R_{d1} 、 R_{e1} 、 R_{f1} 和 R_{g1} 均为 R_{y1} (R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 、 R_{d1} 、 R_{e1} 、 R_{f1} 和 R_{g1} ，可以相同或者不相同；其他类似的写法或表达方式，均是表示各自之间可以相同或者不相同)；

[0013] R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 、 R_{d2} 、 R_{e2} 、 R_{f2} 和 R_{g2} 均为 R_{y2} ；

[0014] R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 、 R_{d3} 、 R_{e3} 、 R_{f3} 和 R_{g3} 均为 R_{y3} ；

[0015] R_{y1} 、 R_{y2} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y 、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 $-C(=S)R_k$ ；

[0016] 或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ；

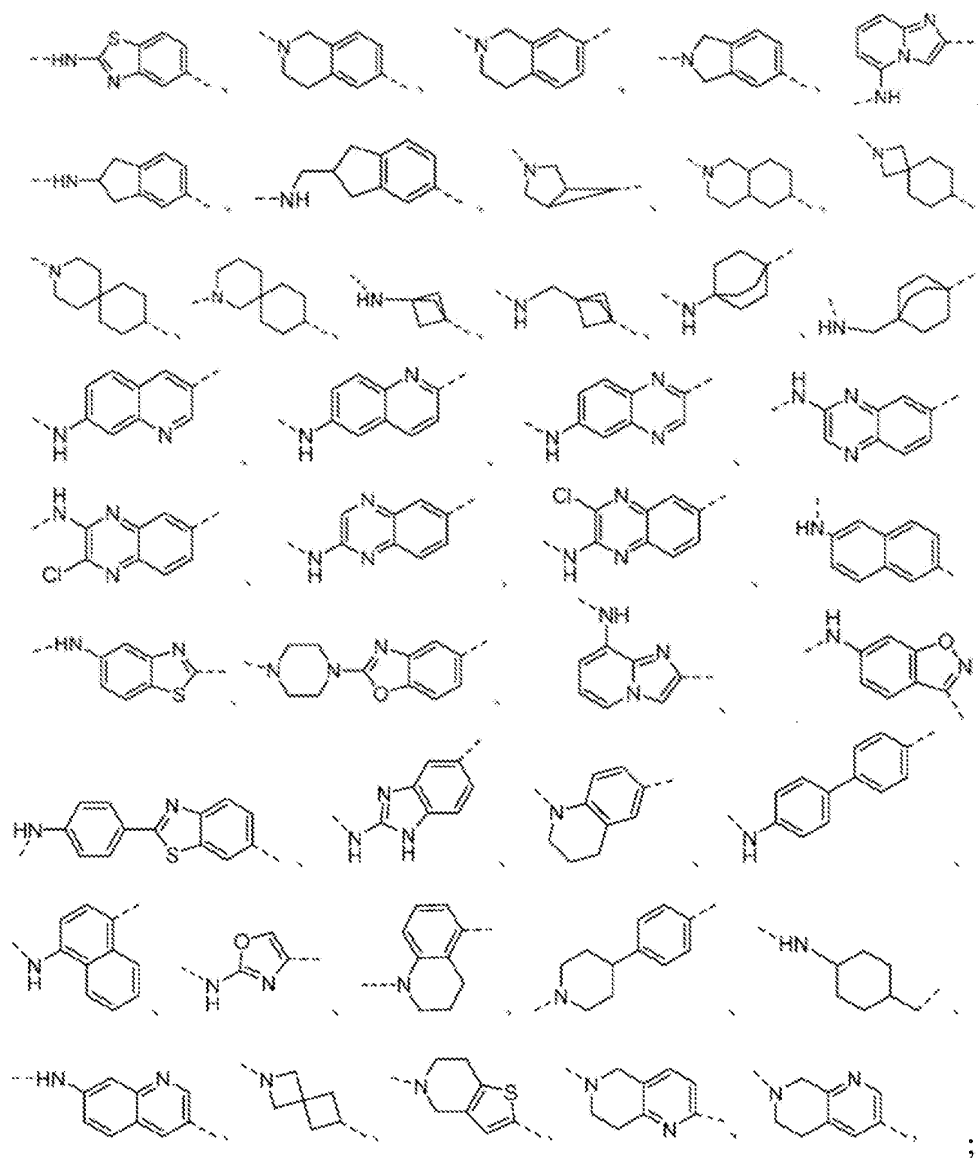
[0017] R_Y 选自C1-C16烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基(包括稠环芳基等)或5-14元杂芳基(包括稠环杂芳基)；

[0018] $R_{环A}$ 为3-12元杂环烷基或5-14元杂芳基；

[0019] R_Y 和 $R_{环A}$ 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；

- [0020] 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_w ；
- [0021] R_w 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；
- [0022] 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_x ；
- [0023] R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_x 任选地被一个或多个取代基 P_3 取代或未取代；
- [0024] 所述的取代基 P_3 选自氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_v ；
- [0025] R_v 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_v 任选地被一个或多个取代基 P_4 取代或未取代；
- [0026] 所述的取代基 P_4 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基、磺基取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、氨基取代的C1-C6烷氧基、羧基取代的C1-C6烷氧基、磺基取代的C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氨基取代的C1-C6烷硫醚基、羧基取代的C1-C6烷硫醚基、磺基取代的C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；

- [0027] R_k 选自氢、氘、氚、卤素、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；
- [0028] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、卤素、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 、 $-S(=O)(=O)OR_z$ 、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；
- [0029] R_z 选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基或卤代的C1-C6烷基；
- [0030] a、b、c、d、e、f和g各自独立地选自0-6的整数(例如，可以是0、1、2、3、4、5、6)；
- [0031] L_1 选自3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；其中所述的3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_i 取代或未取代；
- [0032] L_2 选自 $-L_3-$ 或 $-NH-(CH_2)_t-L_3-$ (例如， L_2 包括但不限于国际专利申请WO2023030509A1的权利要求4中所限定的基团L)；
- [0033] 例如， L_2 包括但不限于如下基团：



[0034] L_3 选自3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；所述的3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；

[0035] 所述的3-12元杂环烷基或5-14元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，并且所述的3-12元杂环烷基或5-14元杂芳基的杂原子数量为1个、2个或3个；

[0036] m 、 n 和 t 各自独立地选自0-6的整数(例如，可以是0、1、2、3、4、5、6)。

[0037] 在一个优选的实施方案中，

[0038] L_1 为5-14元芳基或5-14元杂芳基；所述的5-14元芳基或5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基。

[0039] 在一个优选的实施方案中，

[0040] L_1 选自苯基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、噻唑基、噻吩基、噻喃基、萘基、苯并吡咯(包括：吲哚、异吲哚)基、苯并吡啶(包括：喹啉、异喹啉)基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、嘌呤基、蒽基或菲基；

[0041] 优选地， L_1 为萘基、苯并吡啶基或蒽基。

[0042] 在一个优选的实施方案中，

[0043] L_2 为 $-L_3-$ ； L_3 选自3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；所述的3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基。

[0044] 在一个优选的实施方案中，

[0045] L_3 选自3-12元杂环烷基，所述的3-12元杂环烷基包含1-4个杂原子N；

[0046] 优选地，

[0047] L_3 为 $R_{环B}-R_{环C}$ ， $R_{环B}$ 和 $R_{环C}$ 共用一个碳原子； $R_{环B}$ 选自3-9元环烷基或3-9元杂环烷基； $R_{环C}$ 选自3-9元杂环烷基；其中所述的3-9元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，所述的3-9元杂环烷基的杂原子数量为1个、2个或3个； $R_{环C}$ 中包含1-2个杂原子N；

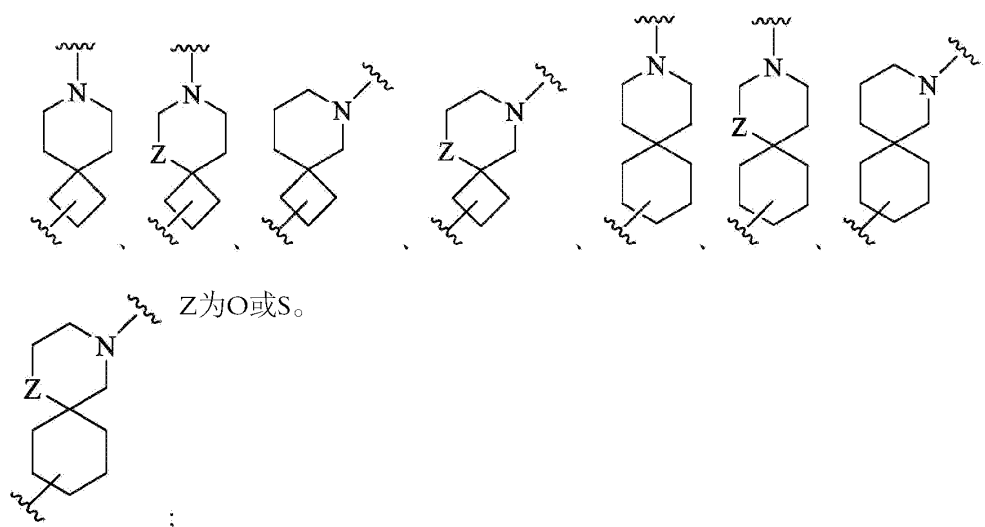
[0048] $R_{环B}$ 和 $R_{环C}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

[0049] 更优选地，

[0050] $R_{\text{环B}}$ 选自环丁烷基、环戊烷基、环己烷基或环庚烷基； $R_{\text{环C}}$ 选自吡咯烷基、哌啶基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、硫杂氮杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或硫杂氮杂环庚烷基。

[0051] 在一个优选的实施方案中，

[0052] L_3 选自如下结构：



[0053] 在一个优选的实施方案中，

[0054] L_3 选自5-14元杂芳基，所述的5-14元杂芳基包含1-4个杂原子N；

[0055] 优选地，

[0056] L_3 为 $R_{\text{环D}}-R_{\text{环E}}$ ， $R_{\text{环D}}$ 和 $R_{\text{环E}}$ 共用两个碳原子； $R_{\text{环D}}$ 选自5-6元芳基或5-6元杂芳基， $R_{\text{环E}}$ 选自3-9元杂环烷基；其中所述的5-6元杂芳基或3-9元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，所述的3-9元杂环烷基的杂原子数量为1个、2个或3个； $R_{\text{环E}}$ 中包含1-2个杂原子N；

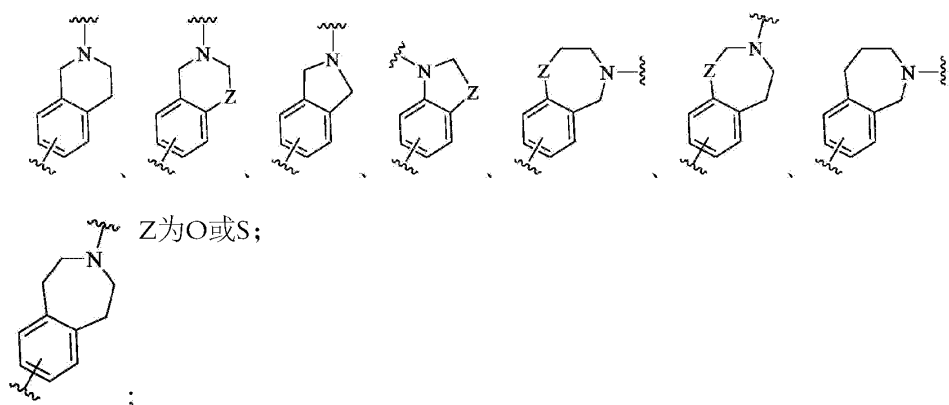
[0057] $R_{\text{环D}}$ 和 $R_{\text{环E}}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

[0058] 更优选地，

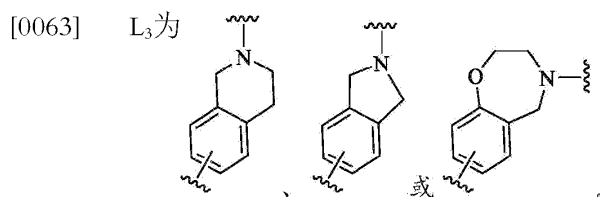
[0059] $R_{环D}$ 选自苯基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、噻唑基、噻吩基、噻喃基； $R_{环E}$ 选自吡咯烷基、哌啶基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、硫杂氮杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或硫杂氮杂环庚烷基。

[0060] 在一个优选的实施方案中，

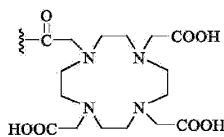
[0061] L_3 选自如下结构：

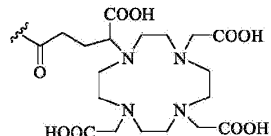


[0062] 优选地，



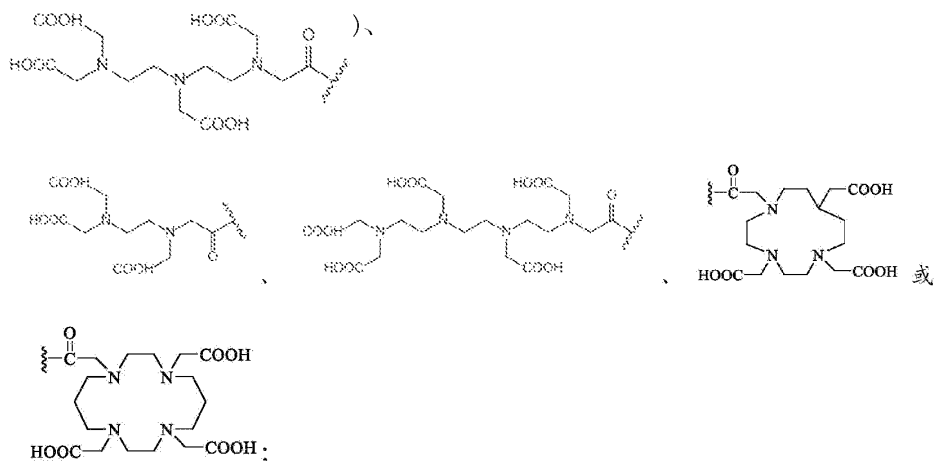
[0064] 在一个优选的实施方案中，

[0065] 所述的螯合剂选自1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA: ), 2-(4,

7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)-戊二酸(DOTAGA: ), N,N''-双[2-羟基-5-(羧乙基)-苄基]乙二胺-N,N''

-二乙酸(HBED-CC)、2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑N烷-1-基)戊二酸(N

ODAGA)、1,4,7-三氮杂环壬烷次膦酸(TRAP)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-[甲基(2-羧乙基)-次膦酸]-4,7-双[甲基(2-羟甲基)次膦酸](NOPO)、3,6,9,15-四氮杂双环[9,3,1]十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9-三乙酸(PCTA)、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-羟基琥珀酰胺(DFO)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA:



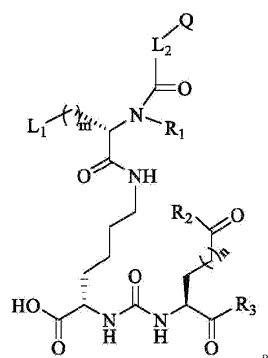
[0066] 优选地,所述的螯合剂为DOTA或DOTAGA。

[0067] 在一个优选的实施方案中,

[0068] m、n和t各自独立地选自1或2; R₁选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基; R₂和R₃各自独立地选自羟基或C1-C6烷氧基。

[0069] 在一个优选的实施方案中,

[0070] 所述的R_{v1}或R_{v3}为S构型或R构型; 和/或,所述式 I 所示化合物的构型为:



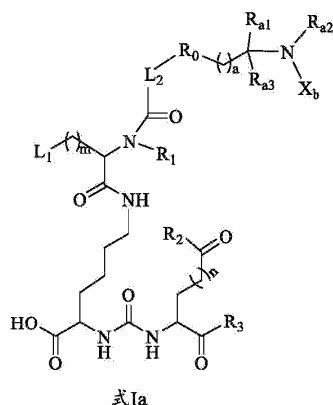
[0071] 在一个优选的实施方案中,

[0072] X_b 为螯合剂;

[0073] R_{y1} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y 、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、磺基； R_Y 选自C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；

[0074] R_{y2} 选自氢、氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基或氰基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_y)连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环或哌啶环；所述的 $R_{环A}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

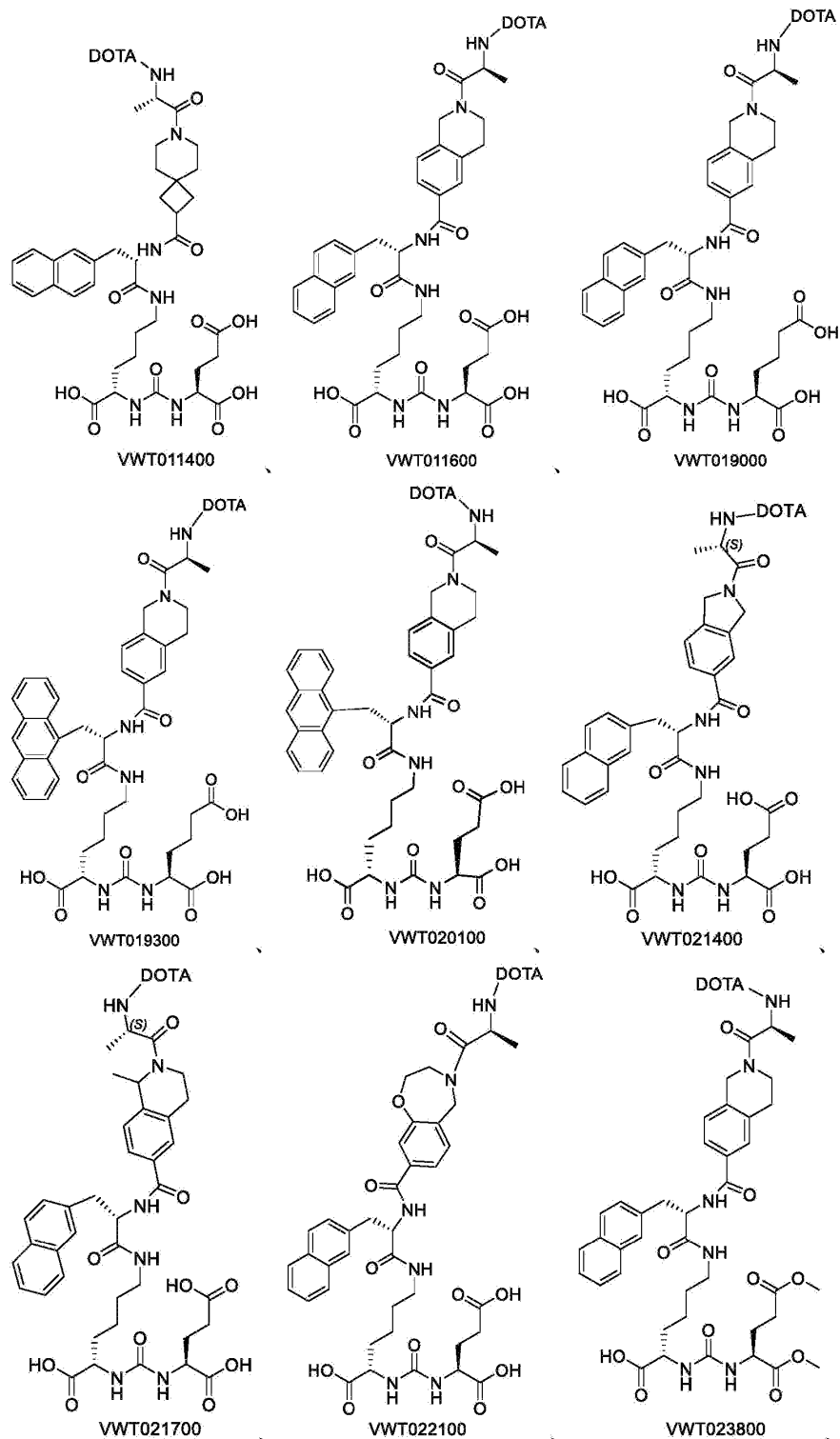
[0075] 优选地，所述的式I所示的化合物为：

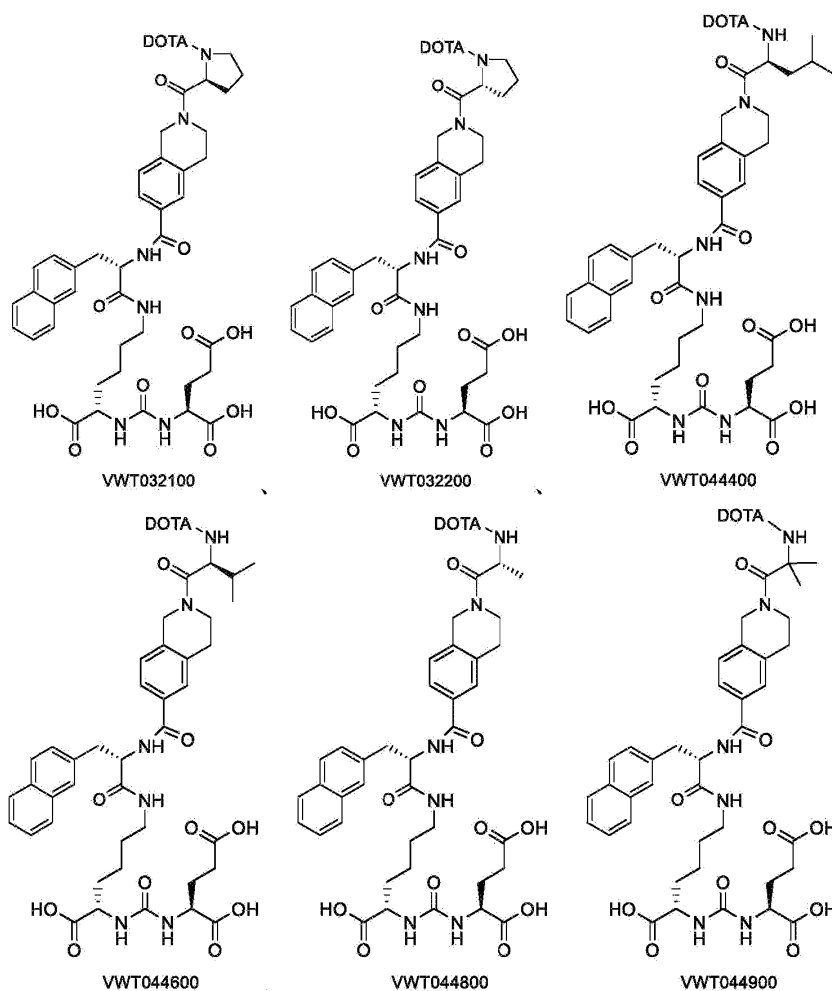


[0076] 其中, X_b 为螯合剂; R_{a1} 和 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y ; R_Y 选自 C1-C6 烷基、氘代的 C1-C6 烷基或氚代的 C1-C6 烷基; R_{a2} 选自氢、氘或氚; 或者, R_{a2} 与 R_{a1} (或 R_{a3}) 连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环; a 为 0、1 或 2。

[0077] 在一个优选的实施方案中,

[0078] 所述的式 I a所示化合物选自:





[0079] 在一个优选的实施方案中,

[0080] X_b 为螯合剂;

[0081] R_{y1} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_y 、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基或磺基; R_y 选自C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基;

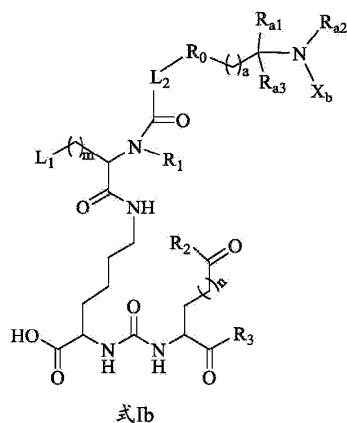
[0082] R_{y2} 为任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代的C1-C16烷基; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、氨基、羧基、磺基或 R_w ;

[0083] R_w 选自C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基; 并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 或 R_x ;

[0084] R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；并且 R_x 任选地被一个或多个取代基 P_3 取代或未取代；所述的取代基 P_3 选自 $-C(=O)R_k$ 或 $-C(=O)OR_k$ ；

[0085] R_k 选自氢、氘、氟、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氟代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

[0086] 优选地，所述的式I所示的化合物为：



[0087] 其中， X_b 为螯合剂； R_{a1} 和 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、氟或 R_y ；

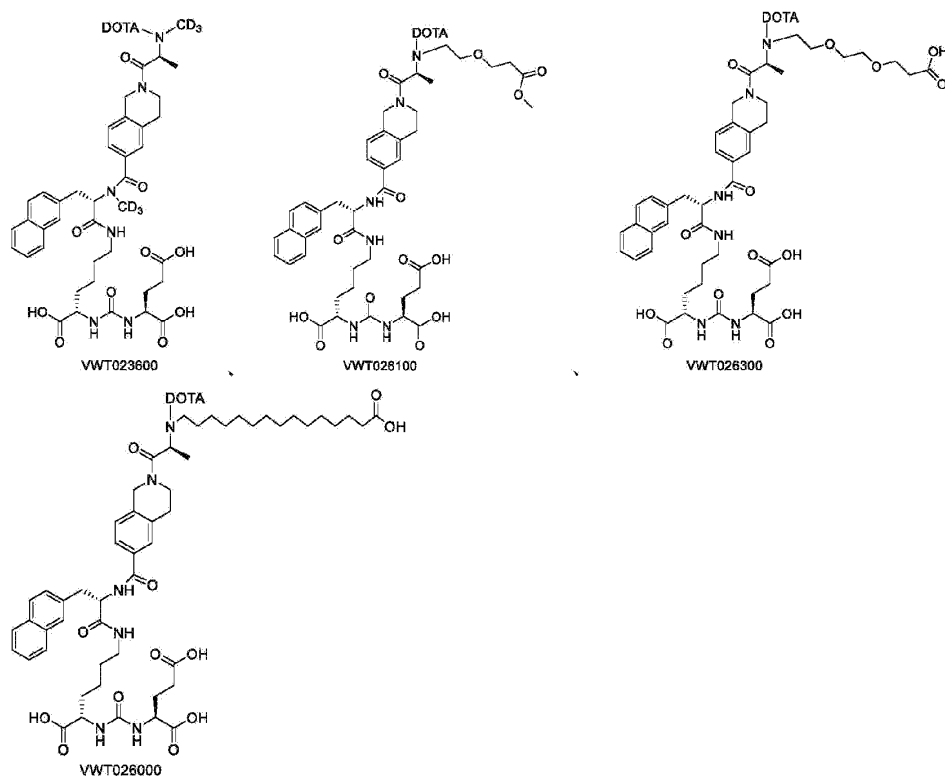
[0088] R_y 选自C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氟代的C1-C6烷基； R_{a2} 为任选地被一个或多个取代基 P_1 取代的C1-C14烷基；所述的取代基 P_1 选自氘、氟、羧基、磺基或 R_w ；

[0089] R_w 选自C1-C6烷氧基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自 $-C(=O)OR_k$ 或 R_x ；

[0090] R_x 选自C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；并且 R_x 任选地被一个或多个取代基 P_3 取代或未取代；所述的取代基 P_3 选自 $-C(=O)OR_k$ ； R_k 选自氢、氘、氟、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氟代的C1-C6烷基； a 为0、1或2。

[0091] 在一个优选的实施方案中，

[0092] 所述的式Ib所示化合物选自：



[0093] 在一个优选的实施方案中，

[0094] X_b 为螯合剂；

[0095] R_{y1} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y 、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基或磺基；

[0096] R_Y 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基(包括但不限于：噁二唑烷基)、5-14元芳基(包括但不限于：苯基)或5-14元杂芳基(包括但不限于：咪唑基、噁二唑基、苯并吡咯基)；

[0097] R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_w ；

[0098] R_w 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R

_w任选地被一个或多个取代基P₂取代或未取代；所述的取代基P₂选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基、磺基或R_x；

[0099] R_x选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；

[0100] R_k选自氢、氘、氚、-NR_iR_j、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

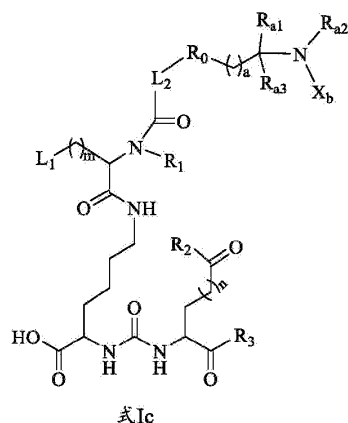
[0101] R_i和R_j各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、氰基、-S(=O)R_z、-S(=O)OR_z、-S(=O)(=O)R_z、-S(=O)(=O)OR_z、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

[0102] R_z选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基或卤代的C1-C6烷基；

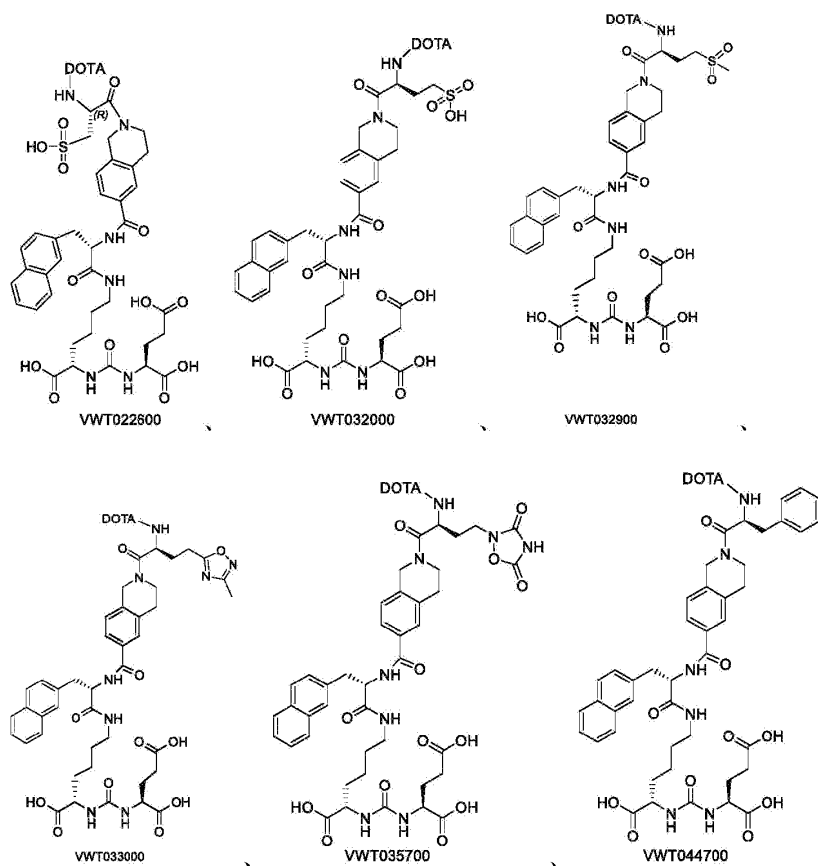
[0103] R_{y2}选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；或者，R_{y2}与R_{y1}(或R_{y3})连接形成R_{环A}，所述的R_{环A}为四氢吡咯环或哌啶环；所述的R_{环A}任选地被一个或多个取代基P_{1a}取代或未取代；所述的取代基P_{1a}选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

[0104] 优选地，X_b为螯合剂；R_{y1}选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基；R_{y3}为R_y；R_y选自C1-C6烷基；R_y任选地被一个或多个取代基P₁取代；R_{y2}(R_{a2})选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基；或者，R_{y2}与R_{y1}(或R_{y3})连接形成R_{环A}，所述的R_{环A}为四氢吡咯环；a为0、1或2。

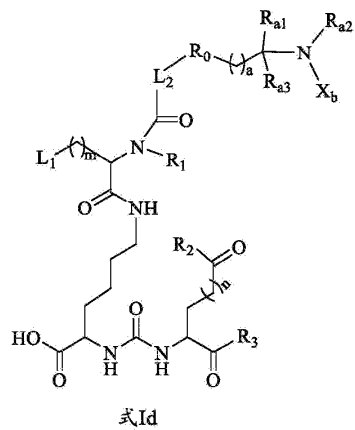
[0105] 在一个优选的实施方案中，所述的式I所示的化合物为：



- [0106] 其中, X_b 为螯合剂;
- [0107] R_{a1} 选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;
- [0108] R_{a3} 为 R_Y ; R_Y 选自C1-C6烷基; R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 R_w ;
- [0109] R_w 选自噁二唑基、苯基或苯并吡咯基; 并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素或 R_x ;
- [0110] R_x 为C1-C6烷基;
- [0111] R_k 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基;
- [0112] R_{a2} 选自氢、氘或氚; 或者, R_{a2} 与 R_{a1} (或 R_{a3})连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环; a 为0、1或2;
- [0113] 优选地, 所述的式 I c所示化合物选自:



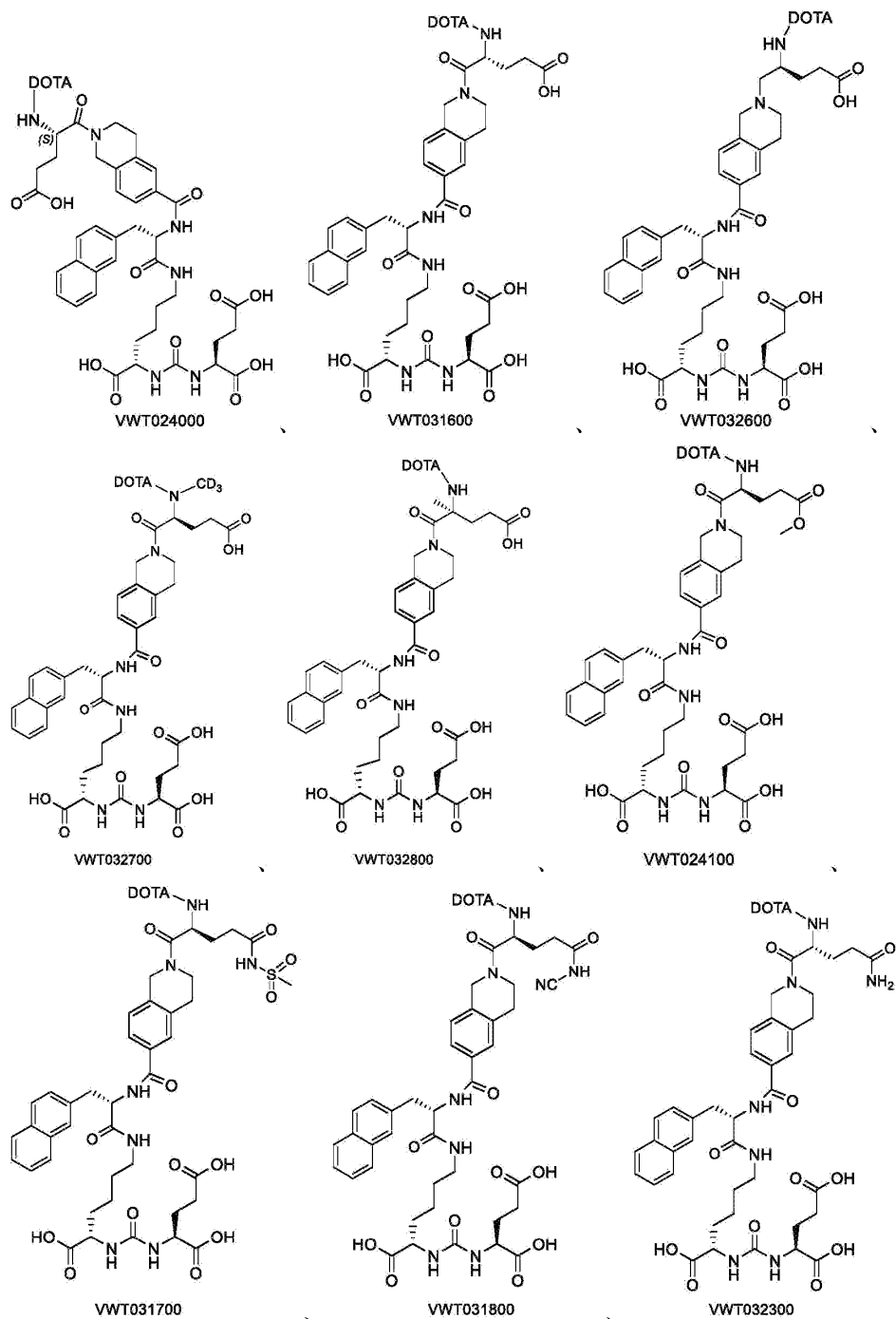
[0114] 在另一个优选的实施方案中，所述的式I所示的化合物为：

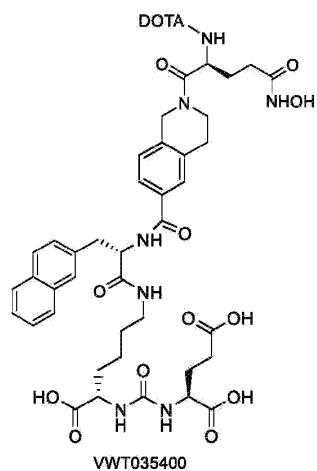


[0115] 其中， X_b 为螯合剂；

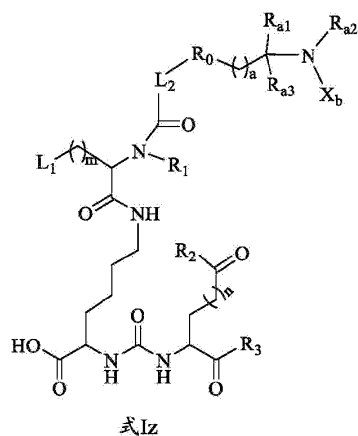
[0116] R_{a1} 选自氢、氘、氚或C1-C6烷基；

- [0117] R_{a3} 为 R_Y ； R_Y 选自C1-C6烷基； R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代；所述的取代基 P_1 选自 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ ； R_k 选自氢、氟、氯、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氟代的C1-C6烷基或氯代的C1-C6烷基； R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氟、氯、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 或 $-S(=O)(=O)OR_z$ ； R_z 选自氢、氟、氯、C1-C6烷基、氟代的C1-C6烷基或氯代的C1-C6烷基；
- [0118] R_{a2} 选自氢、氟、氯或氟代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} (或 R_{a3})连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；a为0、1或2；
- [0119] 优选地，所述的式 I d所示化合物选自：





[0120] 在一个优选的实施方案中, 所述的式I所示化合物为:



[0121] 其中,

[0122] X_b 为螯合剂;

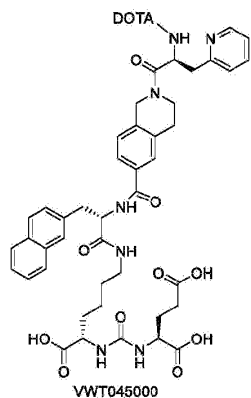
[0123] R_{a1} 选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;

[0124] R_{a3} 为 R_y ; 其中 R_y 选自C1-C6烷基; 并且 R_y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代; 所述的取代基 P_1 选自 R_w ; R_w 选自5-14元芳基或5-14元杂芳基; 并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基、磺基或 R_x ; 其中 R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基;

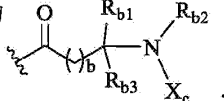
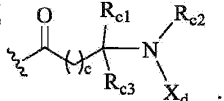
[0125] R_{a2} 选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基; 或者, R_{a2} 与 R_{a1} (或 R_{a3})连接形成 $R_{环A}$, 其中所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环; 并且 a 为0、1或2;

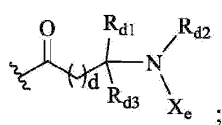
[0126] 优选地, R_{a3} 为 R_Y ; 其中 R_Y 选自 C1-C6 烷基; 并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代; 所述的取代基 P_1 为吡啶基;

[0127] 更优选地, 所述的式 I z 所示化合物为:



[0128] 在一个优选的实施方案中,

[0129] X_b 为 ; X_c 为螯合剂或 ; X_d 为螯合剂或

; X_e 为螯合剂;

[0130] R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} 均为 R_{Y1} ;

[0131] R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} 均为 R_{Y2} ;

[0132] R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 均为 R_{Y3} ;

[0133] R_{Y1} 和 R_{Y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y 、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基或磺基; R_Y 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷硫醚基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基(包括但不限于: 噁二唑烷基)、5-14 元芳基(包括但不限于: 苯基)或 5-14 元杂芳基(包括但不限于: 咪唑基、噁二唑基、苯并吡咯基);

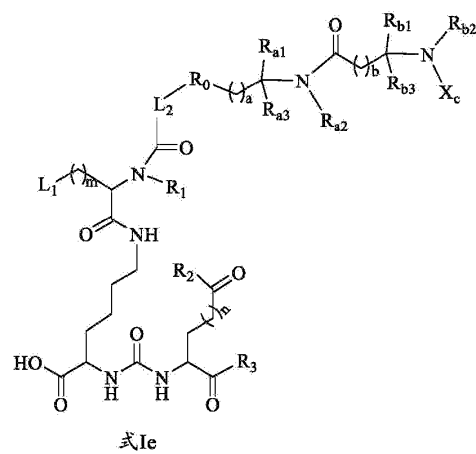
[0134] R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$

、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_w ；

- [0135] R_w 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基、磺基、 R_x ； R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基；
- [0136] R_k 选自氢、氘、氚、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；
- [0137] R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 、 $-S(=O)(=O)OR_z$ 、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；
- [0138] R_z 选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基或卤代的C1-C6烷基；
- [0139] R_{y2} 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环或哌啶环；所述的 $R_{环A}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；
- [0140] 优选地，
- [0141] X_b 为螯合剂；
- [0142] R_{y1} 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基；
- [0143] R_{y3} 为氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ；
- [0144] R_Y 选自C1-C6烷基； R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-C(=O)R_k$ 、 $-$

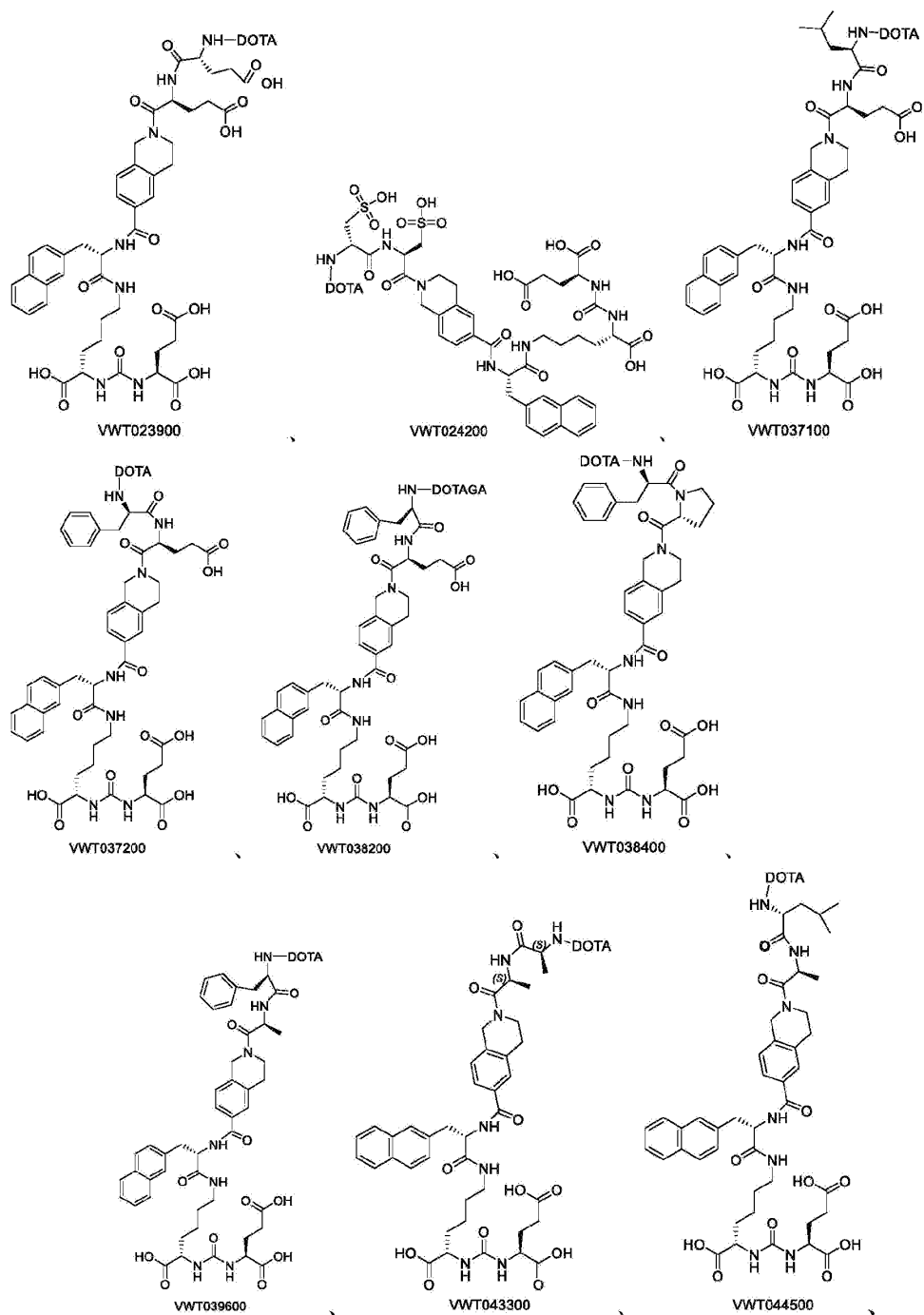
$C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$
或 R_w ;

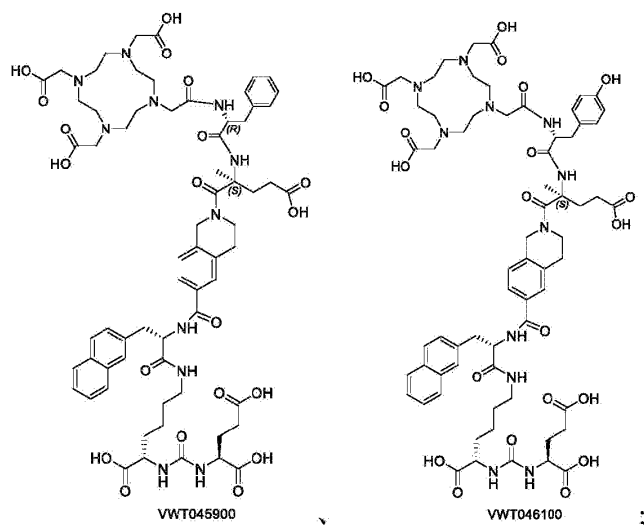
- [0145] R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基、咪唑基、噁二唑基; R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素或 R_x ; R_x 为C1-C6烷基;
- [0146] R_k 选自氢、氘、氚、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基; R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 、 $-S(=O)(=O)OR_z$; R_z 选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基;
- [0147] R_{y2} 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基; 或者, R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环;
- [0148] a、b、c和d各自独立地选自0、1或2; 。
- [0149] 在一个优选的实施方案中,
- [0150] R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} 各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;
- [0151] R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ; R_Y 为C1-C6烷基; 并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基或 R_w ; R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基; 并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基;
- [0152] R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基; 或者, R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$, R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$, R_{c2} 与 R_{c1} 连接形成 $R_{环A}$, R_{d2} 与 R_{d1} 连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环; a、b、c和d各自独立地选自0、1或2;
- [0153] 优选地, 所述的式 I 所示化合物包括:



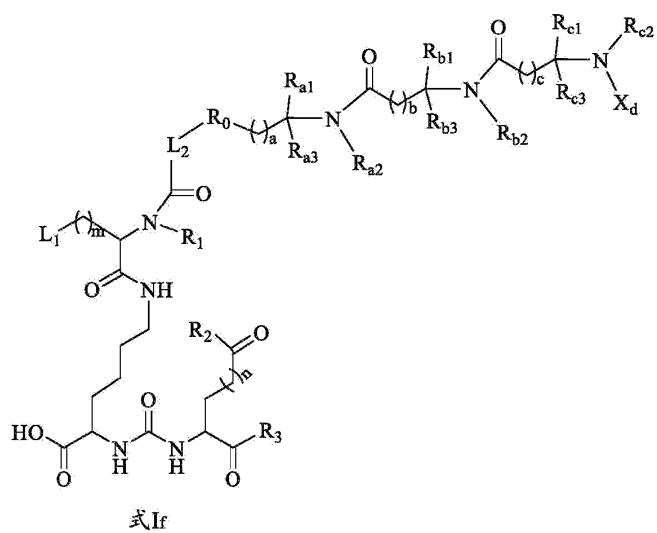
[0154] 其中，X_c为螯合剂；

[0155] 进一步优选地，所述的式Ie所示的化合物选自：



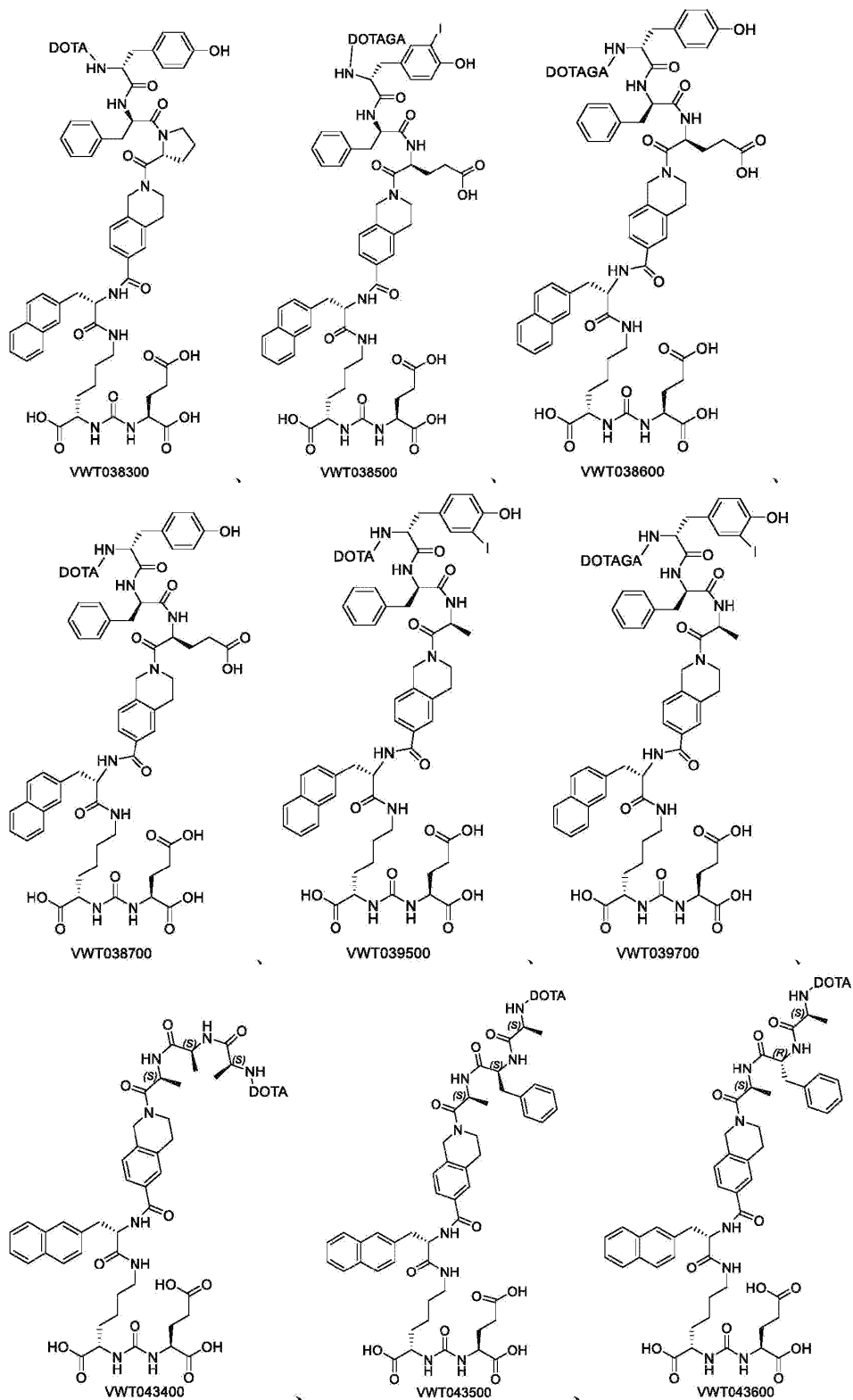


[0156] 优选地, 所述的式 I 所示化合物为:

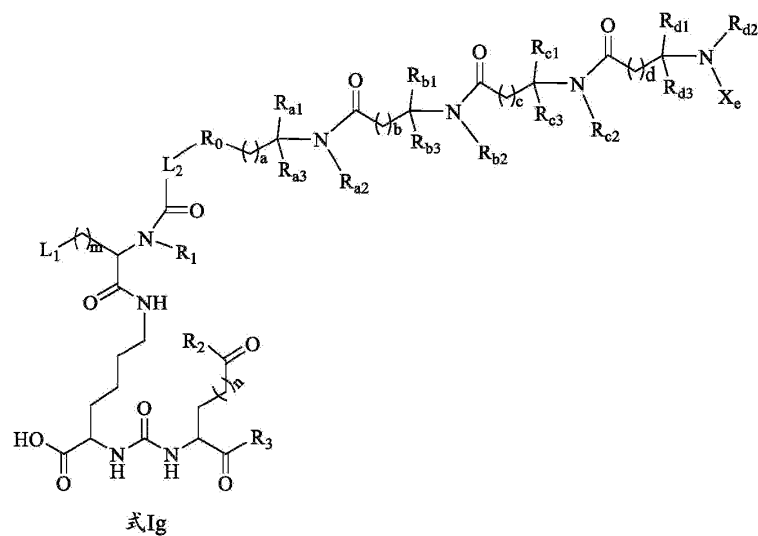


[0157] 其中, X_d 为螯合剂;

[0158] 进一步优选地, 所述的式If所示的化合物选自:

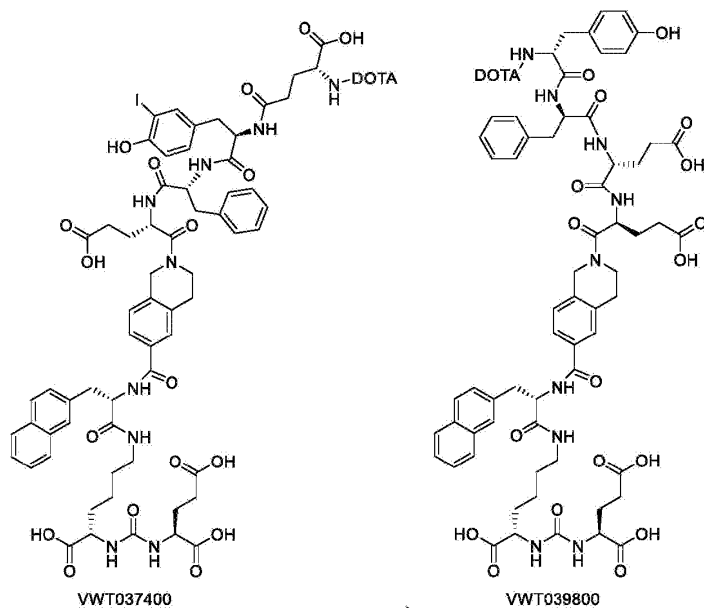


[0159] 优选地, 所述的式 I 所示化合物为:



[0160] 其中, X_e 为螯合剂;

[0161] 进一步优选地, 所述的式 Ig 所示的化合物为:



[0162] 在一个优选的实施方案中,

[0163] R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} 各自独立地选自氢、氘、氚或 C1-C6 烷基;

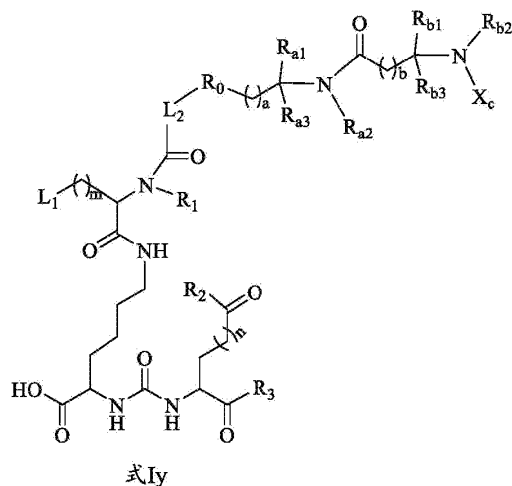
[0164] R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ; 其中 R_Y 为 C1-C6 烷基; 并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代; 所述的取代

基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 R_w ；其中 R_k 选自氢、氘、氚、氨基、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基； R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

[0165] R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{c2} 与 R_{c1} 连接形成 $R_{环A}$ ，并且 R_{d2} 与 R_{d1} 连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；以及a、b、c和d各自独立地选自0、1或2；

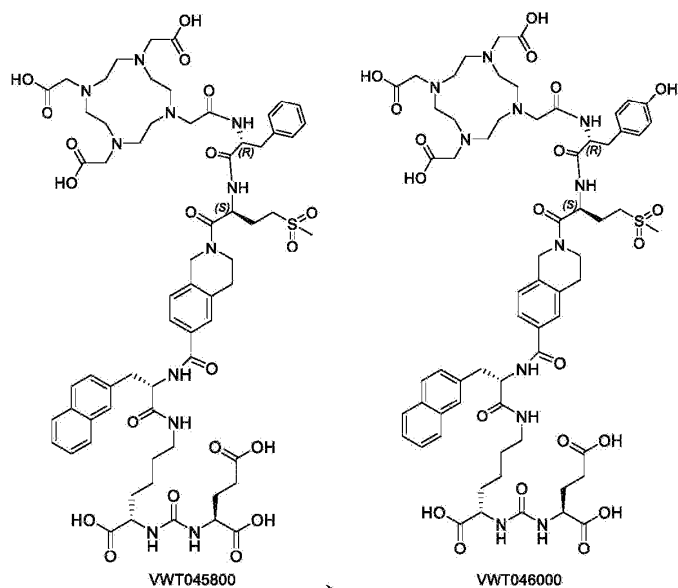
[0166] 优选地， R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_y ；其中 R_y 为C1-C6烷基；并且 R_y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 R_w ；其中 R_k 选自氢、氘、氚、或C1-C6烷基； R_w 选自苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

[0167] 更优选地，所述的式 I 所示化合物为：



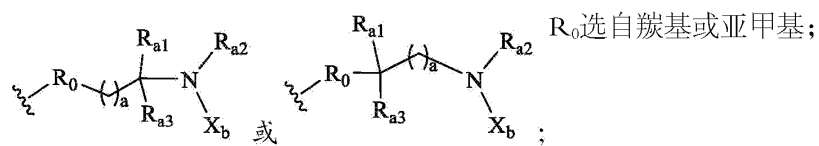
[0168] 其中， X_c 为螯合剂；

[0169] 进一步优选地, 所述的式Iy所示化合物选自:

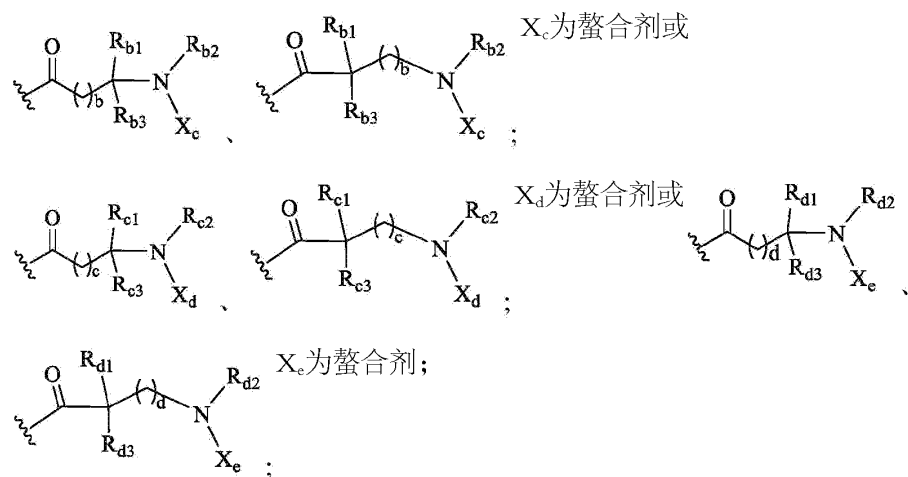


[0170] 在一个优选的实施方案中,

[0171] Q为

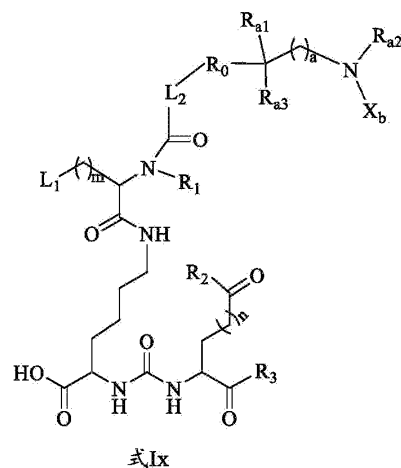


[0172] X_b 为螯合剂或

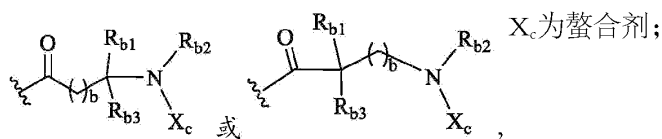


[0173] 其中, R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} , R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} , R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} , a 、 b 、 c 和 d , 均如权利要求20所定义;

[0174] 优选地, 所述的式 I 所示化合物为:



[0175] 其中, X_b 为



[0176] 和/或,

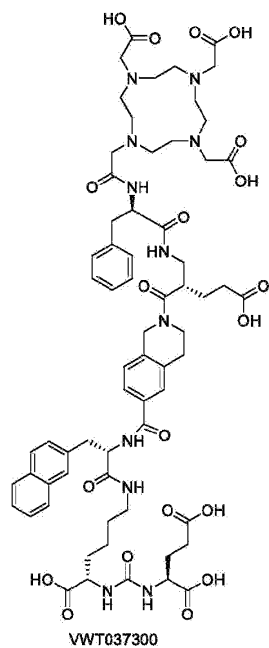
[0177] R_{a1} 和 R_{b1} 各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;

[0178] R_{a3} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ; 其中 R_Y 为C1-C6烷基; 并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基或 R_W ; 其中 R_W 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基; 并且 R_W 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基;

[0179] R_{a2} 和 R_{b2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基; 或者, R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$, R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环;

[0180] 以及, a 和 b 各自独立地选自0、1或2;

[0181] 更优选地, 所述的式IX所示化合物为:



[0182] 在一个优选的实施方案中，

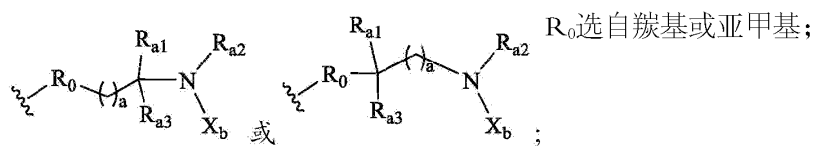
[0183] L_2 为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_t-\text{L}_3-$ ，其中， t 为0、1或2；

[0184] 优选地，

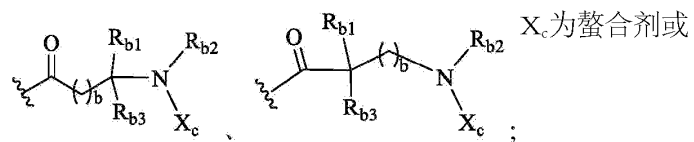
[0185] L_3 选自3-12元环烷基或3-12元杂环烷基；

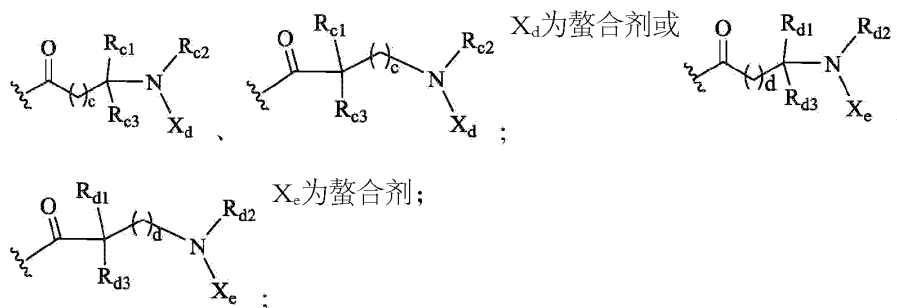
[0186] 和/或，

[0187] Q 为



[0188] X_b 为螯合剂或

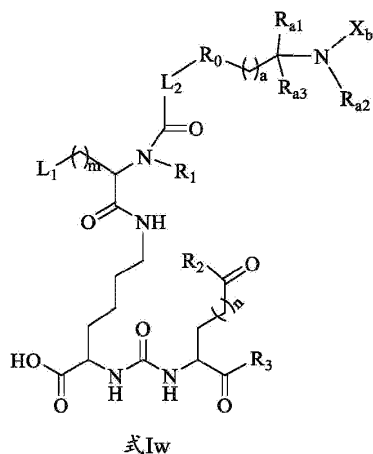




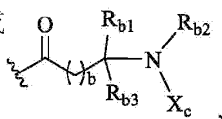
[0189] 其中, R_{a1}、R_{b1}、R_{c1}和R_{d1}, R_{a2}、R_{b2}、R_{c2}和R_{d2}, R_{a3}、R_{b3}、R_{c3}和R_{d3}, a、b、c和d, 如前所定义(例如, 权利要求20)。

[0190] 在一个优选的实施方案中，

[0191] 所述的式 I 所示化合物为:



[0192] 其中, X_b 为螯合剂或 O R_{b1} R_{b2} X_c 为螯合剂;



[0193] 和/或,

[0194] R_{a1} 和 R_{b1} 各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;

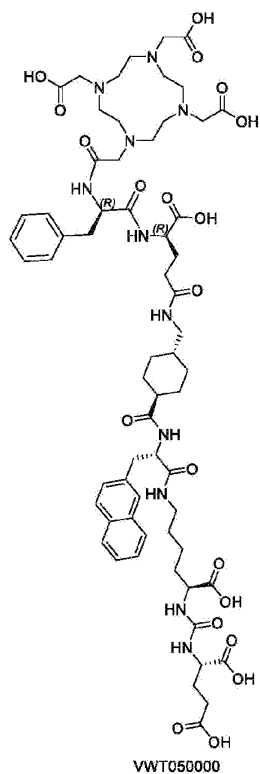
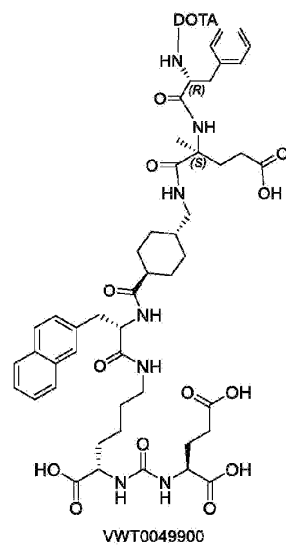
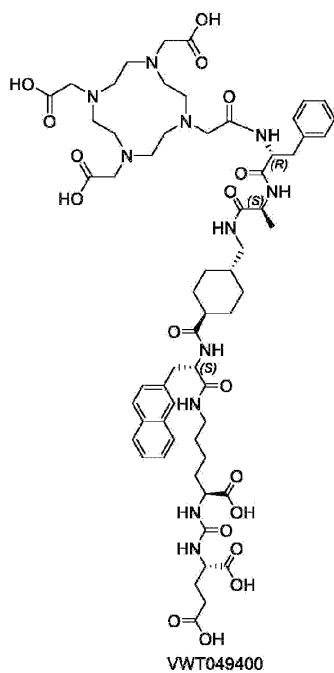
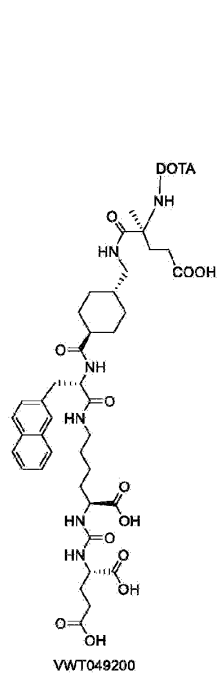
[0195] R_{a3} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ；其中 R_Y 为C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基或 R_W ；其中 R_W 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_W 任选地被一个或多个取代

基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

[0196] R_{a2} 和 R_{b2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；

[0197] 以及，a和b各自独立地选自0、1或2；

[0198] 优选地，所述的式Iw所示化合物选自：



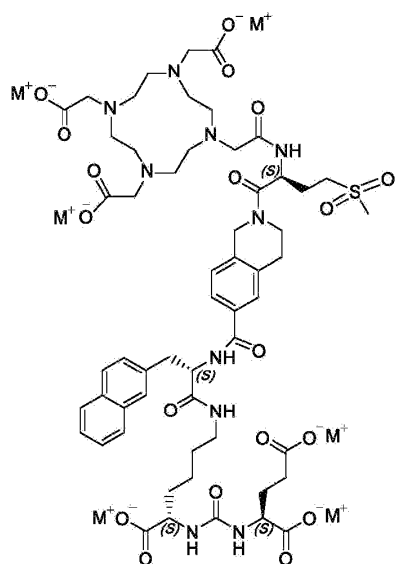
[0199] 在一个优选的实施方案中，所述药学上可接受的盐为碱加成盐；优选地，所述的碱加成盐为钠盐、钾盐、铵盐或钙盐。

- [0200] 本发明还提供了前面任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备放射性标记的配合物中的用途。
- [0201] 本发明还提供了一种放射性标记的配合物，其包括：前面任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，以及放射性核素；
- [0202] 优选地，所述的放射性核素选自 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{90}In 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{151}Tb 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{227}Th 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{152}Gd 、 ^{153}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{166}Dy 、 ^{55}Fe 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{89}Zr 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{211}At ；
- [0203] 更优选地，所述的放射性核素为 ^{68}Ga 或 ^{177}Lu ；或者，所述的放射性核素为 ^{225}Ac 。
- [0204] 本发明还提供了一种药物组合物，其包含前面所述放射性标记的配合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
- [0205] 本发明还提供了前面所述放射性标记的配合物和/或前面所述的药物组合物在制备用于诊断和/或治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途；优选地，所述的肿瘤为癌症；更优选地，所述的癌症为前列腺癌。
- [0206] 本发明还提供了前面所述放射性标记的配合物和/或前面所述的药物组合物在制备用于在患者中成像的药物中的用途；或者，前面所述放射性标记的配合物和/或前面所述的药物组合物在制备造影剂中的用途。
- [0207] 除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。
- [0208] “芳基”是指具有5至20个碳原子的芳基，其优选为C5-C14芳基(即：5-14元芳基)，其通常为5至8元(例如5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，其可以是桥环或者螺环，非限制性实例包括苯基、萘基或蒽基等。
- [0209] “C1-C6烷基”是指1至6个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为1至4个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体。

- [0210] “C1-C6烷氧基”是指R-O，其中，R为C1-C6烷基，O为氧。非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。其优选为C1-C4烷氧基。
- [0211] “氘代”是指被取代的基团上的氢原子部分或全部被氘原子取代；
- [0212] “卤代”是指被取代的基团上的氢原子部分或全部被卤素取代；
- [0213] “卤素”是指氟、氯、溴或碘；
- [0214] “杂环烷基”是指包含2至50个碳原子(优选2至15个碳原子)和1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子的饱和或不饱和的非芳香性杂环，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子。
- [0215] “杂环烷基”可以为桥环或者螺环。“杂环烷基”的非限制性实例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、吡咯烷基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、硫杂氮杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、哌啶基等。
- [0216] “杂芳基”是指3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至6个(例如1、2、3、4、5、6个)选自N、O或S的杂原子，优选5-14元杂芳基；可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶(包括：吲哚、异吲哚)基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、吡咯并吡啶基、嘌呤基。
- [0217] “药学上可接受的盐”，包括酸加成盐和/或碱加成盐。其中，“碱加成盐”表示与有机碱或无机碱形成的药用盐；无机碱包括但不限于钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等；衍生自有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代胺、环胺和碱性离子交换树脂(例如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三

丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺，赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)的盐等。

[0218] 在一些实施方式中，式 I 所示化合物、式 Ia 所示化合物、式 Ib 所示化合物、式 Ic 所示化合物、式 Id 所示化合物、式 Ie 所示化合物、式 If 所示化合物、式 Ig 所示化合物、式 Ix 所示化合物、式 Iy 所示化合物、式 Iz 所示化合物、式 Iw 所示化合物等通式化合物以及各个具体化合物，与氢氧化钠水溶液、氨水等反应，形成碱加成盐，可提高化合物的稳定性、溶解性和/或生物利用度等。例如，100毫克VWT032900加入到浓度约为225mmol/L的氢氧化钠水溶液(2ml)中，搅拌至完全溶解，冻干，得到VWT032900的钠盐。



[0219] 式中，M可以是钠(Na)、钾(K)、铵(NH₄)等。

[0220] “溶剂化物”意指化合物或其药学上可接受的盐，其中合适溶剂的分子被结合在晶格中。合适溶剂在所施用的剂量上是生理学上可容许的。合适溶剂的实例包括乙醇、水等。当水是溶剂时，分子被称为“水合物”。

[0221] “酯”是指本发明的化合物中的游离酸基团被酯化。合适的酯包括各种烷基酯，例如饱和或不饱和的C1-C18脂肪酸的C1-C10烷基酯。

[0222] 本发明所述化合物的化学结构中，“键”并未指定构型，即键“/”可以为S构型、R构型、D构型、L构型、Z构型或E构型，或者同时包含多种(例如，两种、三种、四种等)构型。

附图说明

[0223] 图1为实验例1中 ^{177}Lu -VWT011600给药后的可视化图。

[0224] 图2为实验例1中 ^{177}Lu -VWT032900给药后的可视化图。

[0225] 图3为实验例1中22RV1皮下瘤模型的肿瘤大小变化趋势图。

具体实施方式

[0226] 下面将结合具体实施例对本发明进行清楚、完整的描述，本领域技术人员将会理解，下面所述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例，仅用于说明本发明，而不应视为对本发明保护范围的限制。

[0227] 本发明中，未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行，所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

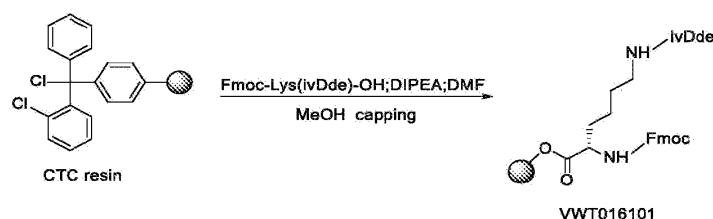
[0228] 关于本发明中使用术语的定义，除非另有说明，本文中术语提供的初始定义适用于全文中的该术语；对于本文中没有具体定义的术语，可以根据公开内容和/或上下文，给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

[0229] 实施例1

[0230] 制备化合物VWT011600

[0231] 步骤1(制备VWT016100)

[0232] (1-1)制备VWT016101



[0233] 将CTC树脂(2-氯三苯甲基氯键合于聚苯乙烯，1.00g，初始取代度：1.09mmol/g)在DMF(N,N-二甲基甲酰胺：10mL)中溶胀30分钟，用DMF洗涤CTC树脂2次(10mL × 2)。用Fmoc-Lys(ivDde)-OH(940mg，CAS号：204777-78-6；市售产品

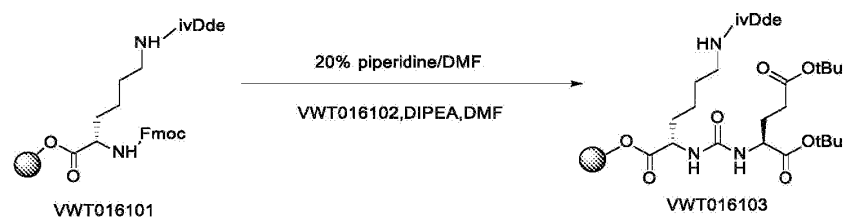
或用已知方法合成；Fmoc是指芴甲氧羰基)和DIPEA(N,N-二异丙基乙胺：426mg)在DMF(4mL)中的混合物中处理前述CTC树脂5小时，加入甲醇(0.5mL)继续处理树脂1小时。之后用DMF(10mL)洗涤CTC树脂，得到VWT016101。

[0234] (1-2)制备VWT016102



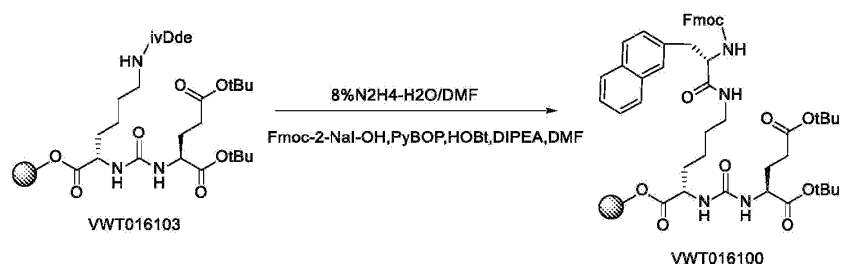
[0235] 将H-Glu(OtBu)-OtBu-HCl(5.00g, CAS号：32677-01-3；市售产品或用已知方法合成；tBu是指叔丁基)加入到200mL无水乙腈(ACN)中搅拌溶清，室温条件下，加入DSC(N,N'-琥珀酰亚胺基碳酸酯：4.32g, CAS号：74124-79-1)持续搅拌，并缓慢滴加三乙胺(2.60g)，室温反应过夜后，经10%柠檬酸水溶液、饱和食盐水洗涤，分液，浓缩蒸馏有机相，得到7.12g的VWT016102。

[0236] (1-3)制备VWT016103



[0237] 将VWT016101树脂(0.34mmol)在DMF(10mL)中溶胀30分钟，用DMF洗涤2次(10mL × 2)，用20%哌啶/DMF(10mL，体积比：哌啶/DMF=1/4)处理30分钟，用DMF(10mL)洗涤树脂，之后在DIPEA碱性条件下与VWT016102(3.49g)在DMF(7mL)中进行反应5小时，用DMF(10mL)洗涤树脂，得到化合物VWT016103。

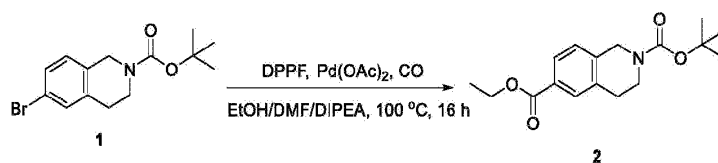
[0238] (1-4)制备VWT016100



[0239] 将VWT016103树脂(0.34mmol)在DMF(10mL)中溶胀30分钟,用8%水合肼/DMF(10mL, 体积比: 水合肼-DMF=8: 92)处理30分钟脱去ivDde保护基团,用DMF(10mL)洗涤树脂,用Fmoc-2-Nal-OH(765mg, CAS号: 112883-43-9; 市售产品或用已知方法合成)和PyBOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷: 918mg, CAS号: 128625-52-5)、HOBT(1-羟基苯并三唑: 236mg, CAS号: 2592-95-2)、DIPEA(460mg)在DMF(7mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(10mL)洗涤树脂,得到化合物VWT016100。

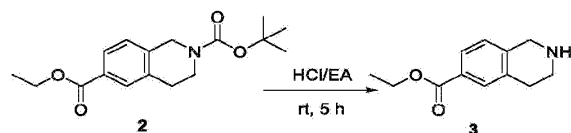
[0240] 步骤2(制备VWT011602)

[0241] (2-1)合成化合物2: (2-(叔丁基)-6-乙基-3,4-二氢异喹啉-2,6(1H)-二羧酸酯)



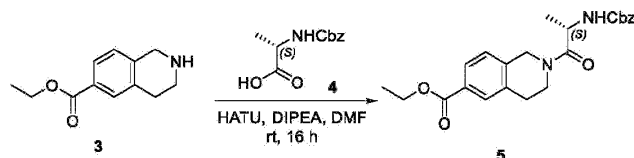
[0242] 将化合物1(6-溴-2-(叔丁基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯: 1.0g), DPPF(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁: 355mg), Pd(OAc)₂(醋酸钯: 71.9mg)加入到DMF-EtOH-DIPEA(30mL, 体积比: DMF-EtOH-DIPEA=8:2:1)溶液中,反应液在CO(一氧化碳)氛围下100℃反应16小时后;乙酸乙酯(100mL)加入到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物。残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,得到化合物2(600mg, 2-(叔丁基)-6-乙基-3,4-二氢异喹啉-2,6(1H)-二羧酸酯, 61%)为黄色固体。

[0243] (2-2)合成化合物3: (1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸乙酯)



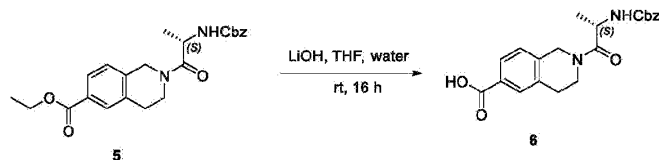
[0244] 将化合物2(600mg)加入到4.0mol/L的盐酸/乙酸乙酯溶液(20mL,CAS: 7647-01-0)溶液中,反应液在室温下反应5小时后。将固体收集并且用乙酸乙酯洗涤,得到化合物3(400mg, 1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸乙酯, 99%)为白色固体。

[0245] (2-3)合成化合物5: (2-(((苄氧基)羰基)-L-丙氨酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸乙酯)



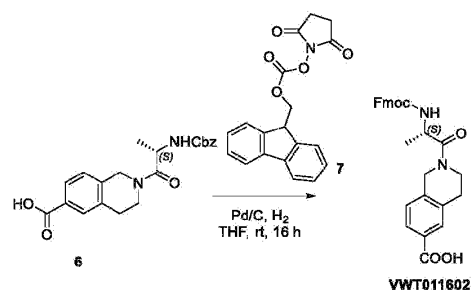
[0246] 将化合物4(苄氧羰基-L-丙氨酸: 243mg), HATU(2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N'-四甲基脲六氟磷酸酯: 621mg, CAS号: 148893-10-1), 化合物3(335mg), DIPEA(422mg)分别加入到DMF(30mL)中,反应液在室温下反应16小时后,乙酸乙酯(100mL)加入到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物。残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到化合物5(440mg, 2-(((苄氧基)羰基)-L-丙氨酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸乙酯, 98%)为无色油状物。

[0247] (2-4)化合物6: (2-(((苄氧基)羰基)-L-丙氨酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸:



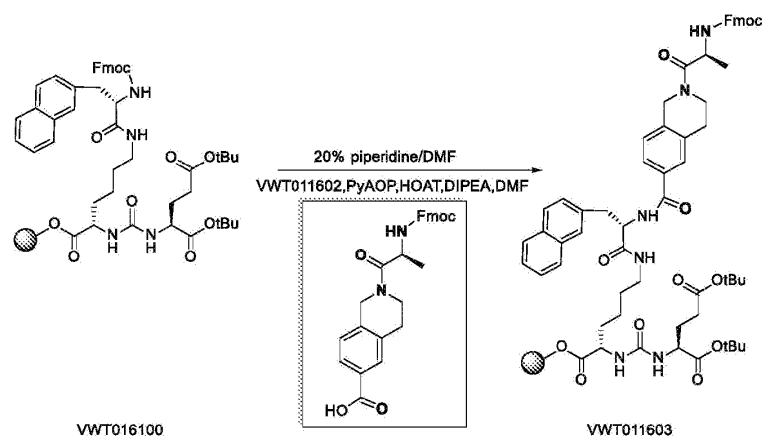
[0248] 将122.5mg氢氧化锂(溶于10mL水中)加入到化合物5(420mg)的四氢呋喃(10mL)溶液中,室温反应16小时。浓缩反应液除掉四氢呋喃,用1N盐酸将残留物的pH值调节至7,出现大量固体,将固体收集并且用水洗涤后干燥,得到化合物6(360mg, 2-(((苄氧基)羰基)-L-丙氨酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸, 90%)为白色固体。

[0249] (2-5)合成化合物VWT011602



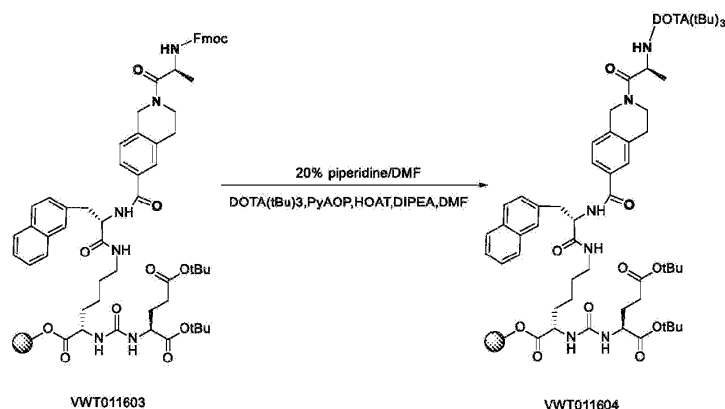
[0250] 将化合物6(360mg), 化合物7(N-(9-苄基甲氧基羰氧基)琥珀酰亚胺: 476mg; 可以用Fmoc-OSu表示)和Pd/C(40mg)加入到四氢呋喃(10mL)中, 反应液在氢气氛围下室温反应16小时。将固体过滤掉, 滤液减压浓缩得到残留物。残留物用prep-HPLC(流动相: 0.1%甲酸/乙腈/水)制备纯化得到化合物VWT011602(336.8mg, 2-((((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)-L-丙氨酸)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸)为白色固体。

[0251] 步骤3(制备VWT011603)



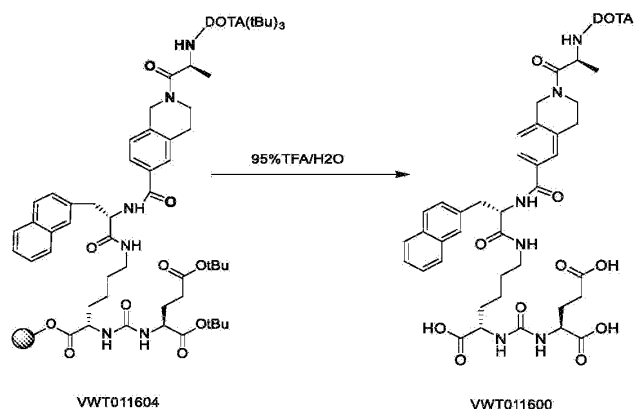
[0252] 将VWT016100树脂(0.34mmol)在DMF(3mL)中溶胀30分钟, 用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团, 用DMF(3mL)洗涤树脂, 用VWT011602(191mg)和PyAOP((7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐: 217mg, CAS号: 156311-83-0)、HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三氮唑: 55mg, CAS号: 39968-33-7)、DIPEA(112mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3小时, 用DMF(3mL)洗涤树脂, 得到化合物VWT011603。

[0253] 步骤4(制备VWT011604)



[0254] 将VWT016103树脂(0.34mmol)在DMF(3mL)中溶胀30分钟,随后用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(3mL)洗涤树脂,用DOTA(tBu)₃(390mg, CAS号: 137076-54-1)和PyAOP(362mg)、HOAT(95mg)、DIPEA(178mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(3mL)洗涤树脂,得到化合物VWT011604。

[0255] 步骤5(制备VWT011600)



[0256] VWT011604在95% TFA/5% H₂O裂解液(10mL; TFA是指三氟乙酸)中处理3小时,加入甲基叔丁基醚(MTBE)逼晶,离心干燥后得到VWT011600白色固体粗品,再通过制备HPLC纯化后得到纯度97.86%的目标产物VWT011600; LCMS:[M+H]⁺=1133.29。

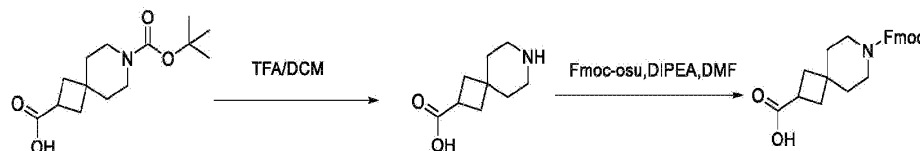
[0257] 实施例2

[0258] 制备化合物VWT011400

[0259] 步骤1(制备VWT016100)

[0260] 按照与实施例1相同的方法, 制备VWT016100。

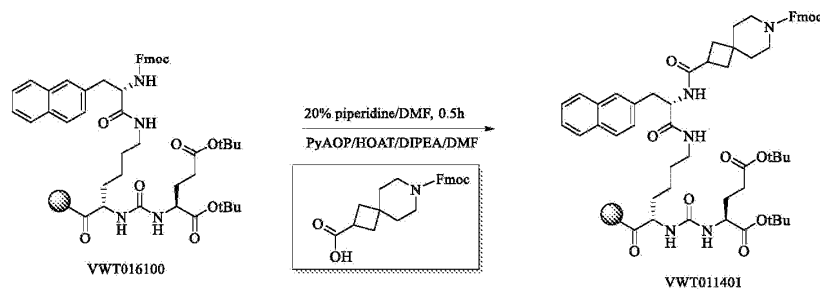
[0261] 步骤2(制备化合物7-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸)



[0262] 将原料7-(叔丁氧基羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸(0.5g, CAS号: 873924-12-0; 市售产品或用已知方法合成)投入TFA/DCM(10mL, 体积比: TFA/DCM=2/1; DCM是指二氯甲烷)中, 室温搅拌4小时, 浓缩得到残留物。残留物使用甲基叔丁基醚打浆, 析晶, 经离心烘干后得到中间体7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸(0.49g)为白色固体。

[0263] 然后将中间体7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸(0.49g)和Fmoc-OSu(0.92g)投入二氯甲烷(50mL)中搅拌溶清, 再缓慢滴入DIPEA(0.85mL), 滴完后室温反应16小时。将纯化水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)加入到反应液中, 充分搅拌后分液。用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比EA:PE=11:1; EA是指乙酸乙酯; PE是指石油醚), 纯化得到化合物7-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸(0.46g)为白色固体。

[0264] 步骤3(制备VWT0011402)

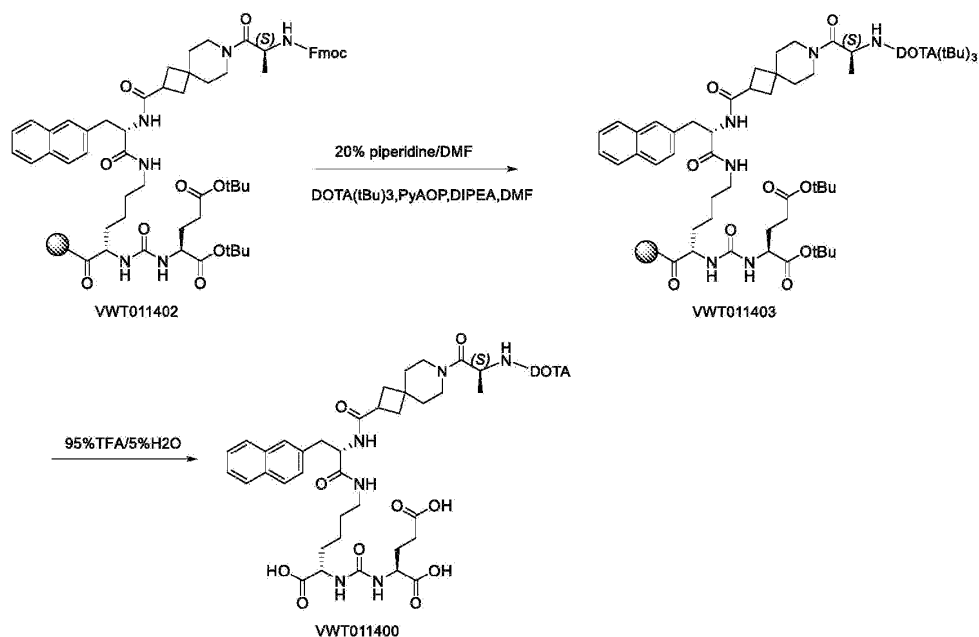


[0265] 将VWT016100树脂(0.35mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟, 随后用DMF洗涤。按照序列中的顺序在PyAOP/HOAt/DIPEA缩合体系作用下偶联7-(((9H-

芴-9-基)甲氧基)羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-羧酸, 反应7小时, 随后用DMF洗涤树脂, 得到化合物VWT011401。

[0266] 将化合物VWT011401用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟, 随后用DMF洗涤树脂, 在DIC/HOBT缩合体系(DIC是指N,N'-二异丙基碳二亚胺)作用下偶联Fmoc-丙氨酸(Fmoc-Ala-OH)反应5小时, 随后用DMF洗涤树脂, 得到化合物VWT011402。

[0267] 步骤4(制备化合物VWT011400)



[0268] 将VWT011402树脂(0.35mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟, 随后用DMF洗涤树脂。在PyAOP/DIPEA缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃反应8小时, 随后用DMF洗涤树脂, 得到VWT011403。

[0269] 将VWT011403在95% TFA/5% H₂O裂解液(10mL)中处理5小时, 用甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT011400粗品, 再通过制备HPLC纯化后得到63.8mg 纯度97.35%的目标产物VWT011400; LCMS: [M+H]⁺ = 1125.80。

[0270] 实施例3

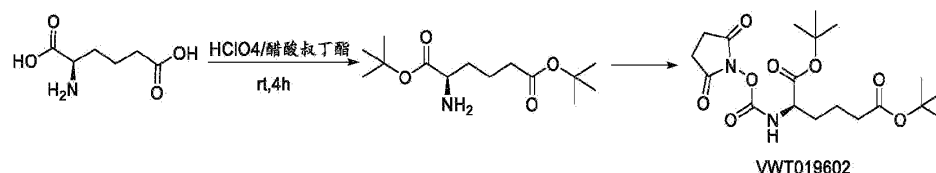
[0271] 制备化合物VWT019300

[0272] 步骤1(制备VWT019600)

[0273] (1-1)合成VWT016101

[0274] 按照与实施例1相同的方法，制备VWT016101。

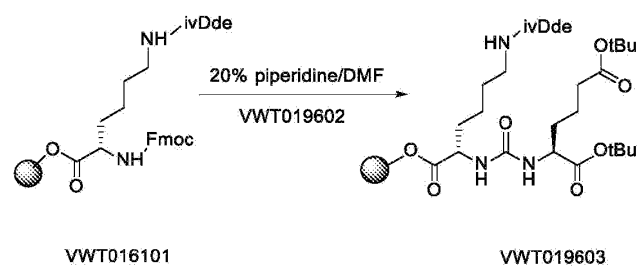
[0275] (1-2)合成VWT019602



[0276] 将(R)-2-氨基己二酸(13g)加入到醋酸叔丁酯(150mL)中，搅拌溶清，冰水浴条件下缓慢滴加70%~72%浓度的高氯酸水溶液(12.20g)，滴加完毕后室温反应4小时，浓缩反应液，加入乙酸乙酯(400mL)搅拌，分液，用纯化水、饱和食盐水洗涤有机相，蒸馏浓缩有机相，得到10.50g无色油状的(R)-2-氨基己二酸二叔丁酯。

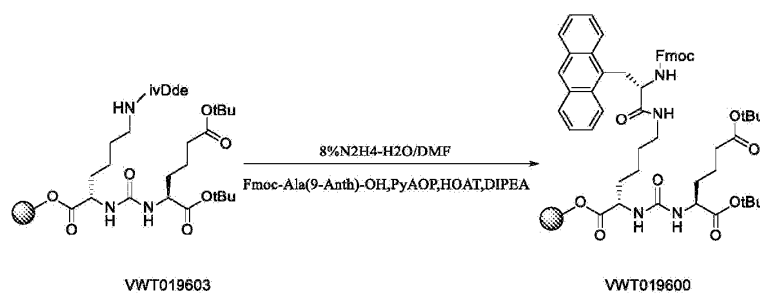
[0277] 将(R)-2-氨基己二酸二叔丁酯(10.5g)加入到无水乙腈(300mL)中，搅拌溶清，室温条件下加入DSC(9.36g)，持续搅拌，缓慢滴加三乙胺(5.6g)，滴加完毕后室温反应过夜，分液，10%柠檬酸水溶液、饱和食盐水洗涤有机相，浓缩蒸馏有机相，得到17.09g化合物VWT019602：(R)-2-(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氨基)己二酸二叔丁酯。

[0278] (1-3)制备VWT019603



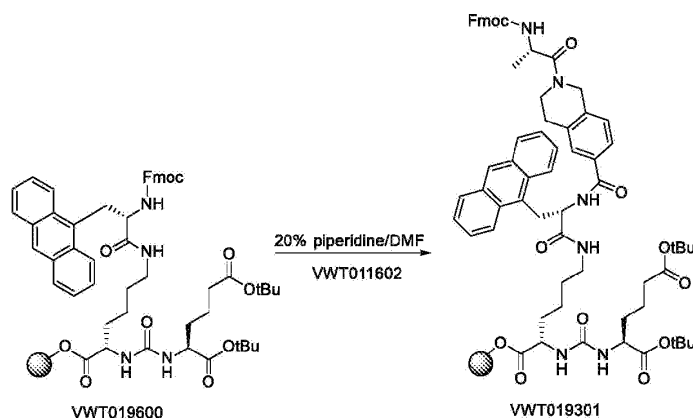
[0279] 将VWT016101树脂(3.24mmol)在DMF(30mL)中溶胀30分钟，用DMF(30mL)洗涤。用20%哌啶/DMF(30mL)处理树脂30分钟，用DMF(240mL)洗涤树脂，在DIP EA碱性条件下与VWT019602(13.4g)在DMF(25mL)中反应4小时，用DMF(150mL)洗涤树脂，得到化合物VWT019603。

[0280] (1-4)制备VWT019600



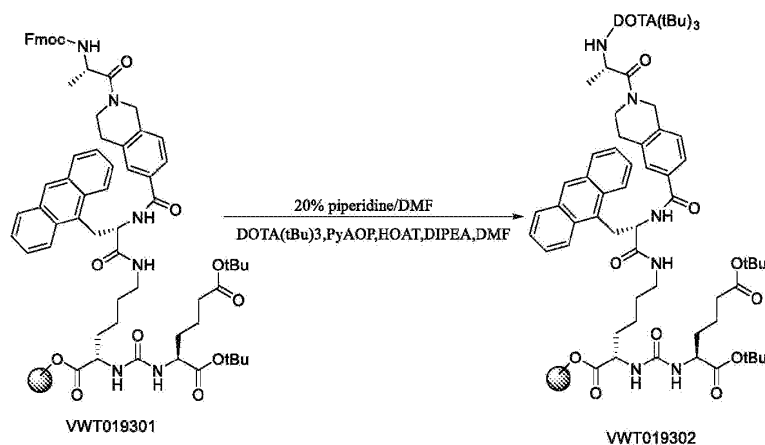
[0281] 将VWT019603树脂(2.64mmol)在DMF(30mL)中溶胀30分钟,用8%水合肼/DMF(25mL)处理30分钟脱去ivDde保护基团,用DMF(300mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-Ala(9-Anth)-OH(Fmoc-L-9-蒽丙氨酸,2.57g, CAS号: 268734-27-6; 市售产品或用已知方法合成)和PyAOP(2.76g)、HOAT(0.54g)、DIPEA(1.37g)在25mL DMF中的混合物处理反应24小时,用DMF洗涤(150mL)树脂,得到化合物VWT019600。

[0282] 步骤2(制备VWT019301)



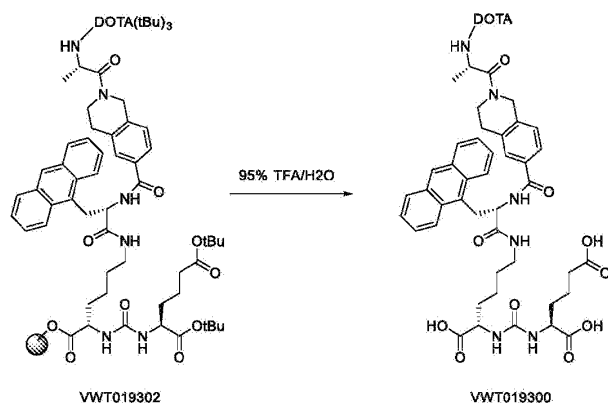
[0283] 将VWT019600树脂(0.25mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,用VWT011602(144mg)和PyAOP(159mg)、HOAT(35mg)、DIPEA(82mg)在DMF(4mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(18mL)洗涤树脂,得到化合物VWT019301。

[0284] 步骤3(制备VWT019302)



[0285] 将VWT019301树脂(0.25mmol)在DMF(3mL)中溶胀30分钟,随后用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(3mL)洗涤树脂,用DOTA(tBu)₃(285mg)和PyAOP(260mg)、HOAT(65mg)、DIPEA(130mg)在DMF(4mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT019302。

[0286] 步骤4(制备VWT019300)



[0287] VWT019302在95% TFA/5% H₂O裂解液(5mL)中处理4小时,加入甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥,得到VWT019300白色固体粗品261mg,再通过制备HPLC纯化后得到41.3mg纯度92.43%的目标产物VWT019300, LCMS:[M+H]⁺=1197.80。

[0288] 实施例4

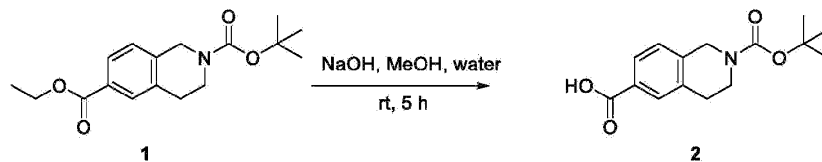
[0289] 制备化合物VWT019000

[0290] 步骤1(制备中间体VWT019603)

[0291] 按照与实施例3相同的方法,制备VWT019603。

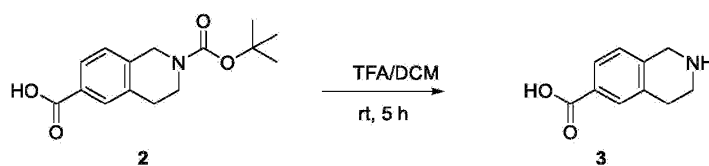
[0292] 步骤2(制备化合物VWT011601)

[0293] (2-1)合成化合物2



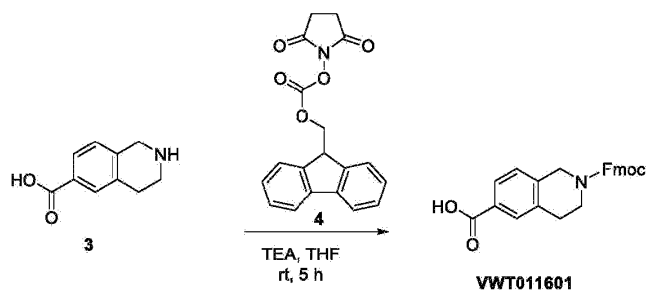
[0294] 将氢氧化钠(3.16g,79mmol,10.0eq,溶于20mL水中)加入到化合物1(2.4g,7.9mmol,1.0eq, CAS号: 1443238-78-5)的甲醇(20mL)溶液中, 室温反应5小时。反应液浓缩除掉甲醇, 然后将残留物pH用1N盐酸调到7后, 出现大量固体, 乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相后, 依次用水洗、饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩得到化合物2: 2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸(1.77g,收率81%), 为白色固体。

[0295] (2-2)合成化合物3



[0296] 将化合物2(1.77g,6.4mmol,1.0eq)和三氟乙酸(5mL)加入到二氯甲烷(20mL)中, 室温下反应5小时后, 将反应液浓缩得到化合物3: 1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸(1.13g,收率100%), 为无色液体。

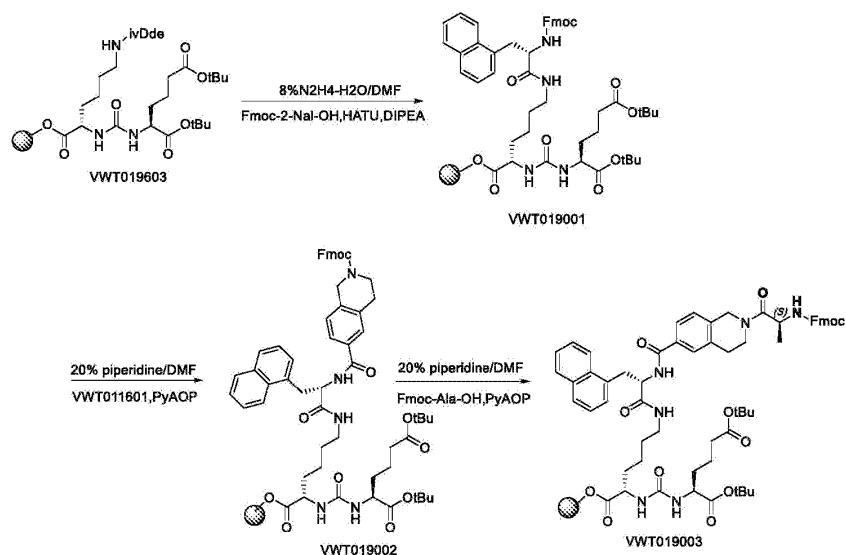
[0297] (2-3)合成化合物VWT011601



[0298] 将化合物3(1.13g,6.4mmol,1.0eq)、化合物4(3.24g,9.6mmol,1.5eq)和三乙胺(6.46g,64mmol,10eq)加入到四氢呋喃(50mL)中, 室温下反应5小时。将反应液浓缩后通过硅胶柱层析(体积比: 二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化得到化合物VWT011601: 2-

((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸(1.79g,收率68%), 为白色固体。

[0299] 步骤3(制备化合物VWT019003)

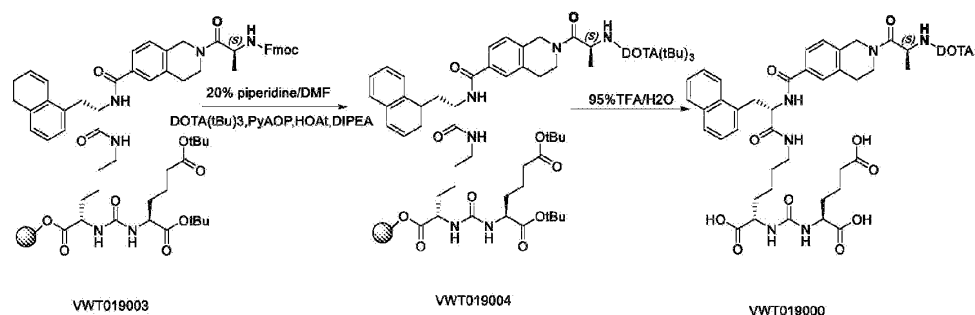


[0300] 将VWT019603树脂(0.6mmol)在DMF(10mL)中溶胀30分钟,随后用DMF洗涤,用8%水合肼/DMF(5mL)处理30分钟脱去ivDde保护基团,再用DMF洗涤树脂,用Fmoc-2-Nal-OH、HATU、DIPEA偶联反应18h,随后用DMF洗涤树脂,制备得到中间体VWT019001。

[0301] 将VWT019001树脂(0.3mmol)用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟,脱去Fmoc保护基团,再用DMF洗涤树脂,用VWT011601(CAS号: 2138226-21-6)和PyAOP、HOAT、DIPEA在DMF(5mL)中的混合物处理树脂,反应5小时,用DMF洗涤树脂得到化合物VWT019002。

[0302] 将化合物VWT019002用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF洗涤树脂,用Fmoc-Ala-OH和PyAOP、HOAT、DIPEA在DMF(3mL)中的混合物处理树脂,反应2小时,随后用DMF洗涤树脂,得到化合物VWT019003。

[0303] 步骤4(制备化合物VWT019000)



[0304] 将VWT019003树脂(0.3mmol)用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF洗涤树脂,用DOTA(tBu)₃和PyAOP、HOAt、DIPEA在DMF(3 mL)中的混合物处理树脂,反应17小时,随后用DMF洗涤树脂得到树脂VWT019004。

[0305] 将VWT019004在95% TFA/5% H₂O裂解液(7mL)中处理5小时,用甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT019000白色固体粗品477mg,再通过制备HPLC纯化后得到45mg纯度94.8%的目标产物VWT019000; LCMS:[M+H]⁺=1147.70。

[0306] 实施例5

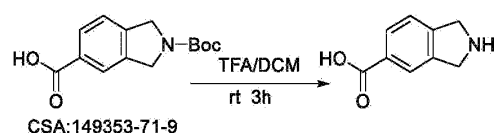
[0307] 制备化合物VWT021400

[0308] 步骤1(制备VWT016100)

[0309] 按照与实施例1相同的方法,制备VWT016100。

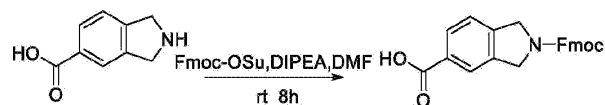
[0310] 步骤2(制备VWT021401)

[0311] (2-1)合成化合物2: (5-羧基-异二氢吲哚)



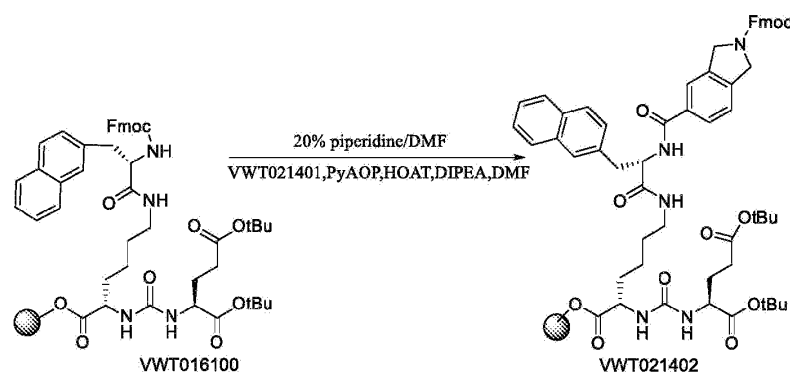
[0312] 将2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-5-羧酸(250mg,CAS号: 149353-71-9)加入到三氟乙酸/DCM(10mL, 体积比2:1)溶液中,反应液在室温反应3小时。将反应液蒸馏浓缩除去二氯甲烷和大部分三氟乙酸,然后甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到5-羧基-异二氢吲哚的类白色固体粗品295mg。

[0313] (2-2)合成化合物VWT021401



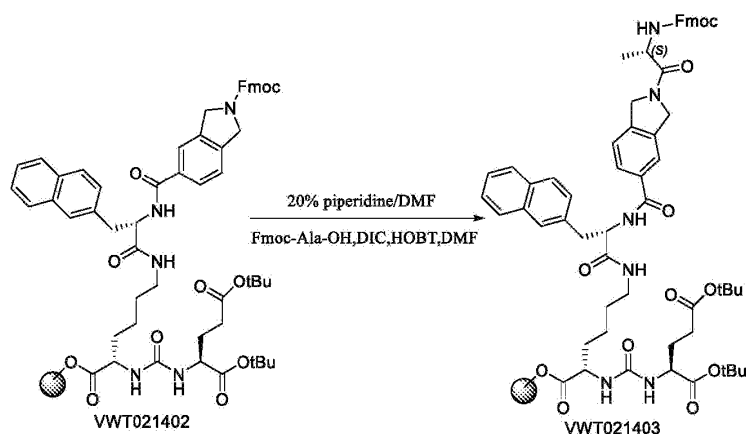
[0314] 将化合物5-羧基-异二氢吲哚(295mg), 化合物N-(9-苄基甲氧基羰氧基)琥珀酰亚胺(596mg, CAS号: 82911-69-1)和DIPEA(470mg)加入到DMF(4mL)中, 反应液在室温下反应8小时; 将固体过滤掉, 滤液减压浓缩得到残留物; 残留物用pre p-HPLC制备纯化得到化合物VWT024101(150mg, 收率80%; CAS号: 149353-71-9)为白色固体。

[0315] (2-3)化合物VWT021402的制备



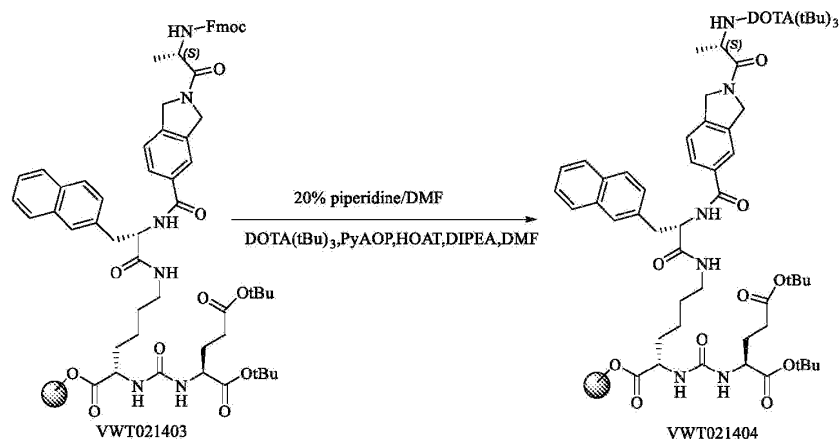
[0316] 将VWT016100树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟, 随后用DMF(5mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团, 再用DMF(40mL)洗涤树脂。用VWT021401(265mg)和PyAOP(320mg)、HOAT(95mg)、DIPEA(160mg)在DMF(6mL)中的混合物处理反应24小时, 用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT021402。

[0317] (2-4)化合物VWT021403的制备



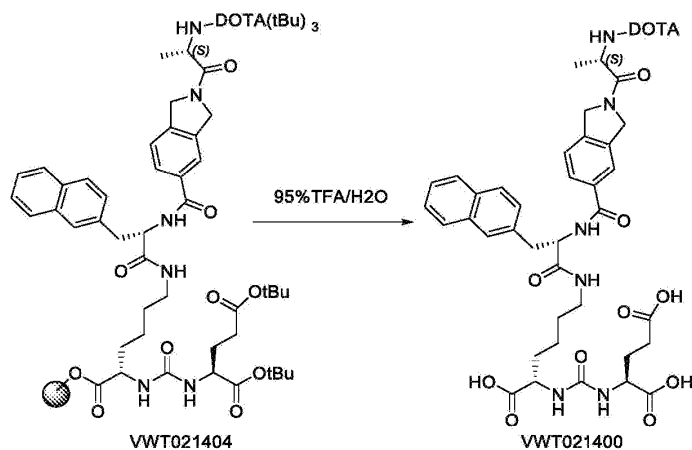
[0318] 将VWT021402树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(5mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,用Fmoc-Ala-OH(310mg)和DIC(130mg)、HOBT(155mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT021403。

[0319] (2-5)化合物VWT021404的制备



[0320] 将VWT021403树脂(0.2mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂。用DOTA(tBu)₃(230mg)和PyAOP(210mg)、HOAT(60mg)、DIPEA(105mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT021404。

[0321] (2-6)化合物VWT021400的制备



[0322] VWT021404在95 % TFA/5 % H₂O裂解液(4.5mL)中处理3小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT021400淡红色固体粗品157mg, 再通过制备HPLC纯化后得到37mg纯度96.81 %的目标产物VWT021400; LCMS:[M+H]⁺=1119.90。

[0323] 实施例6

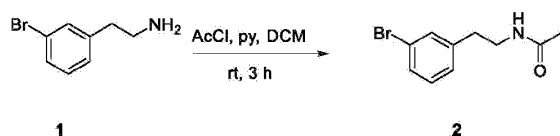
[0324] 制备化合物VWT021700

[0325] 步骤1(合成VWT016100)

[0326] 按照与实施例1相同的方法, 制备VWT016100。

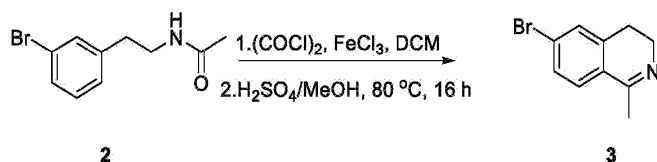
[0327] 步骤2(制备VWT021702)

[0328] (2-1)合成化合物2



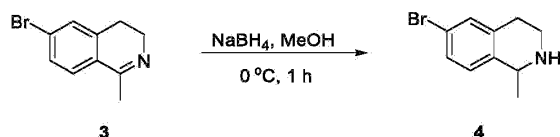
[0329] 将乙酰氯(3.2g)和吡啶(50mL)在0℃下依次加入到化合物3-溴苯乙胺1(8.0g)的二氯甲烷(50mL)溶液中, 反应液在室温反应3小时。将反应液过滤, 滤液浓缩后得到化合物2(9.6g, N-(3-溴苯基)乙酰胺, 99%)为棕色液体。

[0330] (2-2)合成化合物3



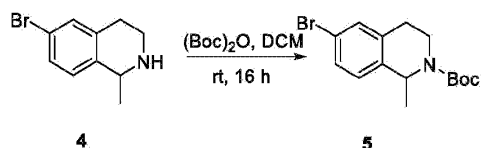
[0331] 将草酰氯(55.4g)在0℃下加入到化合物2(9.6g)的二氯甲烷(200mL)溶液中，反应液在室温反应2小时。将反应液温度降到-78℃后加入三氯化铁(38.6g)，反应液升到室温后继续搅拌16小时。将反应液过滤，滤液浓缩后加入硫酸/甲醇溶液(100mL, 体积比1:10；硫酸浓度为98%)，升到80℃后继续反应16小时，将反应液浓缩后加入水(300mL)，用氨水将pH值调到7，将固体过滤掉，滤液用二氯甲烷萃取，合并有机相浓缩得到残留物。残留物使用硅胶柱层析(体积比：二氯甲烷/甲醇=50/1)纯化得到化合物3(378mg, 6-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉，收率4%)为棕色液体。

[0332] (2-3)合成化合物4



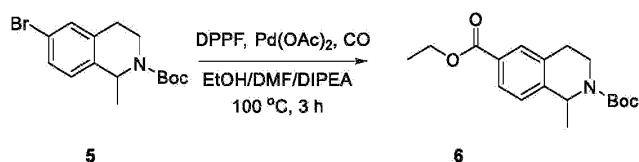
[0333] 将硼氢化钠(64mg)在0℃下加入到化合物3(378mg)的甲醇(10mL)溶液中，反应液在0℃反应1小时，将反应液浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(体积比：二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到化合物4(328mg，6-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉，86%)为无色液体。

[0334] (2-4)合成化合物5



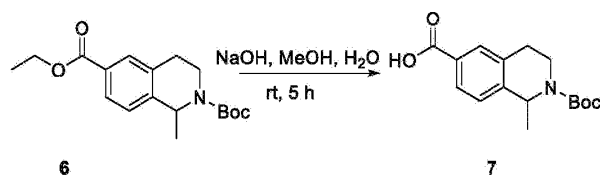
[0335] 将二碳酸二叔丁酯(475mg)和三乙胺(293mg)在室温下加入到化合物4(328mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中，反应液在室温反应16小时，将反应液浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(体积比：石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到化合物5(380mg，6-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯，80%)为无色液体。

[0336] (2-5)合成化合物6



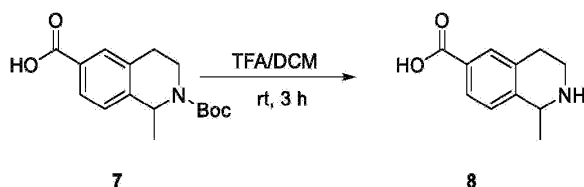
[0337] 将化合物5(280mg), DPPF(95mg), Pd(OAc)₂(19mg)加入到DMF-EtOH-DIPEA (10mL, 体积比为DMF:EtOH:DIPEA=8:2:1)溶液中, 反应液在CO氛围下100℃反应3小时, 乙酸乙酯(100mL)加入到反应液中。然后混合液用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化得到化合物6(155mg, 2-(叔丁基)6-乙基1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2,6(1H)-二羧酸酯, 57%)为无色液体。

[0338] (2-6)合成化合物7



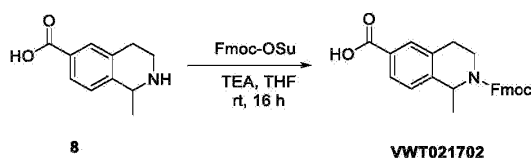
[0339] 将131mg氢氧化钠(溶于5mL水中)加入到化合物6(210mg)的甲醇(5mL)溶液中, 反应液在室温反应5小时, 将反应液用1N盐酸调节pH值到7后, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相后, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物7(191mg, 2-(叔丁氧羰基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸, 100%)为白色固体。

[0340] (2-7)合成化合物8



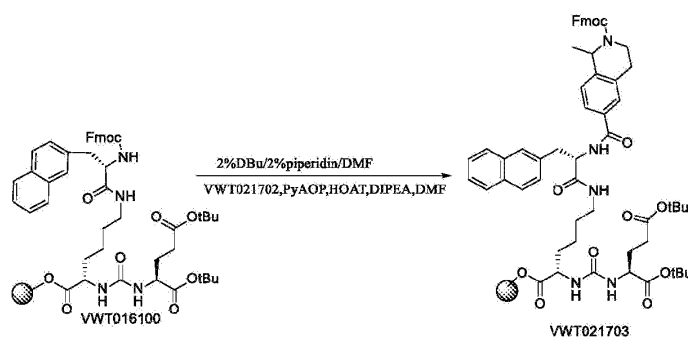
[0341] 将化合物7(191mg)和三氟乙酸(2mL)分别加入到二氯甲烷(5mL)中, 反应液在室温下反应3小时后, 将反应液浓缩得到化合物8(124mg, 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸, 100%)为无色液体。

[0342] (2-8)合成化合物VWT021702



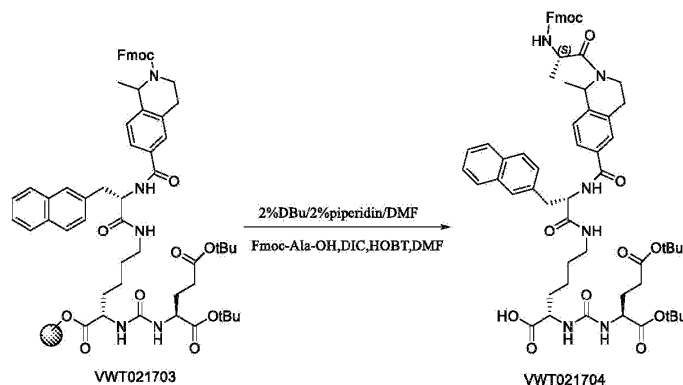
[0343] 将化合物8(124mg)、N-(9-苄基甲氧基羰氧基)琥珀酰亚胺(328mg)和三乙胺(19.6g)加入到四氢呋喃(10mL)中，反应液在室温下反应16小时，将反应液浓缩后通过硅胶柱层析(体积比：二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到化合物VWT021702(178.2mg，2-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸，66%)为白色固体。

[0344] 步骤3(制备VWT021703)



[0345] 将VWT016100树脂(0.15mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(5mL)洗涤2次。然后用2%DBU/2%哌啶/DMF(5mL；DBU的CAS号：6674-22-2)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，用VWT021702(82mg)和PyAOP(115mg)、HOAT(40mg)、DIPEA(65mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT021703。

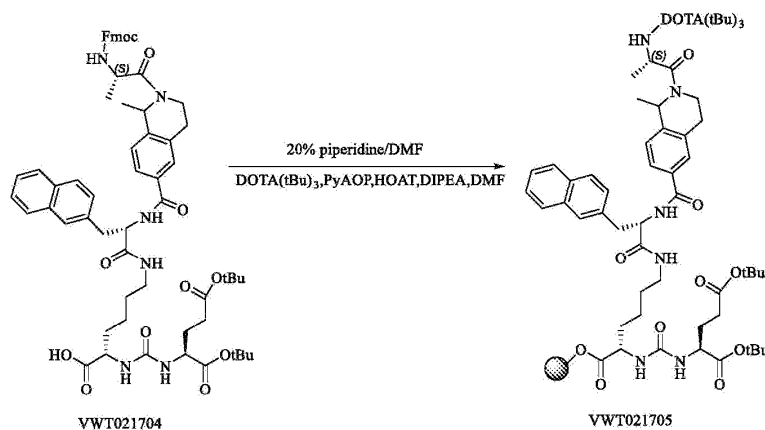
[0346] 步骤4(制备VWT021704)



[0347] 将VWT021703树脂(0.15mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟，DMF(5mL)洗涤。用2%DBU/2%哌啶/DMF(5mL)处理树脂30分钟脱去Fmoc保护基团，DMF(40ml)洗

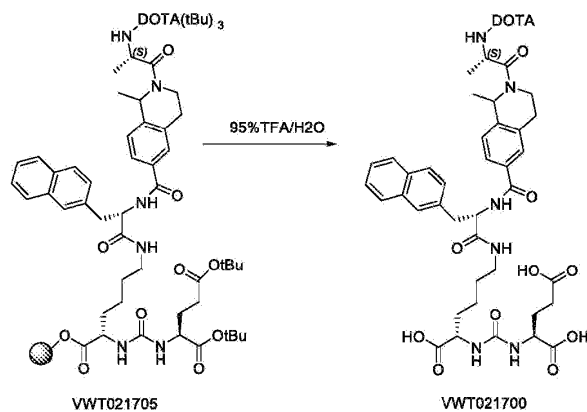
涤树脂，用Fmoc-Ala-OH(233mg, CAS号: 35661-39-3)和DIC(95mg)、HOBT(115mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应4小时，用DMF(18ml)洗涤树脂，得到化合物VWT021704。

[0348] 步骤5(制备VWT021705)



[0349] 将VWT021704树脂(0.15mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(24mL)洗涤树脂。用DOTA(tBu)₃(250mg)和PyAOP(230mg)、HOAT(60mg)、DIPEA(115mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT021705。

[0350] 步骤6(制备VWT021700)



[0351] VWT021705在95% TFA/5% H₂O裂解液(4mL)中处理5小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后得到VWT021700白色固体粗品177mg，再通过制备HPLC纯化后得到4mg纯度97.01%的目标产物VWT021700；LCMS:[M+H]⁺=1147.60。

[0352] 实施例7

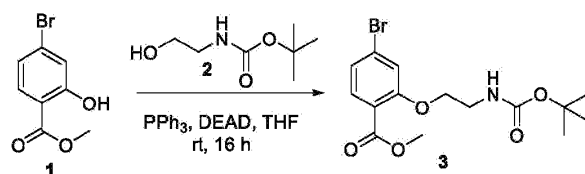
[0353] 制备化合物VWT022100

[0354] 步骤1(制备VWT016100)

[0355] 按照与实施例1相同的方法，制备VWT016100。

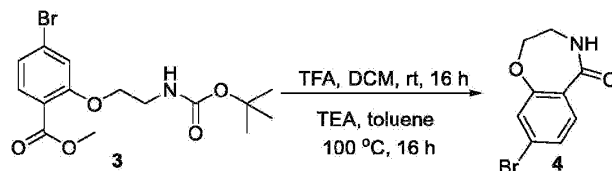
[0356] 步骤2(制备VWT022102)

[0357] (2-1)合成化合物3



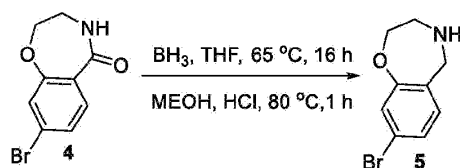
[0358] 将化合物1(5g, CAS号: 22717-56-2), 化合物2(3.48g, N-Boc-乙醇胺, CAS号: 26690-80-2), 三苯基膦(6.23g)加入到四氢呋喃(50mL)中, 向反应液中加入DEAD(偶氮二甲酸二乙酯: 4.8g), 反应液在室温下反应16小时, 浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到化合物3(8.12g, 4-溴-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)苯甲酸甲酯)为黄色油状液体。

[0359] (2-2)合成化合物4



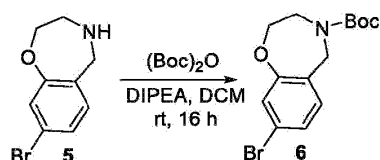
[0360] 将化合物3(8.12g)溶于二氯甲烷(50mL), 向反应液中加入三氟乙酸(9mL), 反应液在室温下反应16小时, 浓缩得到残留物, 残留物中加入甲苯, 减压浓缩后, 再溶于甲苯, 然后加入三乙胺(35g), 反应液在100℃下反应16小时, 冷却至室温, 浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=1/2)纯化得到化合物4(4.2g, 8-溴-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓-5(2H)-酮, 79.3%)为白色固体。

[0361] (2-3)合成化合物5



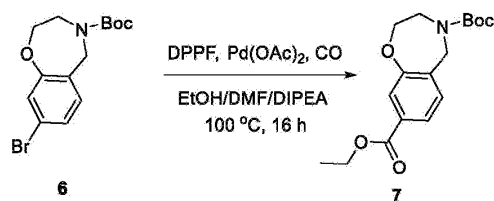
[0362] 将化合物4(4.2g)溶于四氢呋喃(30mL)，氮气保护下，向反应液中缓慢加入1mol/L的硼烷四氢呋喃溶液(104mL)，反应液在氮气环境下65℃反应16小时，向反应液中加入甲醇(20mL)，然后加入2mol/L的盐酸(100mL)，反应液在80℃反应1小时，将反应液浓缩，向残留物中加水(100mL)以及乙酸乙酯(100mL)，分液，水相用氢氧化钠调节pH值至弱碱性，用乙酸乙酯萃取三次(3×100mL)，浓缩有机相得到化合物5(3.56g, 8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]氧氮杂卓，89.1%)为无色油状液体。

[0363] (2-4)合成化合物6



[0364] 将化合物5(3.56g)、二碳酸二叔丁酯(5.1g)溶于二氯甲烷(200mL)，向反应液中加入DIPEA(4.02g)，反应液在室温下反应16小时。浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(体积比：石油醚/乙酸乙酯=15/1)纯化得到化合物6(5.1g, 8-溴-2,3-二氢苯并[1,4]氧氮杂卓-4(5H)-羧酸叔丁酯，98.1%)为白色固体。

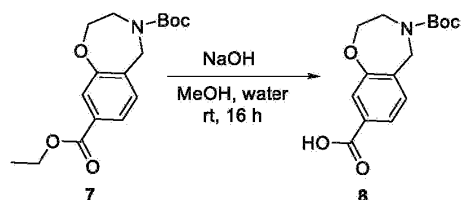
[0365] (2-5)合成化合物7



[0366] 将化合物6(5.1g)溶于EtOH/DMF/DIPEA(200mL，体积比：EtOH/DMF/DIPEA=2/8/1；EtOH是指乙醇)的溶液中，向反应液中加入DPPF(1.72g)和醋酸钯(0.348g)，反应液在一氧化碳环境下100℃反应16小时，向反应液中加水(200mL)，然后用乙酸乙酯(3×200mL)萃取；合并有机相，用饱和食盐水(200mL)洗涤，无水硫

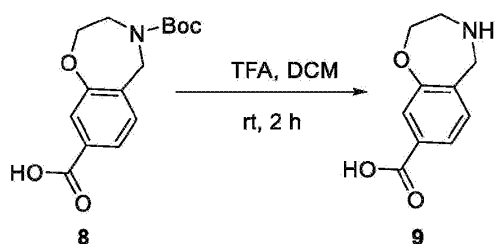
酸钠干燥，浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(体积比：石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到化合物7(1.2g, 4-(叔丁基)-8-乙基2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓-4,8(5H)-二羧酸酯，23.9%)为绿色油状液体。

[0367] (2-6)合成化合物8



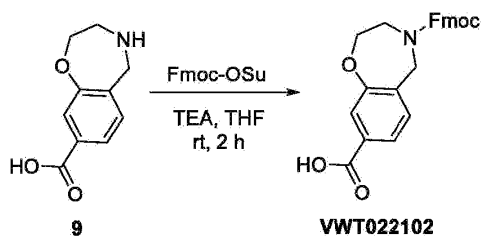
[0368] 将化合物7(1.2g)溶于甲醇(30mL)，加入氢氧化钠(1.48g)溶于水(20mL)，反应液在室温下反应16小时，减压浓缩，用1N的盐酸调节pH值至酸性，用乙酸乙酯萃取，浓缩有机相得到化合物8(1g, 4-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓-8-羧酸，91.9%)为白色固体。

[0369] (2-7)合成化合物9



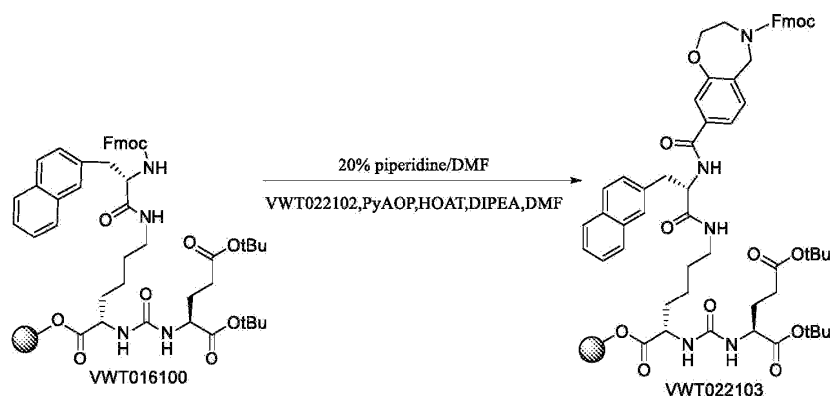
[0370] 将化合物8(1g)溶于二氯甲烷(20mL)，加入三氟乙酸(5mL)，反应液在室温下反应2小时，减压浓缩，得到化合物9(0.6g, 2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓-8-羧酸，91.2%)为白色固体。

[0371] (2-8)合成化合物VWT022102



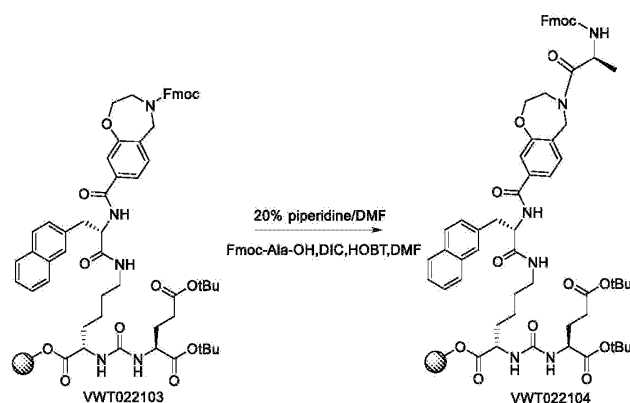
[0372] 将化合物9(0.6g)、Fmoc-OSu(1.6g)溶于四氢呋喃(50mL)，再加入三乙胺(0.9g)，反应液在室温下反应2小时，减压浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(体积比：二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到粗品，粗品用二氯甲烷打浆，过滤，干燥后，得到化合物VWT022102(0.96g, 4-(9-苄基甲氧基羰氧基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]氧氮杂卓-8-羧酸，74.4%)为白色固体。

[0373] 步骤3(制备VWT022103)



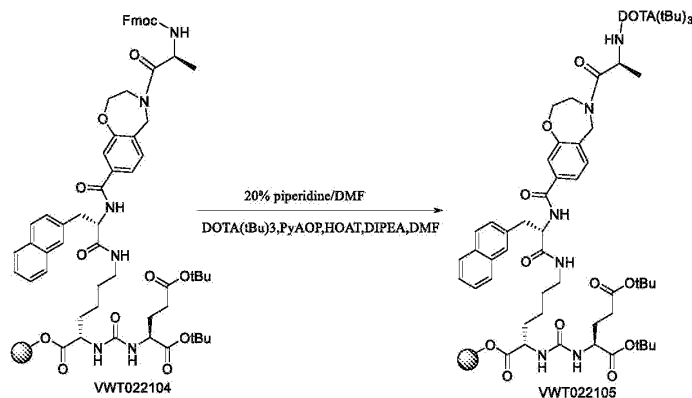
[0374] 将VWT016100树脂(0.12mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(5mL)洗涤，然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂。用VWT022102(75mg)和PyAOP(95mg)、HOAT(25mg)、DIPEA(50mg)在DMF(1.5mL)中的混合物处理反应3.5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT022103。

[0375] 步骤4(制备VWT022104)



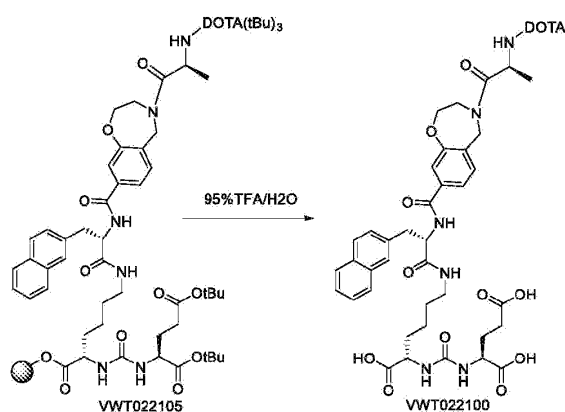
[0376] 将VWT022103树脂(0.12mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(5mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,用Fmoc-Ala-OH(190mg)和DIC(80mg)、HOBT(95mg)在DMF(1.5mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(18ml)洗涤树脂得到化合物VWT022104。

[0377] 步骤5(制备VWT022105)



[0378] 将VWT022104树脂(0.12mmol)用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,用DOTA(tBu)₃(210mg)和PyAOP(190mg)、HOAT(50mg)、DIPEA(95mg)在DMF(1.5mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT022105。

[0379] 步骤6(制备VWT022100)



[0380] VWT022105在95% TFA/5% H₂O裂解液(5.0mL)中处理3小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT022100白色固体粗品227mg, 再通过制备HPLC纯化后得到53mg纯度97.66%的目标产物VWT022100; LCMS:[M+H]⁺ = 1149.70。

[0381] 实施例8

[0382] 制备化合物VWT024000

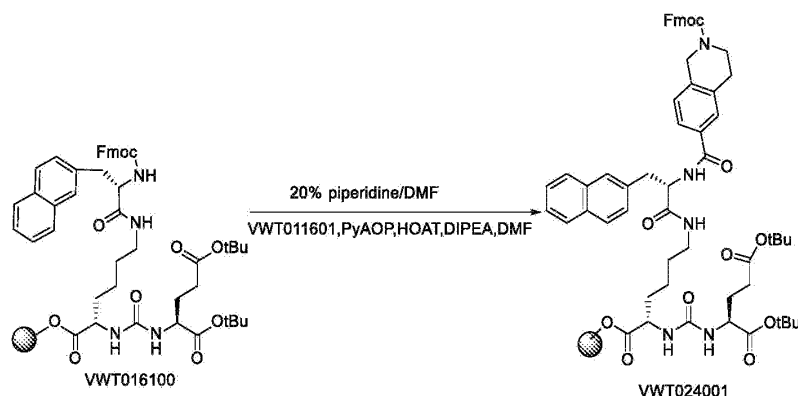
[0383] 步骤1(制备VWT016100)

[0384] 按照与实施例1相同的方法，制备VWT016100。

[0385] 步骤2(制备VWT011601)

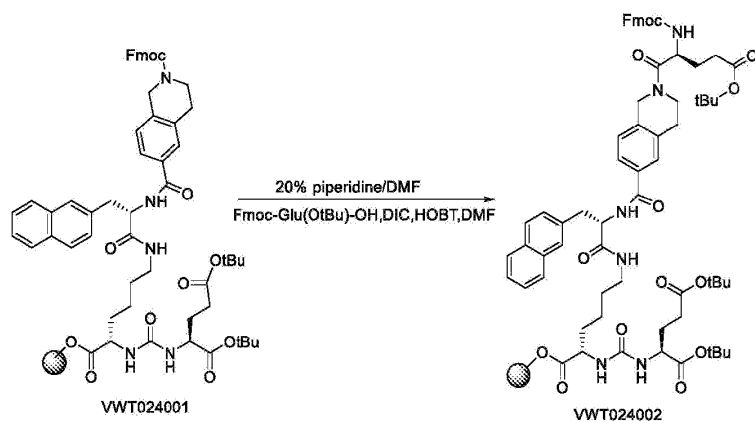
[0386] 按照与实施例4相同的方法，制备VWT011601。

[0387] 步骤3(制备VWT024001)



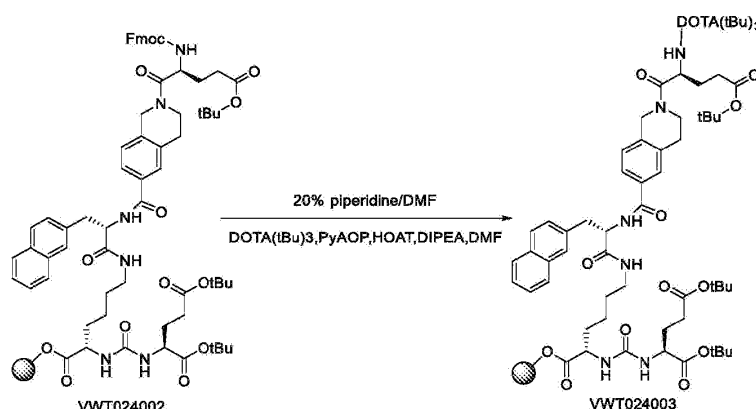
[0388] 将VWT016100树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(5mL)洗涤，然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂。用VWT011601(100mg)和PyAOP(125mg)、HOAT(35mg)、DIPEA(70mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3.5小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT024001。

[0389] 步骤4(制备VWT024002)



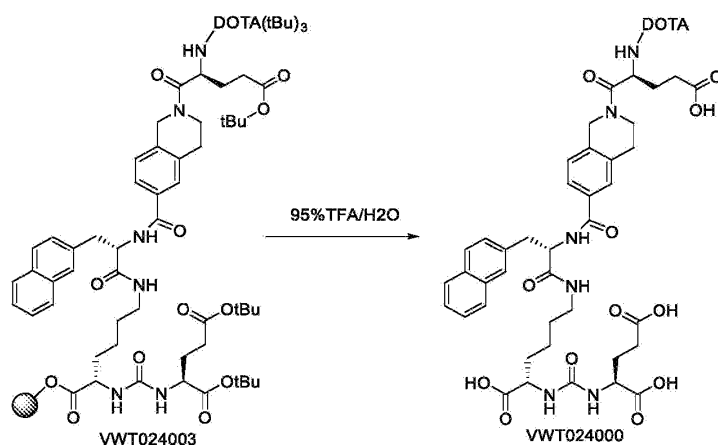
[0390] 将VWT024001树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(5mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂。用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(425mg, CAS号: 71989-18-9)和DIC(130mg)、HOBT(155mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应2小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT024002。

[0391] 步骤5(制备VWT024003)



[0392] 将VWT024002树脂(0.2mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂。用DOTA(tBu)₃(230mg)和PyAOP(210mg)、HOAT(60mg)、DIPEA(105mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT024003。

[0393] 步骤6(制备VWT024000)



[0394] VWT024003在95 % TFA/5 % H₂O裂解液(6.5mL)中处理3小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT024000白色固体粗品255mg, 再通过制备HPLC纯化后得到110mg纯度92.65 %的目标产物VWT024000; LCMS:[M+H]⁺ = 1191.90。

[0395] 实施例9

[0396] 制备化合物VWT024100

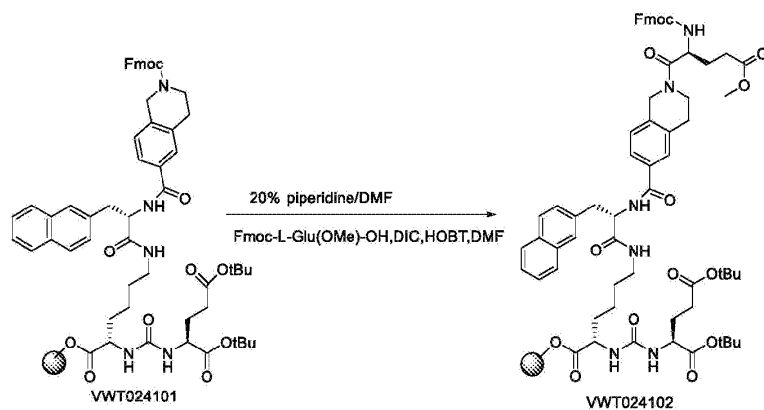
[0397] 步骤1(制备VWT016100)

[0398] 按照与实施例1相同的方法, 制备VWT016100。

[0399] 步骤2(制备VWT024101)

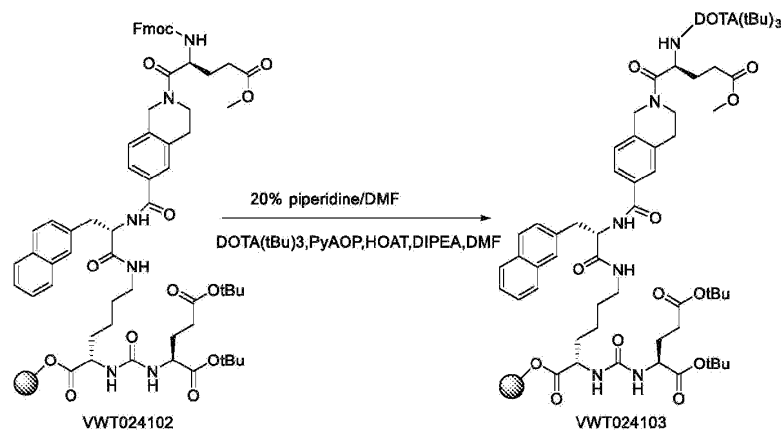
[0400] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024101(即: VWT024001)。

[0401] 步骤3(制备VWT024102)



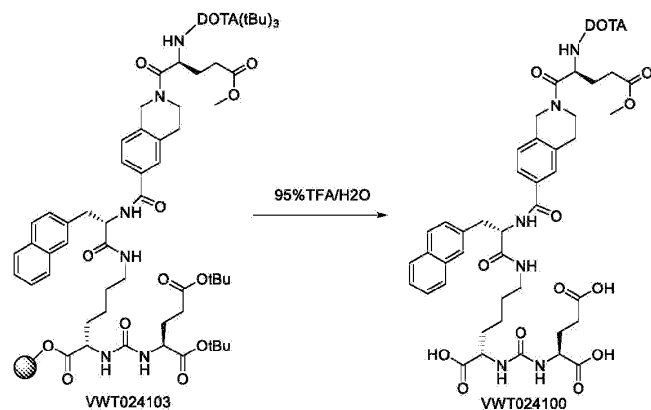
[0402] 将VWT024101树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟, 随后用DMF(5mL)洗涤。然后用20 % 哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团, 再用DMF(40mL)洗涤树脂。用Fmoc-L-Glu(OMe)-OH(380mg, CAS号: 145038-50-2)和DIC(130mg)、HOBt(155mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应2小时, 用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT024102。

[0403] 步骤4(制备VWT024103)



[0404] 将VWT024102树脂(0.2mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(24mL)洗涤树脂。用DOTA(tBu)₃(230mg)和PyAOP(210mg)、HOAT(60mg)、DIPEA(105mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT024103。

[0405] 步骤5(制备VWT024100)



[0406] VWT024103在95% TFA/5% H₂O裂解液(5.5mL)中处理3小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后得到VWT024100白色固体粗品330mg，再通过制备HPLC纯化后得到90mg纯度97.18%的目标产物VWT024100；LCMS:[M+H]⁺=1205.90。

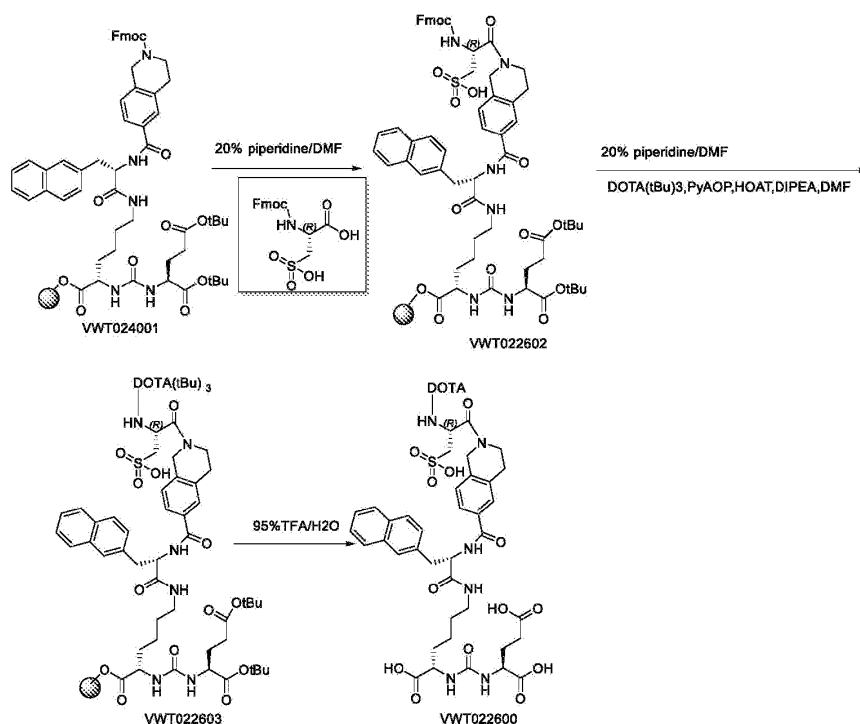
[0407] 实施例10

[0408] 制备化合物VWT022600

[0409] 步骤1(制备VWT024001)

[0410] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

[0411] 步骤2(制备VWT022600)



[0412] 将VWT024001树脂(0.22mmol)依次按照序列中的顺序在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(磺基)-D-丙氨酸(CAS号: 751 470-47-0), 随后用DMF洗涤树脂, 在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃, 用DMF洗涤树脂, 得到VWT022603。

[0413] 然后VWT022603在95 % TFA/5 % H₂O裂解液(4mL)中处理4小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT022600粗品, 再通过制备HPLC纯化后得到39.5mg纯度96.90 %的目标产物VWT022600; LCMS:[M+H]⁺ = 1213.70。

[0414] 实施例11

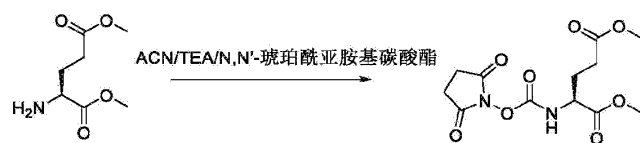
[0415] 制备化合物VWT023800

[0416] 步骤1(制备VWT023803)

[0417] (1-1)合成VWT023801

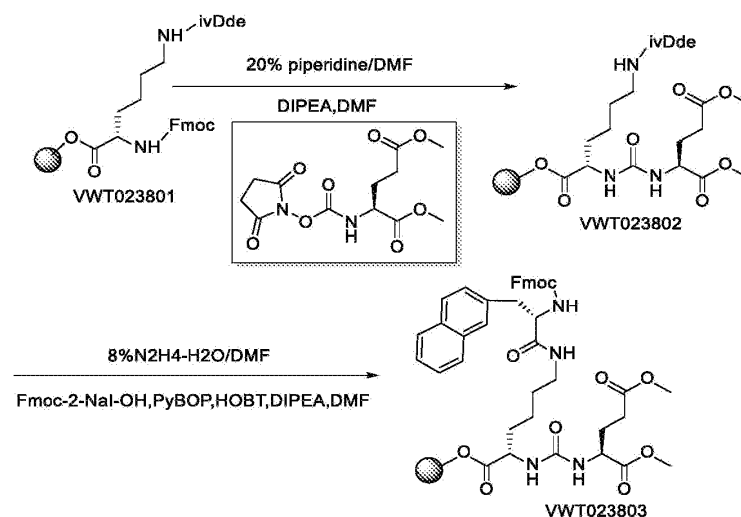
[0418] 按照与实施例1相同的方法, 制备VWT023801(即: VWT016101)。

[0419] (1-2)制备L-谷氨酸二甲酯的衍生物



[0420] L-谷氨酸二甲酯盐酸盐(1.06g)加入到无水乙腈(30mL)中搅拌溶清，室温条件下投入DSC(1.30g)持续搅拌，缓慢滴加三乙胺(1.0g)，滴加完毕后室温反应过夜后，分液，有机相经10%柠檬酸水溶液、饱和食盐水洗涤后，浓缩蒸馏，得到L-谷氨酸二甲酯的衍生物(1.95g)：(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)-L-谷氨酸-二甲酯。

[0421] (1-3)制备VWT023803

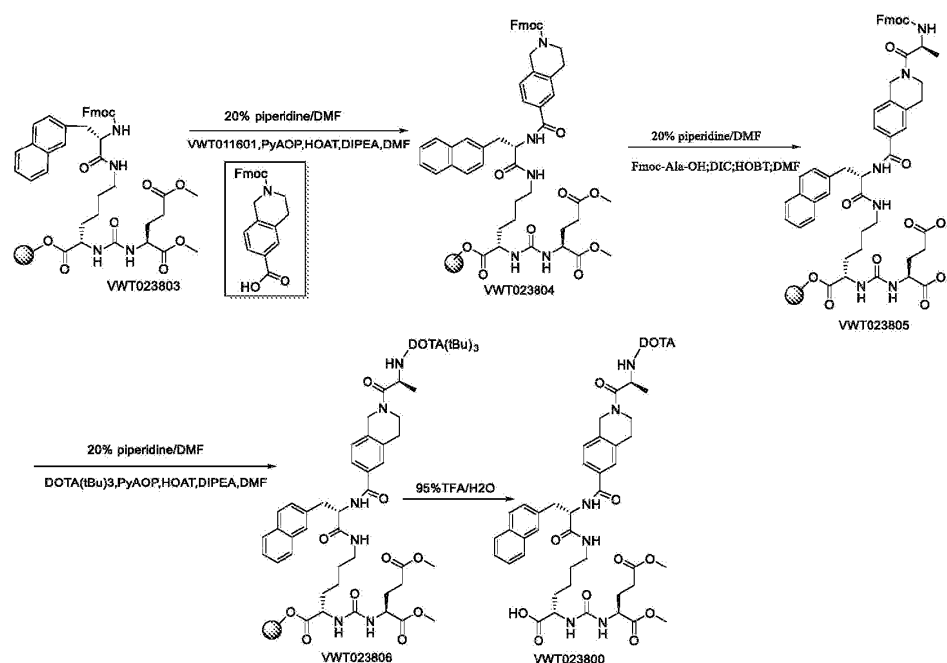


[0422] 将VWT023801树脂(0.5mmol)用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟，随后用DMF(4mL)洗涤；依次按照序列中的顺序在DIPEA/DMF体系中偶联L-谷氨酸二甲酯的衍生物(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)-L-谷氨酸-二甲酯：1.85g)在DMF(5mL)中反应2小时，用DMF(30mL)洗涤树脂，然后用8%水合肼/DMF溶液处理树脂0.5小时脱去ivDde保护基团，用DMF(60mL)洗涤树脂，在PyBOP/HOBT/DIPEA缩合体系作用下偶联Fmoc-2-Nal-OH处理反应3小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT023803。

[0423] 步骤2(制备VWT011601)

[0424] 按照与实施例4相同的方法，制备VWT011601。

[0425] 步骤3(制备VWT023800)



[0426] 将中间体VWT023803树脂(0.25mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,随后用DMF(24mL)洗涤;依次按照序列中的顺序在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联上VWT011601(CAS号:2138226-21-6);随后用DMF(24mL)洗涤树脂,再用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,加入DMF(24mL)洗涤树脂,在DIC/HOBT缩合体系作用下偶联Fmoc-丙氨酸后,得到化合物VWT023805;随后用24mL DMF洗涤树脂,再用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,加入DMF(24mL)洗涤树脂,在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃,用DMF(24mL)洗涤树脂后,得到VWT023806。

[0427] 然后VWT023806在95%TFA/5% H₂O裂解液(6.5mL)中处理4小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT023800粗品,再通过制备HPLC纯化后得到41mg纯度94.60%的目标产物VWT023800; LCMS:[M+H]⁺=1161.70。

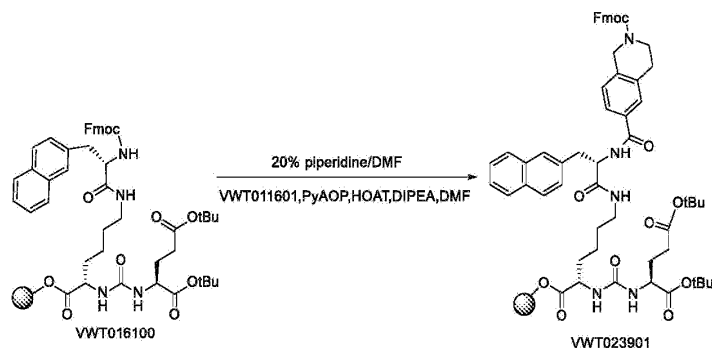
[0428] 实施例12

[0429] 制备化合物VWT023900

[0430] 步骤1(制备VWT016100)

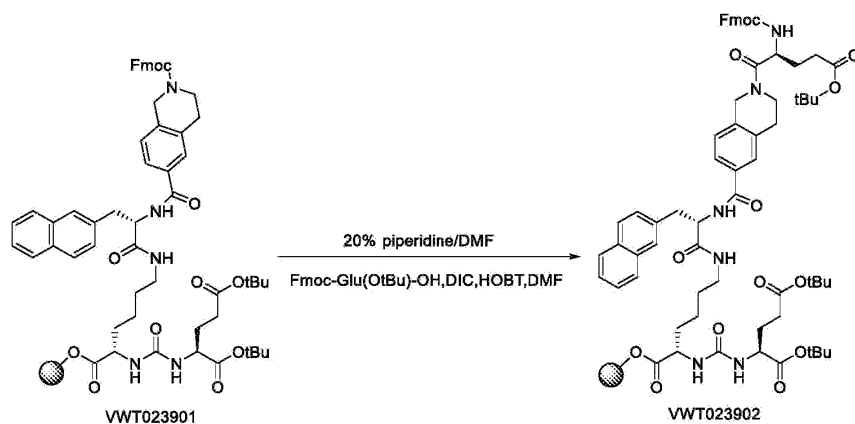
[0431] 按照与实施例1相同的方法，制备VWT016100。

[0432] 步骤2(制备VWT023901)



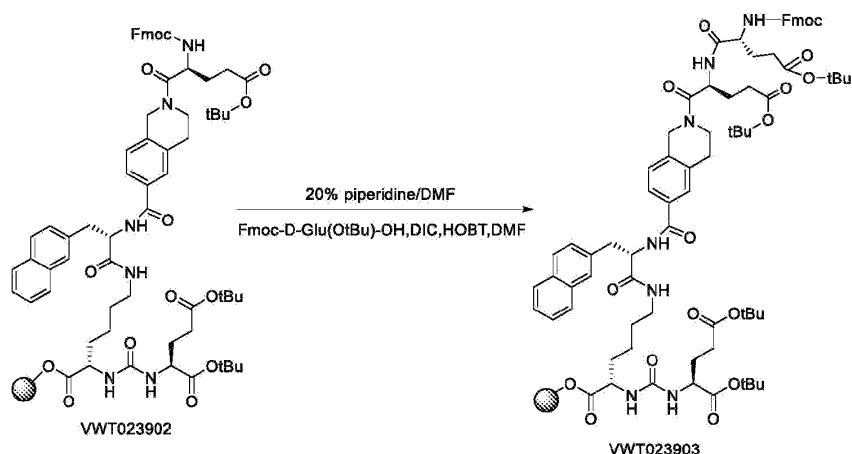
[0433] 将VWT016100树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(5mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂。然后用VWT011601(100mg)和PyAOP(125mg)、HOAT(35mg)和DIPEA(70mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT023901。

[0434] 步骤3(制备VWT023902)



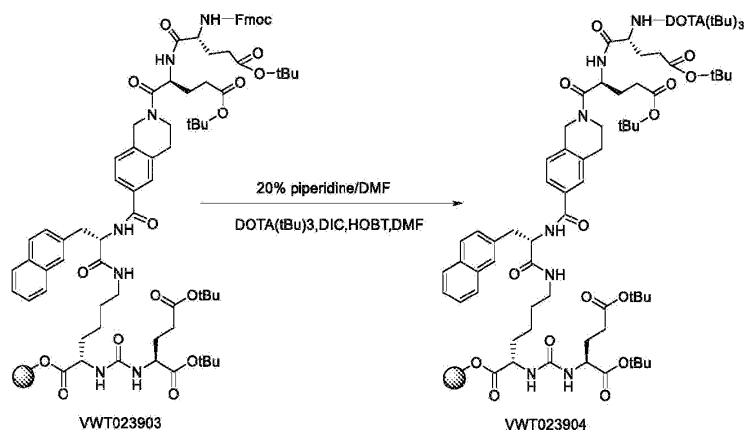
[0435] 将VWT023901树脂(0.2mmol)用DMF(5mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂。用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(425mg)和DIC(130mg)、HOBT(155mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应2小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT023902。

[0436] 步骤4(制备VWT023903)



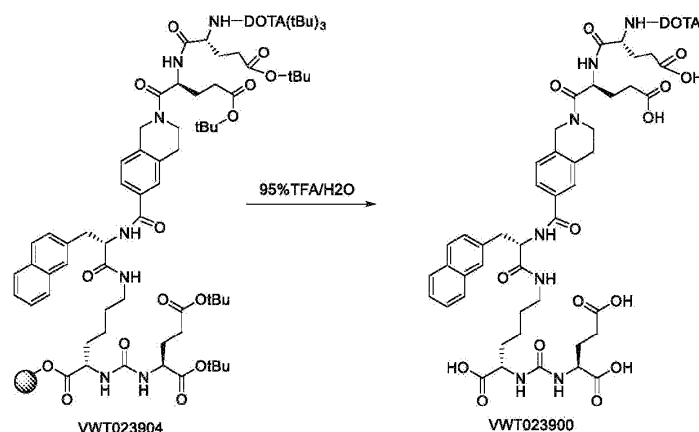
[0437] 将VWT023902树脂(0.2mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(5mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂。然后用Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH(425mg, CAS号: 104091-08-9)和DIC(130mg)、HOBT(155mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT023903。

[0438] 步骤5(制备VWT023904)



[0439] 将VWT023903树脂(0.2mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂。用DOTA(tBu)₃(230mg)和DIC(55mg)、HOBT(70mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT023904。

[0440] 步骤6(制备VWT023900)



[0441] VWT023904在95 % TFA/5 % H₂O裂解液(5.5mL)中处理4小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT023900白色固体粗品310mg, 再通过制备HPLC纯化后得到105mg纯度94.97 %的目标产物VWT023900; LCMS:[M+H]⁺ = 1320.70。

[0442] 实施例13

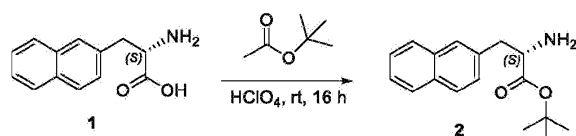
[0443] 制备化合物VWT023600

[0444] 步骤1(制备VWT016103)

[0445] 按照与实施例1相同的方法, 制备VWT016103。

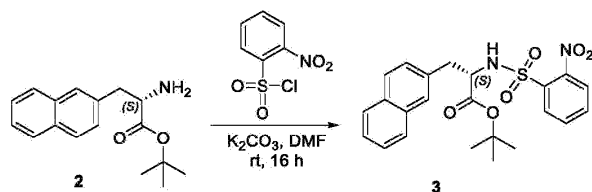
[0446] 步骤2(制备VWT022502)

[0447] (2-1)合成化合物2



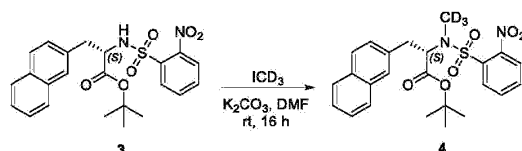
[0448] 将高氯酸(1mL, 浓度为70 %)在室温下加入到化合物1((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙酸: 2.0g)的乙酸叔丁酯(30mL)溶液中, 反应液在室温反应16小时。乙酸乙酯(200mL)加入到反应液中, 然后混合液用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物2((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙酸叔丁酯: 1.55g)为无色液体。

[0449] (2-2)合成化合物3



[0450] 将2-硝基苯磺酰氯(1.06g)、碳酸钾(1.02g)在室温下加入到化合物2(1.0g)的DMF(20mL)溶液中,反应液在室温反应16小时。乙酸乙酯(100mL)加入到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物,残留物使用硅胶柱层析(体积比:石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到化合物3((S)-3-(萘-2-基)-2-((2-硝基苯基)磺酰氨基)丙酸叔丁酯: 1.28g,76%)为白色固体。

[0451] (2-3)合成化合物4



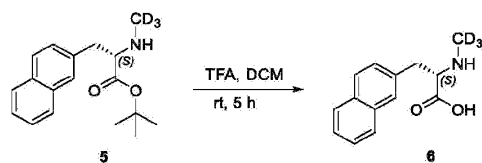
[0452] 将氘代碘甲烷(813mg)、碳酸钾(775mg)在室温下加入到化合物3(1.28g)的DMF(20mL)溶液中,反应液在室温反应16小时。乙酸乙酯(100mL)加入到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物,残留物使用硅胶柱层析(体积比:石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到化合物4((S)-2-((N-(甲基-d3)-2-硝基苯基)磺酰氨基)-3-(萘-2-基)丙酸叔丁酯: 1.2g)为黄色液体。

[0453] (2-4)合成化合物



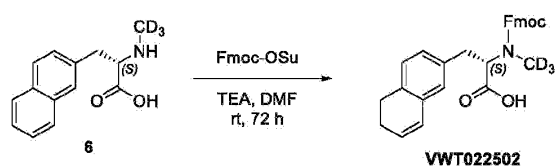
[0454] 将2-巯基乙醇(396mg)、DBU(772mg)在室温下加入到化合物4(1.20g)的DMF(10mL)溶液中,反应液在室温反应2小时。将反应液用C18反相硅胶柱层析纯化得到化合物5((S)-2-((甲基-d3)氨基)-3-(萘-2-基)丙酸叔丁酯: 620mg)为黄色液体。

[0455] (2-5)合成化合物6



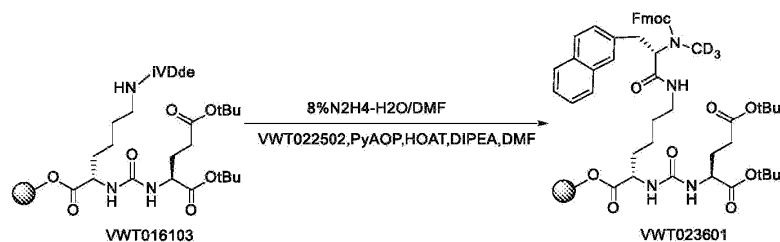
[0456] 将三氟乙酸(5mL)在室温下加入到化合物5(620mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中,反应液在室温反应5小时,将反应液浓缩得到化合物6((S)-2-((甲基-d₃)氨基)-3-(萘-2-基)丙酸: 500mg)为无色液体。

[0457] (2-6)合成化合物VWT022502



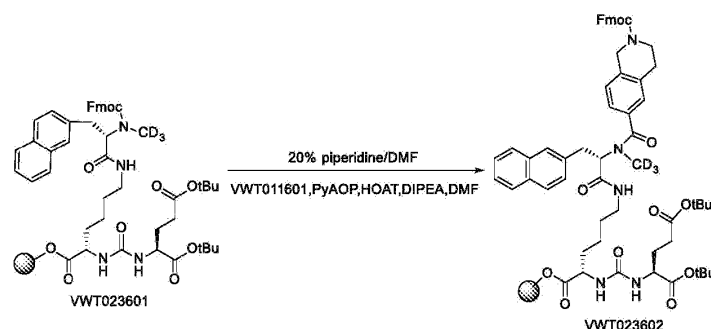
[0458] 将Fmoc-OSu(1.09g)和三乙胺(651mg)加入到化合物6(500mg)的DMF(300mL)溶液中,反应液在室温下反应72小时后。将反应液浓缩后,乙酸乙酯(200mL)加入到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物,残留物使用硅胶柱层析(体积比:二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到化合物VWT022502: (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-(甲基-d₃)氨基)-3-(萘-2-基)丙酸(80.3mg),为白色固体。

[0459] 步骤3(制备VWT023601)



[0460] 将VWT016103树脂(0.06mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用8%水合肼/DMF(5mL)处理30分钟脱去ivDde保护基团,再用DMF洗涤树脂,然后用VWT022502(40mg)在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下(溶剂为DMF)偶联反应4小时,用DMF洗涤树脂得到化合物VWT023601。

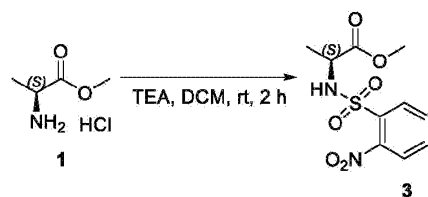
[0461] 步骤4(制备VWT023602)



[0462] 将VWT023601树脂(0.06mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF洗涤树脂,然后用VWT011601(30mg)在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下(溶剂为DMF)偶联反应6小时,用DMF洗涤树脂得到化合物VWT023602。

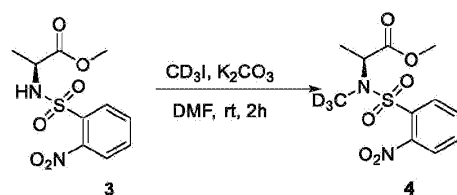
[0463] 步骤5(制备VWT024302)

[0464] (5-1)合成化合物3



[0465] 将化合物1((S)-2-氨基丙酸甲酯: 1.00g)和三乙胺(2.94g)加入到10mL二氯甲烷中,再加入2-硝基苯磺酰氯(2.15g),室温搅拌反应2小时。反应完毕后,减压浓缩,残留物通过硅胶柱层析(体积比: PE/EA=5/1)纯化得到化合物3((S)-2-[(2-硝基苯)磺酰氨基]丙酸甲酯: 1.90g)为无色液体。

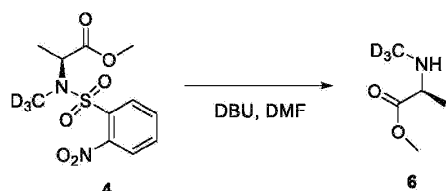
[0466] (5-2)合成化合物4



[0467] 将化合物3(1.90g)溶解到N,N二甲基甲酰胺(10mL)中,加入碳酸钾(2.74g)和氘代碘甲烷(1.91g),室温搅拌反应2小时。反应完毕后,将反应液倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,合并有机相后,依次用水洗、饱和食盐水洗,无水

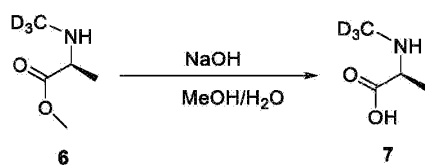
硫酸钠干燥后浓缩。残留物通过硅胶柱层析(体积比: PE/EA=10:1)纯化得到化合物4((2S)-2-[N-甲基(2-硝基苯)磺酰氨基]丙酸甲酯: 2.00g)为无色液体。

[0468] (5-3)合成化合物6



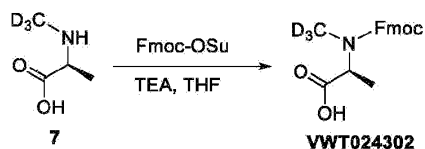
[0469] 将化合物4(2.00g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 加入2-巯基乙醇(2.56g)和DBU(4.98g), 在室温下反应1小时。反应完毕后, 将反应液减压浓缩得到化合物6((2S)-2-(甲基氨基)丙酸甲酯: 700mg)粗品为黄色液体。未经纯化, 粗品直接投入下一步。

[0470] (5-4)合成化合物7



[0471] 将化合物6(700mg)溶于10mL甲醇中, 加入氢氧化钠(1.16g溶于2mL水), 在室温下反应3小时。反应完毕后, 将反应液减压浓缩除去甲醇, 加入稀盐酸将残留物的pH调至中性或弱酸性, 减压浓缩得到化合物7((2S)-2-(甲基氨基)丙酸: 500mg)粗品为淡黄色固体。未经纯化, 粗品直接投入下一步。

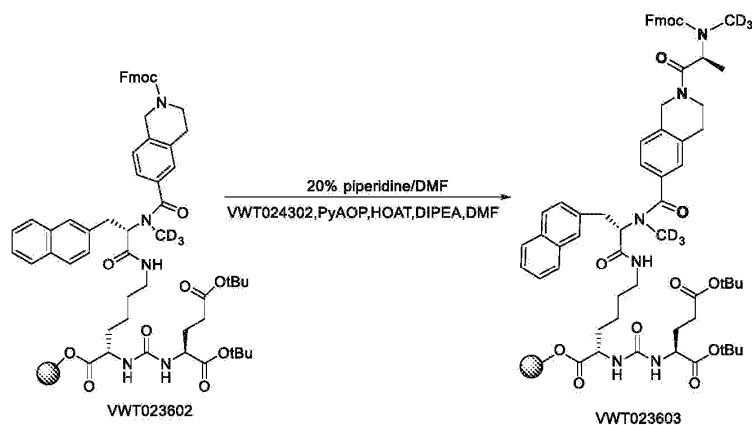
[0472] (5-5)化合物VWT024302的合成



[0473] 将化合物7(500mg)加入到10mL四氢呋喃中, 加入Fmoc-OSu(3.18g)和三乙胺(1.43g), 反应液在室温下反应4小时。反应完毕后, 将反应液倒入水(100mL)中, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相后, 依次用水洗、饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物通过硅胶柱层析(体积比: DCM/MeOH=10/1)纯化得

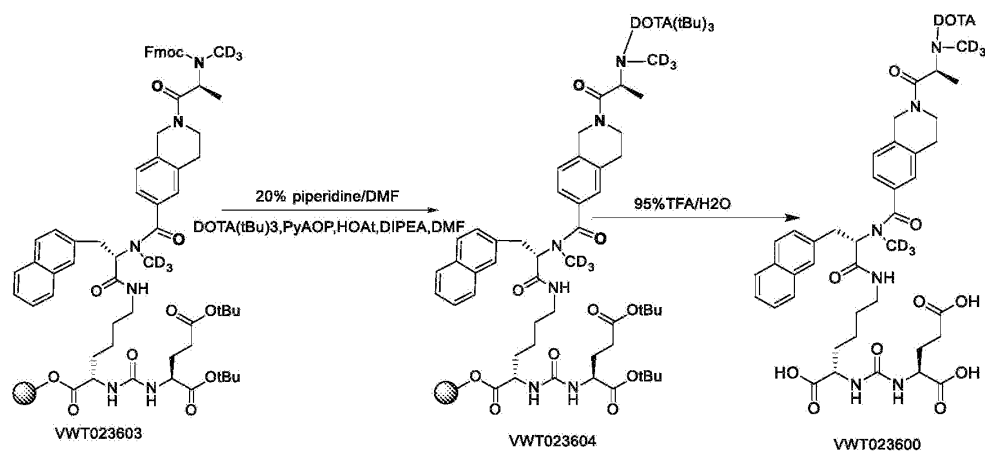
到化合物VWT024302((2S)-2-({9-[(甲酰氧基)甲基]-9H-芴-4a-基}(甲基)氨基)丙酸: 252.1mg)为黄色液体。

[0474] 步骤6(制备VWT023603)



[0475] 将VWT023602树脂(0.06mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF洗涤树脂,然后用VWT024302(30mg)在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联反应6小时,用DMF洗涤树脂得到中间体VWT023603。

[0476] 步骤7(制备VWT023600)



[0477] 将VWT023603树脂(0.06mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃(70mg)在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下(DMF作为溶剂)偶联反应8小时,用DMF洗涤树脂得到树脂VWT023604(173mg)。

[0478] VWT023604在95 % TFA/5 % H₂O裂解液(9.5mL)中处理4小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT023600粗品。再通过制备HPLC纯化后得到17mg纯度92.72%的目标产物VWT023600; LCMS:[M+H]⁺=1167.80。

[0479] 实施例14

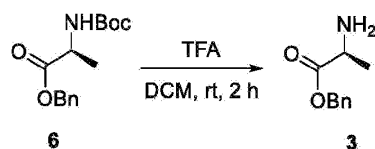
[0480] 制备化合物VWT026300

[0481] 步骤1(制备VWT024001)

[0482] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024001。

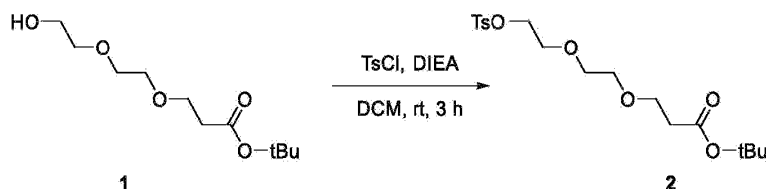
[0483] 步骤2(制备VWT026301)

[0484] (2-1)化合物3的合成



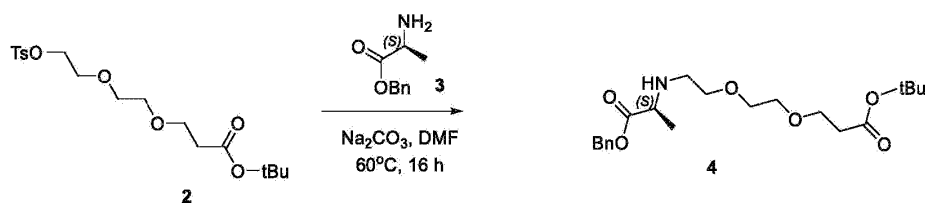
[0485] 将三氟乙酸(10mL)加入到化合物6((2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙酸苄酯: 5.0g, CAS号: 51814-54-1)的二氯甲烷(10mL)溶液中, 反应液在室温下反应2小时; 将反应液浓缩得到化合物3: (2S)-2-氨基丙酸苄酯, 为无色液体。

[0486] (2-2)化合物2的合成



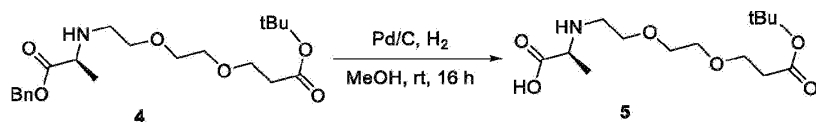
[0487] 将TsCl(对甲苯磺酰氯: 3.24g)和三乙胺(3.3g)加入到化合物1(3-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]丙酸叔丁酯: 2.0g, CAS号: 133803-81-3)的二氯甲烷(20mL)溶液中, 反应液在室温下反应3小时。反应完毕后, 将反应液浓缩, 残留物通过硅胶柱层析(体积比: PE/EA=10/1)纯化得到化合物2: 3-[2-(2-[(4-甲基苯)磺酰基]氧基}乙氧基)乙氧基]丙酸叔丁酯, 为淡黄色固体。

[0488] (2-3)化合物4的合成



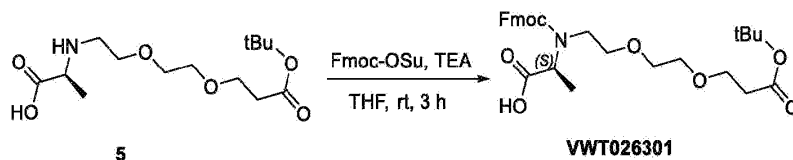
[0489] 将化合物3(1.22g)、无水碳酸钠(1.08g)加入到化合物2(1.32g)的DMF(20mL)溶液中,反应液在60℃下反应16小时。反应完毕后,加入乙酸乙酯到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物,残留物使用硅胶柱层析(体积比:二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到化合物4:(2S)-2-[(2-{2-[3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基]乙氧基}乙基)氨基]丙酸苄酯,为无色液体。

[0490] (2-4)化合物5的合成



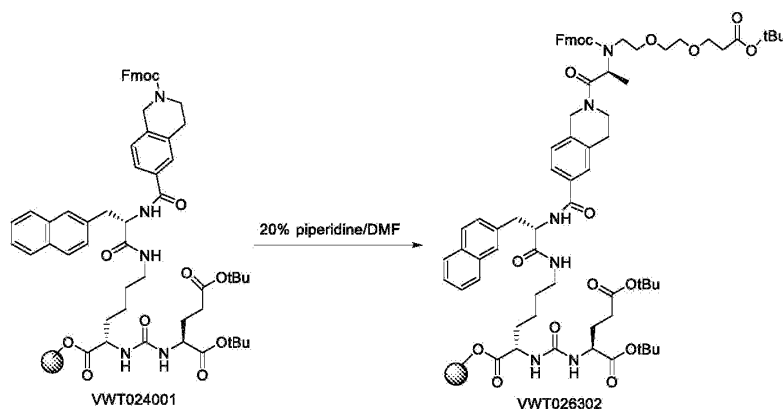
[0491] 将10% Pd/C(269mg)加入到化合物4(1.0g)的甲醇(10mL)溶液中,反应液在氢气氛围下室温反应16小时,将固体过滤后旋干,得到化合物5:(2S)-2-[(2-{2-[3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基]乙氧基}乙基)氨基]丙酸,为无色液体。

[0492] (2-5)化合物VWT026301的合成



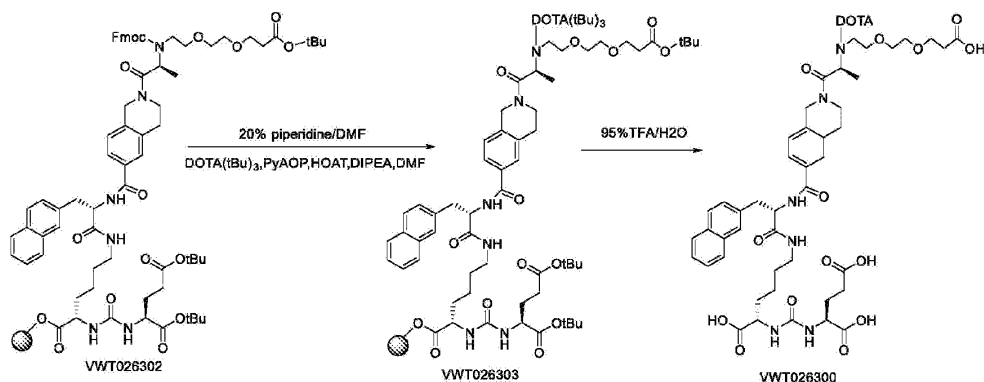
[0493] 将Fmoc-OSu(1.53g)、三乙胺(685mg)加入到化合物5(690mg)的四氢呋喃(5mL)溶液中,反应液在室温下反应3小时。反应完毕后,加入乙酸乙酯到反应液中,然后混合液用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到残留物,残留物通过prep-HPLC(流动相为0.1%甲酸水溶液-乙腈)纯化得到化合物VWT026301:(2S)-2-[(2-{2-[3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基]乙氧基}乙基)((9-[(甲酰氧基)甲基]-9H-芴-4a-基)氨基)丙酸,为棕色液体。

[0494] 步骤3(制备VWT026302)



[0495] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用VWT026301(50mg)和PyAOP(46mg)、HOAT(15mg)、DIPEA(25mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT026302。

[0496] 步骤4(制备VWT026300)



[0497] 将VWT026302树脂用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃(25mg),用DMF(4mL)洗涤树脂,得到VWT026303。

[0498] 然后VWT026303在95%TFA/5% H₂O裂解液(2mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT026300粗品,再通过制备HPLC纯化后得到14mg纯度93.02%的目标产物VWT026300; LCMS:[M+H]⁺=1293.90。

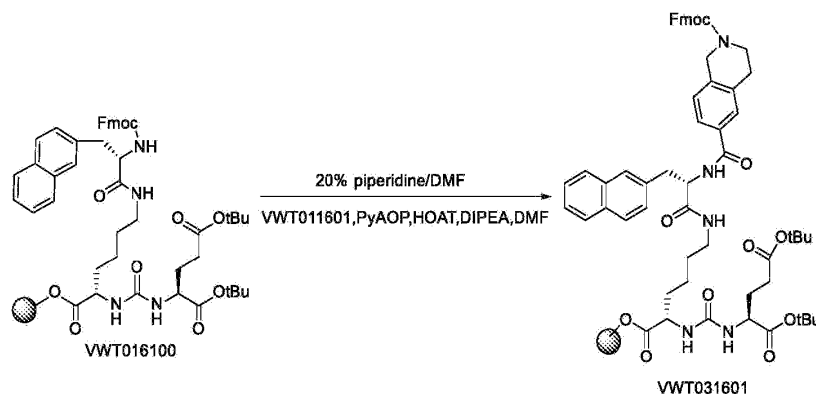
[0499] 实施例15

[0500] 制备化合物VWT031600

[0501] 步骤1(制备VWT016100)

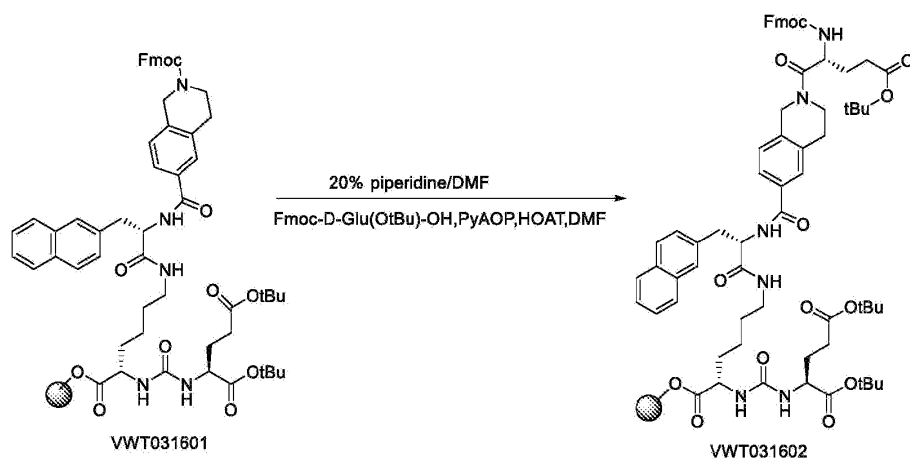
[0502] 按照与实施例1相同的方法，制备VWT016100。

[0503] 步骤2(制备VWT031601)



[0504] 将VWT016100树脂(0.1mmol)在DMF(3mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(3mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(3mL)处理溶胀后的树脂30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(24mL)洗涤树脂。用VWT011601(50mg)和PyAOP(65mg)、HOAT(18mg)、DIPEA(35mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3.5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT031601。

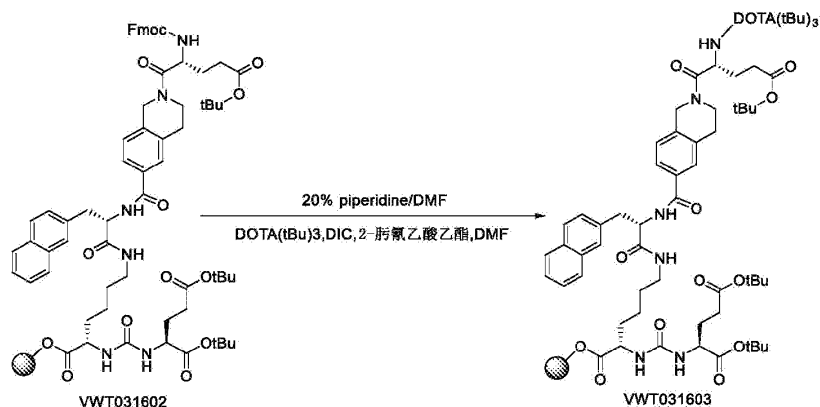
[0505] 步骤3(制备VWT031602)



[0506] 将VWT031601树脂(0.1mmol)在DMF(5mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(5mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40m

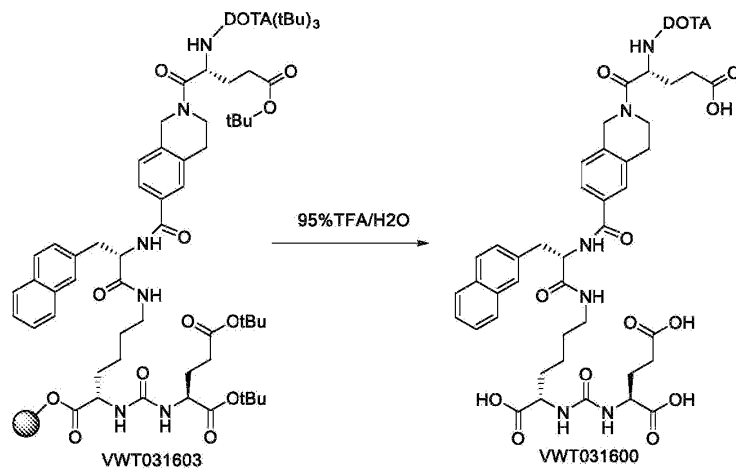
L)洗涤树脂。用Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH(130mg)和PyAOP(155mg)、HOAT(45mg)、DIPEA(85mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT031602。

[0507] 步骤4(制备VWT031603)



[0508] 将VWT031602树脂(0.1mmol)用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(24mL)洗涤树脂。用DOTA(tBu)₃(230mg)和2-肟乙酸乙酯(50mg)、DIC(42mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到化合物VWT031603。

[0509] 步骤5(制备VWT031600)



[0510] VWT031603在95% TFA/5% H₂O裂解液(4.0mL)中处理4小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT031600白色固体粗品152mg, 再通过制备HPLC纯化后得到47mg纯度97.93%的目标产物VWT031600; LCMS:[M+H]⁺=1191.80。

[0511] 实施例16

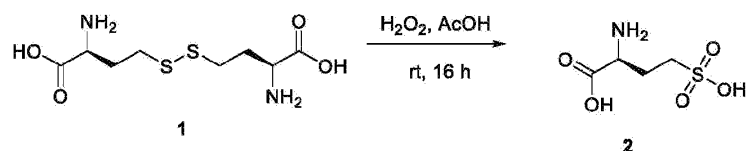
[0512] 制备化合物VWT032000

[0513] 步骤1(制备VWT024001)

[0514] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024001。

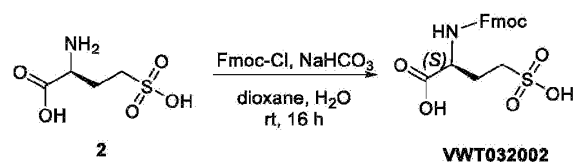
[0515] 步骤2(制备VWT032002)

[0516] (2-1)化合物2的合成



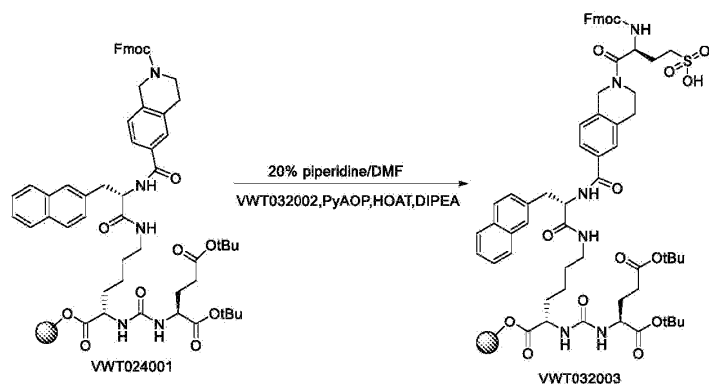
[0517] 将化合物1((2S,2'S)-4,4'-二硫烷二基双(2-氨基丁酸): 1g)溶于乙酸(30mL), 加入双氧水(30mL), 反应液在室温下反应16小时。将反应液冻干得到化合物2: (S)-2-氨基-4-磺基丁酸(0.56g), 为白色固体。

[0518] (2-2)VWT032002的合成



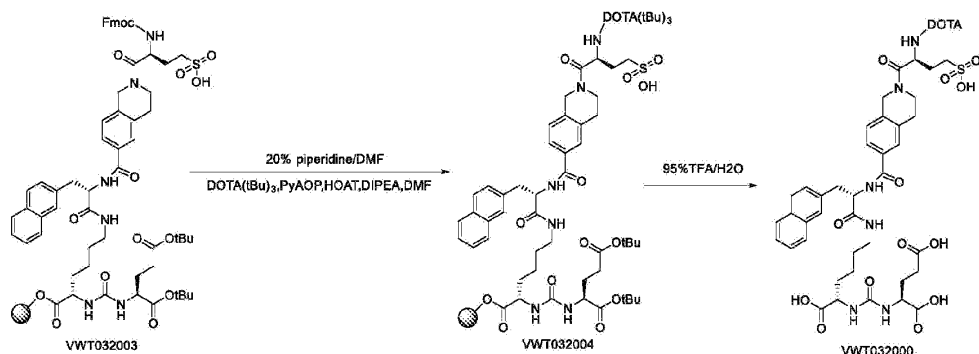
[0519] 将化合物2(0.56g)溶于二氧六环(50mL), 向反应液中加入Fmoc-Cl(1.57g)和碳酸氢钠(1.3g溶于50mL水), 反应液在室温下反应16小时。向反应液中加入乙酸乙酯进行分液, 保留水相, 水相用1N盐酸调pH值至1后, 冻干得到残留物, 残留物通过C18反相硅胶柱层析纯化得到化合物VWT032002: (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-磺基丁酸(401.2mg), 为白色固体。

[0520] 步骤3(制备VWT032003)



[0521] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用VWT032002(75mg)和PyAOP(94mg)、HOAT(25mg)、DIPEA(50mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT032003。

[0522] 步骤4(制备VWT032000)



[0523] VWT032003树脂用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,DMF(16mL)洗涤树脂,然后在PyAOP(65mg)/HOAT(20mg)/DIPEA(35mg)缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃(74mg),用DMF(4mL)洗涤树脂,得到VWT032004。

[0524] 然后VWT032004在95%TFA/5% H₂O裂解液(2mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT032000粗品,再通过制备HPLC纯化后得到11.4mg目标产物VWT032000; LCMS:[M+H]⁺=1228.00。

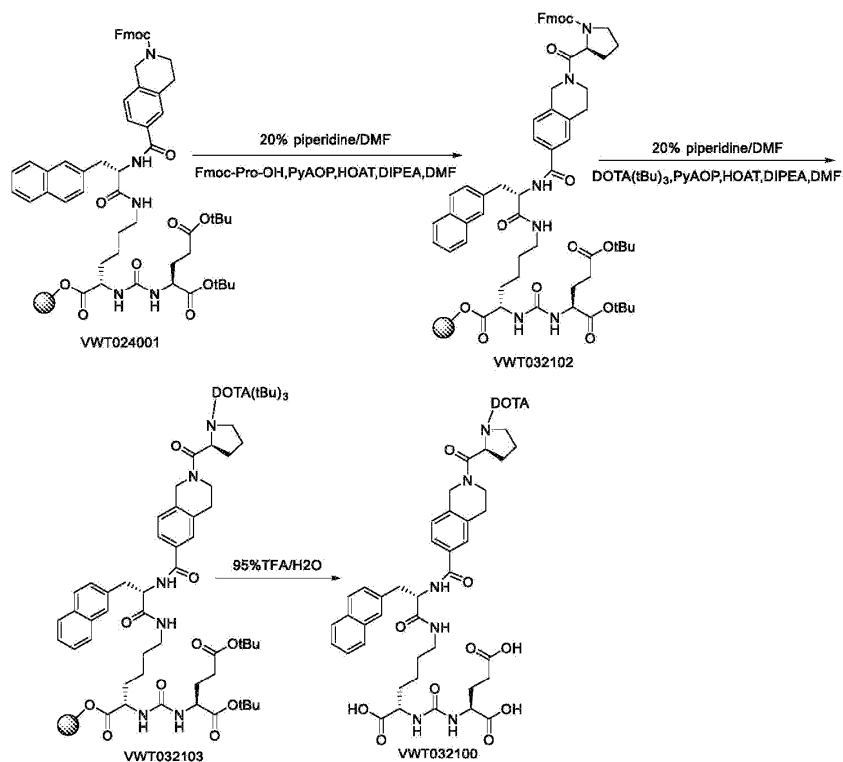
[0525] 实施例17

[0526] 制备化合物VWT032100

[0527] 步骤1(制备VWT024001)

[0528] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

[0529] 步骤2(制备VWT032100)



[0530] 将VWT024001树脂(0.1mmol)用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，随后用DMF洗涤树脂；按照序列中的顺序在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联Fmoc-Pro-OH，随后用DMF洗涤树脂得到中间体VWT032102；再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟，随后用DMF洗涤；然后在PyAOP/HOAT/DIPEA缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃，用DMF洗涤树脂后得到树脂VWT032103。

[0531] VWT032103在95% TFA/5% H₂O裂解液(5mL)中处理4小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后得到VWT032100粗品，再通过制备HPLC纯化后得到67mg纯度97.53%的目标产物VWT032100；LCMS:[M+H]⁺=1159.80。

[0532] 实施例18

[0533] 制备化合物VWT032200

[0534] 与实施例17中VWT032100制备步骤的区别在于：偶联的是Fmoc-D-Pro-OH。

[0535] 实施例19

[0536] 制备化合物VWT032600

[0537] 步骤1(制备VWT016100)

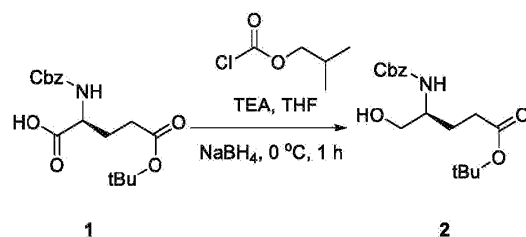
[0538] 按照与实施例1相同的方法，制备VWT016100。

[0539] 步骤2(制备VWT032602)

[0540] (2-1)化合物4的合成

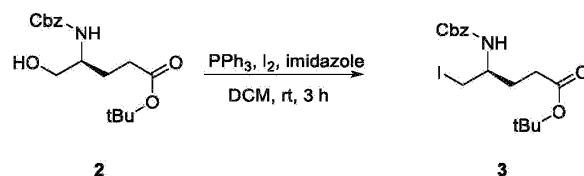
[0541] 按照实施例1相同的方法，制备化合物4：1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸乙酯(1.34g)。

[0542] (2-2)化合物2的合成



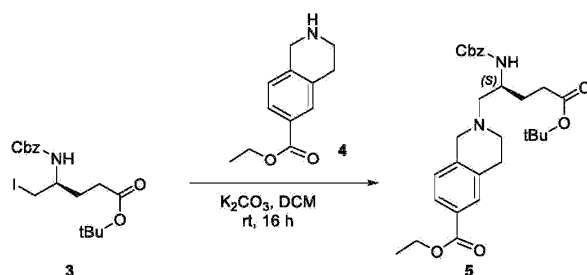
[0543] 将氯甲酸异丁酯(485.8mg)在0℃下加入到(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊酸(Cbz-Glu(OtBu)-OH; 1.0g)和三乙胺(449.9mg)的四氢呋喃(20 mL)溶液中，反应液在0℃下反应0.5小时，硼氢化钠(336.4mg)在0℃下加入到反应液中后继续反应0.5小时，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭后，用乙酸乙酯萃取，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(体积比：石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物2：(S)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-羟基戊酸叔丁酯(529mg)，为无色液体。

[0544] (2-3)化合物3的合成



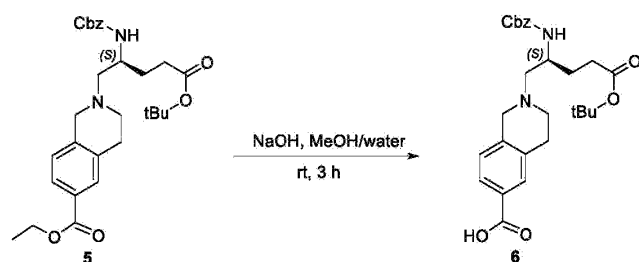
[0545] 将三苯基膦(1.29g)、碘(1.25g)和咪唑(556.8mg)室温下加入到二氯甲烷(50mL)中,在室温下反应半小时后,将化合物2(529mg)加入到反应液中继续搅拌反应3小时,反应液浓缩后使用硅胶柱层析(体积比:石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到化合物3: (S)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-碘戊酸叔丁酯(540mg),为无色液体。

[0546] (2-4)化合物5的合成



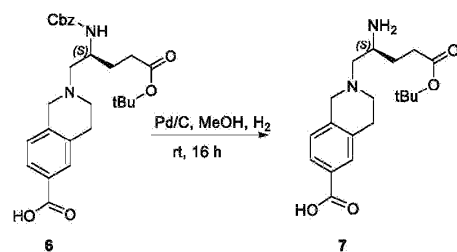
[0547] 将1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸乙酯(200mg)、化合物3(506.6mg)和碳酸钾(249.3 mg)加入到二氯甲烷(10mL)中,在室温下反应16小时后,将反应液浓缩后使用硅胶柱层析(体积比:石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物5: (S)-2-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸乙酯(190mg),为无色液体。

[0548] (2-5)化合物6的合成



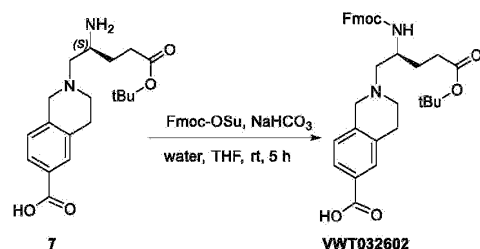
[0549] 将氢氧化钠(74.4mg溶于5mL水中)加入到化合物5(190mg)的甲醇(5mL)溶液中,在室温反应3小时,将反应液的pH值用1N盐酸调节到7后,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并后的有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩得到化合物6: (S)-2-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸(140mg),为白色固体。

[0550] (2-6)化合物7的合成



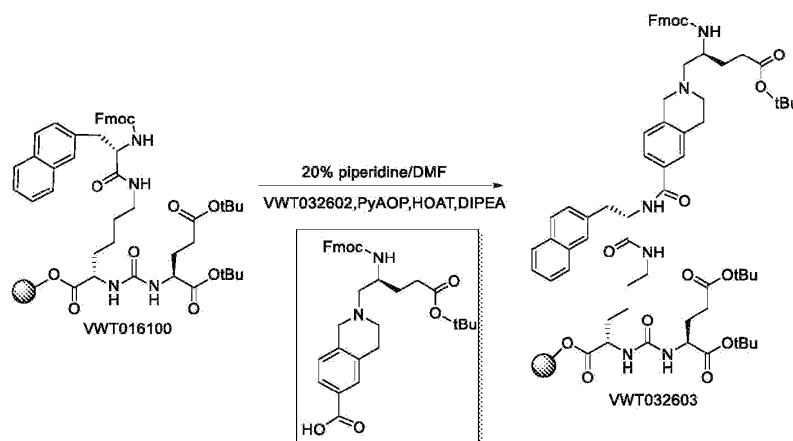
[0551] 将Pd/C(20mg)加入到化合物6(140mg)的甲醇(10mL)溶液中，在氢气氛围下室温反应16小时。将反应液过滤，滤液浓缩后得到化合物7：(S)-2-(2-氨基-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸(100mg)，为无色液体。

[0552] (2-7)化合物VWT032602的合成



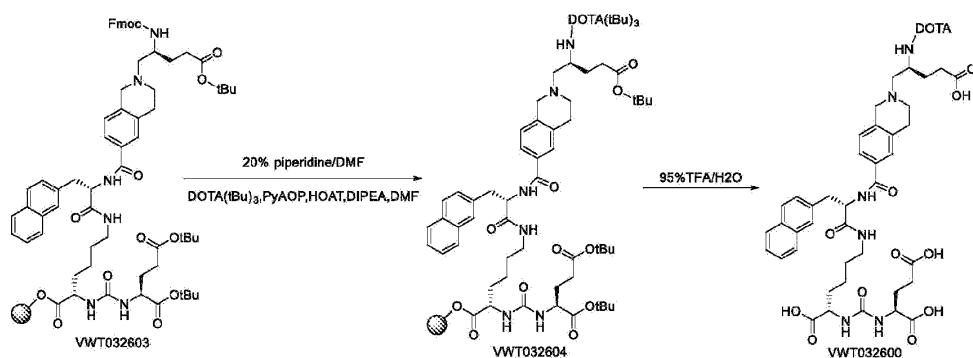
[0553] 将Fmoc-OSu(111.4mg)和碳酸氢钠(72mg溶于5mL水中)加入到化合物7(100mg)的四氢呋喃(5mL)溶液中，在室温下反应5小时。将反应液浓缩后通过硅胶柱层析(体积比：二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到化合物VWT032602：(S)-2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸(17.2mg)，为白色固体。

[0554] 步骤3(制备VWT032603)



[0555] 将VWT016100树脂在DMF(1mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(1mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(8mL)洗涤树脂,然后用VWT032602(17.2mg)和PyAOP(16mg)、HOAT(5mg)、DIPEA(10mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时,用DMF(6mL)洗涤树脂得到化合物VWT032603。

[0556] 步骤4(制备VWT032600)



[0557] 将VWT032603树脂用20%哌啶/DMF(1mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(8mL)洗涤树脂,然后在PyAOP(27mg)/HOAT(7mg)/DIPEA(15mg)缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃(30mg),用DMF(4mL)洗涤树脂,得到VWT032604。

[0558] 然后VWT032604在95%TFA/5% H₂O裂解液(2mL)中处理3小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT032600粗品,再通过制备HPLC纯化后得到36mg纯度94.46%的目标产物VWT032600; LCMS:[M+H]⁺=1178.0。

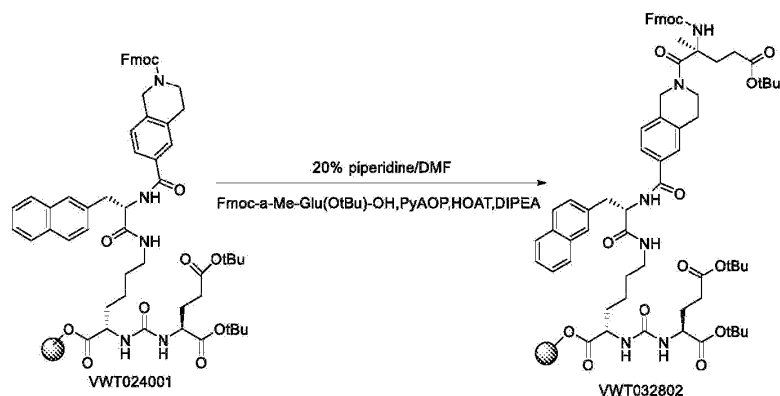
[0559] 实施例20

[0560] 制备化合物VWT032800

[0561] 步骤1(制备VWT024001)

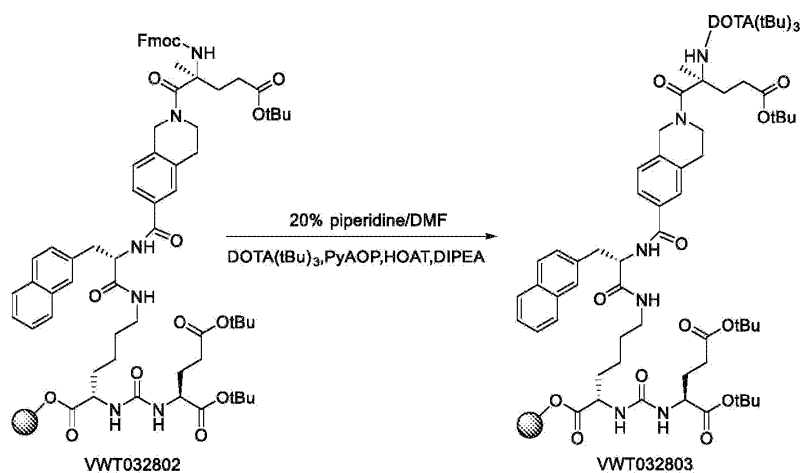
[0562] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

[0563] 步骤2(制备VWT032802)



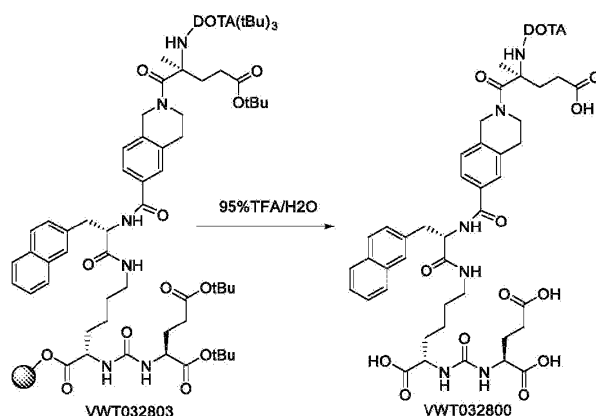
[0564] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(16mL)洗涤树脂，然后用Fmoc- α -Me-Glu(OtBu)-OH(33mg, CAS号: 1072845-48-7)和PyAOP(38mg)、HOAT(10mg)、DIPEA(20mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT032802。

[0565] 步骤3(制备VWT032803)



[0566] 将VWT032802树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃(105mg)和PyAOP(95mg)、HOAT(26mg)、DIPEA(50mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT032803。

[0567] 步骤4(制备VWT032800)



[0568] VWT032803在95% TFA/5% H₂O裂解液(2.2mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT032800粗品,再通过制备HPLC纯化后得到3.0mg纯度92.13%的目标产物VWT032800; LCMS:[M+H]⁺=1206.00。

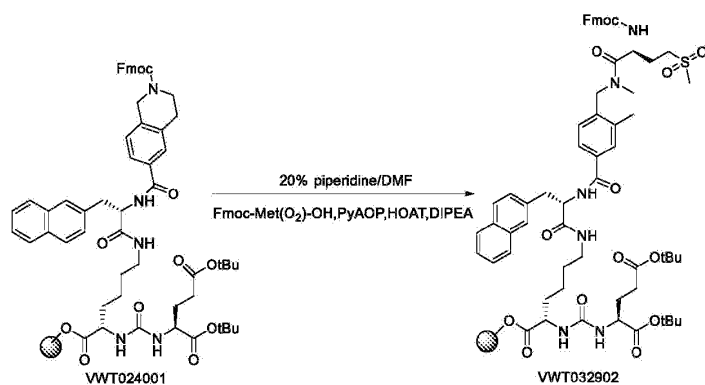
[0569] 实施例21

[0570] 制备化合物VWT032900

[0571] 步骤1(制备VWT024001)

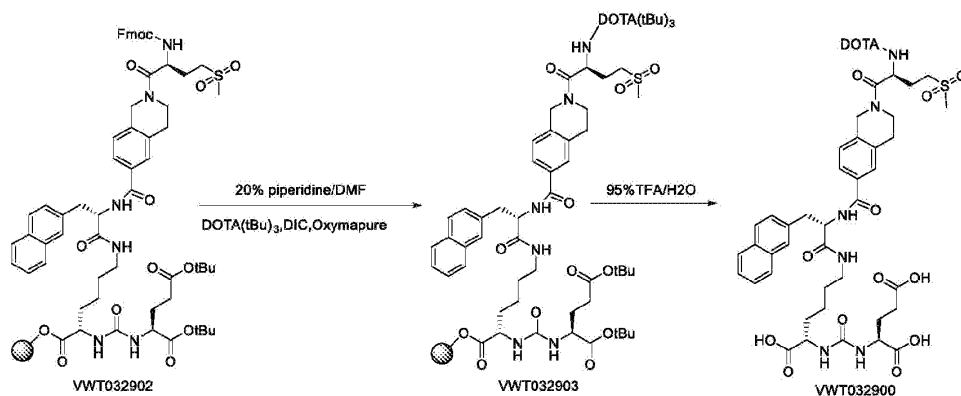
[0572] 按照与实施例8相同的方法,制备VWT024001。

[0573] 步骤2(制备VWT032902)



[0574] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-Met(O₂)-OH(51mg)和PyAOP(62mg)、HOAT(18mg)、DIPEA(40mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT032902。

[0575] 步骤3(制备VWT032900)



[0576] 将VWT032902树脂用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后在DIC(40mg)/2-胍氰乙酸乙酯(50mg)缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃(170mg),用DMF(4mL)洗涤树脂,得到VWT032903。

[0577] 然后VWT032903在95%TFA/5% H₂O裂解液(2mL)中处理3小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT032900粗品,再通过制备HPLC纯化后得到16.1mg纯度92.94%的目标产物VWT032900; LCMS:[M+H]⁺=1225.80。

[0578] 实施例22

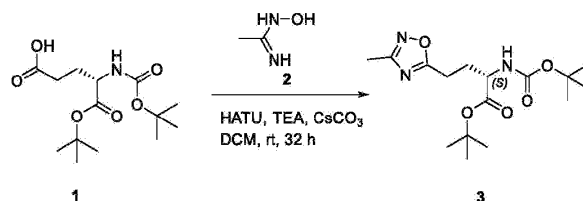
[0579] 制备化合物VWT033000

[0580] 步骤1(制备VWT024001)

[0581] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024001。

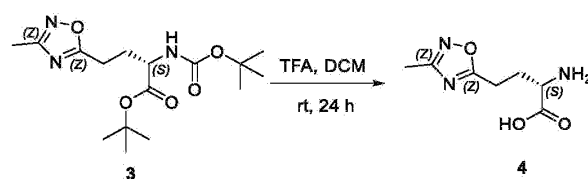
[0582] 步骤2(制备VWT024902)

[0583] (2-1)化合物3的合成



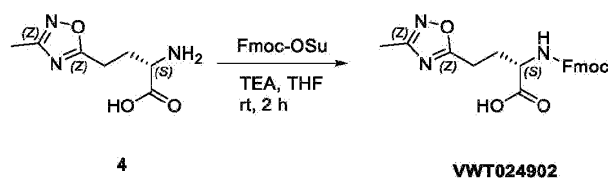
[0584] 将化合物1((S)-5-(叔丁氧基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸: 2g)、HATU(2.76g)加入二氯甲烷(100mL)中, 再加入化合物N-羟基乙脒(0.49g)和三乙胺(2g), 在室温下反应16小时。用碳酸氢钠溶液稀释(100mL), 二氯甲烷萃取(100mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到残留物, 然后溶于四氢呋喃(50mL), 向反应液中加入碳酸铯(6.44g), 在70℃下反应16小时, 减压浓缩, 用碳酸氢钠溶液稀释(100mL), 用乙酸乙酯萃取(100mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比: 二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到化合物3: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丁酸叔丁酯(2.1g), 为无色液体。

[0585] (2-2)化合物4的合成



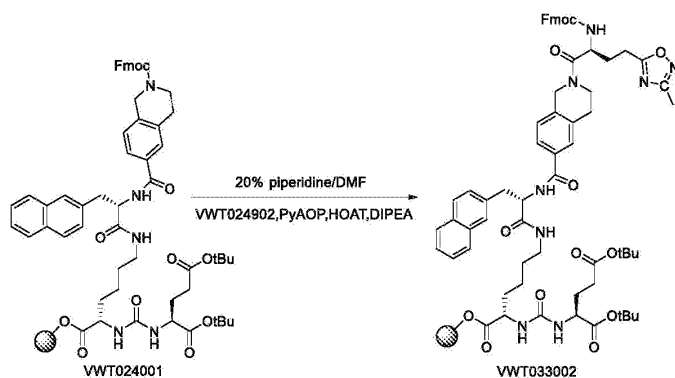
[0586] 将化合物3(2.1g)溶于二氯甲烷(10mL), 加入三氟乙酸(10mL), 在室温下反应24小时, 减压浓缩得到化合物4: (S)-2-氨基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丁酸(1.1g)为无色液体。

[0587] (2-3)化合物VWT024902的合成



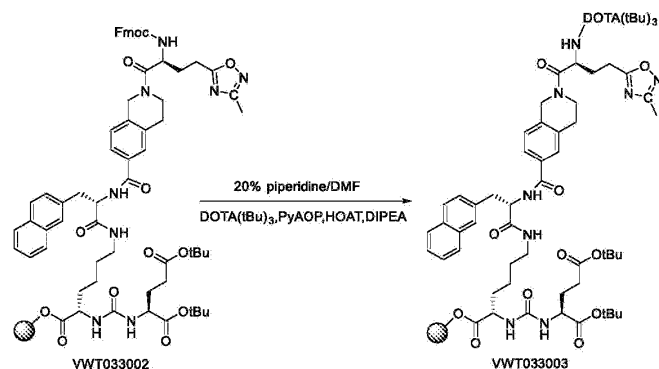
[0588] 将化合物4(1.1g)、Fmoc-OSu(3g)溶于四氢呋喃，加入三乙胺(2g)，在室温下反应2小时。减压浓缩得到残留物，残留物通过C18反相硅胶柱层析纯化得到化合物VWT024902：(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(3-甲基-1,2,4-恶二唑-5-基)丁酸(427mg)，为白色固体。

[0589] 步骤3(制备VWT033002)



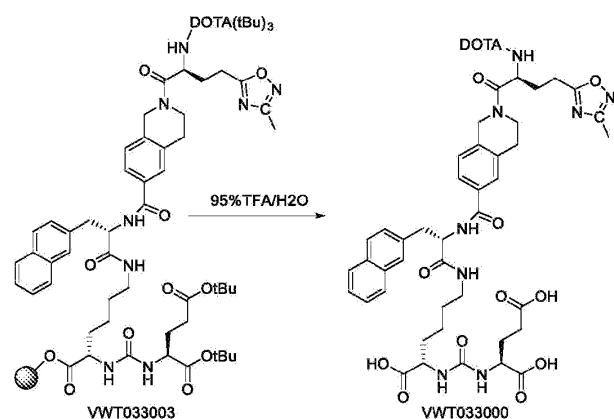
[0590] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(16mL)洗涤树脂，然后用VWT024902(50mg)和PyAOP(62mg)、HOAT(17mg)、DIPEA(37mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT033002。

[0591] 步骤4(制备VWT033003)



[0592] 将VWT033002树脂用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(16mL)洗涤树脂，然后用DOTA(tBu)₃(72mg)和PyAOP(63mg)、HOAT(18mg)、DIPEA(35mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT033003。

[0593] 步骤5(制备VWT033000)



[0594] VWT033003在95% TFA/5% H₂O裂解液(2mL)中处理5小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后得到VWT033000粗品，再通过制备HPLC纯化后得到5.7mg纯度90.73%的目标产物VWT033000；LCMS:[M+H]⁺=1230.10。

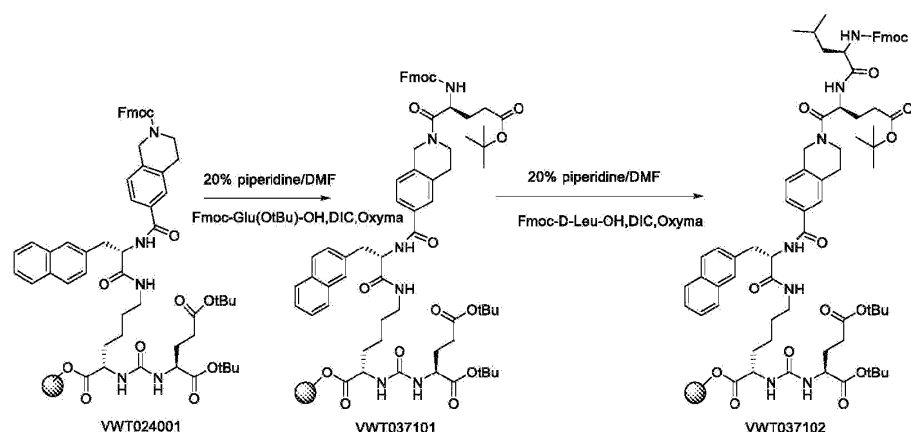
[0595] 实施例23

[0596] 制备化合物VWT037100

[0597] 步骤1(制备VWT024001)

[0598] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

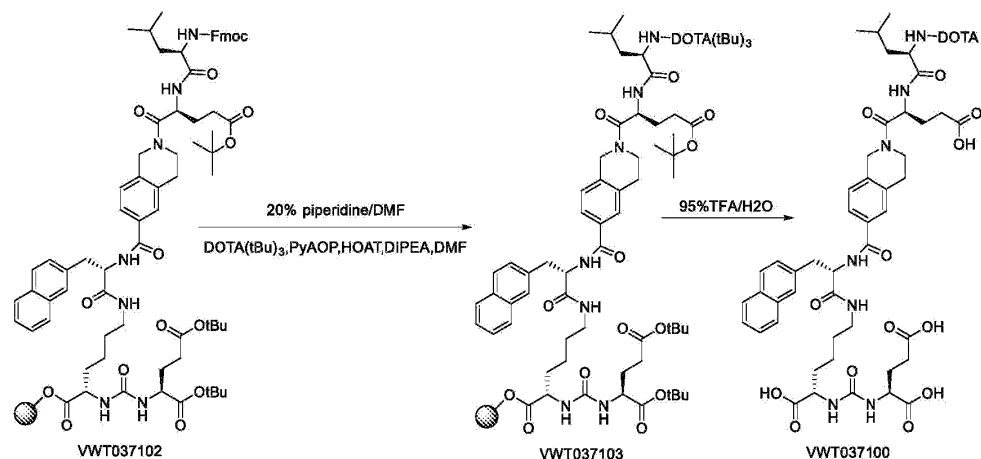
[0599] 步骤2(制备VWT037102)



[0600] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(5ml)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40ml)洗涤树脂。用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(855 mg)和DIC(260mg)、2-脒乙酸乙酯(290mg)在DMF(3ml)中的混合物处理反应3小时，用DMF(30ml)洗涤树脂得到化合物VWT037101。

[0601] 把VWT037101树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟，然后用DMF(5mL)洗涤2次。用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40ml)洗涤树脂。用Fmoc-D-Leu-OH(120mg)和DIC(120mg)、2-脒乙酸乙酯(150mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到VWT037102。

[0602] 步骤3(制备VWT037100)



[0603] 将VWT037102树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(2mL)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(16mL)洗涤

树脂,然后用DOTA(tBu)₃(170mg)和PyAOP(155mg)、HOAT(43mg)、DIPEA(50mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT037103。

[0604] 然后将VWT037103在95%TFA/5%H₂O裂解液(3mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT037100白色固体粗品93mg,再通过制备HPLC纯化后得到11.6mg纯度96.93%的目标产物VWT037100; LCMS:[M+H]⁺=1304.60。

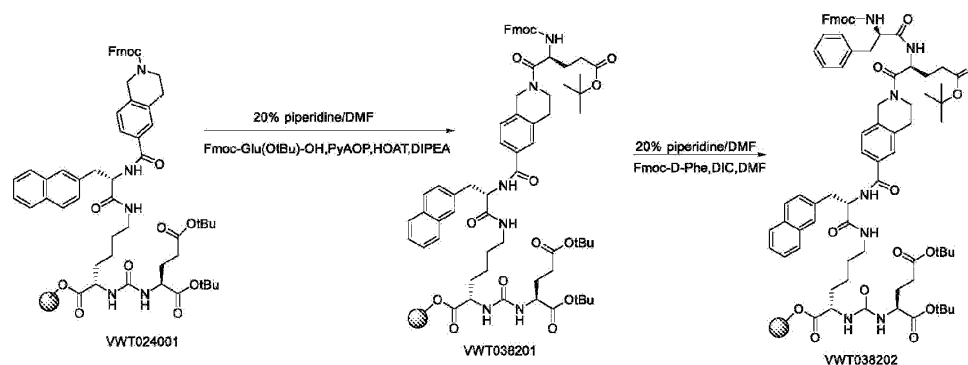
[0605] 实施例24

[0606] 制备化合物VWT038200

[0607] 步骤1(制备VWT024001)

[0608] 按照与实施例8相同的方法,制备VWT024001。

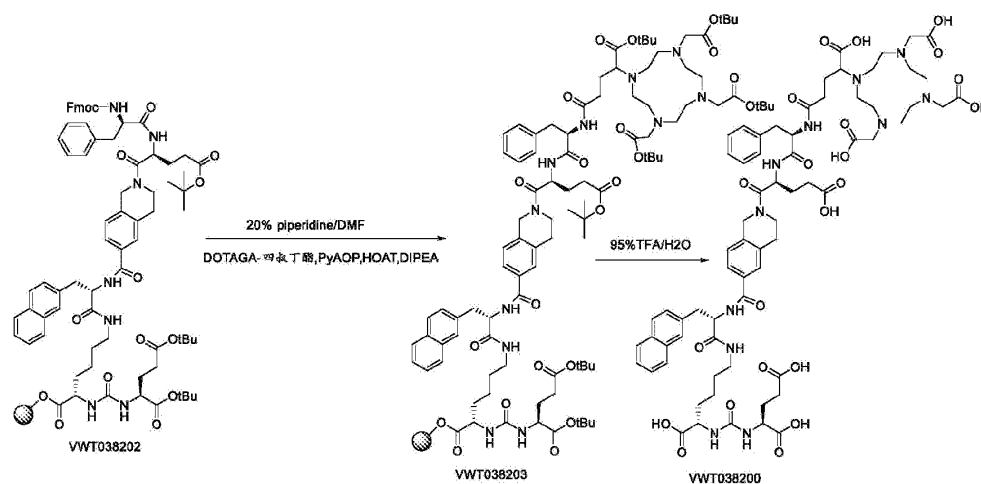
[0609] 步骤2(制备VWT038202)



[0610] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(520mg)和PyAOP(630mg)、HOAT(140mg)、DIPEA(310mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT038201。

[0611] 将VWT038201在20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-苯丙氨酸(150mg)和DIC(160mg)、2-脒乙酰酯(170mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应2小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到VWT038202。

[0612] 步骤3(制备VWT038200)



[0613] 将VWT038202树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,然后用DOTAGA-四叔丁酯(65mg)和PyAOP(50mg)、HOAT(15mg)、DIPEA(30mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应3.5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到树脂VWT038203。

[0614] 然后将VWT038203树脂在95% TFA/5% H₂O裂解液(2mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT038200白色固体粗品101mg,再通过制备HPLC纯化后得到11.2mg目标产物VWT038200; LCMS:[M+H]⁺=1410.60。

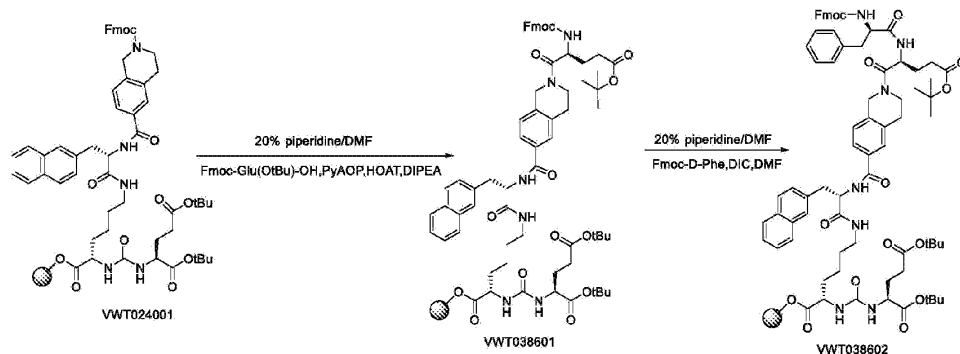
[0615] 实施例25

[0616] 制备化合物VWT038600

[0617] 步骤1(制备VWT024001)

[0618] 按照与实施例8相同的方法,制备VWT024001。

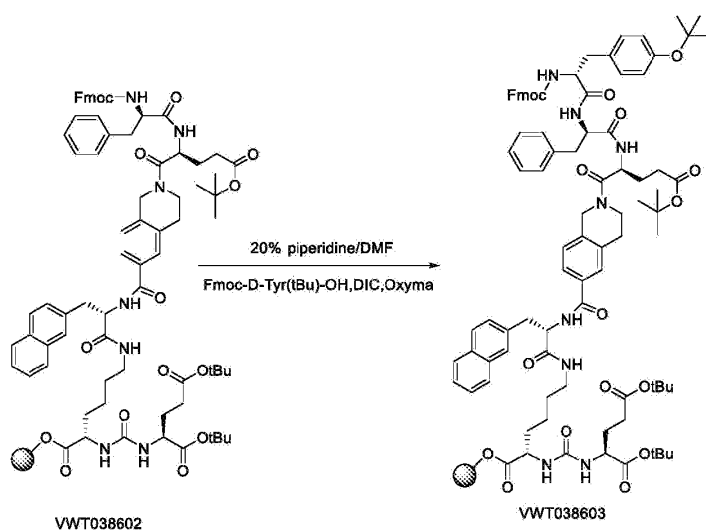
[0619] 步骤2(制备VWT038602)

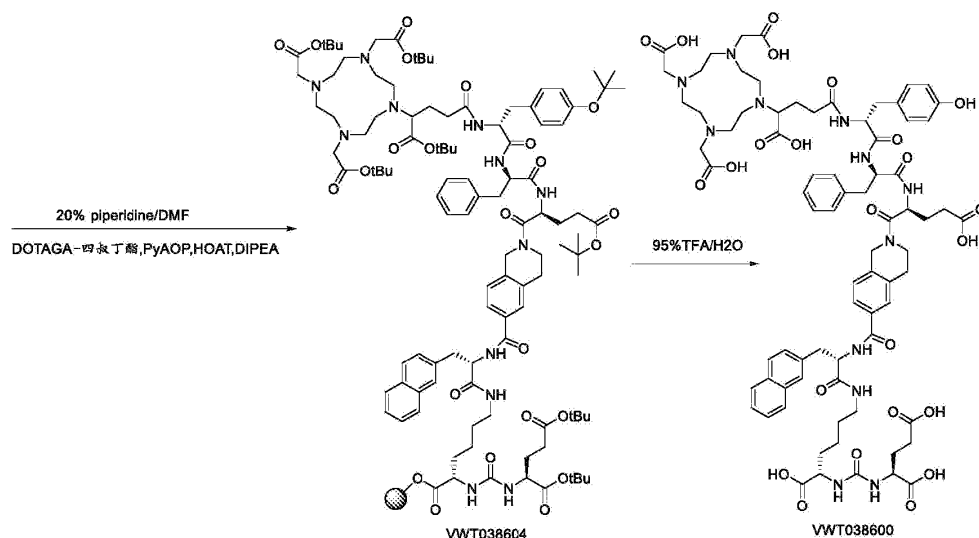


[0620] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(5mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，然后用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(520mg)和PyAOP(630mg)、HOAT(140mg)、DIPEA(310mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应3小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT038601。

[0621] 把VWT038601树脂在20%哌啶/DMF(5mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，然后用Fmoc-D-苯丙氨酸(150mg)和DIC(160mg)、2-脒乙酸乙酯(170mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应2小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到中间体VWT038602。

[0622] 步骤3(制备VWT038600)





[0623] 将VWT038602树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤,在20%哌啶/DMF(3mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40ml)洗涤树脂,用Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH(140mg)和DIC(38mg)、2-脲基乙酸乙酯(45mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT038603。

[0624] 将VWT038603在20%哌啶/DMF(3mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,然后用DOTAGA-四叔丁酯(65mg)和PyAOP(50mg)、HOAT(15mg)、DIPEA(25mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到树脂VWT038604。

[0625] 然后将VWT038604在95%TFA/5% H_2O 裂解液(2.5mL)中处理4小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后得到VWT038600白色固体粗品100mg,再通过制备HPLC纯化后得到24.8mg纯度95.25%的目标产物VWT038600; LCMS:[M+H]⁺=1574.10。

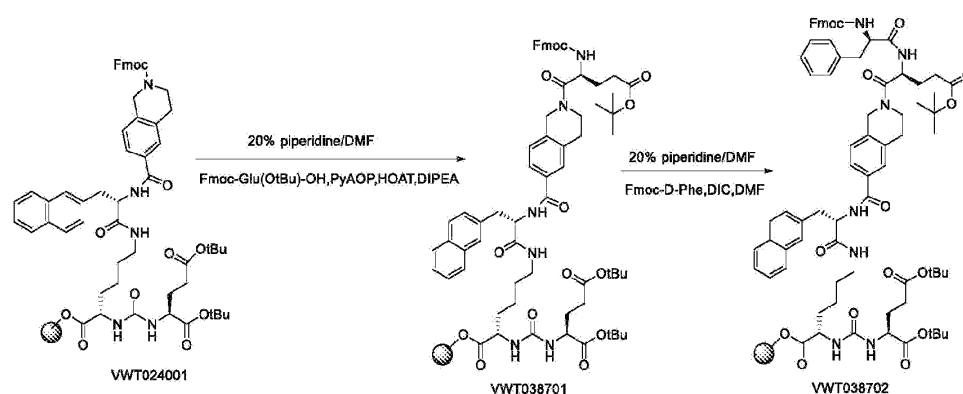
[0626] 实施例26

[0627] 制备化合物VWT038700

[0628] 步骤1(制备VWT024001)

[0629] 按照与实施例8相同的方法,制备VWT024001。

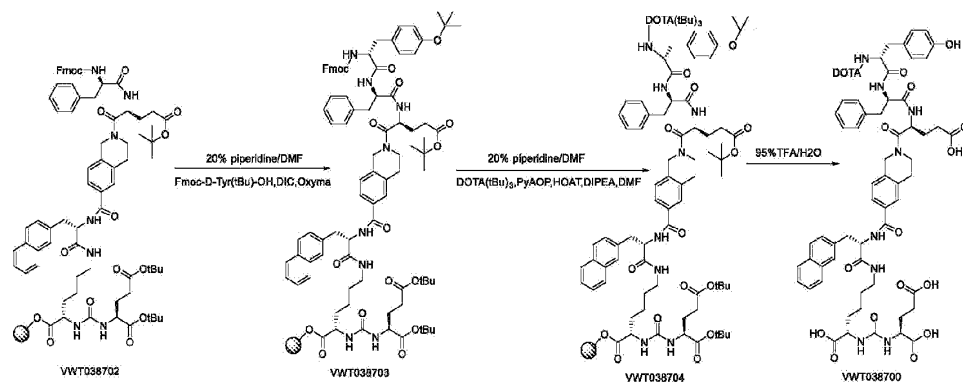
[0630] 步骤2(制备VWT038702)



[0631] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(5mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(520mg)和PyAOP(630mg)、HOAT(140mg)、DIPEA(310mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT038701。

[0632] 将VWT038701树脂在20%哌啶/DMF(5mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-苯丙氨酸(150mg)和DIC(160mg)、2-脞氨酸乙酸乙酯(170mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应2小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到VWT038702。

[0633] 步骤3(制备VWT038700)



[0634] 将VWT038702树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤,随后在20%哌啶/DMF(3mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,用Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH(140mg)和DIC(38mg)、2-脞氨酸乙酸乙酯(43mg)在

DMF(3ml)中的混合物处理反应4小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT038703。

[0635] 将VWT038703在20%哌啶/DMF(3mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(24mL)洗涤树脂，然后用DOTA(tBu)₃(105mg)和PyAOP(94mg)、HOAT(25mg)、DIPEA(60mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应5小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到树脂VWT038704。

[0636] 然后将VWT038704在95% TFA/5% H₂O裂解液(2.5mL)中处理4.5小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后得到VWT038700白色固体粗品138mg，再通过制备HPLC纯化后得到21mg纯度95.69%的目标产物VWT038700；LCMS:[M+H]⁺=1501.70。

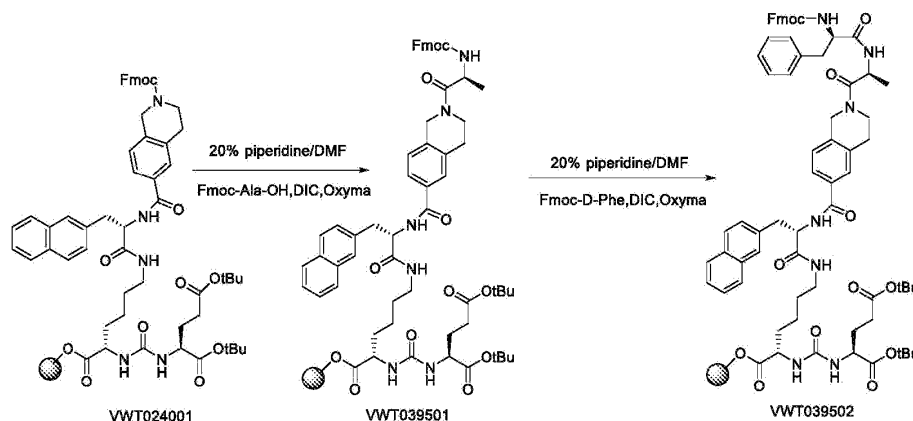
[0637] 实施例27

[0638] 制备化合物VWT039500

[0639] 步骤1(制备VWT024001)

[0640] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

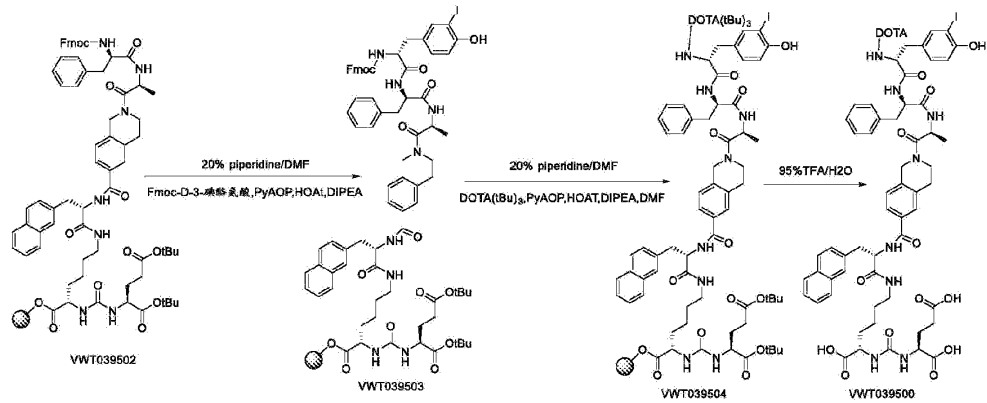
[0641] 步骤2(制备VWT039502)



[0642] VWT024001树脂用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，随后用DMF(30mL)洗涤；依次按照序列中的顺序在DIC(140mg)/2-脲基乙酸乙酯(150mg)缩合体系作用下偶联上Fmoc-丙氨酸(300mg)；随后用DMF(30mL)洗涤树脂，再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后，用DMF(30mL)洗涤树脂，再在DIC(115mg)/2-脲基乙酸乙酯(130mg)缩合体系作用下偶联Fmoc-D-

苯丙氨酸反应3小时，用DMF(30mL)洗涤树脂后得到中间体树脂VWT039502。

[0643] 步骤3(制备VWT039500)



[0644] 将树脂VWT039502在20%哌啶/DMF(2mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(18mL)洗涤树脂，依次按照序列中的顺序在PyAOP(65mg)/HOAT(20mg)/DIPEA(20mg)缩合体系作用下偶联上Fmoc-D-3-碘酪氨酸(65mg)处理反应8小时，用DMF(12mL)洗涤树脂；随后在20%哌啶/DMF(2mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，用DMF(18mL)洗涤树脂，再用DOTA(tBu)₃(110mg)和PyAOP(95mg)、HOAT(30mg)、DIPEA(50mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT039504。

[0645] 然后将VWT039504在95%TFA/5% H₂O裂解液(3.5mL)中处理4小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后得到VWT039500白色固体粗品160mg，再通过制备HPLC纯化后得到7mg纯度96.07%的目标产物VWT039500；LCMS:[M+H]⁺=1569.60。

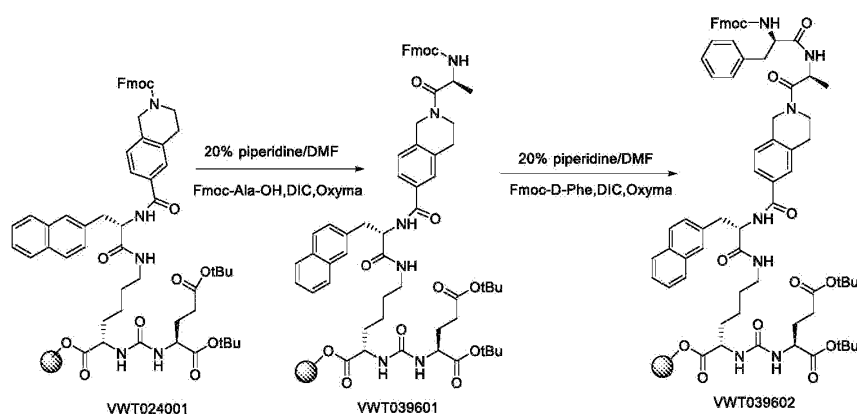
[0646] 实施例28

[0647] 制备化合物VWT039600

[0648] 步骤1(制备VWT024001)

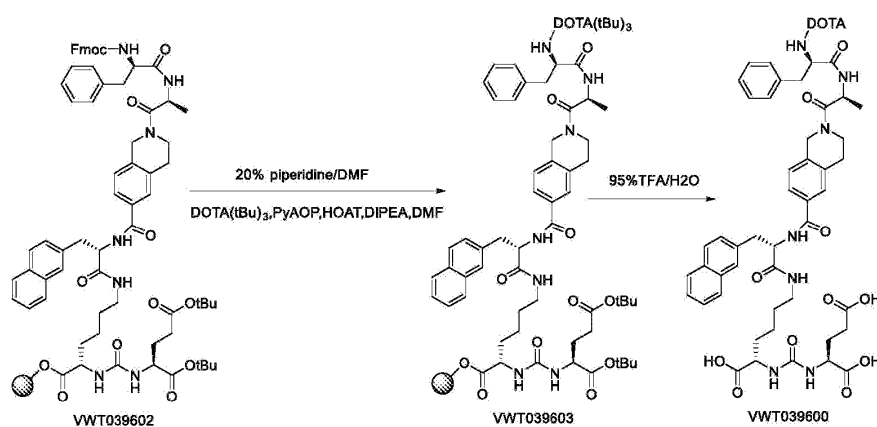
[0649] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

[0650] 步骤2(制备VWT039602)



[0651] 将VWT024001树脂用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，随后用DMF(30mL)洗涤；依次按照序列中的氨基酸顺序在DIC(140mg)/2-脒乙酸乙酯(150mg)缩合体系作用下偶联上Fmoc-丙氨酸(300mg)；随后用DMF(30mL)洗涤树脂，再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后，用DMF(30mL)洗涤树脂，在DIC(115mg)/2-脒乙酸乙酯(130mg)缩合体系作用下偶联Fmoc-D-苯丙氨酸反应3小时，用DMF(30mL)洗涤树脂后得到VWT039602。

[0652] 步骤3(制备VWT039600)



[0653] 将树脂VWT039602在20%哌啶/DMF(5mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，然后用DOTA(tBu)₃(105mg)和PyAOP(95mg)、HOAT(30mg)、DIPEA(45mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(30mL)洗涤树脂得到树脂VWT039603。

[0654] 然后将VWT039603在95% TFA/5% H₂O裂解液(3.5mL)中处理5小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT039600白色固体粗品135mg, 再通过制备HPLC纯化后得到6.6mg纯度92.13%的目标产物VWT039600。

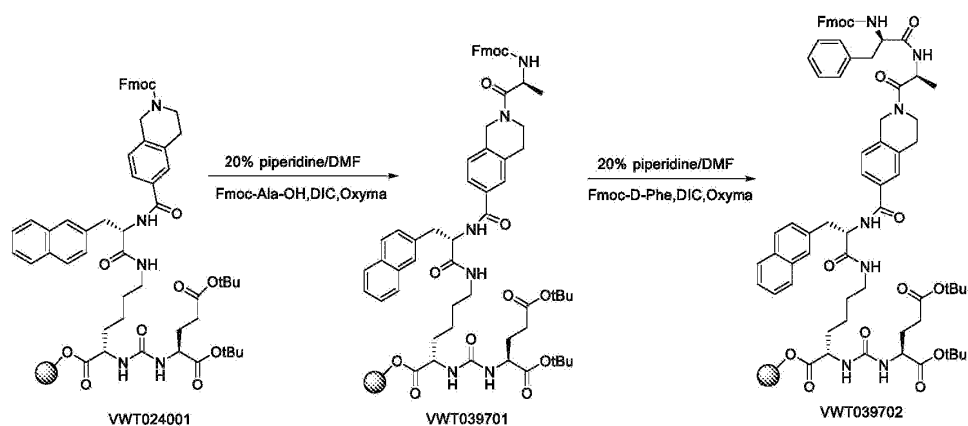
[0655] 实施例29

[0656] 制备化合物VWT039700

[0657] 步骤1(制备VWT024001)

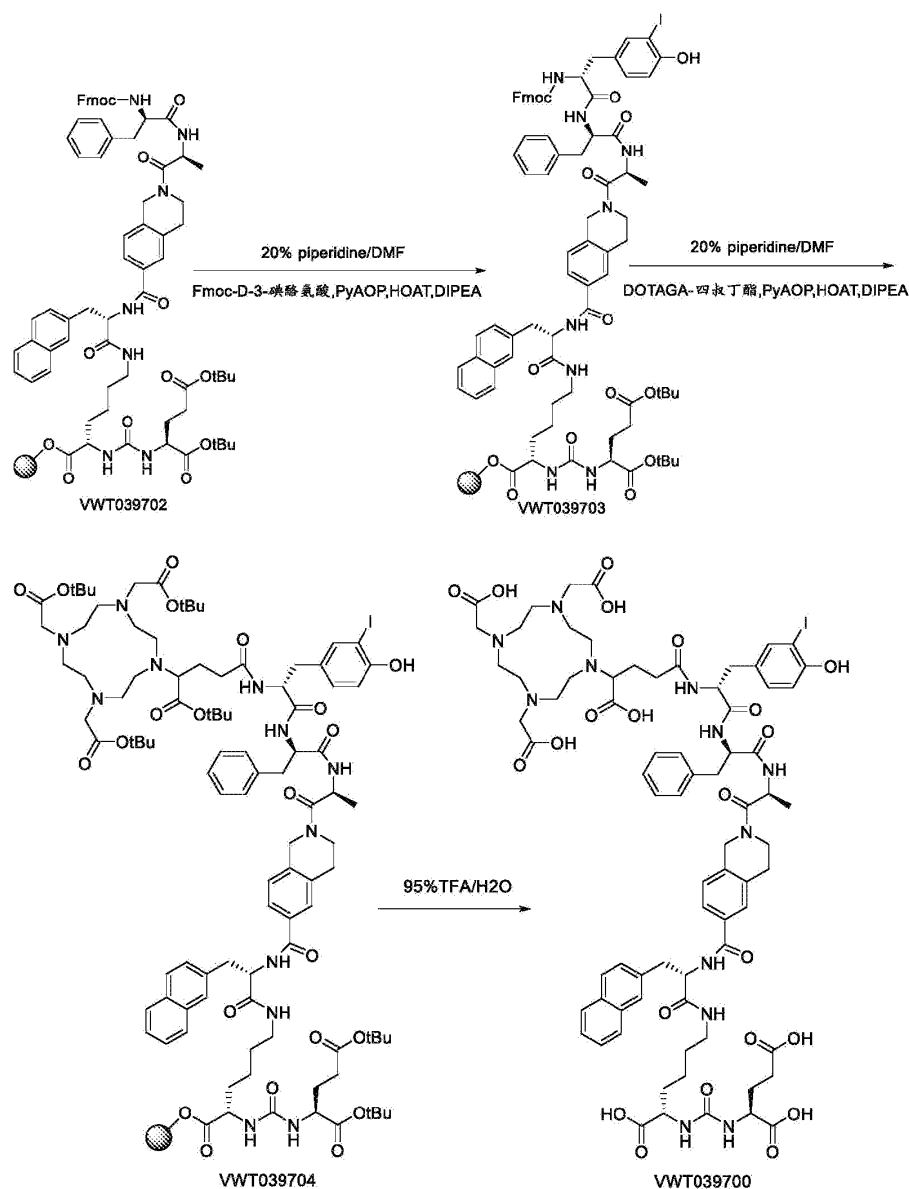
[0658] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024001。

[0659] 步骤2(制备VWT039702)



[0660] 将VWT024001树脂用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fomc保护基团, 随后用DMF(30mL)洗涤; 依次按照序列中的氨基酸顺序在DIC(140mg)/2-肟乙酸乙酯(150mg)缩合体系作用下偶联上Fmoc-丙氨酸(300mg), 随后用DMF(30mL)洗涤树脂, 再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fomc保护基团后, 用DMF(30mL)洗涤树脂, 在DIC(115mg)/2-肟乙酸乙酯(130mg)缩合体系作用下偶联Fmoc-D-苯丙氨酸反应3小时, 用DMF(30mL)洗涤树脂后得到VWT039702。

[0661] 步骤3(制备VWT039700)



[0662] 将树脂VWT039702在20%哌啶/DMF(2mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(18mL)洗涤树脂，依次按照序列中的氨基酸顺序在PyAOP(63mg)/DIPEA(45mg)缩合体系作用下偶联上Fmoc-D-3-碘酪氨酸(64mg)处理反应8小时，随后用DMF(12mL)洗涤树脂，在20%哌啶/DMF(2mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团，用DMF(18mL)洗涤树脂，再用DOTAGA-四叔丁酯(65mg)和PyAOP(50mg)、HOAT(15mg)、DIPEA(25mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应8小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT039704。

[0663] 然后将VWT039704在95%TFA/5% H_2O 裂解液(3.5mL)中处理4小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT039700白色固体粗品149mg, 再通过制备HPLC纯化后得到8.6mg纯度94.89%的目标产物VWT039700。

[0664] 实施例30

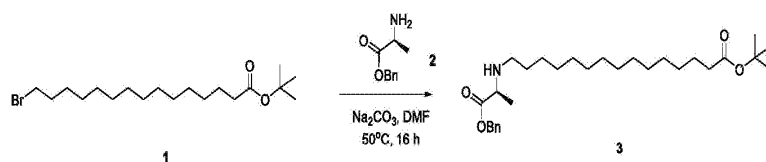
[0665] 制备化合物VWT026000

[0666] 步骤1(制备VWT024001)

[0667] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024001。

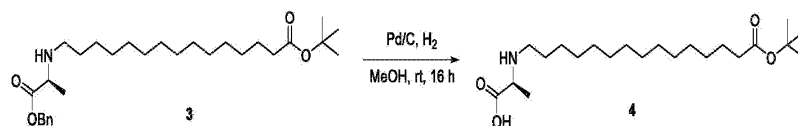
[0668] 步骤2(制备VWT026001)

[0669] (2-1)化合物3的合成



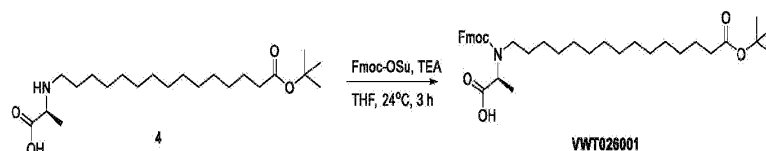
[0670] 将化合物1(15-溴十五烷酸叔丁酯: 1g,2.6mmol,1.0eq)和化合物2(L-丙氨酸苄酯: 0.93g,5.2mmol,2.0eq)加入DMF(20mL)中, 再加入碳酸钠(0.83g,7.8mmol,3.0eq), 在50℃下反应16小时。减压浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到化合物3((S)-15-((1-(苄氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)十五烷酸叔丁酯: 0.65g,54%), 为无色液体。

[0671] (2-2)化合物4的合成



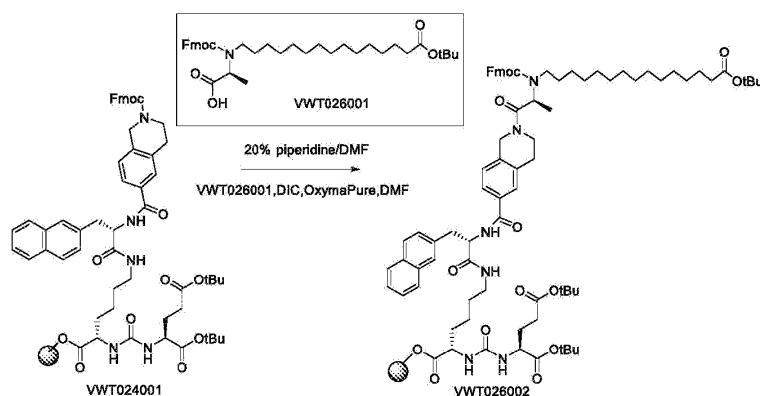
[0672] 将化合物3(650mg,1.4mmol,1.0eq)溶于甲醇(20mL), 加入钯碳催化剂(100mg), 在室温下通氢气反应16小时。过滤, 浓缩滤液得到化合物4((15-(叔丁氧基)-15-氧代十五烷基)-L-丙氨酸: 450mg,85%), 为无色液体。

[0673] (2-3)化合物VWT026001的合成



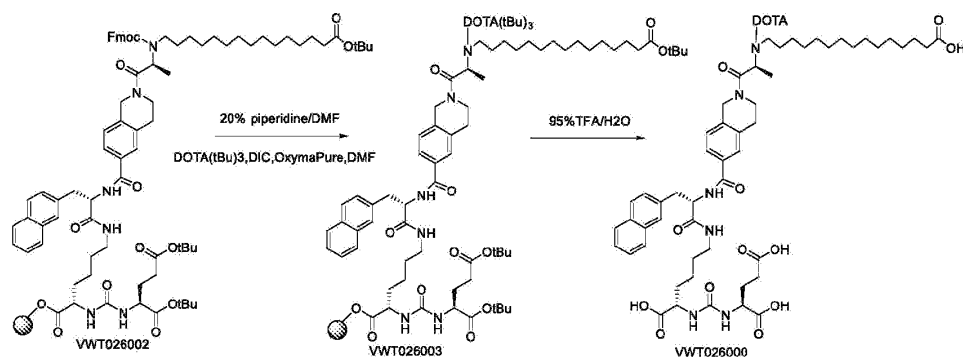
[0674] 将化合物4(400mg,1.0mmol,1.0eq)和Fmoc-OSu(524mg,1.6mmol,1.5eq)溶于四氢呋喃,加入三乙胺(314mg,3.1mmol,3.0eq),在24℃下反应3小时。减压浓缩得到残留物,残留物通过C18反相硅胶柱层析纯化得到化合物VWT026001(N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N-(15-(叔丁氧基)-15-氧代十五烷基)-L-丙氨酸: 146.3mg,23%),为白色固体。

[0675] 步骤3(VWT026002的合成)



[0676] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用VWT026001(97mg)和DIC(22mg)、2-脞氧乙酸乙酯(25mg)在DMF(0.5mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT026002。

[0677] 步骤4(VWT026000的合成)



[0678] 将VWT026002树脂用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,在DIC(50mg)/2-脞氧乙酸乙酯(57mg)缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃(29mg),反应7小时后,用DMF(12mL)洗涤树脂,得到VWT026003。然后VWT0

26003在95% TFA/5% H₂O裂解液(3mL)中处理6h, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后, 得到VWT026000粗品, 再通过制备HPLC纯化后得到10mg纯度97.39%的目标产物VWT026000; LCMS:[M+H]⁺=1373.80。

[0679] 实施例31

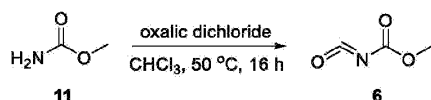
[0680] 制备化合物VWT035700

[0681] 步骤1(制备VWT024001)

[0682] 按照与实施例8相同的方法, 制备VWT024001。

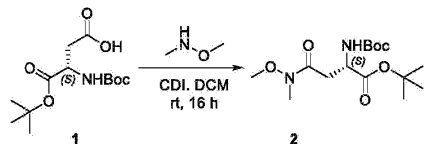
[0683] 步骤2(制备VWT035701)

[0684] (2-1)化合物6的合成



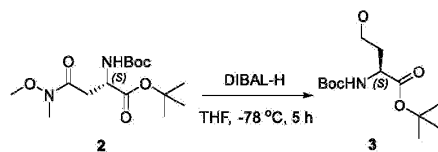
[0685] 将化合物11(氨基甲酸甲酯: 3.0g)和草酰氯(7.6g)在室温下加入到氯仿(30mL)溶液中, 在50℃下反应16小时。将反应液过滤并且用二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩后得到化合物6(异氰酸甲酯: 2.0g), 为白色固体。

[0686] (2-2)化合物2的合成



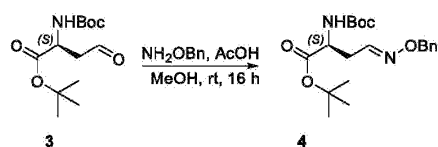
[0687] 将CDI(N,N'-羰基二咪唑: 1.78g)加入到化合物1((S)-4-(叔丁氧基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代丁酸: 2.89g)的二氯甲烷(50mL)溶液中, 室温下反应1小时, 再加入N,O-二甲基羟胺(974mg)继续在室温下反应16小时。乙酸乙酯加入到反应液中, 然后用1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物2(N2-(叔丁氧基羰基)-N4-甲氧基-N4-甲基-L-天冬酰胺酸叔丁酯: 2.9g), 为无色液体。

[0688] (2-3)化合物3的合成



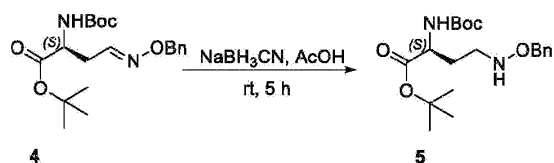
[0689] 将DIBAL-H(二异丁基氢化铝: 11.4mL)在-78℃下加入到化合物2(1.9g)的四氢呋喃(50mL)溶液中, 在-78℃下反应5小时。将反应液用硫酸氢钠溶液淬灭后, 用乙酸乙酯萃取, 合并后的有机相用1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物3((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯: 1.5g), 为无色液体。

[0690] (2-4)化合物4的合成



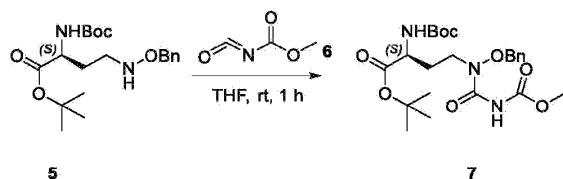
[0691] 将化合物3(1.5g)、邻苄基羟胺(676mg)和醋酸(0.1mL)加入到甲醇(20mL)中, 在室温下反应16小时。乙酸乙酯加入到反应液中, 然后用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到残留物。残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到化合物4((S,E)-4-((苄氧基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸叔丁酯: 1.5g), 为无色液体。

[0692] (2-5)化合物5的合成



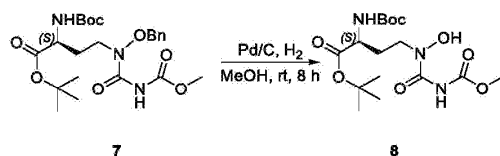
[0693] 将氰基硼氢化钠(498mg)加入到化合物4(1.5g)的醋酸(20mL)溶液中, 在室温下反应5小时。将水加入到反应液中, 用氢氧化钠将反应液的pH值调到中性后, 用乙酸乙酯萃取, 合并后的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到残留物。残留物使用硅胶柱层析(体积比: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到化合物5((S)-4-((苄氧基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸叔丁酯: 1.35g)为无色液体。

[0694] (2-6)化合物7的合成



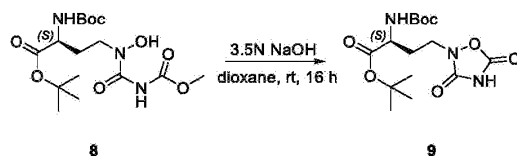
[0695] 将化合物6(531mg)加入到化合物5(1.0g)的四氢呋喃(20mL)溶液中,在室温下反应1小时。将反应液浓缩后使用硅胶柱层析(体积比:石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物7((S)-4-(1-(苄氧基)-3-(甲氧基羰基)脲基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸叔丁酯: 900mg),为无色液体。

[0696] (2-7)化合物8的合成



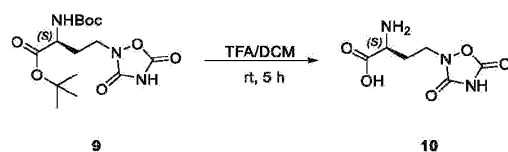
[0697] 将Pd/C(100mg)加入到化合物7(900mg)的甲醇(20mL)溶液中,室温下通氢气反应8小时。将固体过滤后,滤液浓缩后得到化合物8((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(1-羟基-3-(甲氧基羰基)脲基)丁酸叔丁酯: 688mg),为白色固体。

[0698] (2-8)化合物9的合成



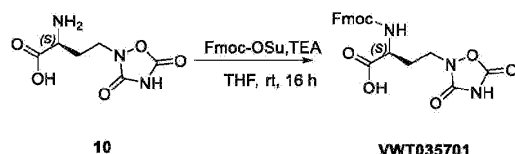
[0699] 将3.5mol/L氢氧化钠(1mL)水溶液加入到化合物8(680mg)的二氧六环(10mL)溶液中,在室温下反应16小时。将反应液减压浓缩除去二氧六环,残留物的pH值用1N盐酸调节到5后,用乙酸乙酯萃取,合并后的有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到化合物9((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3,5-二氧化-1,2,4-噁二唑烷-2-基)丁酸叔丁酯: 588mg),为无色液体。

[0700] (2-9)化合物10的合成



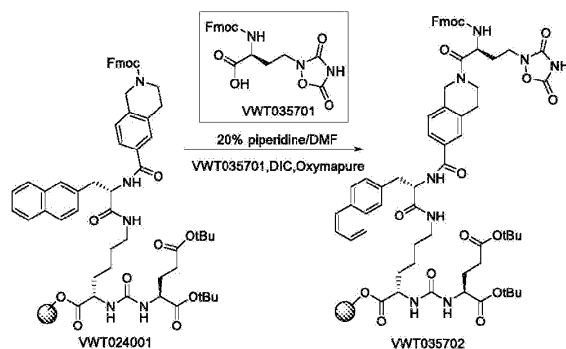
[0701] 将三氟乙酸(1mL)加入到化合物9(588mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中,在室温下反应5小时。将反应液浓缩后得到化合物10((S)-2-氨基-4-(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷-2-基)丁酸: 332mg),为无色液体。

[0702] (2-10)化合物VWT035701的合成



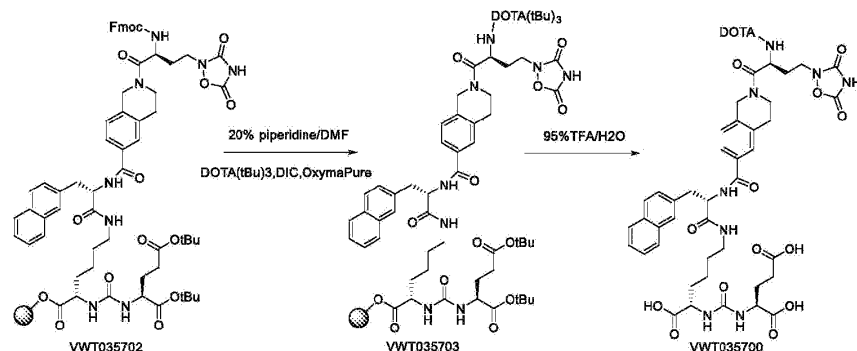
[0703] 将Fmoc-OSu(826.9mg)和三乙胺(826.8mg)加入到化合物10(332mg)的四氢呋喃(10mL)溶液中,在室温下反应16小时。将反应液浓缩后用C18反相柱纯化得到化合物VWT035701((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷-2-基)丁酸: 263.8mg),为白色固体。

[0704] 步骤3(制备VWT035702)



[0705] 将VWT024001树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用VWT035701(52mg)和DIC(16mg)、2-肟乙酸乙酯(20mg)在DMF(3mL)中反应8小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT035702。

[0706] 步骤4(制备化合物VWT035700)



[0707] 将VWT035702树脂用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后，在DIC(27mg)和2-脒乙酸乙酯(35mg)的缩合体系作用下偶联化合物DOTA(tBu)₃(229mg)，反应3小时后，用DMF(12mL)洗涤树脂，得到树脂VWT035703。然后VWT035703在95%TFA/5%H₂O裂解液(2mL)中处理6小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后，得到VWT035700粗品，再通过制备HPLC纯化后得到16mg纯度93.87%的目标产物VWT035700；LCMS:[M+H]⁺=1247.60。

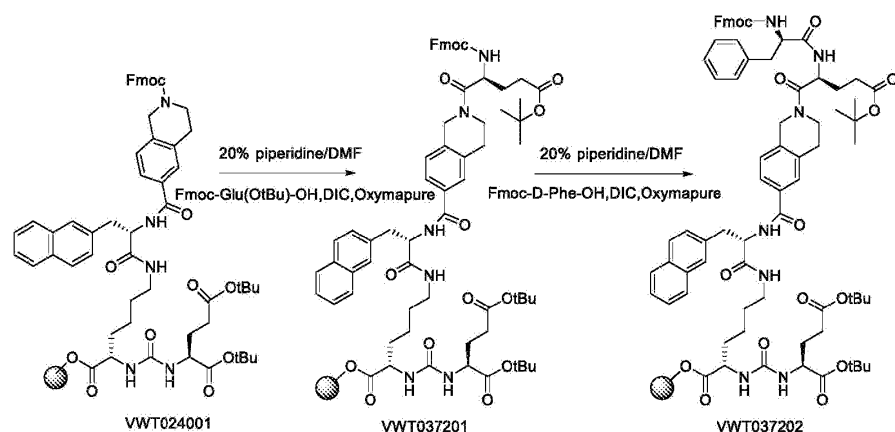
[0708] 实施例32

[0709] 制备化合物VWT037200

[0710] 步骤1(制备VWT024001)

[0711] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

[0712] 步骤2(制备VWT037202)

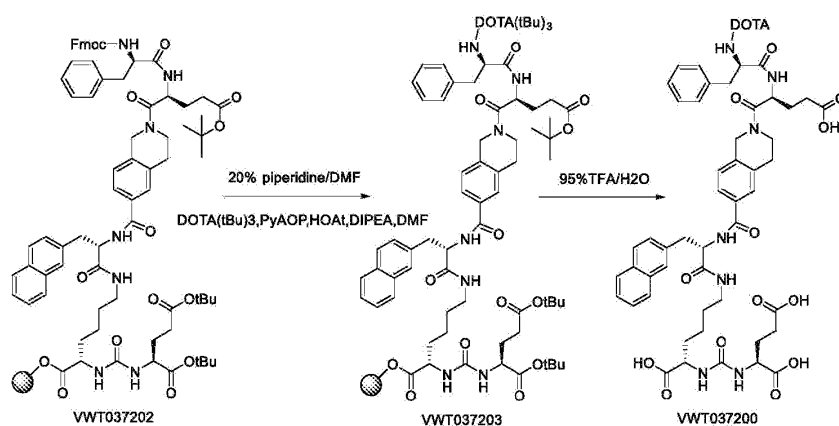


[0713] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤，然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，然后用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(85

5mg)和DIC(260mg)、2-肟乙酸乙酯(290mg)在DMF(3mL)中反应3小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到化合物VWT037201。

[0714] VWT037201树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(5mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-Phe-OH(CAS号: 86123-10-6; 120mg)和DIC(125mg)、2-肟乙酸乙酯(150mg)在DMF(3mL)中反应6小时,用DMF(30mL)洗涤树脂得到VWT037202。

[0715] 步骤3(制备化合物VWT037200)



[0716] 将VWT037202树脂在DMF(2mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤。然后用20%哌啶/DMF(2mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(16mL)洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃(170mg)和PyAOP(158mg)、HOAT(43mg)、DIPEA(77mg)在DMF(3mL)中反应6小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT037203。然后将VWT037203在95% TFA/5% H₂O裂解液(3mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT037200粗品96mg,再通过制备HPLC纯化后得到30mg纯度96.37%的目标产物VWT037200; LCMS:[M+H]⁺ = 1338.70。

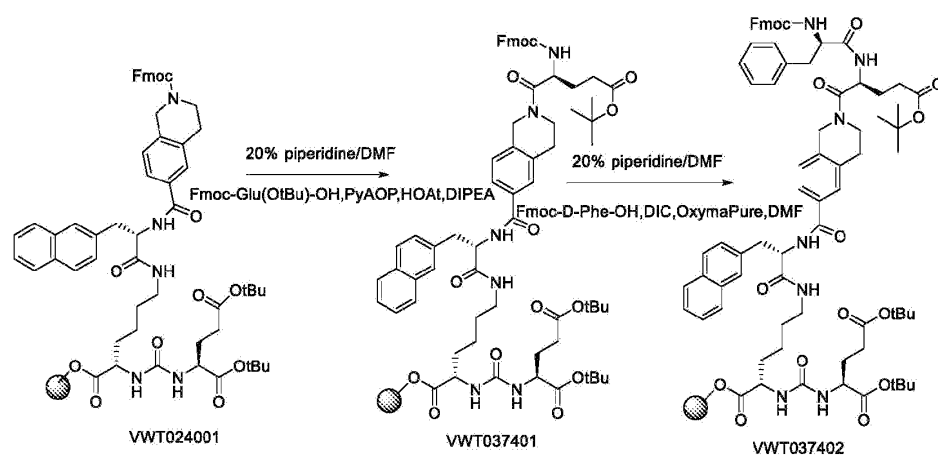
[0717] 实施例33

[0718] 制备化合物VWT037400

[0719] 步骤1(制备VWT024001)

[0720] 按照与实施例8相同的方法,制备VWT024001。

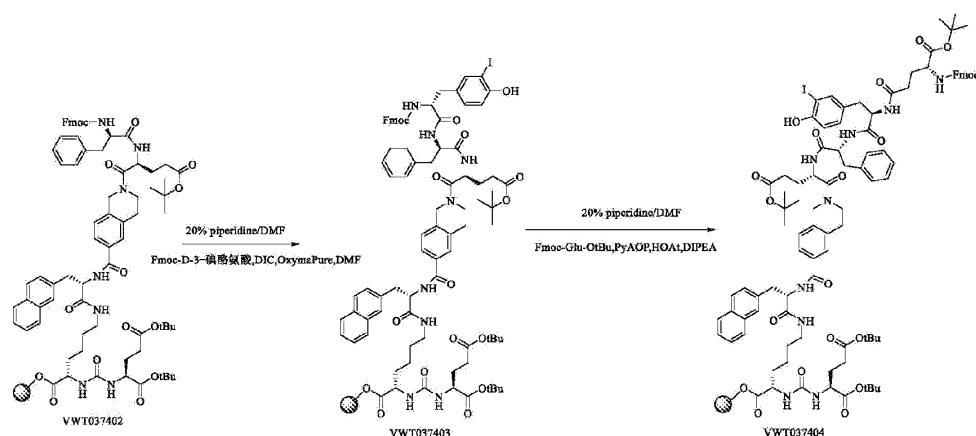
[0721] 步骤2(制备VWT037402)



[0722] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-Glu(OtBu)-OH(259mg)和PyAOP(310mg)、HOAT(70mg)、DIPEA(150mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT037401。

[0723] VWT037401树脂在20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-Phe-OH(36mg)和DIC(38mg)、2-脒乙酸乙酯(45mg)在DMF(1.5mL)中的混合物处理反应2小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到VWT037402。

[0724] 步骤3(制备VWT037404)

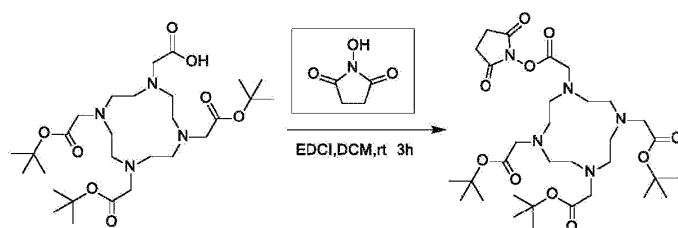


[0725] 将VWT037402树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(10mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂

脂,用Fmoc-D-3-碘酪氨酸(70mg)和DIC(18mg)、2-肟乙酸乙酯(20mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT037403。

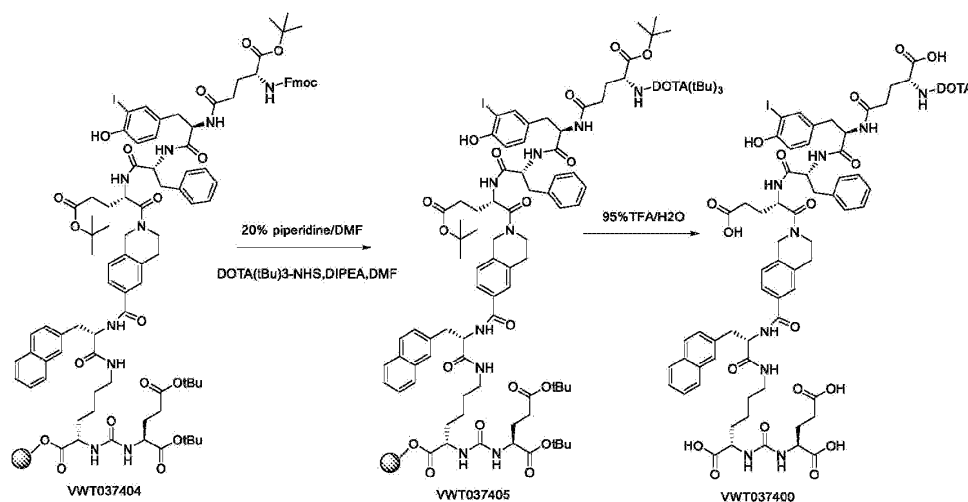
[0726] 树脂VWT037403在20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,然后用N-(9-芴甲氧羰基)-D-谷氨酸-1-叔丁酯(Fmoc-Glu-OtBu, 256mg)和PyAOP(315mg)、HOAT(70mg)、DIPEA(160mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT037404。

[0727] 步骤4(制备DOTA(tBu)₃-NHS)



[0728] 5.00g的DOTA(tBu)₃加入到500mL二氯甲烷(DCM)中搅拌溶清,室温条件下加入5.00g的HOSU和8.35g的EDCI持续搅拌室温反应3小时,反应完全后,经饱和食盐水洗涤三次,分液后合并有机相,浓缩蒸馏后得到7.14g的DOTA(tBu)₃-NHS。

[0729] 步骤5(制备VWT037400)



[0730] 树脂VWT037404在20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃-NHS(80mg)和DIPEA(35mg)在DMF(1m

L)中的混合物处理反应5小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT037405。然后将VWT037405在95% TFA/5% H₂O裂解液(3mL)中处理4.5小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后，得到VWT037400粗品122mg，再通过制备HPLC纯化后得到14.5mg纯度95.45%的目标产物VWT037400；LCMS:[M+H]⁺=1757.50。

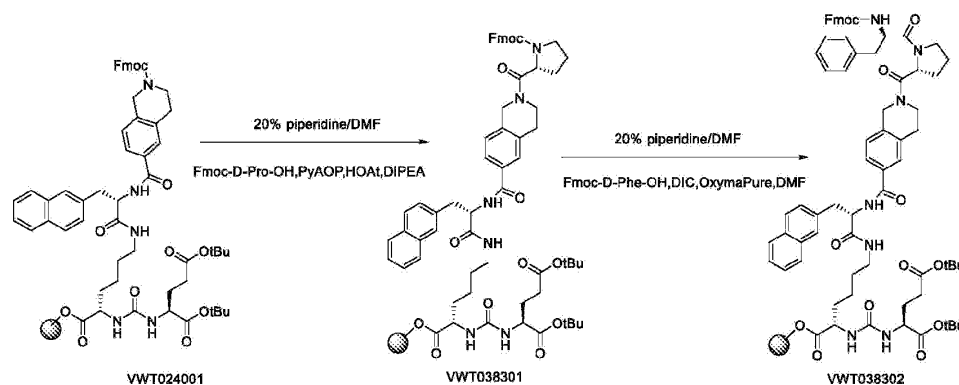
[0731] 实施例34

[0732] 制备化合物VWT038300

[0733] 步骤1(制备VWT024001)

[0734] 按照与实施例8相同的方法，制备VWT024001。

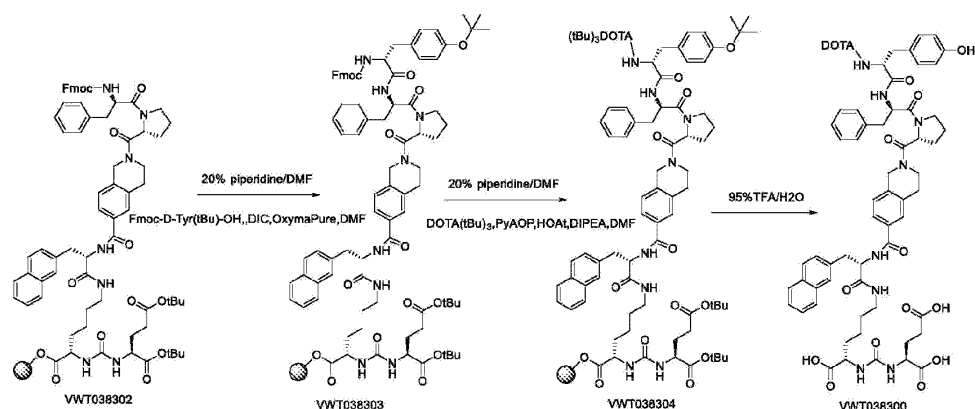
[0735] 步骤2(制备VWT038302)



[0736] 将VWT024001树脂用DMF(5mL)洗涤，然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，然后用Fmoc-D-Pro-OH(140mg)和PyAOP(230mg)、HOAt(65mg)、DIPEA(115mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应3小时，用DMF(12mL)洗涤树脂得到化合物VWT038301。

[0737] VWT038301在20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，然后用Fmoc-D-Phe-OH(36mg)和DIC(38mg)、2-肟乙酸乙酯(45mg)在DMF(5mL)中的混合物处理反应3小时，用DMF(10mL)洗涤树脂得到VWT038302。

[0738] 步骤3(制备VWT038300)



[0739] 将VWT038302树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(10mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,用Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH(136mg)和DIC(40mg)、2-胍氰乙酸乙酯(50mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT038303。

[0740] VWT038303在20%哌啶/DMF(5mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃(110mg)和PyAOP(94mg)、HOAT(25mg)、DIPEA(60mg)在DMF(1mL)中的混合物处理反应4小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到树脂VWT038304。

[0741] 然后将VWT038304在95%TFA/5%H₂O裂解液(2mL)中处理5小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT038300粗品124mg,再通过制备HPLC纯化后得到5.43mg纯度99.46%的目标产物VWT038300; LCMS:[M+H]⁺=1469.70。

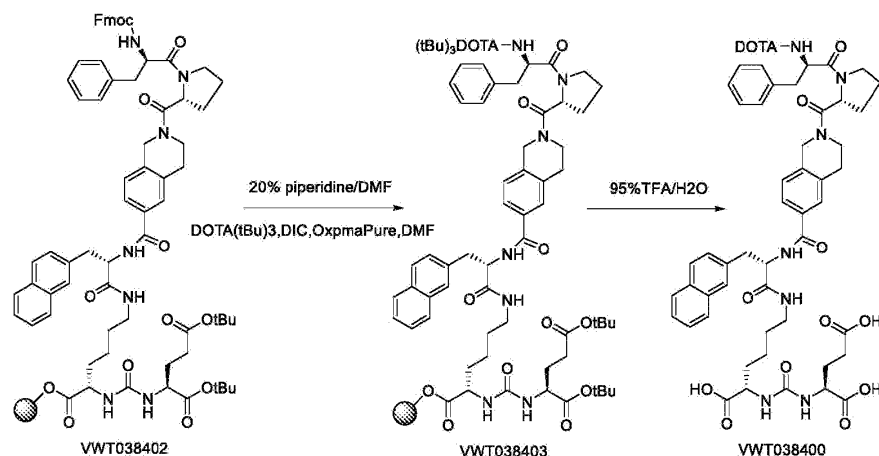
[0742] 实施例35

[0743] 制备化合物VWT038400

[0744] 步骤1(制备VWT038402)

[0745] VWT038402与VWT038302相同,按照与实施例34相同的方法,制备VWT038402。

[0746] 步骤2(制备VWT038400)



[0747] 将VWT038402树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟，随后用DMF(10mL)洗涤，然后用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(40mL)洗涤树脂，用DOTA(tBu)₃(105mg)和DIC(26mg)、2-胍基乙酸乙酯(30mg)在DMF(3mL)中的混合物处理反应3小时，用DMF(18mL)洗涤树脂得到树脂VWT038403。

[0748] 然后将VWT038403在95% TFA/5% H₂O裂解液(2.5mL)中处理6小时，甲基叔丁基醚逼晶，离心干燥后，得到VWT038400粗品70mg，再通过制备HPLC纯化后得到0.5mg纯度95.23%的目标产物VWT038400；LCMS:[M+H]⁺=1306.60。

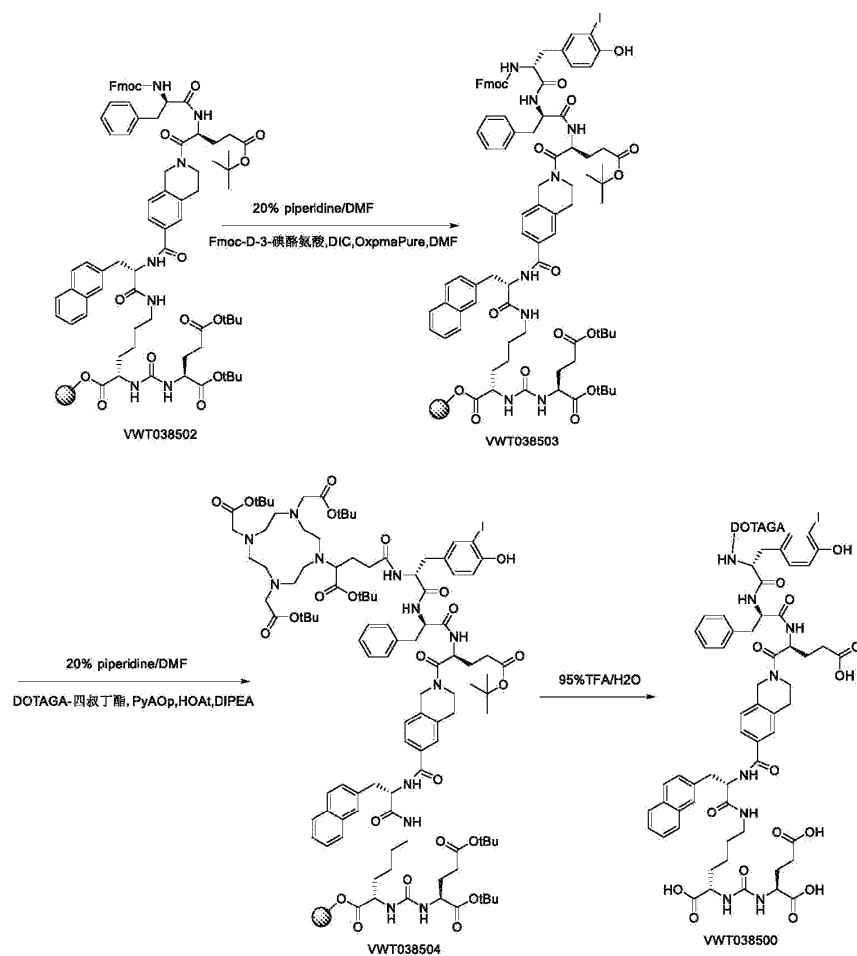
[0749] 实施例36

[0750] 制备化合物VWT038500

[0751] 步骤1(制备VWT038502)

[0752] VWT038502与VWT037202相同。

[0753] 步骤2(制备VWT038500)



[0754] 将VWT038502树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,用DMF(2mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-3-碘酪氨酸(65mg)和DIC(16mg)、2-胍氰乙酸乙酯(20mg)在DMF(3mL)中反应4小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT038503。

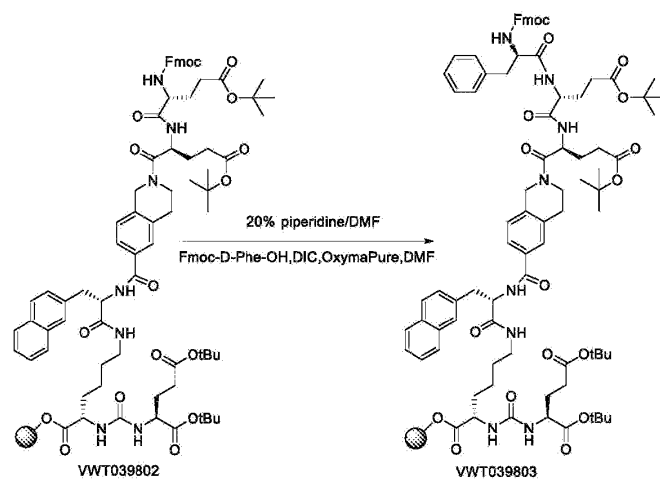
[0755] VWT038503用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,然后用DOTAGA-四叔丁酯(65mg)和PyAOP(50mg)、HOAT(15mg)、DIPEA(25mg)在DMF(1mL)中反应5小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到树脂VWT038504。

[0756] 然后将VWT038504在95%TFA/5% H₂O裂解液(2.5mL)中处理4小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT038500粗品109mg,再通过制备HPLC纯化后得到14.5mg纯度94.91%的目标产物VWT038500; LCMS:[M+H]⁺=1699.50。

[0757] 实施例37

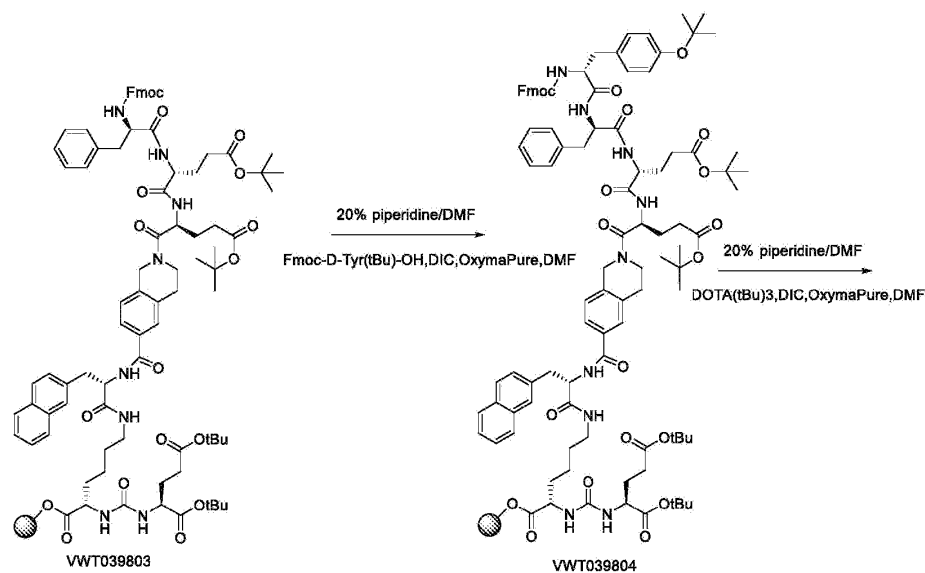
[0758] 制备化合物VWT039800

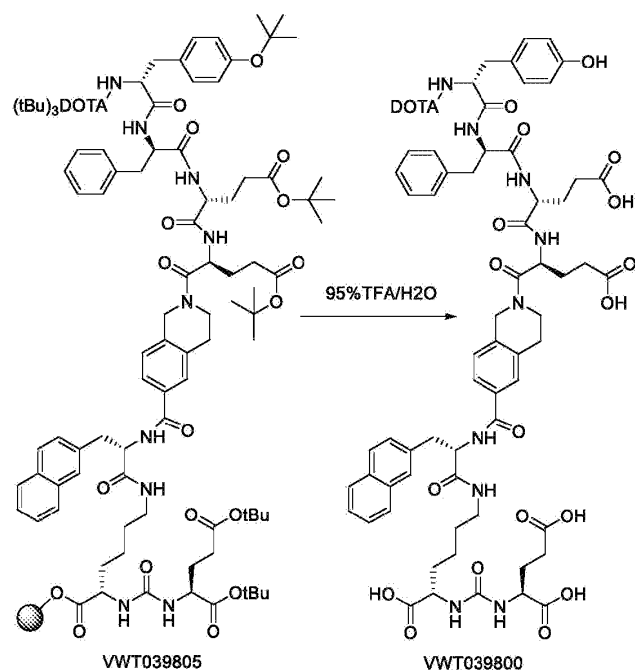
[0759] 步骤1(制备VWT039803)



[0760] VWT039802树脂用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-Phe-OH(72mg)和DIC(75mg)、2-脒乙酸乙酯(88mg)在DMF(1mL)中反应2小时,用DMF(12mL)洗涤树脂得到VWT039803。

[0761] 步骤2(制备VWT039800)





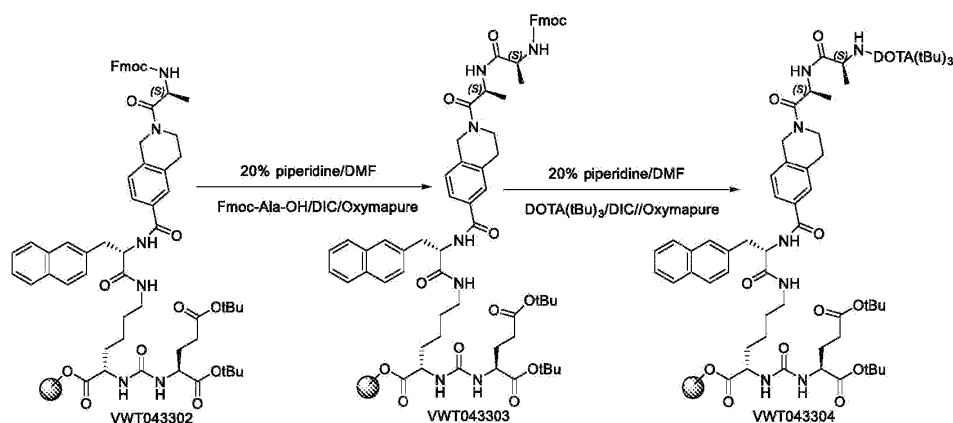
[0762] 将VWT039803树脂在DMF(5mL)中溶胀30分钟,随后用DMF(2mL)洗涤,然后用20%哌啶/DMF(3mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(40mL)洗涤树脂,用Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH(140mg)和DIC(40mg)、2-肟乙酸乙酯(45mg)在DMF(3mL)中反应4小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到VWT039804。

[0763] VWT039804在20%哌啶/DMF(3mL)中处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(24mL)洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃(105mg)和DIC(25mg)、2-胍氰乙酸乙酯(30mg)在DMF(3mL)中反应6小时,用DMF(18mL)洗涤树脂得到树脂VWT039805。然后将VWT039805在95%TFA/5%H₂O裂解液(2mL)中处理6小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT039800粗品107mg,再通过制备HPLC纯化后得到49.2mg纯度95.97%的目标产物VWT039800; LCMS:[M+H]⁺=1631.70。

[0764] 实施例38

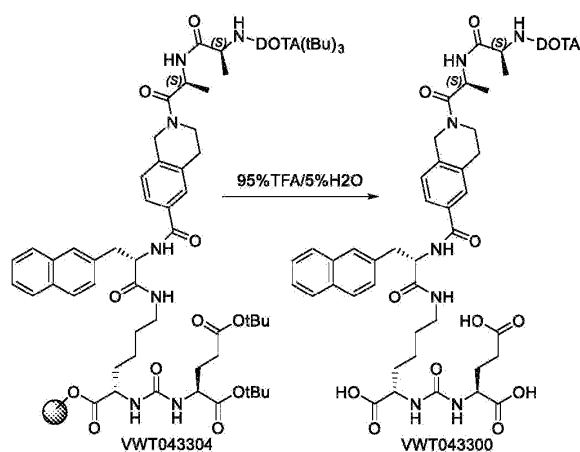
[0765] 制备化合物VWT043300

[0766] 步骤1(制备VWT043304)



[0767] 将VWT043302用DMF(18mL)洗涤,再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,然后用DMF(30mL)洗涤树脂,在DIC(125mg)/2-肟乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联上第二个Fmoc-丙氨酸(310mg);随后用DMF(18mL)洗涤树脂,再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,用DMF(30mL)洗涤树脂,在DIC(64mg)/2-肟乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联DOTA(tBu)₃(290mg)反应5小时,用DMF(30mL)洗涤树脂后得到全保护性树脂VWT043304。

[0768] 步骤2(制备VWT043300)

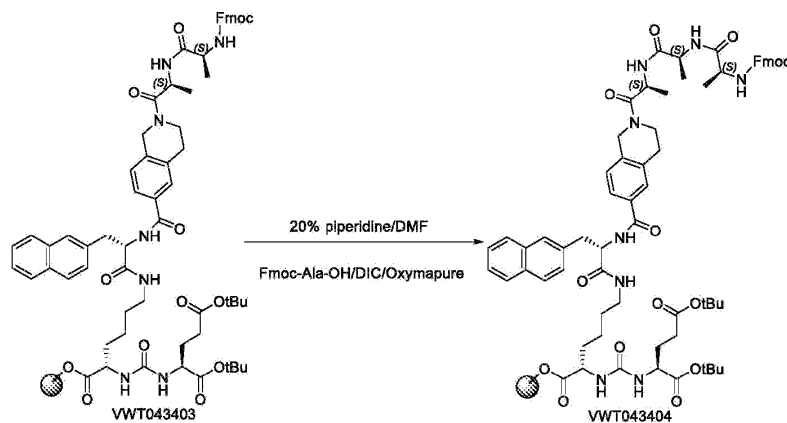


[0769] 将VWT043304在95% TFA/5% H₂O裂解液(3mL)中处理4小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT043300粗品117mg,再通过制备HPLC纯化后得到23.7mg纯度97.14%的目标产物VWT043300; LCMS:[M+H]⁺=1204.50。

[0770] 实施例39

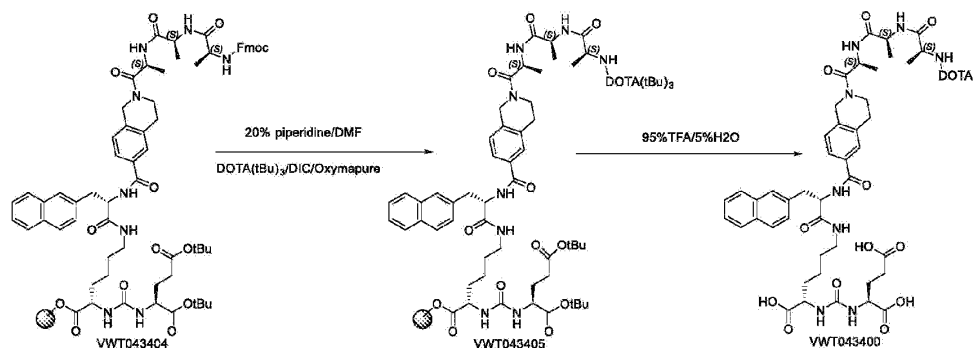
[0771] 制备化合物VWT043400

[0772] 步骤1(制备VWT043404)



[0773] 将VWT043403树脂用DMF(18mL)洗涤,再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,用DMF(30mL)洗涤树脂,在DIC(125mg)/2-肟乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联上第三个Fmoc-丙氨酸(310mg)反应3小时,用DMF(30mL)洗涤树脂后得到VWT043404。

[0774] 步骤2(制备VWT043400)



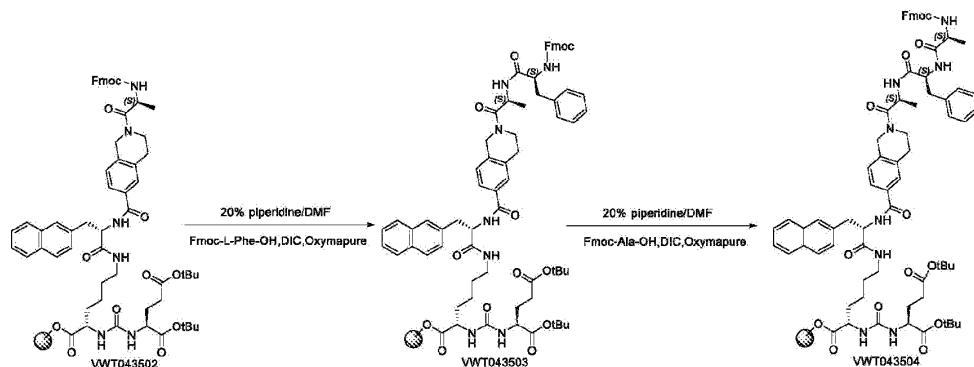
[0775] 将VWT043404树脂用DMF(18mL)洗涤,再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,用30mL DMF洗涤树脂,在DIC(64mg)/2-肟乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联DOTA(tBu)₃(290mg)反应5小时,用DMF(30mL)洗涤树脂后得到全保护性树脂VWT043405。将VWT043405在95% TFA/5% H₂O裂解液(2.5mL)中处理4小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT043400粗

品121mg, 再通过制备HPLC纯化后得到13mg纯度95.83%的目标产物VWT043400; LCMS:[M+H]⁺=1275.60。

[0776] 实施例40

[0777] 制备化合物VWT043500

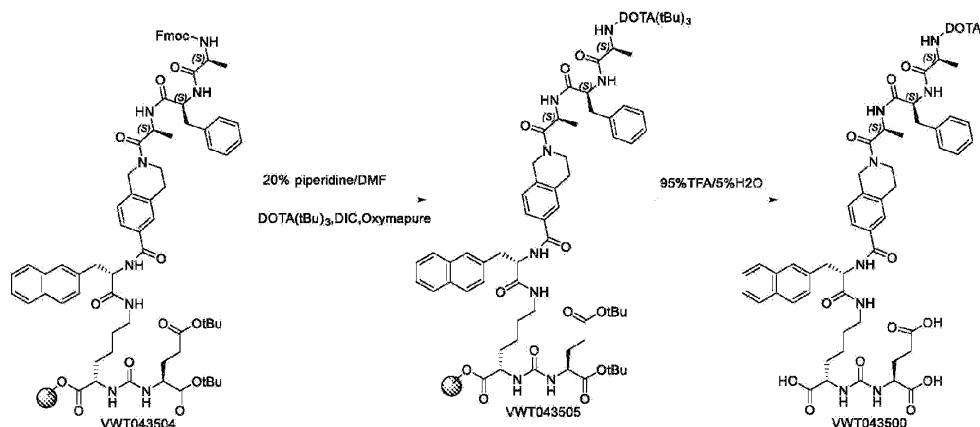
[0778] 步骤1(制备VWT043504)



[0779] 将VWT043502树脂用DMF(18mL)洗涤, 再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后, 用DMF(30mL)洗涤树脂, 在DIC(125mg)/2-肟乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联Fmoc-L-Phe-OH(388mg), 得到VWT043503。

[0780] 将VWT043503树脂用DMF(18mL)洗涤, 再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后, 用DMF(30mL)洗涤树脂, 在DIC(125mg)/2-肟乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联Fmoc-丙氨酸(315mg)反应3小时, 用DMF(30mL)洗涤树脂后得到VWT043504。

[0781] 步骤2(制备VWT043500)

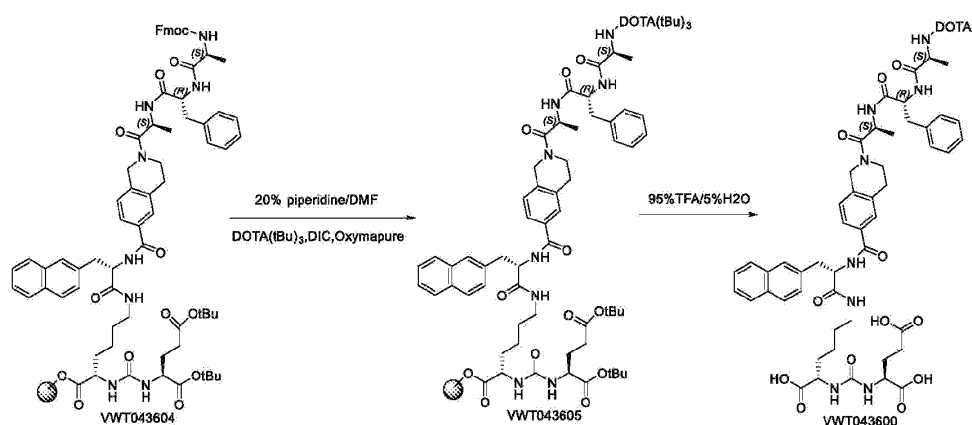


[0782] 将VWT043504树脂用DMF(18mL)洗涤,再用20%哌啶/DMF(5mL)处理30分钟脱去Fmoc保护基团后,用DMF(30mL)洗涤树脂,在DIC(64mg)/2-胍氧乙酸乙酯(145mg)缩合体系作用下偶联DOTA(tBu)₃(290mg)反应5小时,用DMF(30mL)洗涤树脂后得到全保护性树脂VWT043505。将VWT043505在95%TFA/5%H₂O裂解液(3mL)中处理3小时,甲基叔丁基醚逼晶,离心干燥后,得到VWT043500粗品127mg,再通过制备HPLC纯化后得到19.3mg纯度98.41%的目标产物VWT043500; LCMS:[M+H]⁺=1351.60。

[0783] 实施例41

[0784] 制备化合物VWT043600

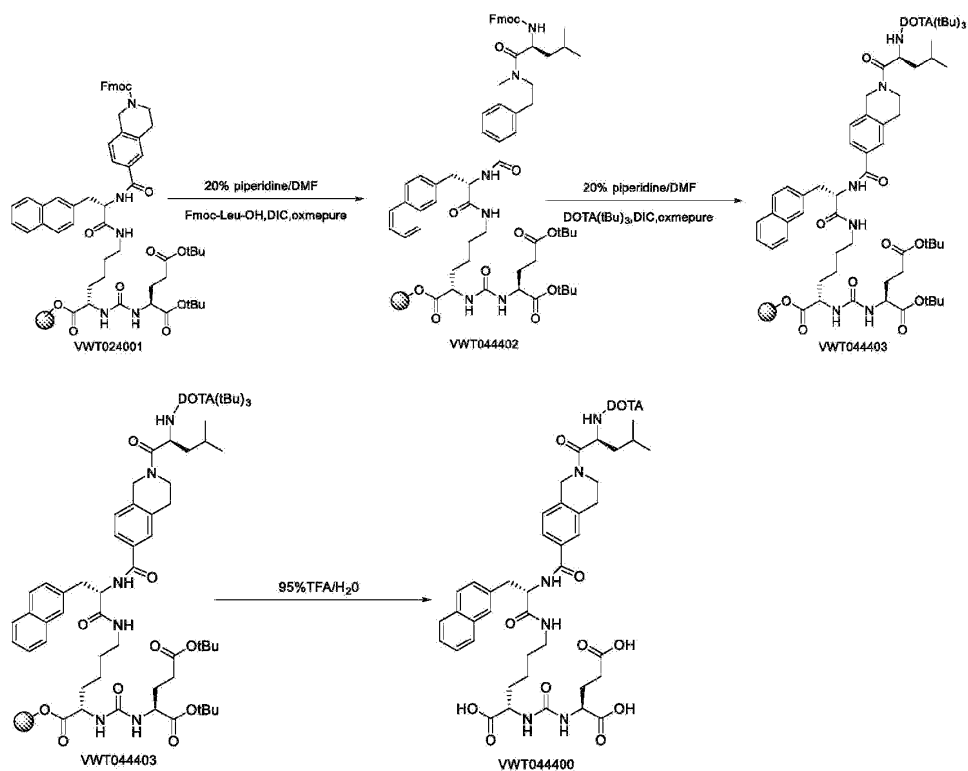
[0785] 需要说明的是,化合物VWT043600与VWT043500之间的区别仅在于苯丙氨酸的构型不同。



[0786] 按照与VWT043500类似的方法(不同的是,偶联原料是Fmoc-D-Phe-OH),制备得到21.2mg纯度94.33%的目标产物VWT043600; LCMS:[M+H]⁺=1351.70。

[0787] 实施例42

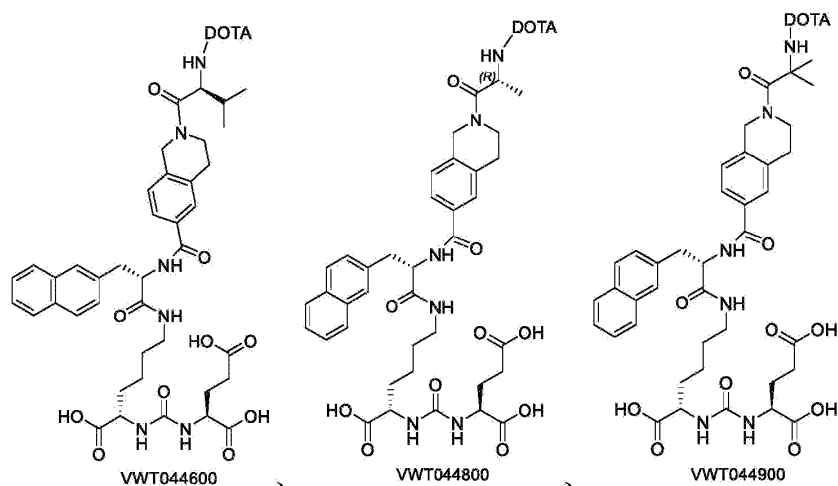
[0788] 制备化合物VWT044400



[0789] 按照与实施例1类似的方法(不同的是, 偶联原料为Fmoc-Leu-OH), 制备得到11.7mg纯度95.77%的目标产物VWT044400; LCMS:[M+H]⁺=1175.30。

[0790] 实施例43-45

[0791] 制备化合物VWT044600、VWT044800和VWT044900



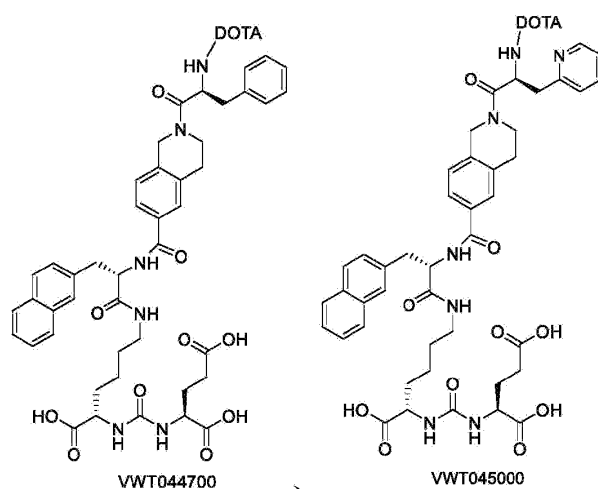
[0792] 按照与实施例1类似的方法(不同的是,偶联原料为Fmoc-L-Val-OH),制备得到19mg纯度94.99%的目标产物VWT044600; LCMS:[M+H]⁺=1161.30。

[0793] 按照与实施例1类似的方法(不同的是,偶联原料为Fmoc-D-Ala-OH),制备得到12.11mg纯度94.84%的目标产物VWT044800; LCMS:[M+H]⁺=1133.30。

[0794] 按照与实施例1类似的方法(不同的是,偶联原料为Fmoc-Aib-OH),制备得到1.5mg纯度96.42%的目标产物VWT044900; LCMS:[M+H]⁺=1147.60。

[0795] 实施例46-47

[0796] 制备化合物VWT044700和VWT045000



[0797] 按照与实施例1类似的方法(不同的是,偶联原料为Fmoc-L-Phe-OH),制备得到9mg目标产物VWT044700; LCMS:[M+H]⁺=1209.40。

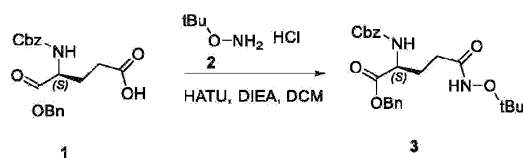
[0798] 按照与实施例1类似的方法(不同的是,偶联原料为Fmoc-2-Pal-OH),制备得到1.2mg目标产物VWT045000; LCMS:[M+H]⁺=1210.60。

[0799] 实施例48

[0800] 制备化合物VWT035400

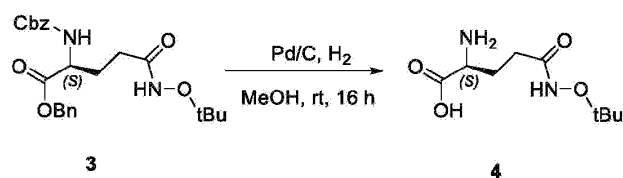
[0801] (1)制备化合物VWT035401

[0802] a.化合物3的合成



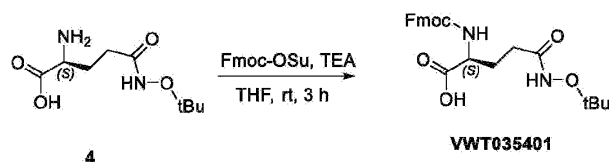
[0803] 将化合物1((S)-5-(苄氧基)-4-((苄氧基)羰基)氨基)-5-氧代戊酸, 1g)、HATU (1.23g)加入二氯甲烷(20mL)中, 向反应液中加入化合物2(叔丁氧基羟胺盐酸盐, 0.68g)和DIPEA(1.04g), 反应液在室温下反应16小时。减压浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化, 得到化合物3(1.1g)为无色液体。

[0804] b.化合物4的合成



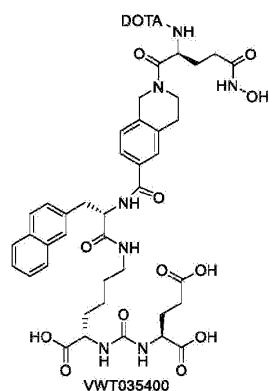
[0805] 将化合物3(1.1g)溶于甲醇(50mL), 加入钯碳催化剂(100mg), 在氢气环境下室温反应16小时。反应液过滤, 浓缩滤液, 得到化合物4(0.45g)为无色液体。

[0806] c.化合物VWT035401的合成



[0807] 将化合物4(400mg)和Fmoc-OSu(926.5mg)溶于四氢呋喃, 加入三乙胺(555.3mg), 反应液在室温下反应3小时。减压浓缩得到残留物, 残留物通过C18反相硅胶柱层析纯化, 得到化合物VWT035401(177mg)为白色固体。

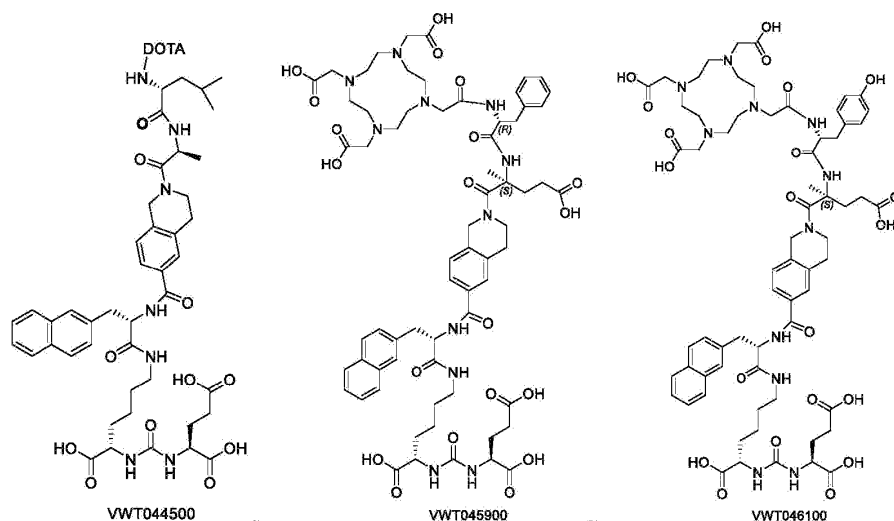
[0808] (2)制备化合物VWT035400



[0809] 按照与实施例1类似的方法(不同的是, 偶联原料为VWT035401), 制备得到2.2 mg目标产物VWT035400; LCMS:[M+H]⁺=1206.40。

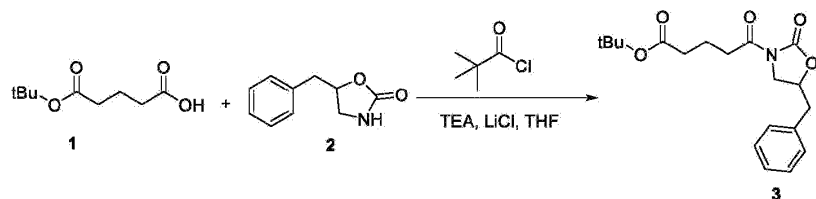
[0810] 实施例49-51

[0811] 制备化合物VWT044500、VWT045900和VWT046100



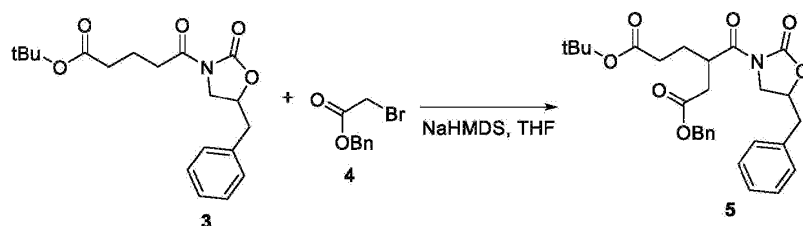
[0812] 按照与实施例12或实施例23或实施例28类似的方法等(不同的是, 依次偶联: Fmoc-丙氨酸、Fmoc-D-Leu-OH), 制备得到11.8mg纯度95.35%的目标产物VWT044500; LCMS:[M+H]⁺=1246.40。

[0813] 按照与实施例12或实施例23或实施例28类似的方法等(不同的是, 依次偶联: Fmoc-α-Me-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-D-Phe-OH), 制备得到9.7mg目标产物VWT045900; LCMS:[M+H]⁺=1352.80。



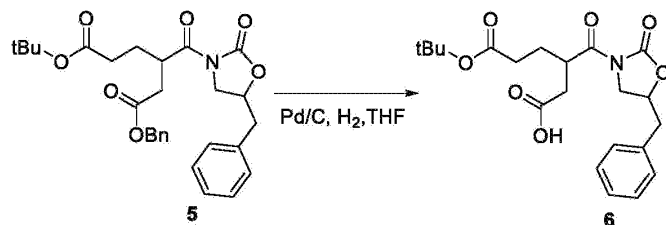
[0823] 氮气保护下，三乙胺(4.1g)和特戊酰氯(2.9g)、化合物1(4.6g)在四氢呋喃(200mL)中于 -30°C 搅拌2小时，然后加入氯化锂(1.1g)和化合物2(4.1g)，升到室温继续搅拌反应16小时。反应完后，加入乙酸乙酯，然后用饱和氯化铵水溶液、氢氧化钠水溶液(1N)和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化，得到化合物3(7.3g, 86%)为无色液体。

[0824] b. 化合物5的合成



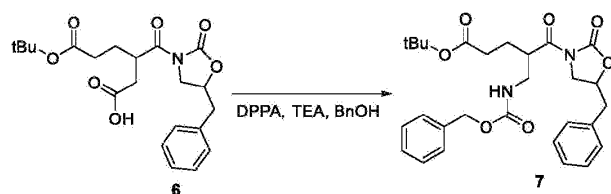
[0825] 氮气保护下，NaHMDS(7.9mL)和化合物3(5.0g)在四氢呋喃(200mL)中于 -78°C 搅拌1小时，再加入化合物4(2-溴乙酸苄酯, 4.9g)，升到室温继续搅拌反应16小时。反应完后，加入乙酸乙酯，然后用饱和氯化铵水溶液、5%亚硫酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化，得到化合物5(6.6g, 93%)为无色液体。

[0826] c. 化合物6的合成



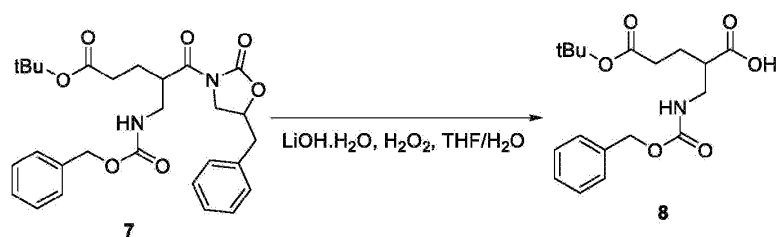
[0827] 化合物5(6.6g)和Pd/C(500mg)在四氢呋喃(200mL)中，持续通入氢气室温反应16小时。过滤，滤液减压浓缩，得到化合物6(5.1g, 94%)为无色液体。

[0828] d. 化合物7的合成



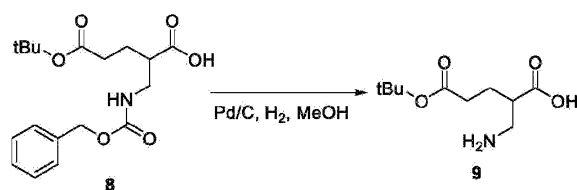
[0829] 氮气保护下, 化合物6(5.1g)、DPPA(CAS号: 26386-88-9, 4.2g)和三乙胺(1.5g)在甲苯(100mL)中于110℃搅拌1.5小时, 再加入苄醇(2.7g)继续于110℃搅拌反应16小时。反应完后, 加入乙酸乙酯, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化, 得到化合物7(4.08g, 64%)为无色液体。

[0830] e. 化合物8的合成



[0831] 氢氧化锂一水合物(536mg)和双氧水(3.6g)、化合物7(4.08g)在四氢呋喃/水(80mL/20mL)中于0℃反应2小时, 加入乙酸乙酯, 用10%柠檬酸调节其pH值为4, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到残留物, 残留物使用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到化合物8(2.5g, 89%)为无色液体。

[0832] f. 化合物9的合成



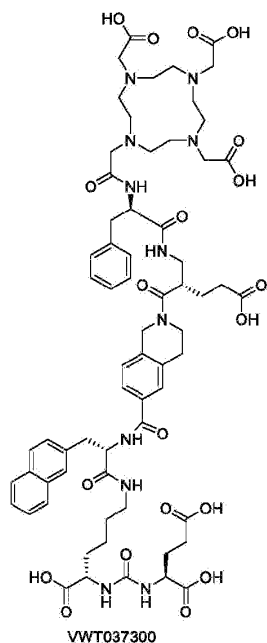
[0833] 化合物8(2.5g)和Pd/C(200mg)在甲醇(100mL)中, 持续通入氢气室温反应3小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物9(1.4g, 91%)为白色固体。

[0834] g. 化合物VWT037301-A的合成



[0835] 化合物9(1.4g)和Fmoc-OSu(2.6g溶于50mL丙酮)在碳酸氢钠水溶液(86mL)中室温下反应16小时。将反应液减压浓缩除去大部分丙酮，残留物用水稀释后加入乙醚进行萃取，保留水相，加入乙酸乙酯，用10%柠檬酸调节其pH值为4，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到残留物，残留物使用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化，再经手性拆分，得到化合物VWT037301-A(1.74g, 61%；为白色固体)及其异构体VWT037301-B(47.3mg, 2%；白色固体)。

[0836] (2)化合物VWT037300的制备

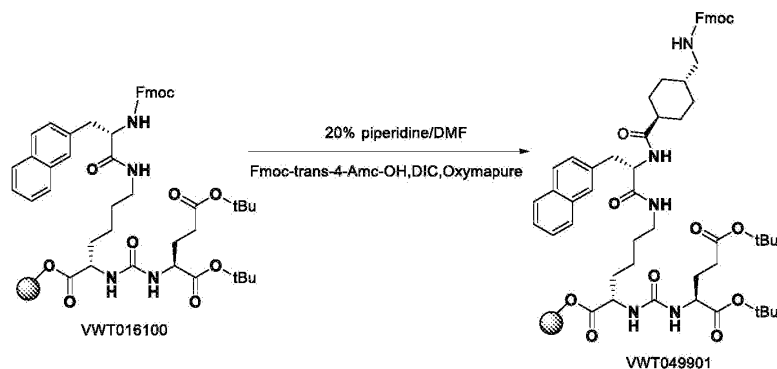


[0837] 按照与实施例12或实施例23或实施例28类似的方法等(不同的是，依次偶联：VWT037301-A、Fmoc-D-Phe-OH)，制备得到22.7mg目标产物VWT037300；LC MS:[M+H]⁺=1352.50。

[0838] 实施例55

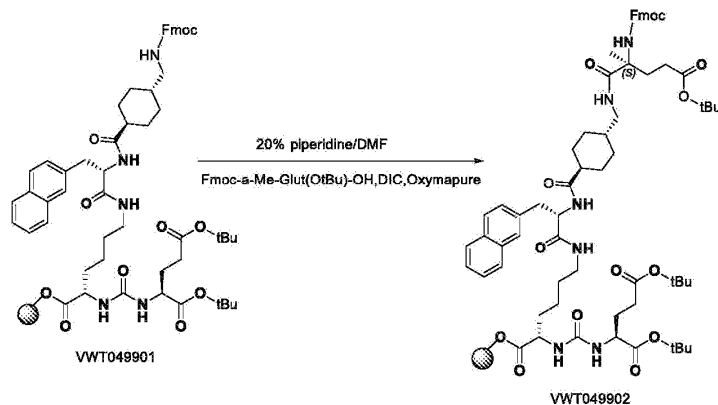
[0839] 制备化合物VWT049900

[0840] (1)化合物VWT049901的制备



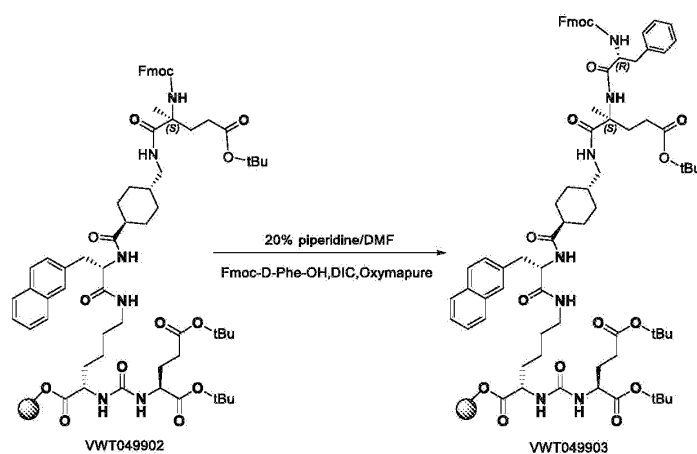
[0841] 将VWT016100在DMF(1ml)中溶胀30分钟，随后用DMF(1ml)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(1ml)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(8ml)洗涤树脂，然后用Fmoc-trans-4-Amc-OH(116mg)和DIC(39mg)、Oxymapure(2-脲基乙酸乙酯，CAS号：3849-21-6，47mg)在DMF(0.6ml)中的混合物处理反应3h，用DMF(6ml)洗涤树脂得到化合物VWT049901。

[0842] (2)化合物VWT0049902的制备



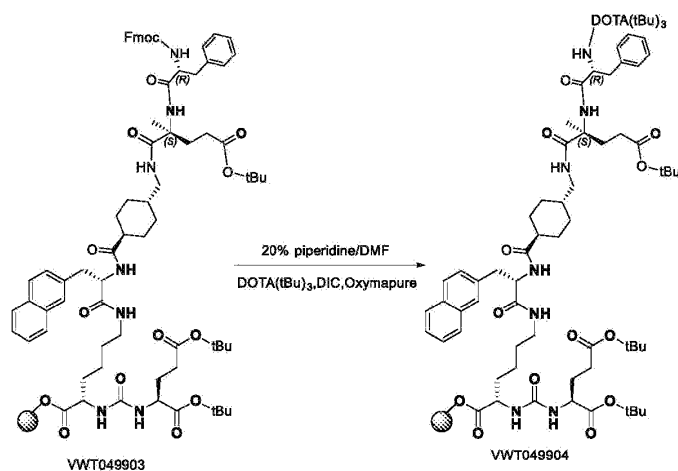
[0843] 将VWT0049901在DMF(1ml)中溶胀30分钟，随后用DMF(1ml)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(1ml)处理30分钟脱去Fmoc保护基团，再用DMF(8ml)洗涤树脂，然后用Fmoc- α -Me-Glu(OtBu)-OH(68mg)和DIC(29mg)、Oxymapure(40mg)在DMF(0.6ml)中的混合物处理反应4h，用DMF(6ml)洗涤树脂得到化合物VWT049902。

[0844] (3)化合物VWT049903的制备



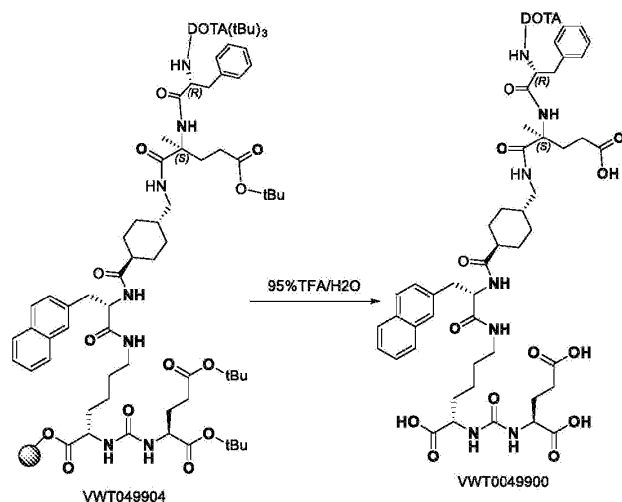
[0845] 将VWT0049902在DMF(1ml)中溶胀30分钟,随后用DMF(1ml)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(1ml)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(8ml)洗涤树脂,然后用Fmoc-D-Phe-OH(196mg)和DIC(67mg)、Oxymapure(73mg)在DMF(0.6ml)中的混合物处理反应18h,用DMF(6ml)洗涤树脂得到化合物VWT049903。

[0846] (4)化合物VWT049904的制备



[0847] 将VWT049903在DMF(1ml)中溶胀30分钟,随后用DMF(1ml)洗涤2次。然后用20%哌啶/DMF(1ml)处理30分钟脱去Fmoc保护基团,再用DMF(8ml)洗涤树脂,然后用DOTA(tBu)₃(174mg)和DIC(39mg)、Oxymapure(44mg)在DMF(0.6ml)中的混合物处理反应6h,用DMF(6ml)洗涤树脂得到化合物VWT049904。

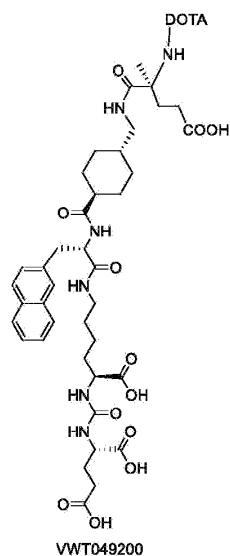
[0848] (5)化合物VWT049900的制备



[0849] VWT049904在95 % TFA/5 % H₂O裂解液(2ml)中处理3小时, 甲基叔丁基醚逼晶, 离心干燥后得到VWT049900固体粗品88mg, 再通过制备HPLC纯化后得到4.6mg纯度94.45 %的目标产物VWT049900; LCMS:[M+H]⁺=1332.80。

[0850] 实施例56

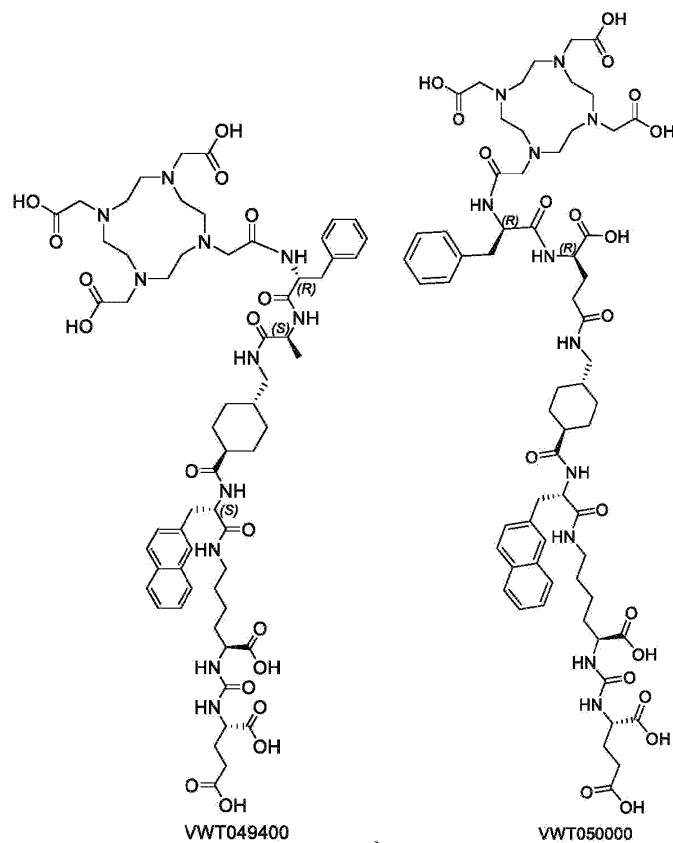
[0851] 制备化合物VWT049200



[0852] 按照与实施例55类似的方法(不同的是, VWT0049901偶联Fmoc- α -Me-Glu(OtBu)-OH之后直接偶联DOTA(tBu)₃, 制备得到5.9mg目标产物VWT049200; LCMS:[M+H]⁺=1185.70。

[0853] 实施例57-58

[0854] 制备化合物VWT049400和VWT050000



[0855] 按照与实施例55类似的方法(不同的是, VWT0049901依次偶联: Fmoc-L-Ala-OH、Fmoc-D-Phe-OH), 制备得到11.2mg纯度为94.75%的目标产物VWT049400; LCMS:[M+H]⁺=1260.70。

[0856] 按照与实施例55类似的方法(不同的是, VWT0049901依次偶联: Fmoc-D-Glu-OtBu(CAS号:109745-15-5)、Fmoc-D-Phe-OH), 制备得到9.5mg纯度为94.98%的目标产物VWT050000; LCMS:[M+H]⁺=1318.80。

[0857] 实验例1: 生物分布研究

[0858] 1.实验材料和方法

[0859] 1.1试验仪器、试剂

[0860] 放射性活度计(CRC-55tR型, 美国Capintec公司); 恒温混匀仪(TS100, Thermo); 电子天平(ME104E, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司); 电子天平(BT457 A10, 深圳市博途电子科技有限公司); 小动物SPECT-CT成像系统(U-SPECT+/CT, MI Labs); 醋酸钠(250g/瓶, SIGMA); ¹⁷⁷LuCl₃(100mCi, 中国同辐有限公司); 生理盐水(250mL/袋, 四川科伦药业股份有限公司)。

[0861] 1.2肿瘤小鼠模型

[0862] 小鼠品种为LnCap小鼠, 获得自上海南方模式生物科技股份有限公司, 6-8周龄, 雌性。小鼠品系为M-NSG裸小鼠, 将10⁷(10的7次方)个LnCaP细胞0.1mL(PBS: Matrigel=1:1)皮下接种于每只小鼠的右背侧, 在肿瘤平均体积达到200~400 mm³时适于进行生物分布研究。上述小鼠的具体饲养条件如表1所示。

[0863] 表1、实验动物饲养室的环境条件

笼具	恒温恒湿的聚砜鼠 IVC 盒, 独立送风系统, 换气 10~20 次/小时
饲养密度	每盒最多 5 只
温度	20~26 °C
湿度	40~70 %
光照	昼夜明暗交替, 早上七点到晚上七点光照, 晚上七点到次日早上七点黑暗
垫料	高压灭菌刨花垫料, 每周更换一次
食物供应	持续供给钴 ⁶⁰ 放射灭菌鼠全价颗粒饲料, 不限量自由摄取
水供应	饮用自来水(高压蒸汽灭菌后使用), 饮水瓶不间断供水, 自由摄取
动物标记	实验动物打耳号或用耳标进行标记。

[0864] 2.生物分布研究实验

[0865] 2.1.制备测试用注射溶液,

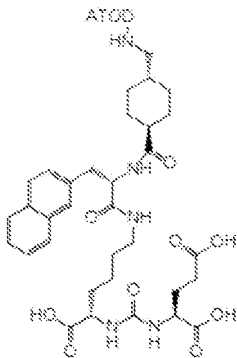
[0866] 待测化合物的性质, 如表2所示。

[0867] 表2、待测化合物

序号	化合物	形状及理化性质	分子量	储存条件
1	VWT019000	固体	1146.7	-20℃
2	VWT019300	固体	1196.8	-20℃
3	VWT011600	固体	1133.2	-20℃
4	VWT022600	固体	1212.7	-20℃
5	VWT024000	固体	1190.9	-20℃
6	VWT024100	固体	1204.9	-20℃
7	VWT021400	固体	1118.9	-20℃
8	VWT023800	固体	1160.7	-20℃
9	VWT023900	固体	1319.7	-20℃

10	VWT022100	固体	1148.8	-20℃
11	VWT001500	固体	1041.9	-20℃
12	VWT032800	固体	/	-20℃
13	VWT032900	固体	/	-20℃
14	VWT039600	固体	/	-20℃

[0868] 其中，VWT001500为已知化合物(即PSMA-617)，其结构式如下：

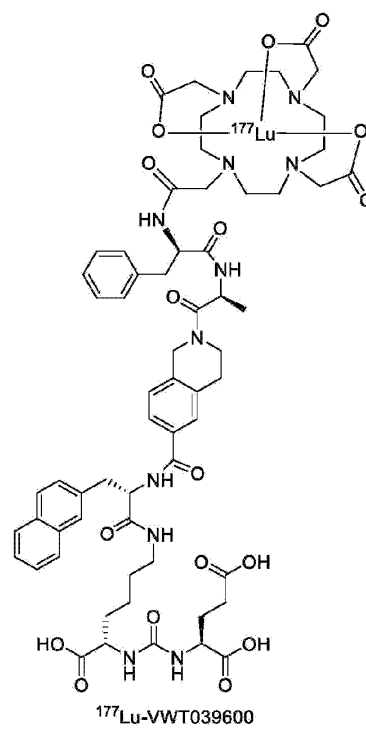
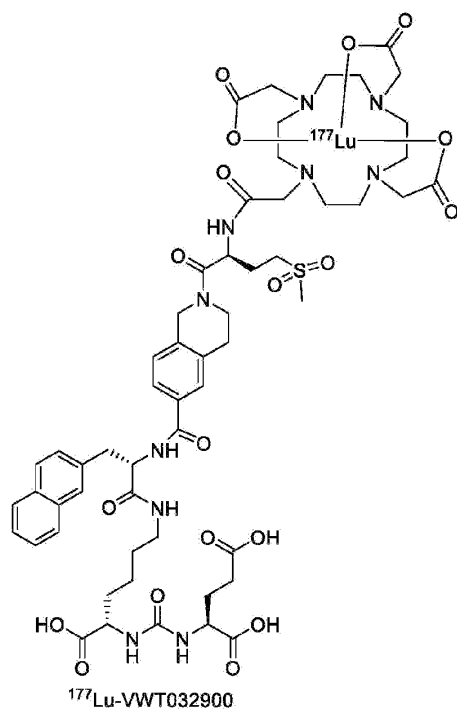
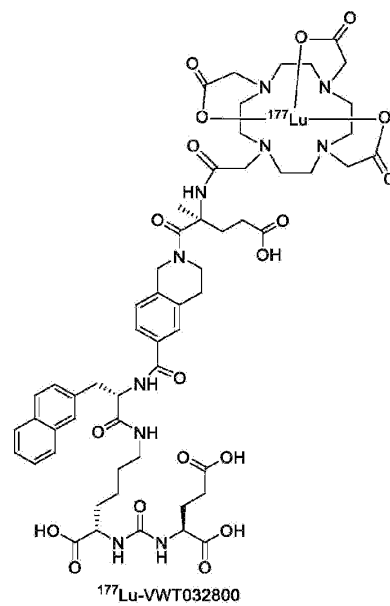
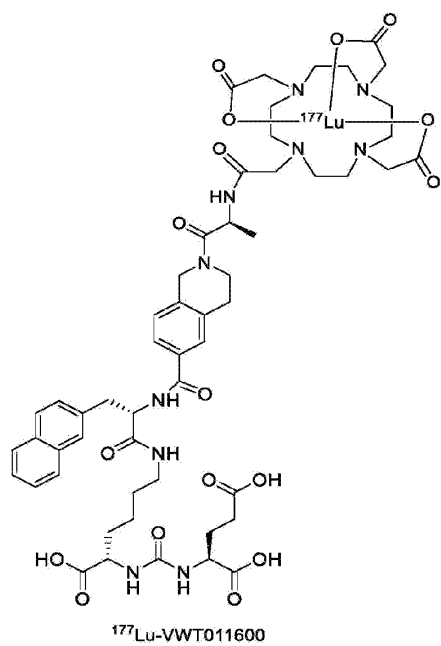


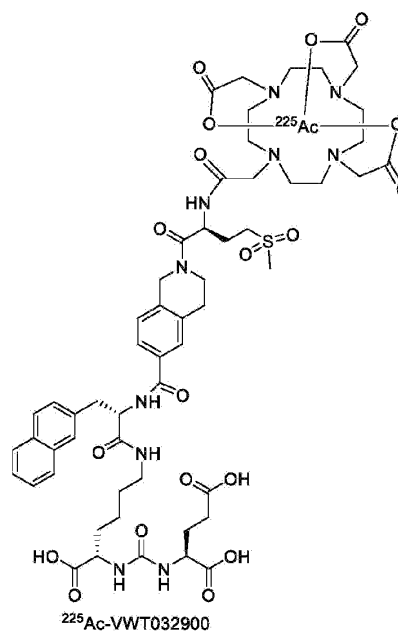
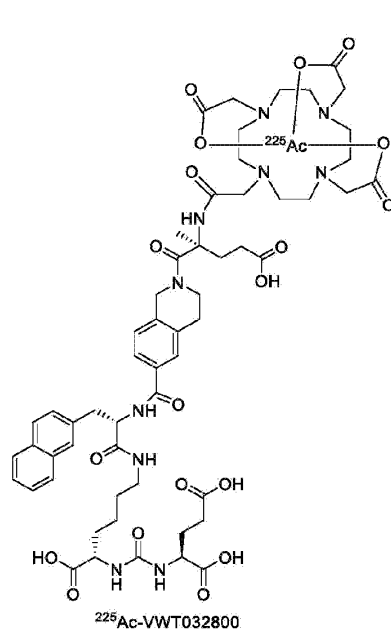
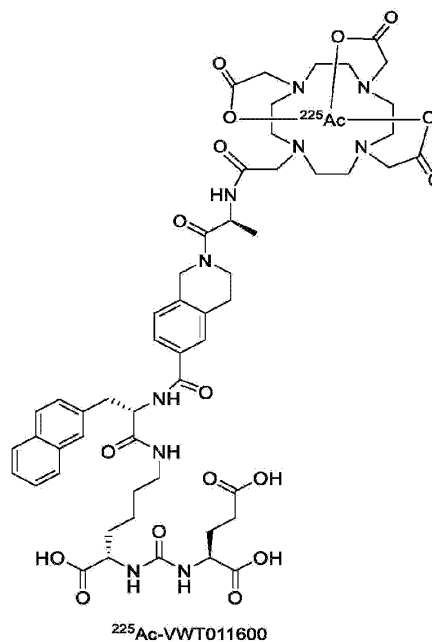
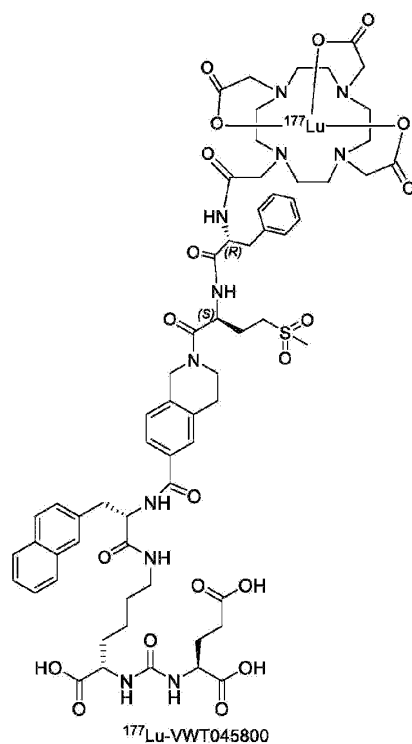
[0869] 使用生理盐水和待测化合物(即：实施例制得的化合物)，配制浓度为1 μmol/mL(1nM)的前体溶液，初始体积为200 μL。取100 μL的前体溶液，加入900 μL的醋酸溶液(pH=4.5，0.4mol/L)中稀释。取稀释后溶液中的10 μL或20 μL，加入¹⁷⁷LuCl₃溶液中，并加入40 μL醋酸溶液(pH=4.5，0.4mol/L)。将上述溶液在95℃下加热30min。待反应完成后，使最终溶液冷却至室温，可以分别得到各种¹⁷⁷Lu-待测化合物(也就是，说明书中所述的放射性标记的配合物)。以化合物¹⁷⁷Lu-VWT001500作为对照。

[0870] 类似地，

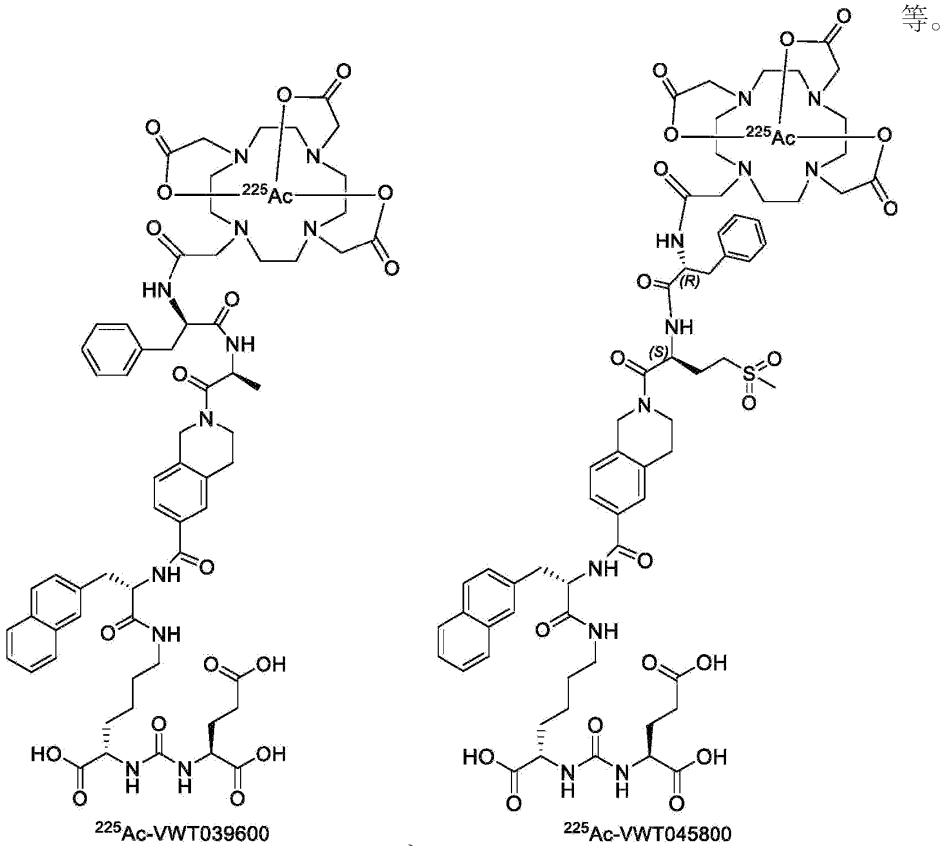
[0871] 参照前述的方法，将 $^{177}\text{LuCl}_3$ 溶液替换为 $^{225}\text{AcCl}_3$ 溶液，则可以分别得到各种 ^{225}Ac -待测化合物。

[0872] 例如，





[0873]



- [0874] 在制备后用层析纸(新华一号纸)对放射性化合物进行纯度鉴定。鉴定中所使用的展开剂为1%的EDTA。
- [0875] 2.2给药及检测
- [0876] 向LnCap荷瘤鼠注射前述配制所得的药物溶液：给药浓度(剂量)均为0.2mL，200 μ Ci/nmol；尾静脉注射(与拟临床给药一致)；单次给药；进行生物分布研究。
- [0877] 使用小动物SPECT-CT成像系统(U-SPECT+/CT，MI Labs)进行SPECT/CT扫描，数据采集方式为静态SPECT持续10min，并随后使用低分辨率全身CT扫描。
- [0878] 分别在给药后4h和24h等时间点断颈处死小鼠。记录动物体重、注射剂量、注射时间、残留剂量，并分别记录测量注射剂量时间、测量残留剂量时间。并解剖收集组织样本，获取心、肝、脾、肺、肾脏器和肿瘤。首先称取组织净重，而后对所取组织进行放射性计数，测定放射性同位素标记在小鼠不同组织和脏

器中的分布情况。以及，将受试样本稀释100倍，取0.1mL于计数管中，作为标准的1%ID(即给药剂量的百分之一)，于 γ -计数器上测定1%ID标准和所取生物样品的放射性计数，以确定药物在小鼠体内的生物分布情况。

[0879] 3.结果分析

[0880] 3.1标记效率

[0881] 各个待测化合物的标记效率均大于95%，说明化合物无需纯化。

[0882] 3.2生物分布情况

[0883] 通过SPECT/CT观察各药物的组织分布情况，并对组织分布情况进行可视化图和定量化处理。其中，生物组织分布的数据表达为每克组织或脏器的放射性计数占总给药剂量(放射性计数)的百分比(%ID/g)。

[0884] 化合物 ^{177}Lu -VWT011600和 ^{177}Lu -VWT032900给药后的可视化图，分别如图1和2所示。定量化处理的结果如表3所示；其中，T/K是指肿瘤摄取与肾脏摄取的比值。

[0885] 表3、前列腺肿瘤荷载小鼠中药物的生物分布

试验一							
ID%/g (4h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT019000	0.06	0.10	0.10	0.08	1.27	4.78	3.76
¹⁷⁷ Lu-VWT019300	0.14	0.19	0.14	0.26	3.28	1.03	0.32
¹⁷⁷ Lu-VWT011600	0.15	0.17	0.28	0.06	1.34	6.68	4.98
¹⁷⁷ Lu-VWT022600	0.12	0.11	0.19	0.17	1.86	/	/
¹⁷⁷ Lu-VWT024000	0.04	0.03	0.65	0.04	1.35	16.88	12.51
¹⁷⁷ Lu-VWT024100	0.04	0.07	0.35	0.16	1.02	5.83	5.69
¹⁷⁷ Lu-VWT021400	0.04	0.05	0.17	0.05	0.62	5.40	8.75
¹⁷⁷ Lu-VWT023800	0.05	0.13	0.05	0.24	0.48	0.26	0.55
¹⁷⁷ Lu-VWT023900	0.09	0.04	1.30	0.05	2.37	18.09	7.62
¹⁷⁷ Lu-VWT022100	0.11	0.08	0.59	0.15	1.23	10.40	8.44
ID%/g (24h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT019000	0.02	0.06	0.05	0.03	0.62	2.94	4.71
¹⁷⁷ Lu-VWT019300	0.06	0.10	0.09	0.05	0.64	0.65	1.02
¹⁷⁷ Lu-VWT011600	0.01	0.02	0.08	0.01	0.23	6.98	30.64
¹⁷⁷ Lu-VWT022600	0.04	0.05	0.05	0.04	0.38	8.88	23.07
¹⁷⁷ Lu-VWT024000	0.01	0.02	0.05	0.01	0.11	13.56	124.39
¹⁷⁷ Lu-VWT024100	0.01	0.03	0.06	0.01	0.17	6.54	37.90
¹⁷⁷ Lu-VWT021400	0.02	0.04	0.08	0.02	0.58	11.68	19.97
¹⁷⁷ Lu-VWT023800	0.02	0.03	0.04	0.02	0.07	0.07	1.09
¹⁷⁷ Lu-VWT023900	0.03	0.04	0.14	0.02	0.32	12.32	39.09
¹⁷⁷ Lu-VWT022100	0.02	0.01	0.05	0.02	0.45	6.47	14.23
¹⁷⁷ Lu-VWT001500	0.00	0.02	0.04	0.00	0.15	5.98	38.63
试验二							
ID%/g (4h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT032800	1.12	1.28	7.65	1.04	2.00	17.17	8.59
¹⁷⁷ Lu-VWT032900	0.79	1.93	1.66	0.22	4.06	21.12	5.20
¹⁷⁷ Lu-VWT001500	4.45	1.09	2.77	1.82	3.91	14.10	3.61
ID%/g (8h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT032800	1.56	0.96	3.21	1.17	2.13	17.86	8.40
¹⁷⁷ Lu-VWT032900	2.08	0.78	0.39	0.76	2.16	33.56	15.51
¹⁷⁷ Lu-VWT001500	0.71	2.14	5.17	1.28	5.32	14.04	2.64
ID%/g (24h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT032800	1.14	1.20	2.16	0.75	2.44	13.98	5.73
¹⁷⁷ Lu-VWT032900	1.08	1.15	1.18	0.21	1.16	18.85	16.27
¹⁷⁷ Lu-VWT039600	0.86	1.86	1.03	1.48	5.25	41.66	7.93
¹⁷⁷ Lu-VWT001500	1.15	2.02	1.15	2.82	2.84	11.57	4.08
ID%/g (48h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT032800	2.27	2.63	2.45	0.32	2.87	12.80	4.46
¹⁷⁷ Lu-VWT032900	0.63	0.27	0.83	0.70	2.12	17.07	8.03
¹⁷⁷ Lu-VWT001500	1.35	3.01	3.64	0.83	0.52	8.44	16.31
ID%/g (72h)	心	肝	脾	肺	肾	瘤	T/K
¹⁷⁷ Lu-VWT032800	1.13	1.13	0.92	0.80	1.91	10.92	5.72
¹⁷⁷ Lu-VWT032900	0.48	1.37	1.93	0.47	1.61	14.33	8.89
¹⁷⁷ Lu-VWT039600	1.26	0.59	0.69	0.88	1.15	34.14	29.81
¹⁷⁷ Lu-VWT001500	4.14	1.60	5.29	2.97	1.33	8.46	6.36

[0886] 结果显示：

[0887] 与现有的VWT001500(已知化合物PSMA-617, 上市药品)相比, 本申请提供的PSMA化合物具有更高的肿瘤摄取和/或更低或基本相当的肾脏摄取; 其中, 更高的肿瘤摄取意味着靶向效果和/或治疗效果更好(主要评价指标), 更低的肾脏摄取意味着药物的致肾毒性更低(次要评价指标); T/K(肿瘤摄取与肾脏摄取的比值)则是筛选药物和/或临床选药的另一项评价指标。

[0888] 4.22RV1(人前列腺癌细胞)皮下瘤模型

[0889] 22RV1皮下瘤模型小鼠(B-NDG, 百奥赛图江苏基因生物技术有限公司)。将小鼠按肿瘤体积随机分配到5个实验组中, 每组5只, 对小鼠体重和肿瘤大小进行测量, 分组当天按control组(不给药对照组)、组1(¹⁷⁷Lu-VWT001500, 0.3mCi/只)、组2(¹⁷⁷Lu-VWT032800, 0.3mCi/只)、组3(¹⁷⁷Lu-VWT032800, 0.9mCi/只)、组4(¹⁷⁷Lu-VWT032900, 0.3mCi/只)开始给药, 以后每天进行健康和外观观察, 在采样时间点前测量肿瘤大小。肿瘤大小(Tumor Volume)结果如图3所示。

[0890] 实验结果表明, ¹⁷⁷Lu-VWT032800和¹⁷⁷Lu-VWT032900在小鼠22RV1(人前列腺癌细胞)皮下瘤模型上的药效提升显著; 并且, 具有较明显与剂量相关性。

[0891] 5.摄取率和内化率

[0892] 详见表4和表5。

[0893] 表4、LnCaP细胞摄取的条件和结果

		VWT011600	VWT032800	VWT032900	VWT001500
标记核素		¹⁷⁷ Lu			
标记条件	前体 (mmol)	5			

	溶媒	¹⁷⁷ LuCl ₃ 溶液: 生理盐水: 醋酸钠溶液=5.5: 5: 45; 动物给药: 生理盐水			
	放射性剂量 (mci)	5.08	5.21	5.35	5.37
	反应体积 (μL)	55.5			
	反应时间 (min)	20			
	反应温度 (℃)	90			
质控	TLC				
	展开剂	0.1 M 柠檬酸钠溶液 (pH = 5.0)			
	层析纸	iTLC-SG-Glass 色谱板			
放化纯度稳定性结果		94.80% (0 h)	93.30% (0 h)	95.29% (0 h)	94.21% (0 h)
细胞摄取条件	孵育温度 (℃)	37			
	孵育时间 (min)	45			
细胞摄取结果	总 T	374950	370820	352702	413099
	摄取率%	1.95%	2.49%	1.89%	1.01%
	内化率%	9.93%	10.24%	13.42%	9.57%

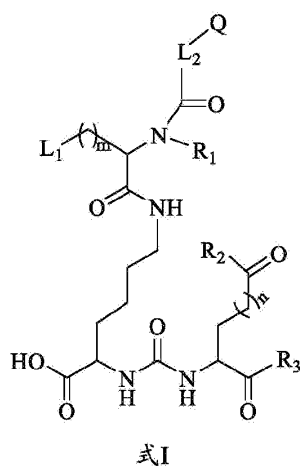
- [0894] 其中,
- [0895] 摄取率%=(膜结合+内化)/总T*100%; 内化率%=内化/(膜结合+内化)*100%。
- [0896] 表5、LnCaP细胞摄取的详细结果

LnCaP (1E5 cells/well) + ¹⁷⁷ Lu-VWT011600 (30 nM)						
时间点 (min)	膜结合	内化	摄取率%		内化率%	
			结果/Result	平均值/Mean	结果/Result	平均值/Mean
45	7059	869	2.11	1.95	10.96	9.93
	6139	715	1.83		10.43	
	6505	597	1.89		8.41	
LnCaP (1E5 cells/well) + ¹⁷⁷ Lu-VWT032800 (30 nM)						
时间点 (min)	膜结合	内化	摄取率%		内化率%	
			结果/Result	平均值/Mean	结果/Result	平均值/Mean
45	8265	941	2.48	2.49	10.22	10.24
	8421	900	2.51		9.65	
	8156	993	2.47		10.85	
LnCaP (1E5 cells/well) + ¹⁷⁷ Lu-VWT032900 (30 nM)						
时间点 (min)	膜结合	内化	摄取率%		内化率%	
			结果/Result	平均值/Mean	结果/Result	平均值/Mean
45	5683	769	1.83	1.89	11.92	13.42
	5440	953	1.81		14.91	
	6202	964	2.03		13.45	
LnCaP (1E5 cells/well) + ¹⁷⁷ Lu-VWT001500 (30 nM)						
时间点 (min)	膜结合	内化	摄取率%		内化率%	
			结果/Result	平均值/Mean	结果/Result	平均值/Mean
45	3711	411	1.00	1.01	9.98	9.57
	3691	455	1.00		10.98	
	3912	329	1.03		7.75	

- [0897] 从摄取率和/或内化率上看，本发明的¹⁷⁷Lu-VWT011600、¹⁷⁷Lu-VWT032800等PSMA靶向化合物/配合物的效果优于已知的¹⁷⁷Lu-VWT001500。
- [0898] 本申请提供的PSMA化合物及其放射性核素标记的配合物，能够提高药物靶向效果和/或降低肾损伤风险，药效持续时间长，有利于更好地满足患者的用药需求，具有广泛的临床推广前景以及更高的应用价值，特别是可以应用于前列腺癌的靶向治疗以及成像技术等。
- [0899] 当然，本发明还可以有其它多种实施方式，在不违背本发明精神及其实质的情况下，熟悉本领域的技术人员可以根据本发明作出各种相应的改变和/或变形，这些相应的改变和/或变形都应属于本发明所附的权利要求的保护范围。

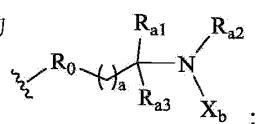
权利要求书

[权利要求 1] 式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

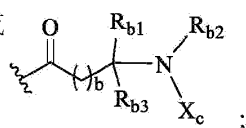


其中，

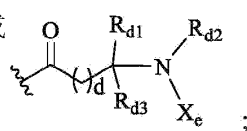
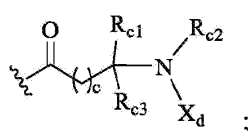
Q为



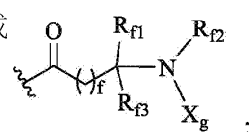
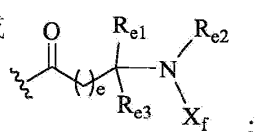
X_b为螯合剂(chelating agent)或



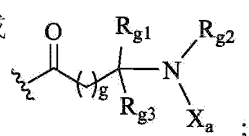
X_d为螯合剂或



或



剂或



R_{a1}、R_{b1}、R_{c1}、R_{d1}、R_{e1}、R_{f1}和R_{g1}均为R_{y1}；

R_{a2}、R_{b2}、R_{c2}、R_{d2}、R_{e2}、R_{f2}和R_{g2}均为R_{y2}；

R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 、 R_{d3} 、 R_{e3} 、 R_{f3} 和 R_{g3} 均为 R_{y3} ；

R_{y1} 、 R_{y2} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y 、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 $-C(=S)R_k$ ；

或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ；

R_Y 选自C1-C16烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基(包括稠环芳基等)或5-14元杂芳基(包括稠环杂芳基)； $R_{环A}$ 为3-12元杂环烷基或5-14元杂芳基；

R_Y 和 $R_{环A}$ 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；

所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_w ；其中 R_w 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；

所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_x ；其中 R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_x 任选地被一个或多个取代基 P_3 取代或未取代；

所述的取代基 P_3 选自氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R

v ; 其中 R_v 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基; 并且 R_v 任选地被一个或多个取代基 P_4 取代或未取代;

所述的取代基 P_4 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基、磺基取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、氨基取代的C1-C6烷氧基、羧基取代的C1-C6烷氧基、磺基取代的C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氨基取代的C1-C6烷硫醚基、羧基取代的C1-C6烷硫醚基、磺基取代的C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基;

R_k 选自氢、氘、氚、卤素、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、硝基、氰基、卤素、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 、 $-S(=O)(=O)OR_z$ 、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基;

R_z 选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基或卤代的C1-C6烷基;

a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 各自独立地选自0-6的整数;

L_1 选自3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；其中所述的3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基、5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代； L_2 选自 $-L_3-$ 或 $-NH-(CH_2)_t-L_3-$ ； L_3 选自3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基、5-14元杂芳基；其中所述的3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基、5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的3-12元杂环烷基、5-14元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，并且所述的3-12元杂环烷基、5-14元杂芳基的杂原子数量为1个、2个或3个； m 、 n 、 t 各自独立地选自0-6的整数。

[权利要求 2]

根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_1 为5-14元芳基或5-14元杂芳基；其中所述的5-14元芳基或5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；并且所述的取代基 P_{1a} 选自氖、氟、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氖代的C1-C6烷基或氟代的C1-C6烷基。

[权利要求 3]

根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_1 选自苯基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、噻唑基、噻吩基、噻喃基、萘基、苯并吡咯(包括：吲哚、异吲哚)基、苯并吡啶(包括：喹啉、异喹啉)基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、嘌呤基、蒽基或菲基；优选地， L_1 为萘基、苯并吡啶基或蒽基。

[权利要求 4]

根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_2 为 $-L_3-$ ；并且 L_3 选自3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；其中所述的3-12元杂环烷基、5-14元芳

基或5-14元杂芳基任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基。

[权利要求 5]

根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_3 选自3-12元杂环烷基，其中所述的3-12元杂环烷基包含1-4个杂原子N；

优选地，

L_3 为 $R_{环B}-R_{环C}$ ， $R_{环B}$ 和 $R_{环C}$ 共用一个碳原子； $R_{环B}$ 选自3-9元环烷基或3-9元杂环烷基； $R_{环C}$ 选自3-9元杂环烷基；其中所述的3-9元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，所述的3-9元杂环烷基的杂原子数量为1个、2个或3个；优选地， $R_{环C}$ 中包含1-2个杂原子N；

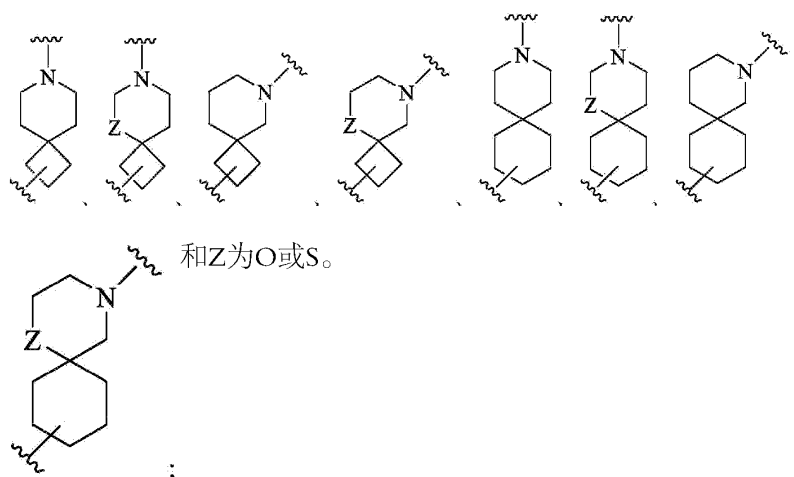
$R_{环B}$ 和/或 $R_{环C}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

更优选地，

$R_{环B}$ 选自环丁烷基、环戊烷基、环己烷基或环庚烷基；并且 $R_{环C}$ 选自吡咯烷基、哌啶基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、硫杂氮杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或硫杂氮杂环庚烷基。

[权利要求 6]

根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_3 选自如下结构：



[权利要求 7]

根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_3 选自5-14元杂芳基，其中所述的5-14元杂芳基包含1-4个杂原子N；

优选地，

L_3 为 $R_{环D}$ - $R_{环E}$ ， $R_{环D}$ 和 $R_{环E}$ 共用两个碳原子； $R_{环D}$ 选自5-6元芳基或5-6元杂芳基， $R_{环E}$ 选自3-9元杂环烷基；其中所述的5-6元杂芳基、3-9元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，所述的3-9元杂环烷基的杂原子数量为1个、2个或3个； $R_{环E}$ 中包含1-2个杂原子N；

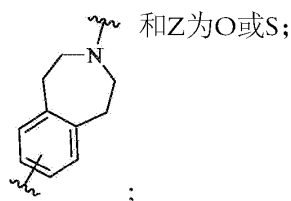
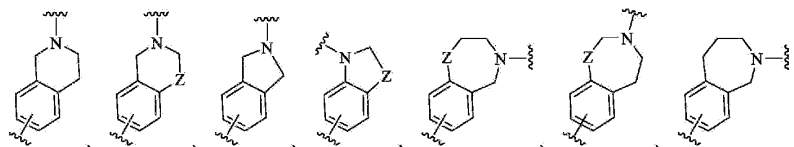
$R_{环D}$ 和/或 $R_{环E}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

更优选地，

$R_{环D}$ 选自苯基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、噻唑基、噻吩基或噻喃基；并且 $R_{环E}$ 选自吡咯烷基、哌啶基、噁唑烷基、氧杂氮杂环己烷基、硫杂氮杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基或硫杂氮杂环庚烷基。

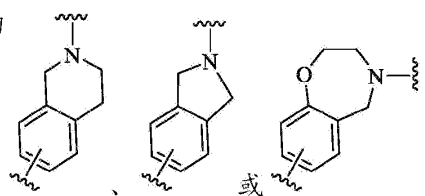
[权利要求 8]

根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_3 选自如下结构：



优选地，

L_3 为



[权利要求 9]

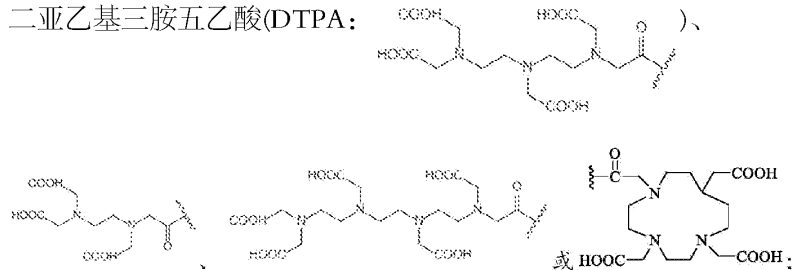
根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，所述的螯合剂选自1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)：

A: 、2-(4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环

十二烷-1-基)-戊二酸(DOTAGA:), N,N"-

双[2-羟基-5-(羧乙基)-苄基]乙二胺-N,N"-二乙酸(HBED-CC)、2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三唑N烷-1-基)戊二酸(NODAGA)、1,4,7-三氮杂环壬烷次膦酸(TRAP)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-[甲基(2-羧乙基)-次膦酸]-4,7-双[甲基(2-羟甲基)次膦酸](NOPO)、3,6,9,15-四氮杂双环[9,3,1]十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9-三乙酸(PCT

A)、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-羟基琥珀酰胺(DFO)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA:



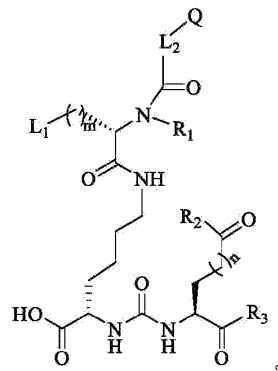
优选地, 所述的螯合剂为DOTA或DOTAGA。

[权利要求 10]

根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 其特征在于, m、n和t各自独立地选自1或2; 所述R₁选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基; 所述R₂和R₃各自独立地选自羟基或C1-C6烷氧基。

[权利要求 11]

根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 其特征在于, 所述的R_{y1}或R_{y3}为S构型或R构型; 和/或, 所述式 I 所示化合物的构型为:



[权利要求 12]

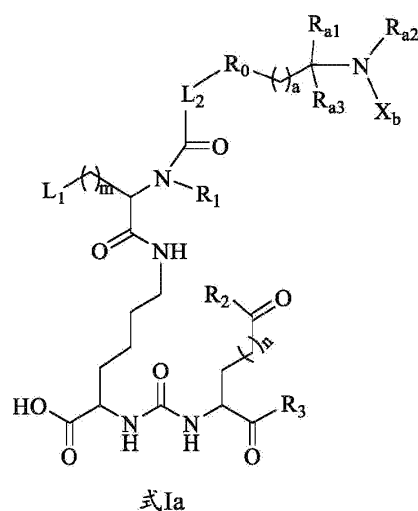
根据权利要求1-11任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 其特征在于, X_b为螯合剂;

R_{y1}和R_{y3}各自独立地选自氢、氘、氚、R_y、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基或磺基; 其中R_y选自C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6

烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；

R_{y2} 选自氢、氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基或氰基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{\text{环A}}$ ，所述的 $R_{\text{环A}}$ 为四氢吡咯环或哌啶环；所述的 $R_{\text{环A}}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

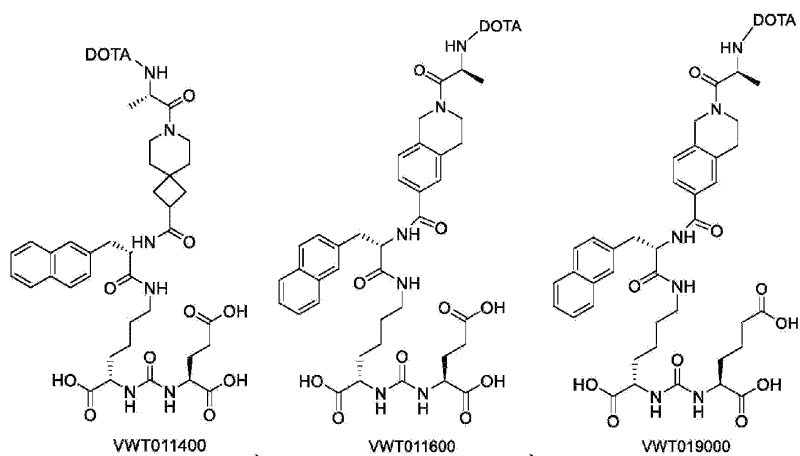
优选地，所述的式I所示化合物为：

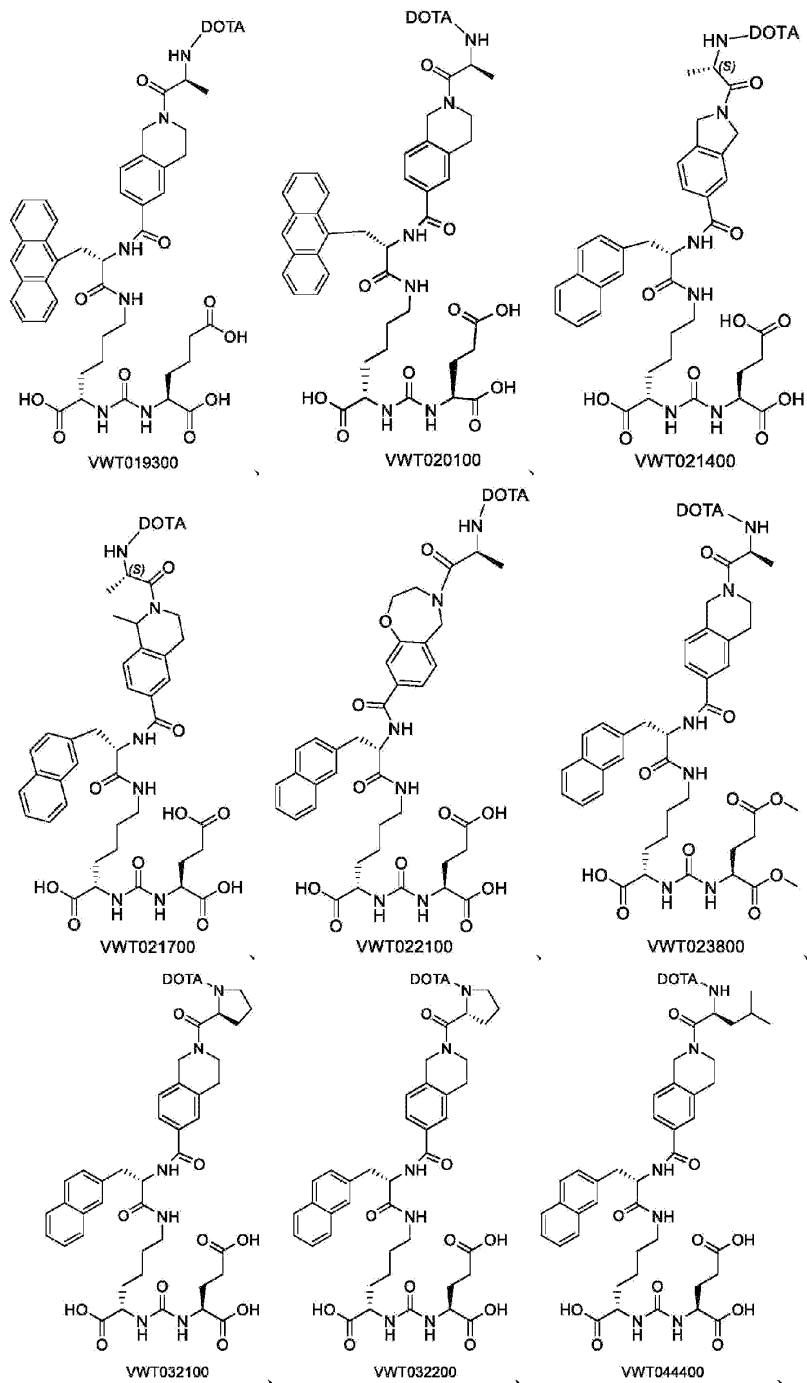


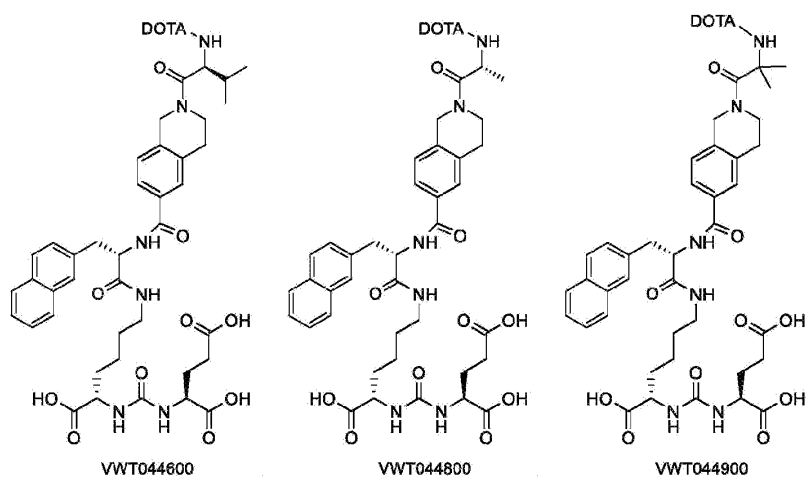
其中， X_b 为螯合剂； R_{a1} 和 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、氚或 R_Y ； R_Y 选自C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；并且 R_{a2} 选自氢、氘或氚；或者， R_{a2} 与 R_{a1} (或 R_{a3})连接形成 $R_{\text{环A}}$ ，所述的 $R_{\text{环A}}$ 为四氢吡咯环；并且 a 为0、1或2。

[权利要求 13]

根据权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，所述的式Ia所示化合物选自：







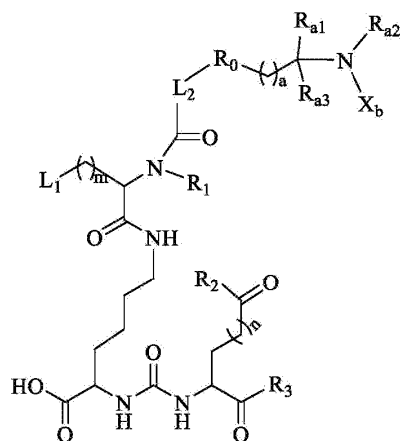
[权利要求 14]

根据权利要求1-11任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， X_b 为螯合剂；

R_{y1} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_y 、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基或磺基； R_y 选自C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；

R_{y2} 为任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代的C1-C16烷基；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、氨基、羧基、磺基或 R_w ；其中 R_w 选自C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 或 R_x ；其中 R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；并且 R_x 任选地被一个或多个取代基 P_3 取代或未取代；所述的取代基 P_3 选自 $-C(=O)R_k$ 或 $-C(=O)OR_k$ ；其中 R_k 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

优选地，所述的式I所示化合物为：

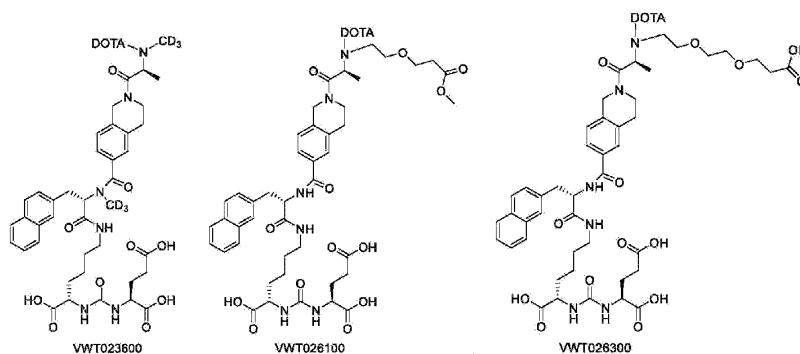


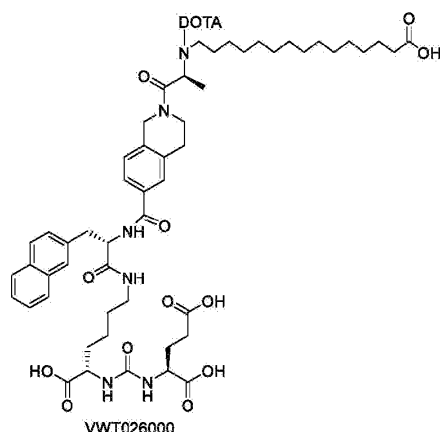
式Ib

其中, X_b 为螯合剂; R_{a1} 和 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、氚或 R_Y ; R_Y 选自 C1-C6 烷基、氘代的 C1-C6 烷基或氚代的 C1-C6 烷基; R_{a2} 为任选地被一个或多个取代基 P_1 取代的 C1-C14 烷基; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羧基、磺基或 R_w ; 其中 R_w 选自 C1-C6 烷氧基; 并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自 $-C(=O)OR_k$ 或 R_x ; 其中 R_x 选自 C1-C6 烷氧基或 C1-C6 烷硫醚基; 并且 R_x 任选地被一个或多个取代基 P_3 取代或未取代; 所述的取代基 P_3 选自 $-C(=O)OR_k$; 其中 R_k 选自氢、氘、氚、C1-C6 烷基、氘代的 C1-C6 烷基或氚代的 C1-C6 烷基; 并且 a 为 0、1 或 2。

[权利要求 15]

根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 其特征在于, 所述的式 I b 所示化合物选自:





[权利要求 16]

根据权利要求1-11任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， X_b 为螯合剂；

R_{y1} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_y 、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基或磺基；其中 R_y 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基(包括但不限于：噁二唑烷基)、5-14元芳基(包括但不限于：苯基)或5-14元杂芳基(包括但不限于：咪唑基、噁二唑基、苯并吡咯基)；

R_y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_w ；

R_w 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基、磺基或 R_x ；其中 R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；

R_k 选自氢、氘、氚、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 、 $-S(=O)(=O)OR_z$ 、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

R_z 选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基或卤代的C1-C6烷基；

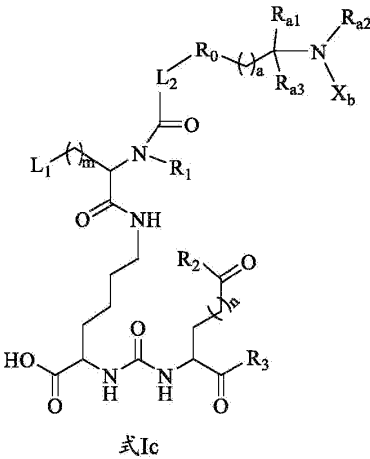
R_{y2} 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环或哌啶环；并且所述的 $R_{环A}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氚、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

优选地，

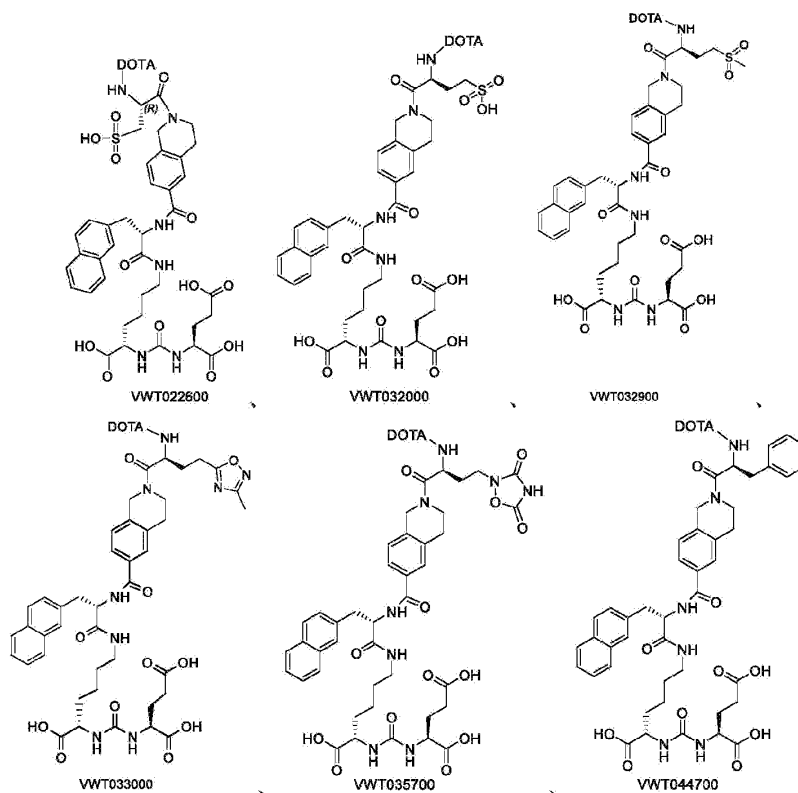
X_b 为螯合剂； R_{y1} 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基； R_{y3} 为 R_Y ；其中 R_Y 选自C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代； $R_{y2}(R_{a2})$ 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ，其中所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；并且 a 为0、1或2。

[权利要求 17]

根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，所述的式I所示化合物为：

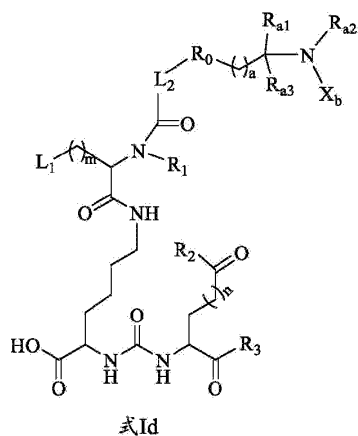


其中，X_b为螯合剂；
R_{a1}选自氢、氘、氚或C1-C6烷基；
R_{a3}为R_y；其中R_y选自C1-C6烷基；并且R_y任选地被一个或多个取代基P₁取代；所述的取代基P₁选自氘、氚、-S(=O)R_k、-S(=O)OR_k、-S(=O)(=O)R_k、-S(=O)(=O)OR_k或R_w；其中R_w选自噁二唑基、苯基、苯并吡咯基；并且R_w任选地被一个或多个取代基P₂取代或未取代；所述的取代基P₂选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素或R_x；其中R_x为C1-C6烷基；R_k选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；
R_{a2}选自氢、氘、氚；或者，R_{a2}与R_{a1}(或R_{a3})连接形成R_{环A}，其中所述的R_{环A}为四氢吡咯环；并且a为0、1或2；
优选地，所述的式 I c所示化合物选自：



[权利要求 18]

根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，所述的式I所示化合物为：

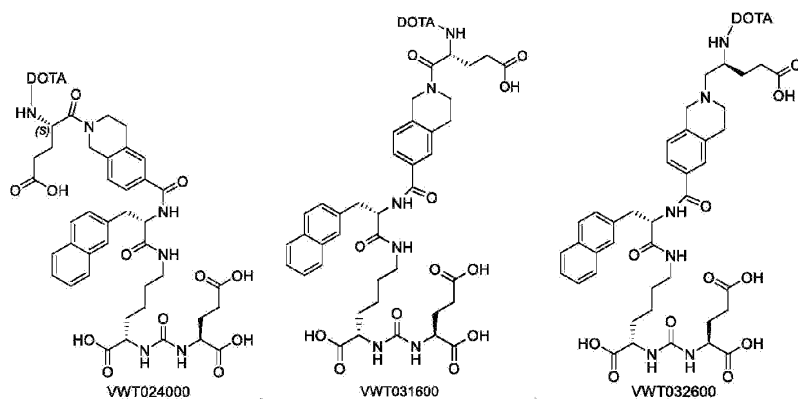


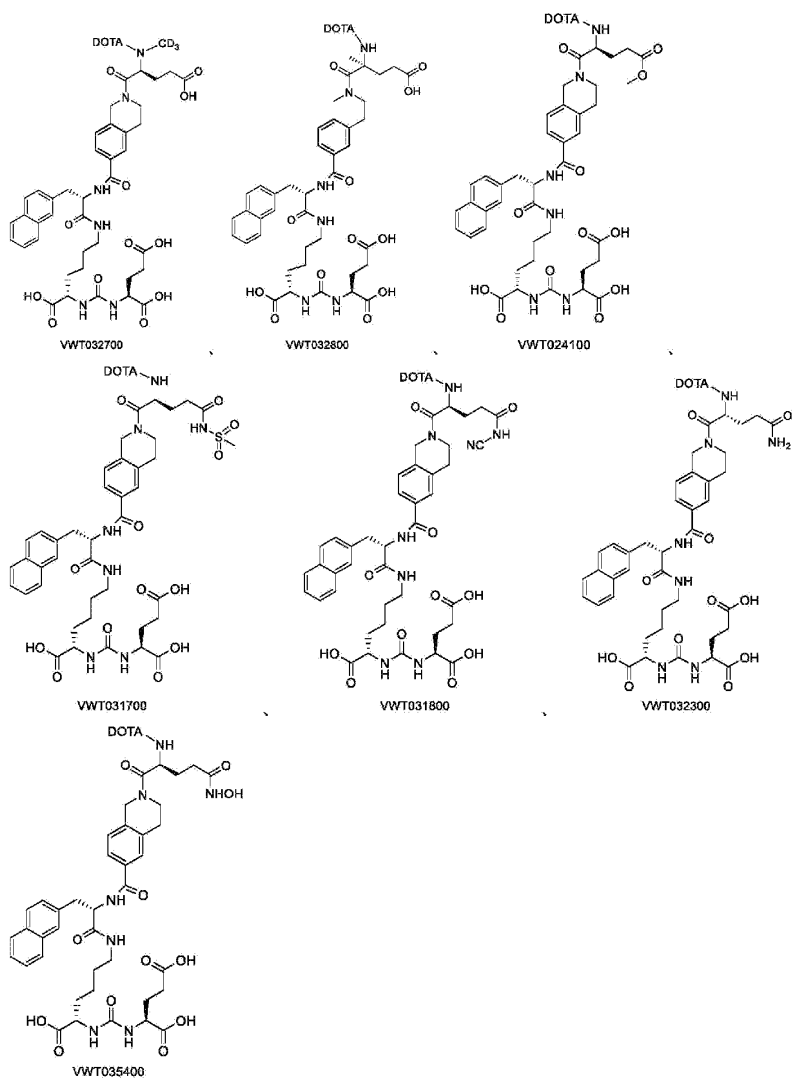
其中,

X_b为螯合剂；

R_{a1}选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;

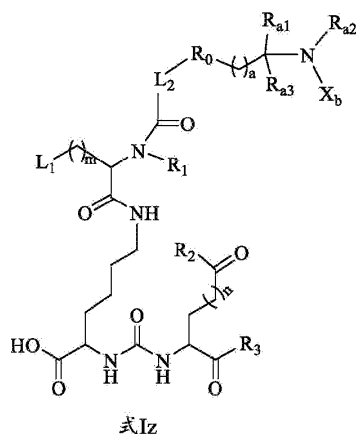
R_{a3} 为 R_Y ；其中 R_Y 选自C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_i 取代；所述的取代基 P_i 选自 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ ； R_k 选自氢、氘、氚、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基； R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 或 $-S(=O)(=O)OR_z$ ；其中 R_z 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；
 R_{a2} 选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} (或 R_{a3})连接形成 $R_{环A}$ ，其中所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；并且a为0、1或2；
 优选地，所述的式 I d所示化合物选自：





[权利要求 19]

根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，所述的式I所示化合物为：



其中,

X_b 为螯合剂;

R₄₁选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;

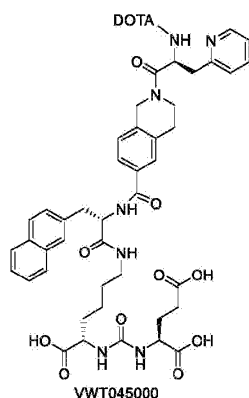
R_{a3}为R_Y；其中R_Y选自C1-C6烷基；并且R_Y任选地被一个或多个取代基P₁取代；所述的取代基P₁选自R_w；R_w选自5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且R_w任选地被一个或多个取代基P₂取代或未取代；

所述的取代基P₂选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基、磺基或R_x；其中R_x选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷硫醚基；

R₂选自氢、氘、氚或氦代的C1-C6烷基；或者，R₂与R₁(或R₃)连接形成R_{环A}，其中所述的R_{环A}为四氢吡咯环；并且a为0、1或2；

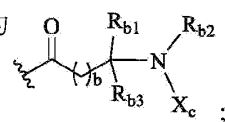
优选地, R_{a3}为R_Y; 其中R_Y选自C1-C6烷基; 并且R_Y任选地被一个或多个取代基P₁取代; 所述的取代基P₁为吡啶基;

更优选地，所述的式 I z所示化合物为：

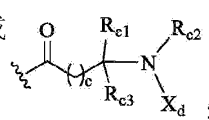
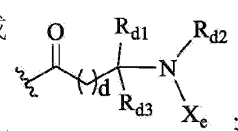


[权利要求 20]

根据权利要求1-11任意一项所述的化合物或其药学上可接受的

盐、酯或溶剂化物，其特征在于， X_b 为

剂或

 X_d 为螯合剂或

剂；

 R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} 均为 R_{y1} ； R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} 均为 R_{y2} ； R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 均为 R_{y3} ；

R_{y1} 和 R_{y3} 各自独立地选自氢、氘、氚、 R_Y 、羟基、巯基、硝基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基或磺基；其中 R_Y 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基(包括但不限于：噁二唑烷基)、5-14元芳基(包括但不限于：苯基)或5-14元杂芳基(包括但不限于：咪唑基、噁二唑基、苯并吡咯基)；

R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_i 取代或未取代；所述的取代基 P_i 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-NR_iR_j$ 、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 、 $-C(=S)R_k$ 或 R_w ；

R_w 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-14元芳基或5-14元杂芳基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氟、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、氨基、羧基、磺基或 R_x ；其中 R_x 选自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基；

R_k 选自氢、氘、氟、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氟代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氟、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 、 $-S(=O)(=O)OR_z$ 、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、氘代的C1-C6烷基、氟代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基；

R_z 选自氢、氘、氟、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氟代的C1-C6烷基或卤代的C1-C6烷基；

R_{y2} 选自氢、氘、氟、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氟代的C1-C6烷基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ，其中所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环或哌啶环；并且所述的 $R_{环A}$ 任选地被一个或多个取代基 P_{1a} 取代或未取代；所述的取代基 P_{1a} 选自氘、氟、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、磺基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、卤代的C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氟代的C1-C6烷基；

优选地，

X_b 为螯合剂；

R_{y1} 选自氢、氘、氟、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基；

R_{y3} 为氢、氘、氟、羧基、磺基或 R_y ；

R_Y 选自C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素、 $-C(=O)R_k$ 、 $-C(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 R_w ；其中 R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基、咪唑基或噁二唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、氰基、氧代、硫代、卤素或 R_x ；其中 R_x 为C1-C6烷基；

R_k 选自氢、氘、氚、 $-NR_iR_j$ 、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基； R_i 和 R_j 各自独立地选自氢、氘、氚、羟基、巯基、氰基、 $-S(=O)R_z$ 、 $-S(=O)OR_z$ 、 $-S(=O)(=O)R_z$ 或 $-S(=O)(=O)OR_z$ ；其中 R_z 选自氢、氘、氚、卤素、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基或氚代的C1-C6烷基；

R_{y2} 选自氢、氘、氚、C1-C6烷基或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{y2} 与 R_{y1} (或 R_{y3})连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；

a、b、c和d各自独立地选自0、1或2。

[权利要求 21]

根据权利要求20所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，

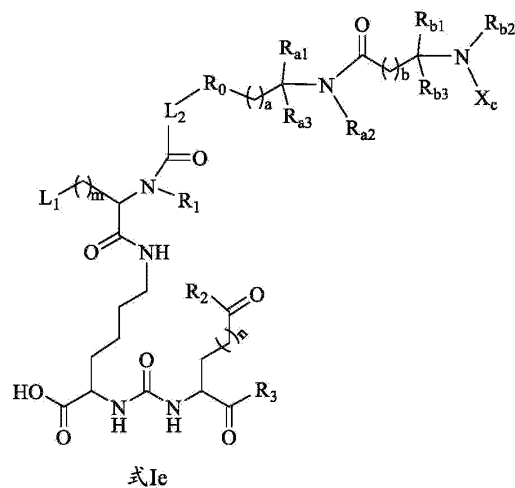
R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} 各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基；

R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ；其中 R_Y 为C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基或 R_w ；其中 R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{c2} 与

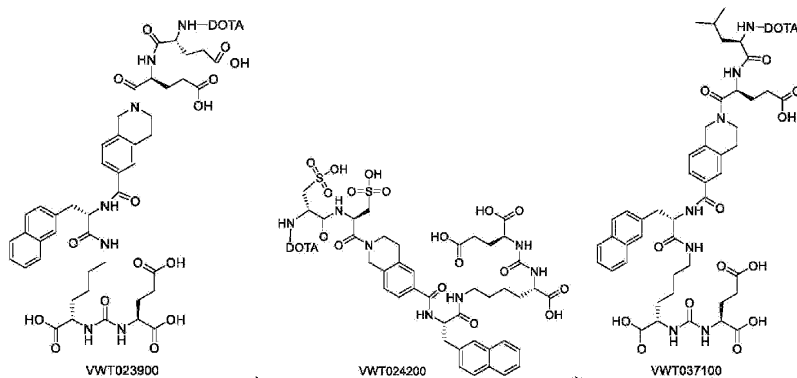
R_{c1} 连接形成 $R_{环A}$, 并且 R_{d2} 与 R_{d1} 连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环; 以及a、b、c和d各自独立地选自0、1或2;

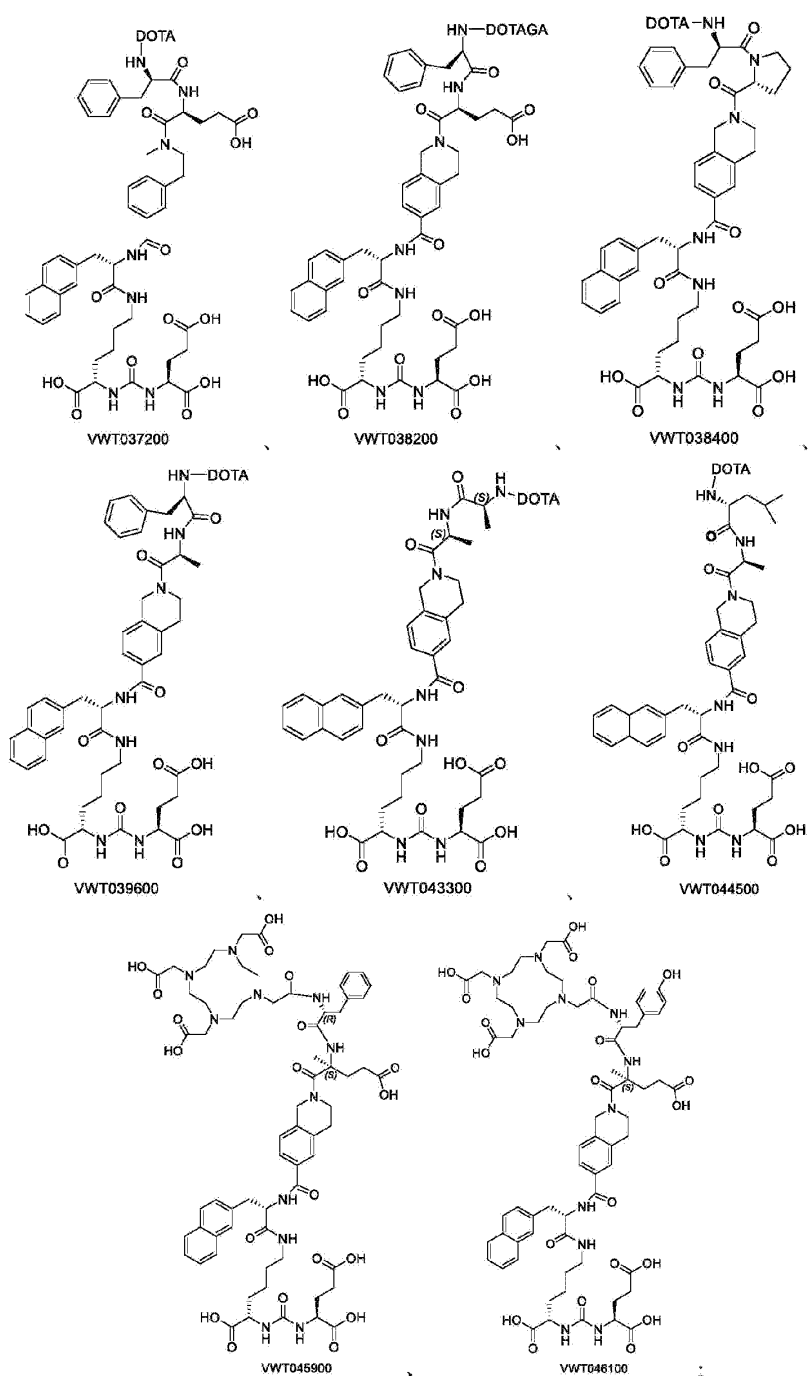
优选地, 所述的式 I 所示化合物为:



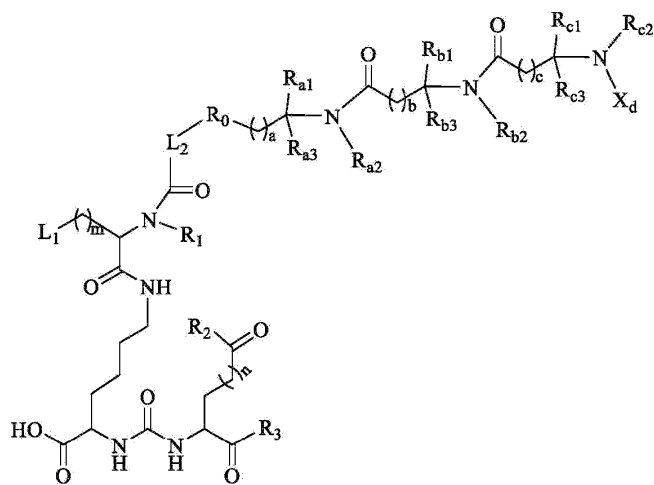
其中, X_c 为螯合剂;

进一步优选地, 所述的式Ie所示化合物选自:





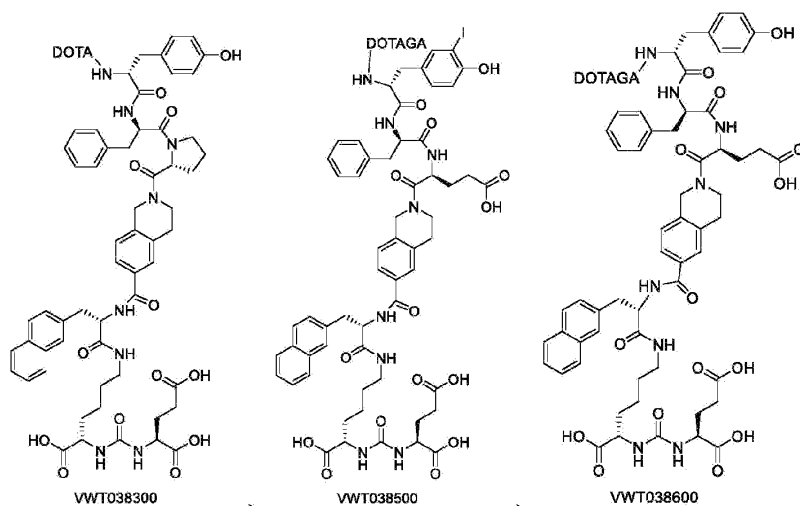
优选地，所述的式 I 所示化合物为：

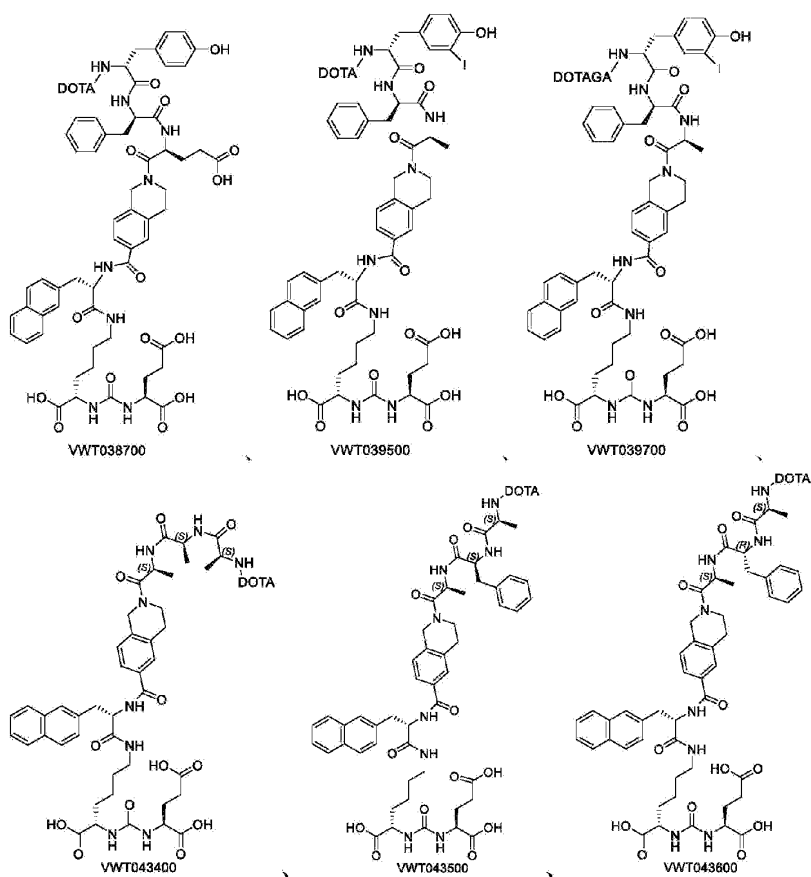


式If

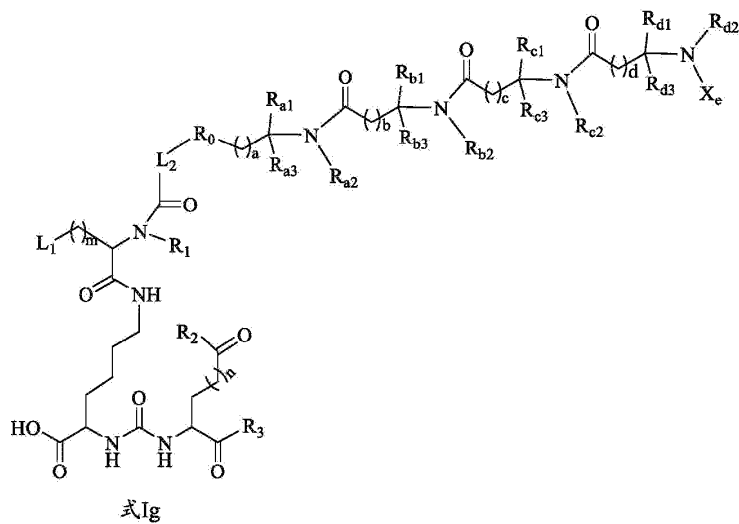
其中，X_d为螯合剂；

进一步优选地，所述的式If所示化合物选自：



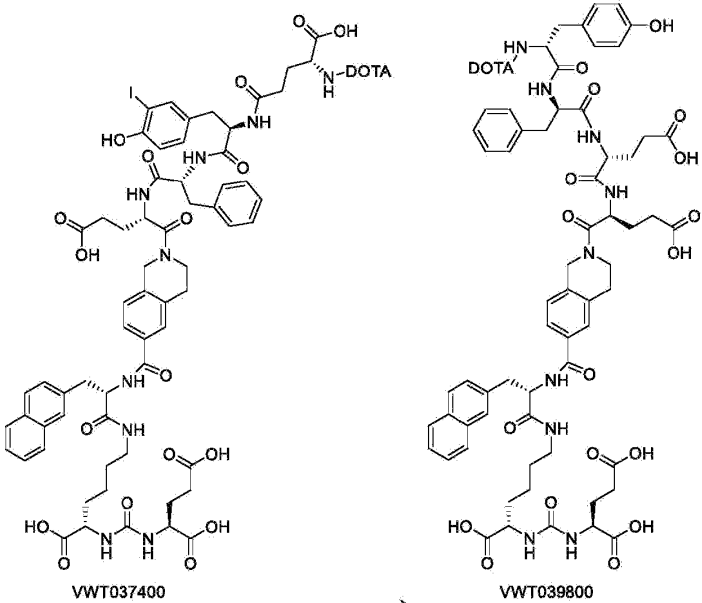


优选地，所述的式 I 所示化合物为：



其中，X_e为螯合剂；

进一步优选地，所述的式Ig所示化合物选自：



[权利要求 22]

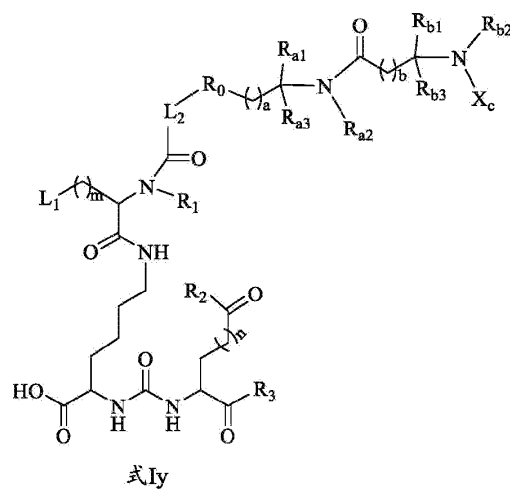
根据权利要求20所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，

R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} 各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基；
 R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ；
其中 R_Y 为C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基、 $-S(=O)R_k$ 、 $-S(=O)OR_k$ 、 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 R_w ；其中 R_k 选自氢、氘、氚、氨基、C1-C6烷基、氘代的C1-C6烷基、氚代的C1-C6烷基、卤代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、羧基取代的C1-C6烷基或磺基取代的C1-C6烷基； R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} 各自独立地选自氢、氘、氟或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$ ， R_{c2} 与 R_{c1} 连接形成 $R_{环A}$ ，并且 R_{d2} 与 R_{d1} 连接形成 $R_{环A}$ ，所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环；以及a、b、c和d各自独立地选自0、1或2；

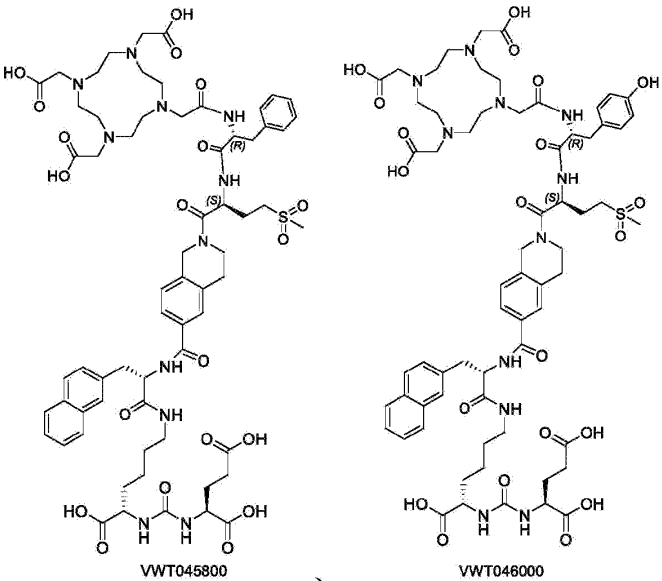
优选地， R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} 各自独立地选自氢、氘、氟、羧基、磺基或 R_Y ；其中 R_Y 为C1-C6烷基；并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代；所述的取代基 P_1 选自 $-S(=O)(=O)R_k$ 、 $-S(=O)(=O)OR_k$ 或 R_w ；其中 R_k 选自氢、氘、氟、或C1-C6烷基； R_w 选自苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氟、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

更优选地，所述的式 I 所示化合物为：

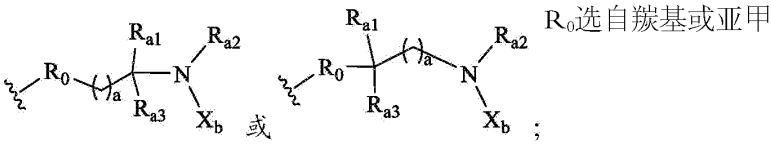


其中， X_c 为螯合剂；

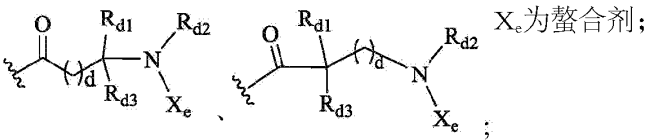
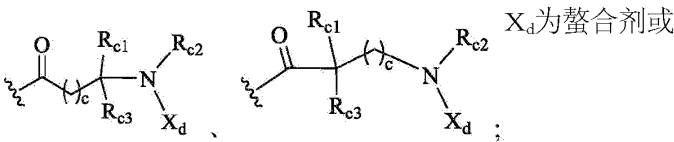
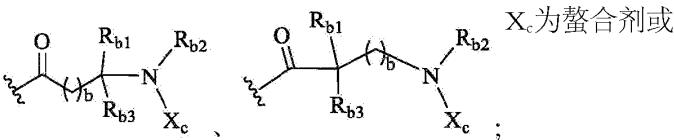
进一步优选地，所述的式 Iy 所示化合物选自：



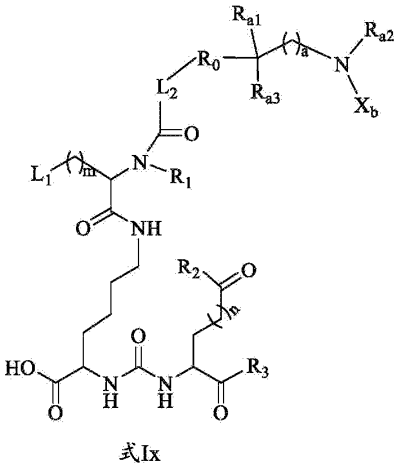
[权利要求 23] 根据权利要求1-11任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，
Q为



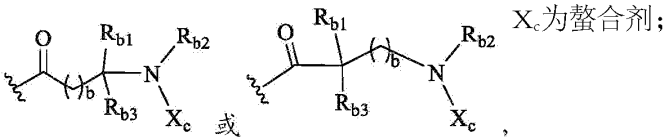
基；
 X_b 为螯合剂或



其中, R_{a1} 、 R_{b1} 、 R_{c1} 和 R_{d1} , R_{a2} 、 R_{b2} 、 R_{c2} 和 R_{d2} , R_{a3} 、 R_{b3} 、 R_{c3} 和 R_{d3} , a 、 b 、 c 和 d , 均如权利要求20所定义;
优选地, 所述的式 I 所示化合物为:



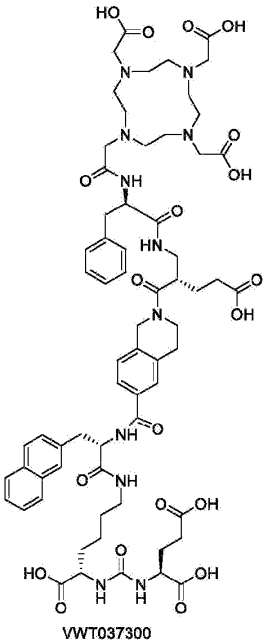
其中, X_b 为



和/或,

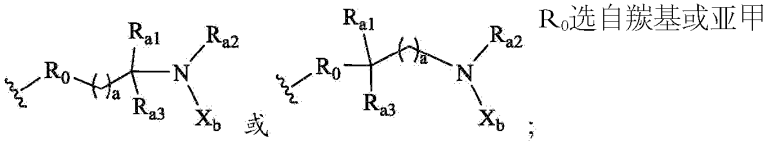
R_{a1} 和 R_{b1} 各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;
 R_{a3} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或 R_Y ; 其中 R_Y 为C1-C6烷基; 并且 R_Y 任选地被一个或多个取代基 P_1 取代或未取代; 所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基或 R_W ; 其中 R_W 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基; 并且 R_W 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代; 所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基;
 R_{a2} 和 R_{b2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基; 或者,
 R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{环A}$, R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{环A}$, 所述的 $R_{环A}$ 为四氢吡咯环;

以及，a和b各自独立地选自0、1或2；
更优选地，所述的式Ix所示化合物为：

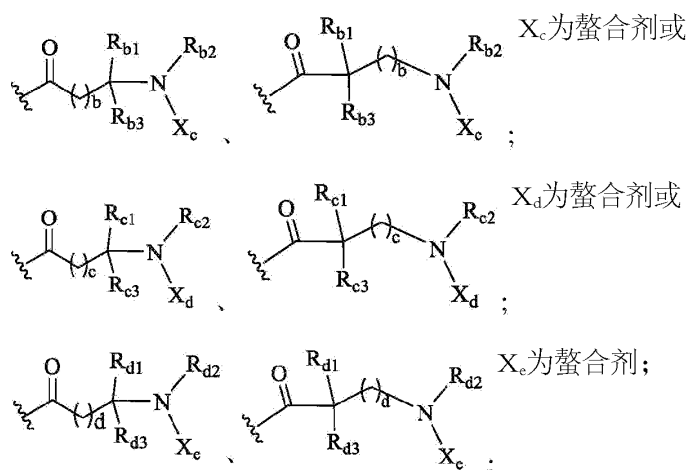


[权利要求 24] 根据权利要求1-3或4-8或9-11任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于， L_2 为 $-NH-(CH_2)_t-L_3-$ ，其中， t 为0、1或2；
优选地，
 L_3 选自3-12元环烷基或3-12元杂环烷基；
和/或，

Q 为



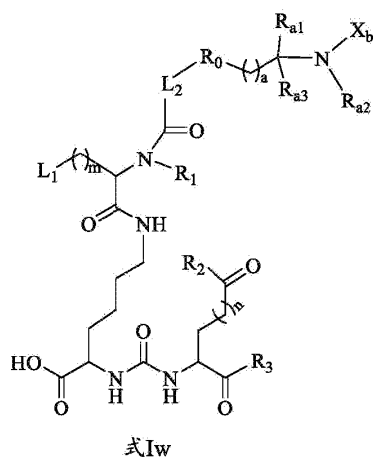
基；
 X_b 为螯合剂或



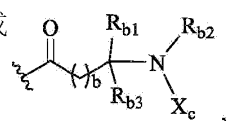
其中, R_{a1}、R_{b1}、R_{c1}和R_{d1}, R_{a2}、R_{b2}、R_{c2}和R_{d2}, R_{a3}、R_{b3}、R_{c3}和R_{d3}, a、b、c和d, 均如权利要求20所定义。

[权利要求 25]

根据权利要求24所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 其特征在于, 所述的式 I 所示化合物为:



其中, X_b为螯合剂或



和/或,

R_{a1}和R_{b1}各自独立地选自氢、氘、氚或C1-C6烷基;

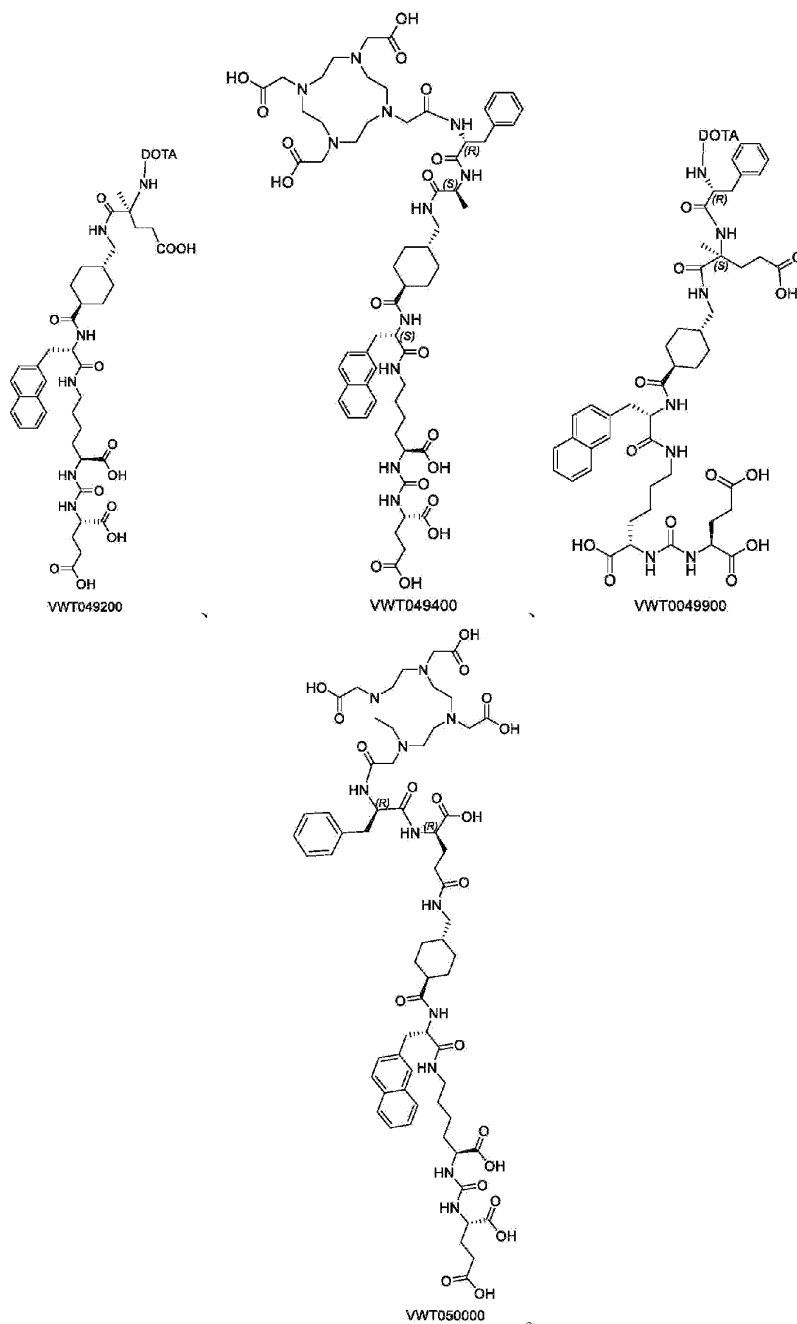
R_{a3}和R_{b3}各自独立地选自氢、氘、氚、羧基、磺基或R_y; 其中R_y为C1-C6烷基; 并且R_y任选地被一个或多个取代基P_i取代或未取

代；所述的取代基 P_1 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、羧基、磺基或 R_w ；其中 R_w 选自C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫醚基、苯基、苯并吡咯基或咪唑基；并且 R_w 任选地被一个或多个取代基 P_2 取代或未取代；所述的取代基 P_2 选自氘、氚、羟基、巯基、卤素或C1-C6烷基；

R_{a2} 和 R_{b2} 各自独立地选自氢、氘、氚或氘代的C1-C6烷基；或者， R_{a2} 与 R_{a1} 连接形成 $R_{\text{环A}}$ ， R_{b2} 与 R_{b1} 连接形成 $R_{\text{环A}}$ ，所述的 $R_{\text{环A}}$ 为四氢吡咯环；

以及，a和b各自独立地选自0、1或2；

优选地，所述的式Iw所示化合物选自：



[权利要求 26]

根据权利要求1-25任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，其特征在于，所述药学上可接受的盐为碱加成盐；优选地，所述的碱加成盐为钠盐、钾盐、铵盐或钙盐。

- [权利要求 27] 权利要求1-26任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备放射性标记的配合物中的用途。
- [权利要求 28] 一种放射性标记的配合物，其包括：权利要求1-26任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，以及放射性核素；
优选地，所述的放射性核素选自⁹⁴Tc、^{99m}Tc、⁹⁰In、¹¹¹In、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁶Y、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu、¹⁵¹Tb、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁵⁵Co、⁵⁷Co、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、²²⁵Ac、²¹³Bi、²¹²Bi、²¹²Pb、²²⁷Th、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、¹⁵²Gd、¹⁵³Gd、¹⁵⁷Gd、¹⁶⁶Dy、⁵⁵Fe、¹⁸F、¹¹C、⁸⁹Zr、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I或²¹¹At；
更优选地，所述的放射性核素为⁶⁸Ga或¹⁷⁷Lu；或者，所述的放射性核素为²²⁵Ac。
- [权利要求 29] 一种药物组合物，其包含权利要求28所述放射性标记的配合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
- [权利要求 30] 权利要求28所述放射性标记的配合物和/或权利要求29所述的药物组合物在制备用于诊断和/或治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途；
优选地，所述的肿瘤为癌症；更优选地，所述的癌症为前列腺癌。
- [权利要求 31] 权利要求28所述放射性标记的配合物和/或权利要求29所述的药物组合物在制备用于在患者中成像的药物中的用途；或者，权利要求28所述放射性标记的配合物和/或权利要求29所述的药物组合物在制备造影剂中的用途。