

用于 FAPI 合成的中间体及其制备方法和应用

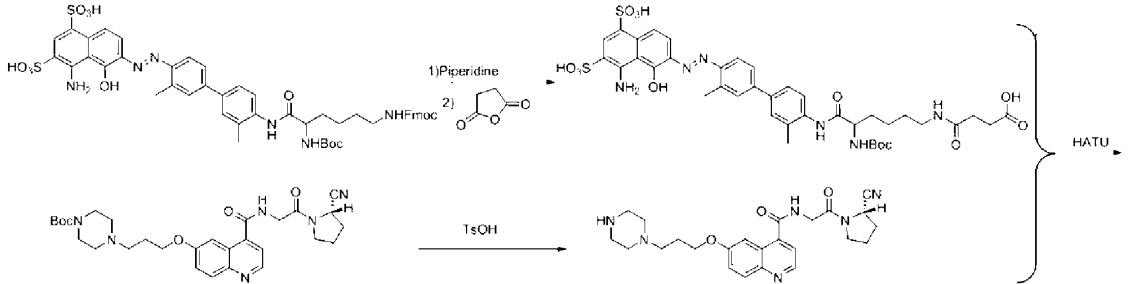
技术领域

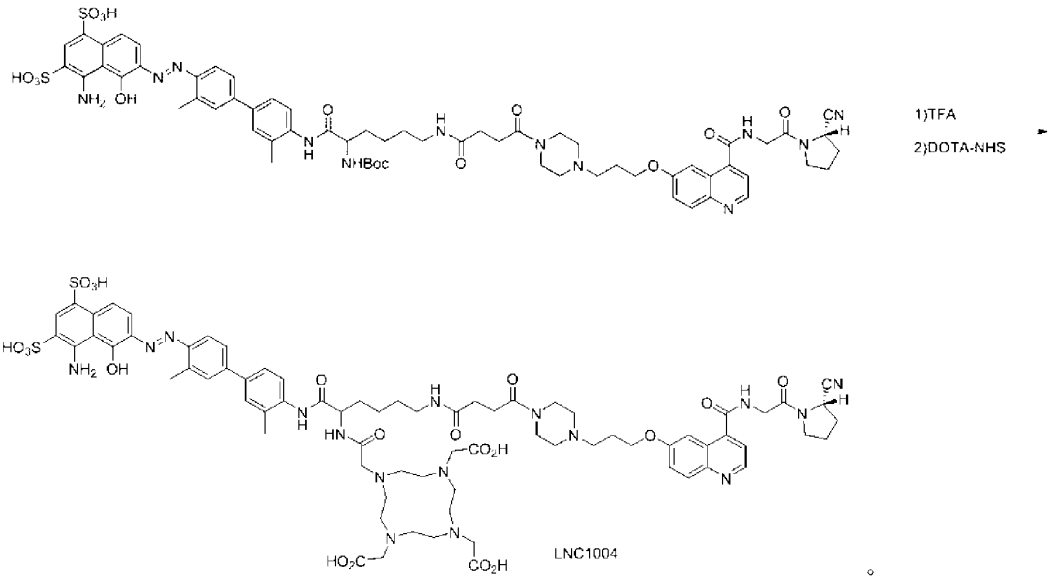
[001]本发明涉及药物合成领域，具体涉及一种用于伊文思蓝修饰的 FAPI (LNC1004) 合成的中间体、制备方法及其应用。

背景技术

[002]以成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 为靶点的分子成像放射性示踪剂在肿瘤诊断中显示出了良好的临床前和临床结果。LNC1004 作为一种新开发的伊文思蓝修饰的成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (伊文思蓝修饰的 FAPI)，其化学名为 2,2',2''-(10-(2-(((S)-1-((4'-(E)-(8-氨基-1-羟基-5,7-二磺萘-2)-基)二氮烯基)-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-6-(4-(4-(3-(((2-((S)-2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧)丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺)-1-氧代己基-2-基)氨基)-2-氧乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三氟乙酸盐。现有技术对 LNC1004 进行¹⁷⁷Lu标记后用于肿瘤靶向治疗，发现伊文思蓝片段的加入可以延长循环半衰期来改善药代动力学 (PK)，从而增加肿瘤摄取并提高放射治疗效果。因此放射性标记的 LNC1004 可作为一种新型的长效癌症治疗药物。

[003]现有技术 (文献 :Evans blue-modified radiolabeled fibroblast activation protein inhibitor as long-acting cancer therapeutics, Theranostics 2022; 12(1): 422-433)报道了 LNC1004 的合成路线:





[004]上述路线尽管能够获得目标产物，但 存在以下缺点：1) 将带磺酸基的伊文思蓝片段作为起始物料合成该伊文思蓝修饰的FAPI（LNC1004），使整条合成路线中涉及的中间体极性增大，难以利用传统的后处理手段（如萃取、柱层析等）进行分离纯化，而采用制备液相纯化增大分离难度，且效率低，不宜工业化生产；2) 采用DOTA-NHS进行最终片段的偶联，DOTA-NHS本身结构不稳定，高温下易分解、开环，导致副反应较多，收率低，且DOTA-NHS本身价格昂贵，导致总体成本较高。

[005]因此，为了利于 LNC1004 的工业化放大生产，有必要改进其合成方法。

发明内容

[006]鉴于上述技术背景，本发明所要解决的技术问题是如何提高 LNC1004 合成的收率、降低成本，使其更适合工业化放大生产。

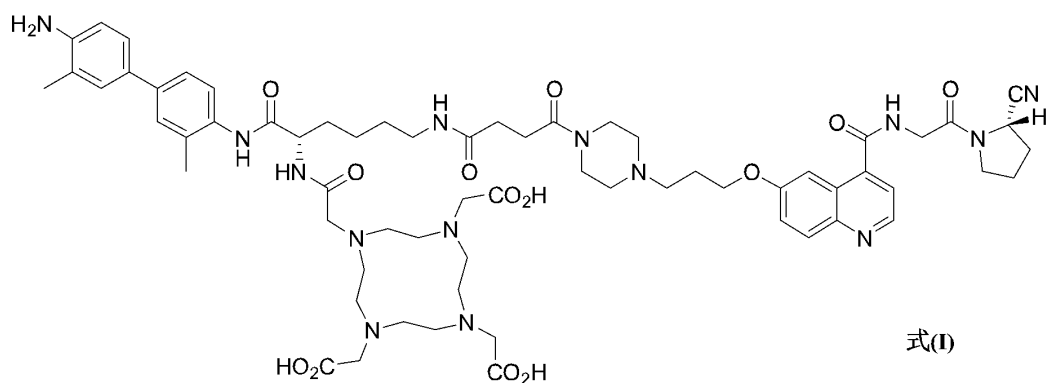
[007]本发明的首要目的在于：提供一种新的化合物，作为关键中间体用于合成伊文思蓝修饰的 FAPI，通过该关键中间体合成伊文思蓝修饰的 FAPI 不仅可以降低生产成本，而且可显著提高生产效率和收率，适合大规模的工业化生产。

[008]本发明的第二个目的在于：提供制备所述关键中间体的方法。

[009]本发明的再一个目的在于：提供利用所述关键中间体合成伊文思蓝修饰的 FAPI 的方法，即所述关键中间体在合成伊文思蓝修饰的 FAPI 中的应用。

[0010]为实现上述目的，本发明采用如下技术方案：

[0011] 第一方面, 本发明提供了一种用于伊文思蓝修饰的 FAPI (LNC1004) 合成的中间体, 其结构如式 (I) 所示:



[0012] 第二方面，本发明提供了一种制备上述中间体（即式 I 化合物）的方法，包括如下步骤：

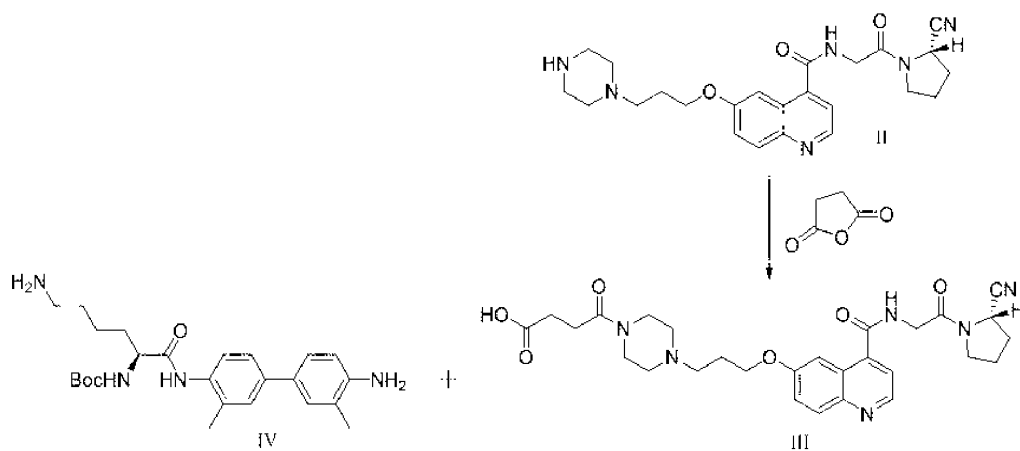
[0013] 步骤 a: (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-甲酰胺 (即化合物 II) 与丁二酸酐发生反应得到化合物 III:

[0014] 步骤 b: 化合物 III 与叔丁基(S)-(6-氨基-1-((4'-氨基-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基甲酸酯(即化合物 IV)经偶联反应及处理后得到化合物 V;

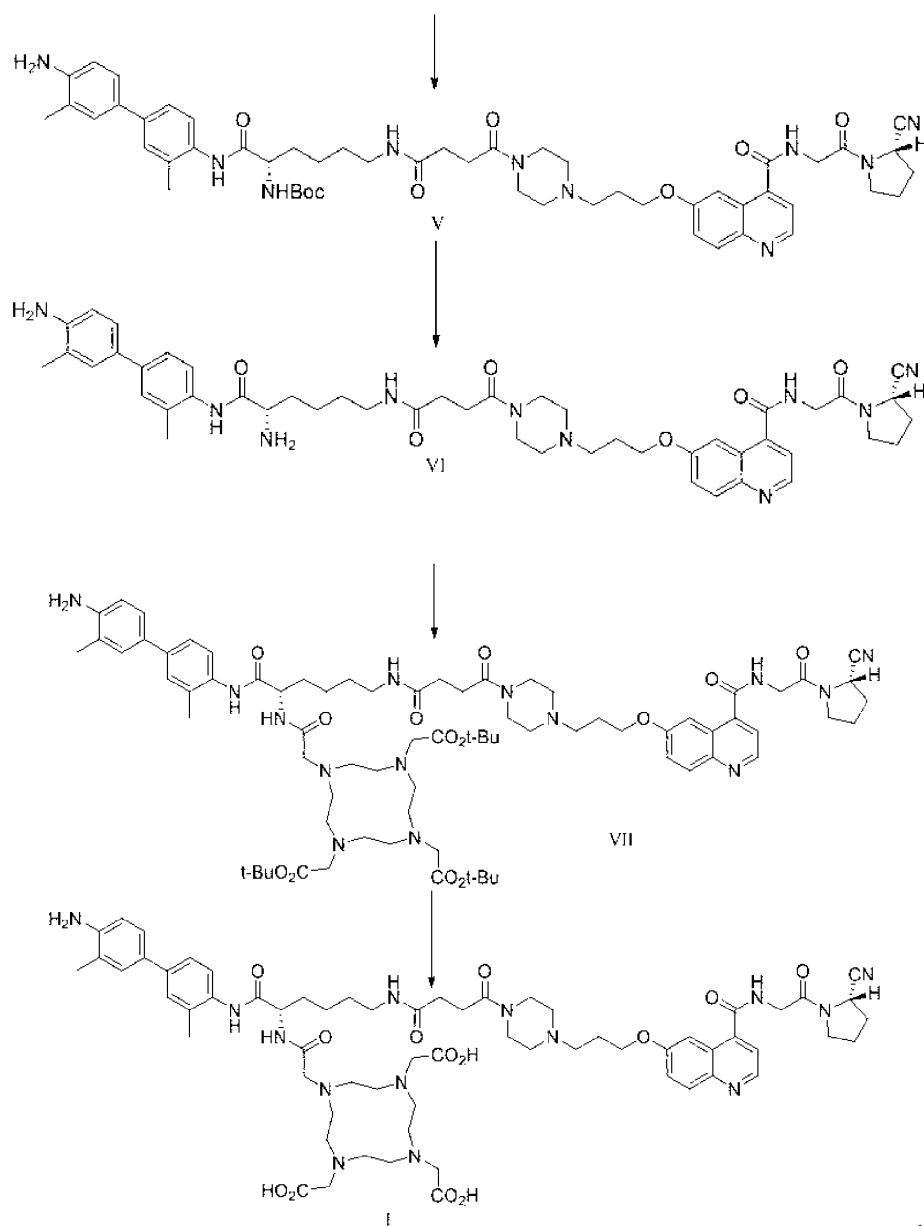
[0015] 步骤 c: 所述化合物 V 经脱保护反应得到化合物 VI, 然后经过取代反应及处理后得到化合物 VII;

[0016] 步骤 d: 所述化合物 VII 经水解反应及处理后得到式 I 结构的所述中间体。

[0017] 具体的, 本发明所述的中间体 (即式 I 化合物) 的反应路线如下:



4



[0018] 在本发明优选的方案中，所述的步骤 b 具体为：在 N,N-二甲基甲酰胺溶剂中，加入步骤 a 得到的化合物 III 与叔丁基(S)-(6-氨基-1-((4'-氨基-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基甲酸酯（即化合物 IV），然后加入一种缩合剂和一种有机碱，在 20~45℃ 下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到化合物 V。

[0019] 在本发明更优选的方案中，步骤 b 所述缩合剂为 HATU、HBTU、TBTU、TSTU、PyAOP、PyBOP 中的任意一种，最优选 HATU；步骤 b)所述的有机碱为 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺中的任意一种，最优选 N,N-二异丙基乙胺。

[0020] 在本发明优选的方案中，所述的步骤 c 具体为：在有机溶剂中，加入步骤 b 得到的所述化合物 V，而后加入一种有机酸，在 20~45°C 下搅拌反应 1~8 小时得到化合物 VI，然后加入过量的有机碱，再加入 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯 (DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS)，在 15~45°C 下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到化合物 VII。

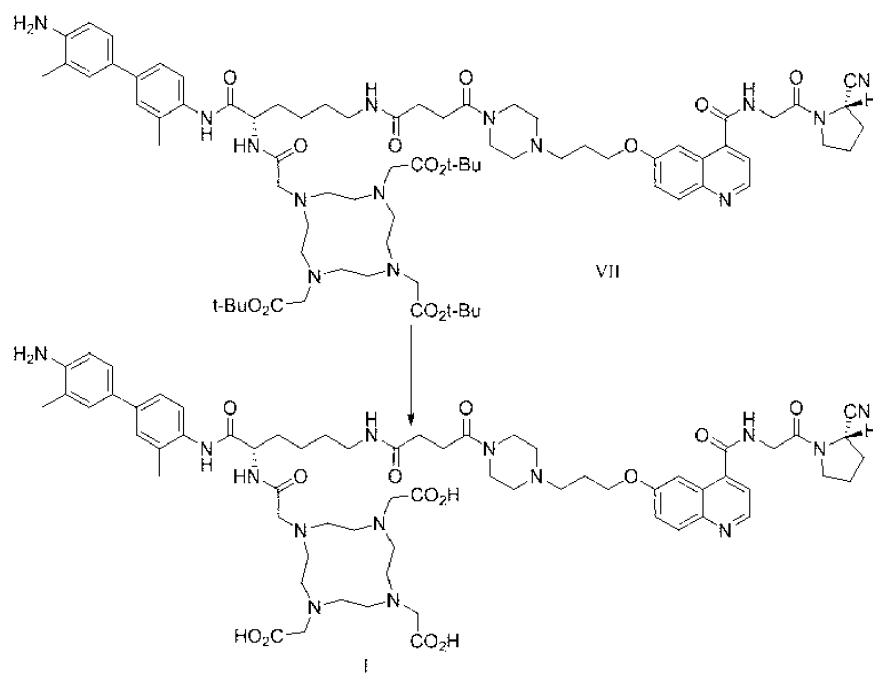
[0021] 在本发明更优选的方案中，步骤 c 所述有机溶剂为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或它们两者的混合物中的任意一种，最优选 N,N-二甲基甲酰胺；步骤 c 所述的有机酸为三氟乙酸、对甲苯磺酸中的任意一种，最优选三氟乙酸；步骤 c 所述有机碱为 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺中的任意一种，最优选 N,N-二异丙基乙胺。

[0022] 在本发明优选的方案中，所述的步骤 d 具体为：在有机溶剂中，加入步骤 c 得到的所述化合物 VII，而后加入一种有机酸，在 20~45°C 下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到式 I 结构的中间体。

[0023] 在本发明更优选的方案中，步骤 d)所述有机溶剂为二氯甲烷或乙腈。

[0024] 在本发明更优选的方案中，步骤 d)所述有机酸为三氟乙酸、对甲苯磺酸中的任意一种，最优选三氟乙酸。

[0025] 本发明提供了一种制备上述中间体（即式 I 化合物）的方法，且所述的式 (I) 化合物由式 (VII) 化合物经水解反应制得，其制备路线为：

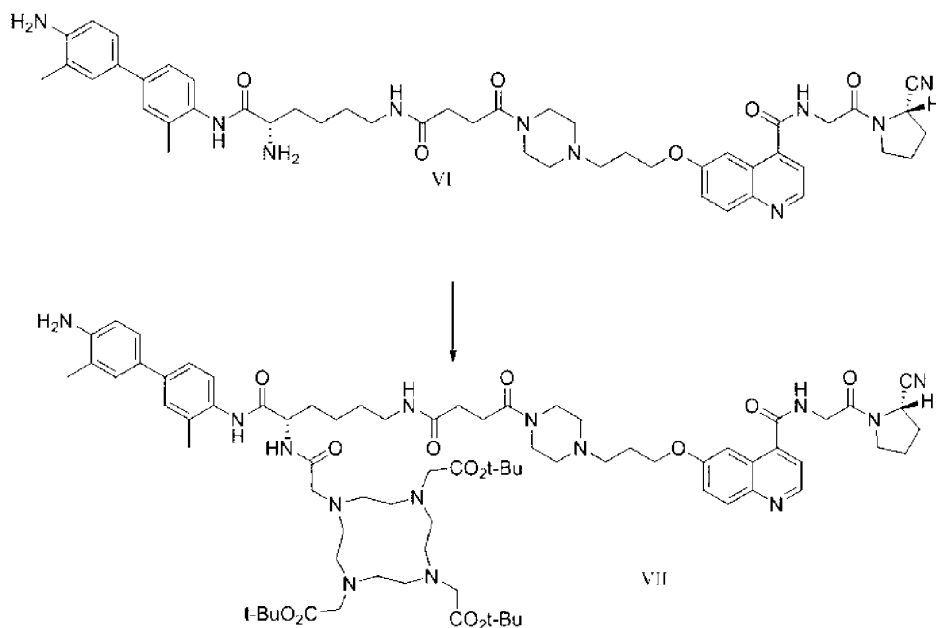


[0026] 上述由式 (VII) 化合物制备式 (I) 化合物优选的制备方法为：在有机溶剂中，加入所述化合物 (VII)，而后加入一种有机酸，在 20~45°C 下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到式 I 结构的中间体。

[0027] 优选的，上述制备方法中所述的有机溶剂优选为二氯甲烷或乙腈。

[0028] 优选的，上述制备方法中所述的有机酸优选为三氟乙酸、对甲苯磺酸中的任意一种，更优选为三氟乙酸。

[0029] 进一步的，以上所述的式 (VII) 化合物由式 (VI) 化合物经取代反应获得，其制备路线为：

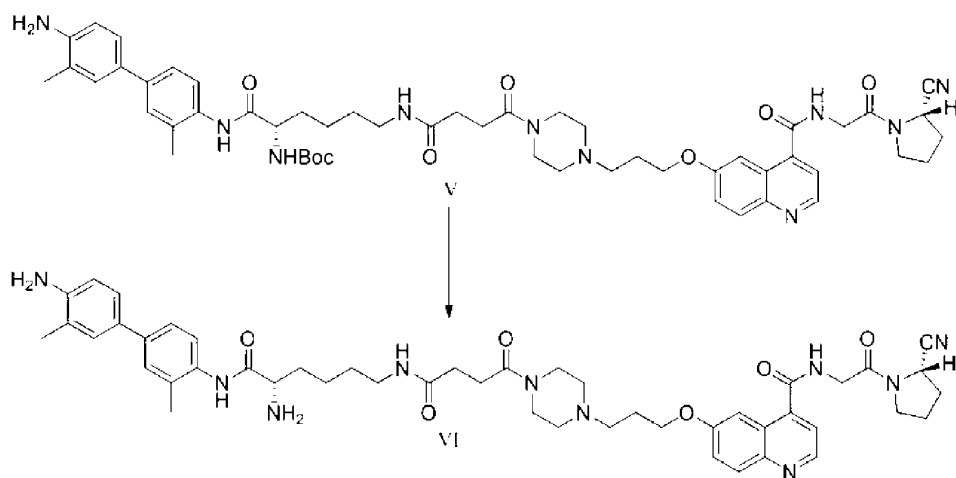


[0030] 上述由式 (VI) 化合物制备式 (VII) 化合物优选的制备方法为：在有机溶剂中，加入化合物 VI，然后加入过量的有机碱，再加入 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯 (DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS)，在 15~45℃ 下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到化合物 VII。

[0031] 优选的，上述制备方法中所述的有机溶剂为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或它们两者的混合物中的任意一种，最优选 N,N-二甲基甲酰胺。

[0032] 优选的，上述制备方法中所述的有机碱为 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺中的任意一种，最优选 N,N-二异丙基乙胺。

[0033] 更进一步的，以上所述的式 (VI) 化合物由式 (V) 化合物经脱保护获得，其制备路线为：

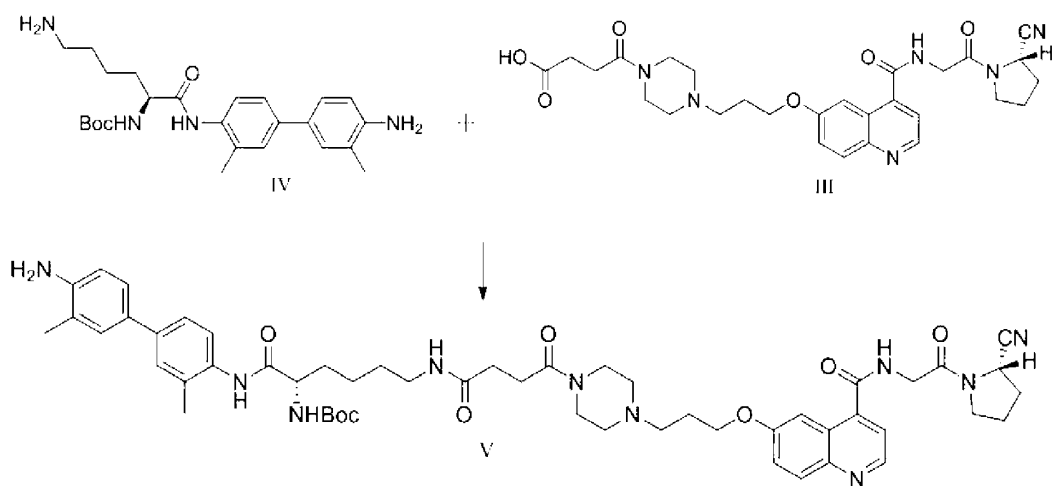


[0034] 上述由式 (V) 化合物制备式 (VI) 化合物优选的制备方法为：在有机溶剂中，加入化合物 V，而后加入一种有机酸，在 20~45℃ 下搅拌反应 1~8 小时得到化合物 VI。

[0035] 优选的，上述制备方法中所述的有机溶剂为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或它们两者的混合物中的任意一种，最优选 N,N-二甲基甲酰胺。

[0036] 优选的，上述制备方法中所述的有机酸为三氟乙酸、对甲苯磺酸中的任意一种，最优选三氟乙酸。

[0037] 更进一步的，以上所述的式 (V) 化合物由式 (IV) 化合物和式 (III) 化合物经偶联获得，其制备路线为：

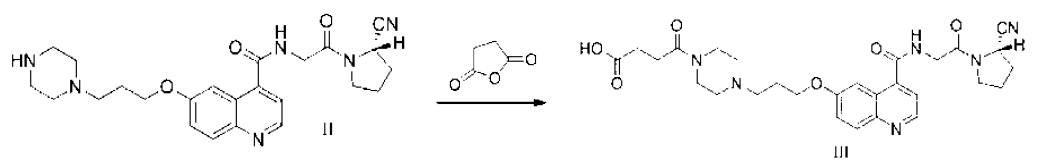


[0038] 上述由式 (IV) 化合物和式 (III) 化合物制备式 (V) 化合物优选的制备方法为：在 N,N-二甲基甲酰胺溶剂中，加入化合物 III 与化合物 IV，然后加入一种缩合剂和一种有机碱，在 20~45°C 下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到化合物 V。

[0039] 优选的，上述制备方法中所述的缩合剂为 HATU、HBTU、TBTU、TSTU、PyAOP、PyBOP 中的任意一种，最优选 HATU。

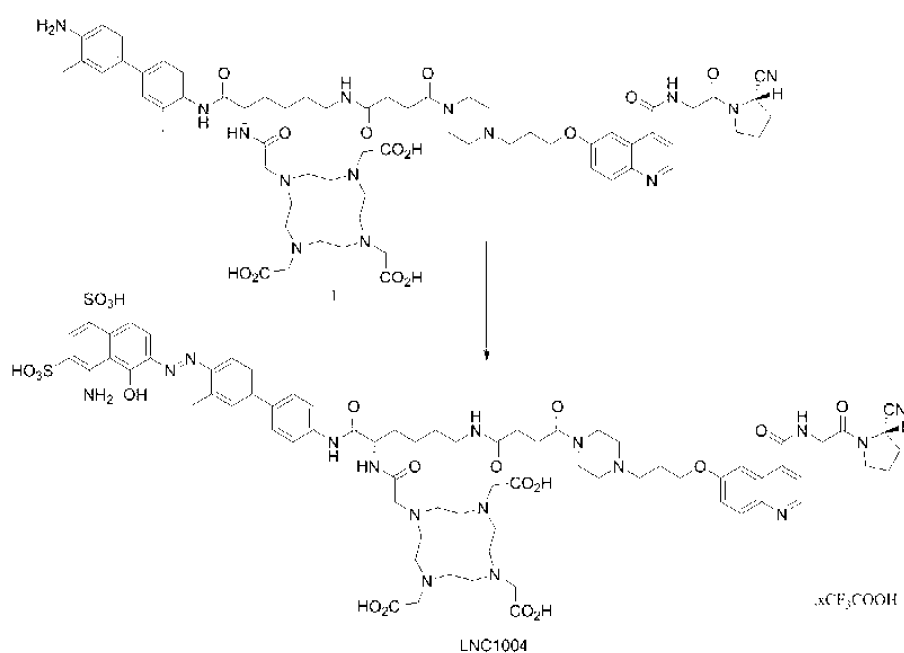
[0040] 优选的，上述制备方法中所述的有机碱为 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺中的任意一种，最优选 N,N-二异丙基乙胺。

[0041] 更进一步的，上述式 (III) 化合物由式 (II) 化合物与丁二酸酐反应获得，其制备路线为：



[0042] 第三方面，本发明提供了一种利用本发明所述的中间体（即式 I 化合物）合成伊文思蓝修饰的 FAPI (LNC1004) 的方法，本发明还提供了一种利用以上所述的中间体（即式 I 化合物）在合成伊文思蓝修饰的 FAPI (LNC1004) 中的应用。

[0043] 具体的，上述的方法或者应用包括如下反应路线：



[0044] 上述的方法或应用的反应步骤为：将结构如式(I)的所述中间体溶于水，于搅拌条件下在-5~25℃下依次加入盐酸溶液、亚硝酸钠，反应生成重氮盐溶液，然后将 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠混合发生酸碱中和反应生成 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠水溶液，在-5~25℃搅拌下，将所述重氮盐溶液滴入所述 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠水溶液中，反应 1~8 小时，经后处理得伊文思蓝修饰的 FAPI（即 LNC1004）。

[0045] 在本发明优选的方案中，上述反应步骤中所述盐酸溶液的摩尔浓度为 0.5mol/L~6mol/L，更优选 1~3 mol/L；盐酸所用当量（与所述中间体的摩尔比）为 1.0~3.0，更优选 1.5~2.0；亚硝酸钠所用当量（与所述中间体的摩尔比）为 1.0~3.0，更优选 1.0~1.5；1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐所用当量（与所述中间体的摩尔比）为 1.0~3.0，更优选 1.0~1.5；碳酸氢钠所用当量（与所述中间体的摩尔比）为 5.0~10.0，更优选 8.0~10.0。

[0046] 本发明所述的合成伊文思蓝修饰的 FAPI（LNC1004）的方法以合成本发明所述的中间体（式 I 化合物）为前提，并最终由该中间体与 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐偶联得到 LNC1004。与现有的合成方法相比，本发明整体合成方法的区别主要在于：将与 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐的反应放在最后的步骤；引入 DOTA 基团时采用先偶联带羧基保护的 DOTA 基团再脱保护的方式。基于上述区别，本发明的优点在于：

1) 将 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐与所述中间体的偶联放在合成的最后一步，相比现有合成方法降低了反应中间体的极性，使合成路线中得到所述中间体之前所制备的化合物均可以使用萃取、柱层析等后处理手段进行分离纯化，由此明显提高了整个合成过程的生产效率和收率，适合大规模的工业化生产。

2) 引入 DOTA 基团时采用先偶联带羧基保护的 DOTA 基团再脱保护的方式，即采用 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯（DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS）代替 DOTA-NHS 参与反应，后续脱掉叔丁酯，可以使合成过程更高效、收率更高、成本更低。首先，由于 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯（DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS）化学性质较 DOTA-NHS 稳定，在反应中本身结构不易被破坏，所以本发明副反应少，单步反应收率更高；第二，由于 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡

咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS)极性较DOTA-NHS小,所以在反应得到相应化合物(VII)后,仍可通过柱层析进行分离纯化,适合工业化生产;第三,由于2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS)(约1500元/g)的市场价格较DOTA-NHS(约10000元/g)更低,所以本发明选择2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯(DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS)代替DOTA-NHS可大大降低生产成本。

附图说明

[0047] 图1是实施例1所述的化合物III的质谱图。

[0048] 图2是实施例1所述的化合物V的质谱图。

[0049] 图3是实施例1所述的化合物VII的质谱图。

[0050] 图4是实施例1所述的式I中间体的质谱图。

[0051] 图5是实施例2所述伊文思蓝修饰的FAPI(LNC1004)的质谱图。

具体实施方式

[0052] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实施例描述的具体物料配比、工艺条件及其结果仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

[0053] 实施例1: 式(I)化合物的制备

[0054] 化合物III的制备

[0055] 取(S)-N-(2-(2-氧基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-甲酰胺(即化合物II)10.06g加入70ml二氯甲烷溶解,然后依次向其中加入16.9ml的DIPEA、丁二酸酐2.81g,在室温下搅拌反应2小时,通过柱层析纯化得到化合物III7.32g,收率59.54%,理论[M-H]⁻=549.25,实测[M-H]⁻=549.24826。其结构表征谱图见图1。

[0056] 化合物V的制备

[0057] 在70ml的N,N-二甲基甲酰胺中,依次加入化合物III7.20g、(S)-(6-氨基-1-((4'-氨基-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基甲酸酯(化合物IV)5.83g、HATU

6.12g、DIPEA 2.66g，室温下搅拌反应 2 小时，通过柱层析纯化得到化合物V 11.66g，收率 91.30%，理论 $[M+H]^+=973.53$ ，实测 $[M+H]^+=973.52750$ 。其结构表征谱图见图 2。

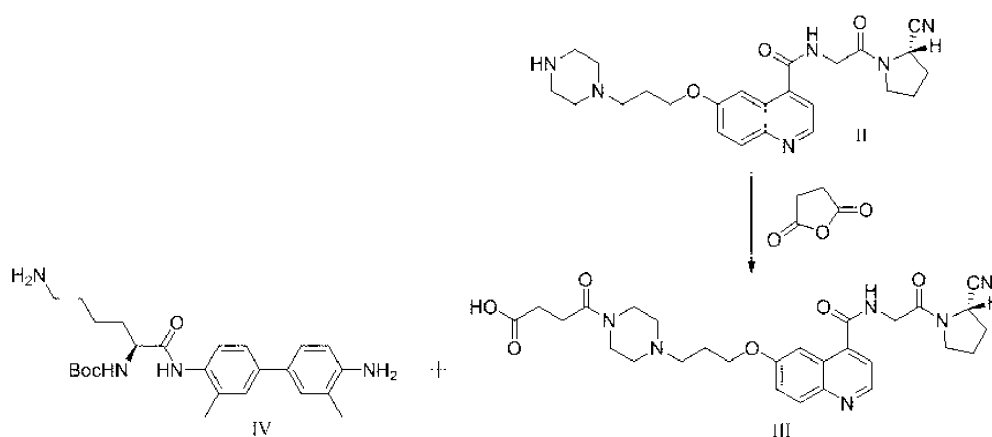
[0058] 化合物 VII 的制备

[0059] 在 200ml的N,N-二甲基甲酰胺中，加入化合物V 11.50g，而后加入三氟乙酸 77.86ml，在 40~45℃下搅拌反应 1 小时得到化合物VI，然后加入N,N-二异丙基乙胺 234ml，再加入 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯（DOTA-TRIS-TBU-ESTER NHS）7.5g，在室温下搅拌反应 6 小时，将反应液旋干后加 200ml二氯甲烷溶解，有机相水洗 2 次，无水硫酸钠干燥有机相，然后将有机相旋干经过柱层析纯化得到化合物VII 20.85g，收率 123.51%（含无机盐），理论 $[M+H]^+=1427.85$ ，实测 $[M+H]^+=1427.84403$ 。其结构表征谱图见图 3。

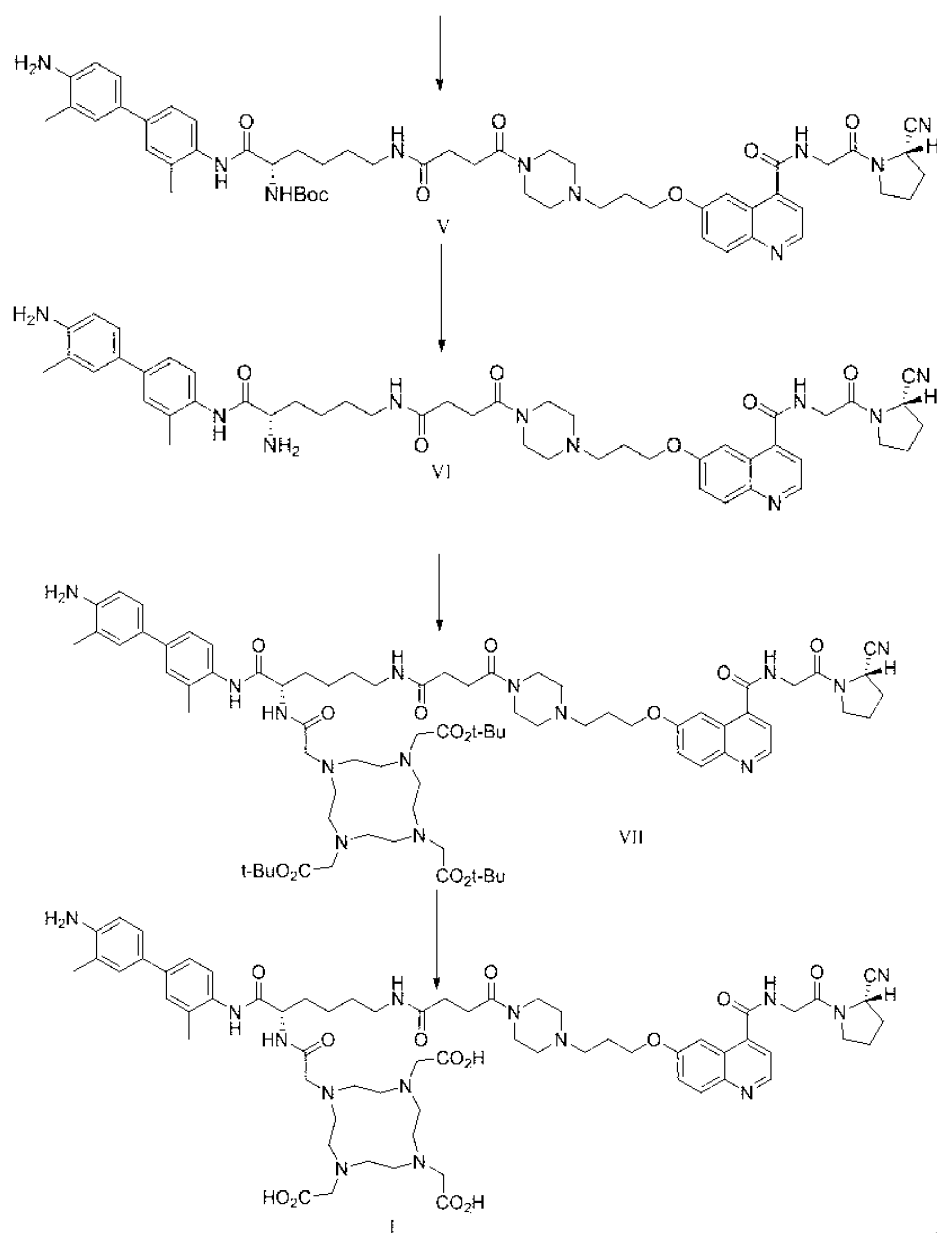
[0060] 式 (I) 化合物的制备

[0061] 取化合物VII 20.5g，加入 350ml二氯甲烷和 350ml三氟乙酸，在 40~45℃下搅拌反应 1 小时后将反应液滴加到 3.5L甲基叔丁基醚中搅拌析出固体，过滤后经过制备液相纯化得到式I化合物 10.36g，收率 56.30%，理论 $[M+H]^+=1259.66$ ， $([M+2H]/2)^+=630.33$ ，实测 $([M+2H]/2)^+=630.33554$ 。其结构表征谱图见图 4。

[0062] 本实施例的反应路线如下：



13

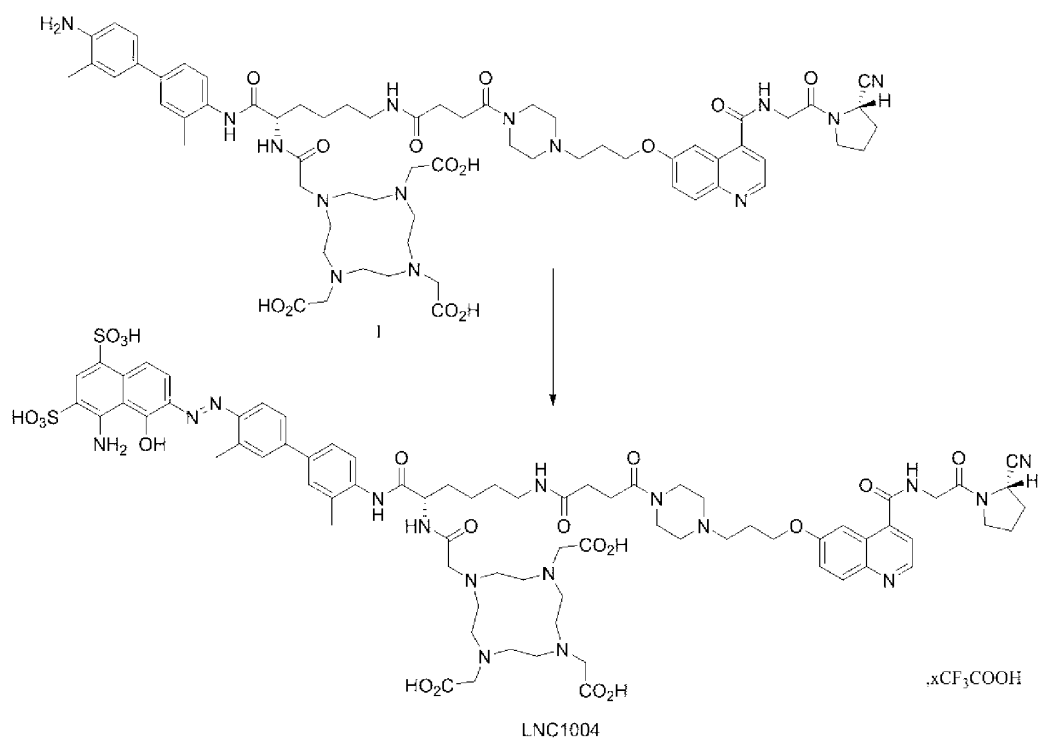


[0063] 实施例 2: 伊文思蓝修饰的FAPI (LNC1004) 的制备

[0064] 取实施例 1 制备的式 (I) 化合物 10.3g 溶于 135ml 水中, 搅拌下在 0~10°C 下依次加入 8.7ml 的 2mol/L 的盐酸溶液和 0.618g 的亚硝酸钠, 反应生成重氮盐溶液, 然后将碳酸氢钠 6.9g 溶于 135ml 水中, 再加入 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐 3.1g, 发生酸碱中和反应生成 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠水溶液, 在 0~10°C 搅拌下, 将所述重氮盐溶液滴入所述 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠水溶液中, 反应 1 小时后将反应液旋

干，经制备液相纯化得到伊文思蓝修饰的可被放射性标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂（LNC1004）7.01g，收率 53.91%，理论 $([M+2H]/2)^+=795.31$ ，实测 $([M+2H]/2)^+=795.30666$ 。其结构表征谱图见图 5。

[0065] 本实施例的反应路线如下：



[0066] 对比实施例 1：

[0067] 化合物 2 的合成

[0068] 在 50ml 烧瓶中分别投入叔丁基(4'-氨基-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯（化合物 1）(0.31g, 1.0mmol)和 4ml 的乙腈，冰浴，将 2M 的盐酸 1.5ml 滴加进反应瓶中，反应 15min，再将亚硝酸钠(0.068g, 1.0mmol)溶解在 2ml 水中，再次滴加进反应瓶中，反应半个小时，作为 A 液待用。另外准备一个 50ml 的反应烧瓶，加入 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐(0.33g, 1.0mmol)、碳酸钠(0.105g, 1.0mmol)以及 5ml 水组成 B 液，冰浴，将 A 液缓慢滴加入 B 液，冰浴搅拌反应 2h。经制备液相纯化，冷冻干燥得到纯的化合物 2，产率 47%。

[0069] 化合物 3 的合成

[0070] 在冰浴条件下，将化合物 2(0.52g,1.0mmol)溶解在三氟乙酸中，将体系升温到室温反应 2h，反应结束后减压蒸馏除去溶剂，得到粗产物。将粗产物经制备液相纯化，冷冻干燥得到纯的化合物 3，产率 73%。

[0071] 化合物 4 的合成

[0072] 在 100ml 烧瓶中分别投入化合物 3(0.54g, 1.0mmol)、Boc-Lys(Fmoc)-OH(0.47g,1.0mmol)、HATU(0.38g,1.0mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.26g,2.0mmol)以及 10ml 的 N,N-二甲基甲酰胺。反应混合物搅拌至反应结束，减压蒸馏除去溶剂，得到粗产物。将粗产物经制备液相纯化，冷冻干燥得到纯的化合物 4，产率 47%。

[0073] 化合物 5 的制备

[0074] 将化合物 4 使用哌啶 (20%[v/v]) 在室温下对 Fmoc 进行脱保护。将反应混合物搅拌 1 小时，然后在高真空下除去 DMF。残余物经制备液相纯化。分离产率为 67%。将琥珀酸酐 (500mg, 5mmol) 溶于 5ml 的 DMF 中，然后加入到脱去 Fmoc 保护的化合物 4 中间体 (0.5mmol, 375mg) 中，然后再加入 10mmol DIPEA。将混合物在室温下搅拌 12 小时，直到完全转化为化合物 5。然后，在高真空下除去 DMF。将残余物经制备液相纯化 (278 mg, 64%产率)。

[0075] 化合物 8 的制备

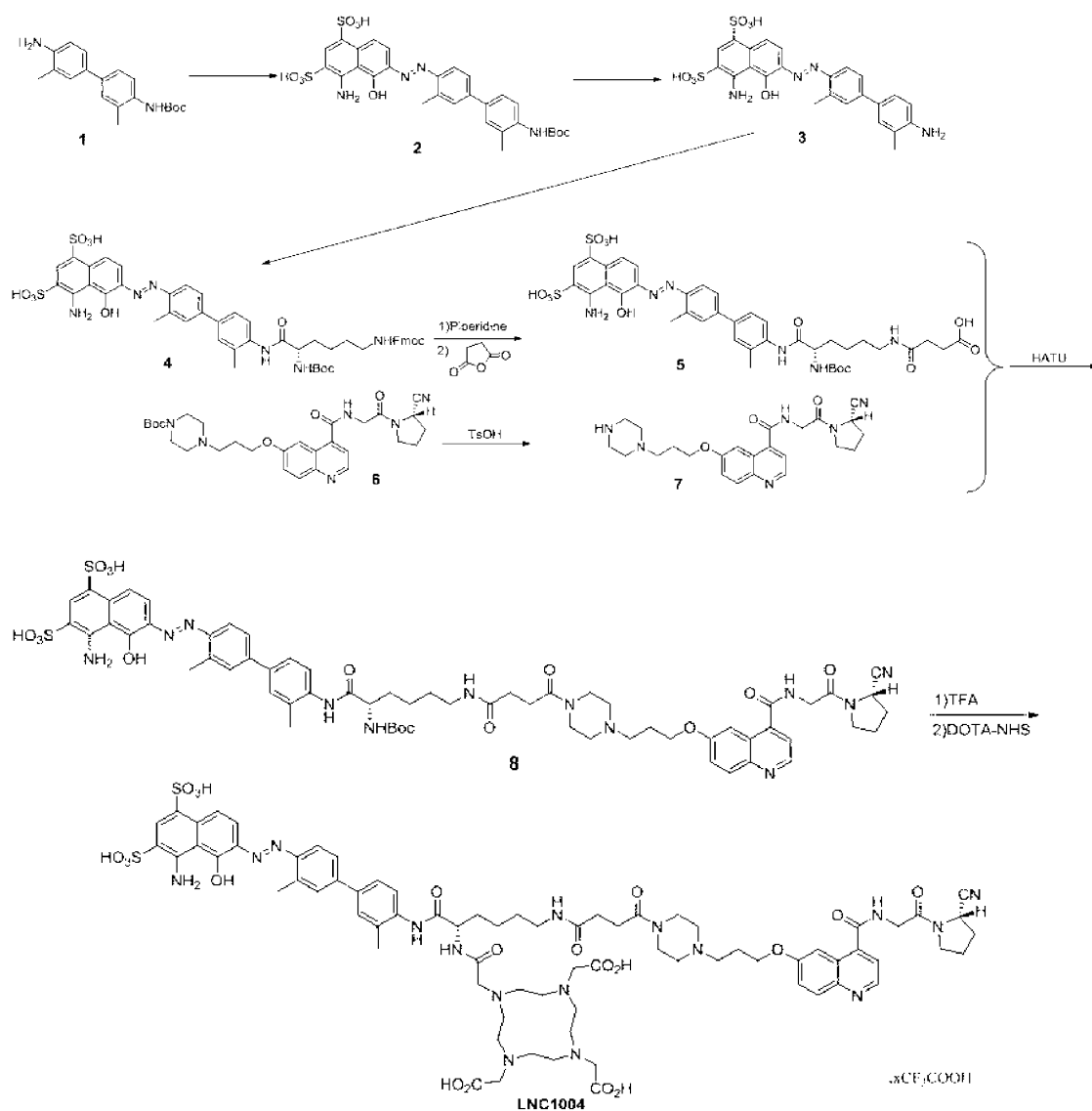
[0076] 将(S)-4-(3-((4-((2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (化合物 6) (110mg, 0.2mmol) 和 4-甲基苯磺酸一水合物 (380mg, 2mmol) 溶于 10ml 乙腈中。将反应物在 45°C 下振荡过夜，得到化合物 7。旋蒸除去乙腈并将残余物溶于 DMF 中。然后，加入化合物 5 (174 mg, 0.2 mmol)、N,N-二异丙基乙胺和 (129mg, 1 mmol) 和 HATU (76 mg, 0.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时，得到化合物 8。在高真空下除去 DMF，将残余物制备液相纯化 (210 mg, 81%产率)。

[0077] LNC1004 的制备

[0078] 室温下，用 10%TFA 在 DCM (v/v) 中除去化合物 8 (26 mg, 0.02 mmol) 的 BOC 基团 1 小时。然后，通过氩气流除去 TFA 和 DCM 后，将残余物与 1.2 当量 DOTA-NHS 酯

和 8 当量 DIPEA 在 DMF 中反应。在室温下搅拌 2-3 小时后，经制备液相纯化反应混合物，得到所需产物（23mg，73%产率）。

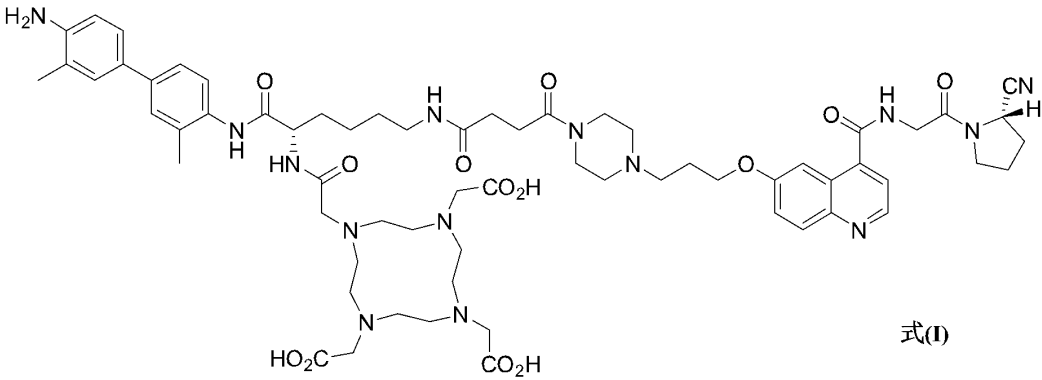
[0079] 其反应路线如下：



[0080] 将本发明实施例 1、2 与对比实施例 1 相比可知，对比实施例 1 经过 7 步反应合成 LNC1004，每步反应后处理均需制备液相纯化，其总收率为：4.09%。而本发明实施例 1 和 2 整体合成路线经过 6 步反应合成 LNC1004，其中仅后两步需要制备液相纯化，其总收率为 20.38%。可见本发明的合成方法能够显著提高 LNC1004 的收率。

权利要求书

1.用于伊文思蓝修饰的 FAPI 合成的中间体，其特征在于，结构如式（I）所示：



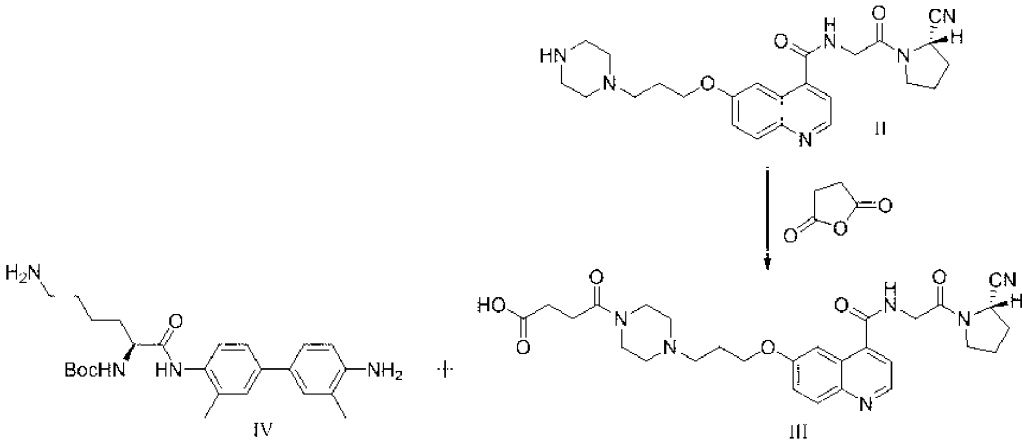
2. 制备权利要求 1 所述中间体的方法，其特征在于，包括如下步骤：

步骤 a: (S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-甲酰胺（化合物 II）与丁二酸酐发生反应得到化合物 III；

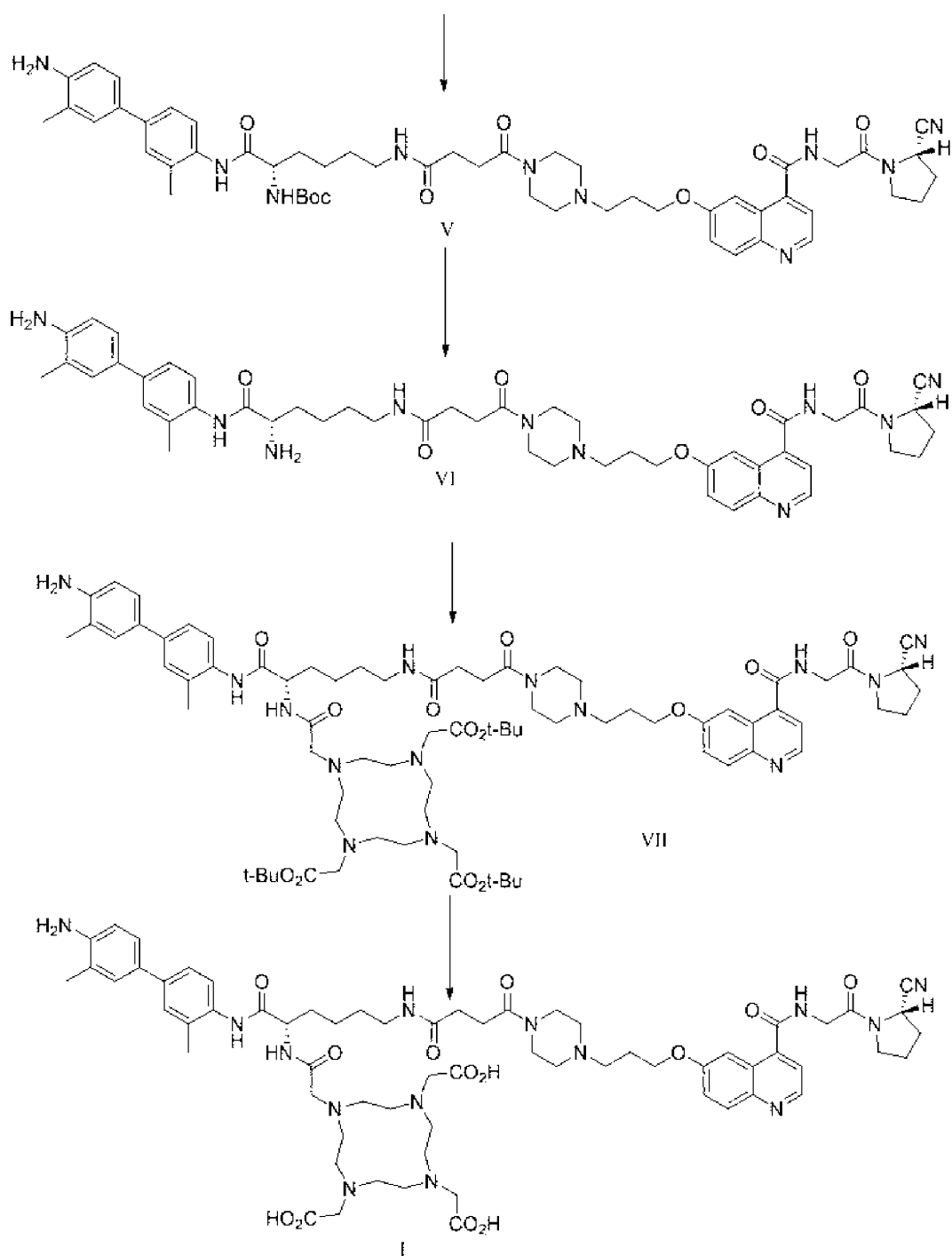
步骤 b: 化合物 III 与化合物 IV 叔丁基(S)-(6-氨基-1-((4'-氨基-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基甲酸酯经偶联反应及处理后得到化合物 V；

步骤 c: 所述化合物 V 经脱保护反应得到化合物 VI，然后经过取代反应及处理后得到化合物 VII；

步骤 d: 所述化合物 VII 经水解反应及处理后得到式 I 结构的所述中间体；
具体的反应式如下：



18



3. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于: 所述的步骤b具体为: 在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中, 加入步骤a得到的化合物III与叔丁基(S)-(6-氨基-1-((4'-氨基-3,3'-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)

氨基)-1-氧代己-2-基)氨基甲酸酯, 然后加入缩合剂和有机碱, 在 20~45°C 下搅拌反应 1~8 小时, 经处理后得到化合物V。

4. 如权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 所述缩合剂为HATU、HBTU、TBTU、TSTU、PyAOP、PyBOP中的任意一种。

5. 如权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 所述缩合剂为HATU。

6. 如权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 所述的有机碱为N,N-二异丙基乙胺、三乙胺中的任意一种。

7. 如权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 所述的有机碱为N,N-二异丙基乙胺。

8. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于: 所述的步骤c具体为: 在有机溶剂中, 加入步骤b得到的所述化合物V, 而后加入有机酸, 在 20~45°C 下搅拌反应 1~8 小时得到化合物VI, 然后加入过量的有机碱, 再加入 2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸三叔丁酯, 在 15~45°C 下搅拌反应 1~8 小时, 经处理后得到化合物VII。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 所述有机溶剂为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或它们两者的混合物中的任意一种。

10. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

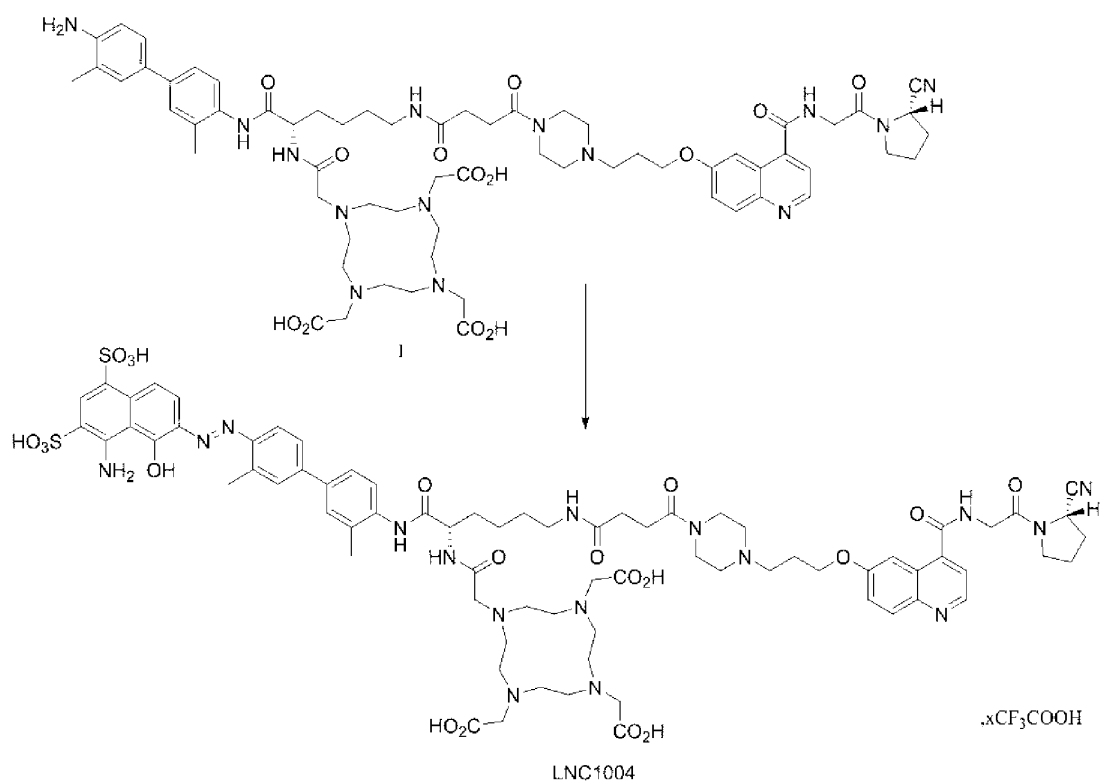
11. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 所述的有机酸为三氟乙酸、对甲苯磺酸中的任意一种。

12. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 所述的有机酸为三氟乙酸。

13. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 所述有机碱为N,N-二异丙基乙胺、三乙胺中的任意一种。

14. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 所述有机碱为N,N-二异丙基乙胺。

15. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于：所述的步骤d具体为：在有机溶剂中，加入步骤c得到的所述化合物VII，而后加入有机酸，在 20~45°C下搅拌反应 1~8 小时，经处理后得到式I结构的中间体。
16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于：所述有机酸为三氟乙酸、对甲苯磺酸中的任意一种。
17. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于：所述有机酸为三氟乙酸。
18. 权利要求 1 所述中间体在合成伊文思蓝修饰的FAPI中的应用，其特征在于，包括如下步骤：将结构如式I的所述中间体溶于水，于搅拌条件下在-5~25°C下依次加入盐酸溶液、亚硝酸钠，反应生成重氮盐溶液，然后将 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠混合发生酸碱中和反应生成 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠水溶液，在-5~25°C搅拌下，将所述重氮盐溶液滴入所述 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐和碳酸氢钠水溶液中，反应 1~8 小时，经后处理得伊文思蓝修饰的FAPI；具体的反应式如下：



19. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述盐酸溶液的摩尔浓度为 0.5mol/L~6mol/L。
20. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述盐酸溶液的摩尔浓度为 1~3 mol/L。
21. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述盐酸溶液加入后盐酸与所述中间体的摩尔比为 1.0~3.0。
22. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述盐酸溶液加入后盐酸与所述中间体的摩尔比为 1.5~2.0。
23. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述亚硝酸钠与所述中间体的摩尔比为 1.0~3.0。
24. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述亚硝酸钠与所述中间体的摩尔比为 1.0~1.5。
25. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐与所述中间体的摩尔比为 1.0~3.0。
26. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述 1-氨基-8-萘酚-2,4-二磺酸单钠盐与所述中间体的摩尔比为 1.0~1.5。
27. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述碳酸氢钠与所述中间体的摩尔比为 5.0~10.0。
28. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述碳酸氢钠与所述中间体的摩尔比为 8.0~10.0。